# 目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 ..... 4
2.7.1.1　背景及び概観 ..... 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概観 ..... 4
2.7.1.1.2　生体試料中濃度測定法 ..... 7
2.7.1.1.2.1　血清中 ADC 濃度の測定法 ..... 7
2.7.1.1.2.2　血漿中 MMAE 濃度の測定法 ..... 7
2.7.1.1.2.3　血清中総抗体濃度の測定法 ..... 7
2.7.1.1.2.4　血清中抗薬物抗体の測定法 ..... 10
2.7.1.1.2.5　血清中中和抗体の測定法 ..... 12
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 ..... 13
2.7.1.2.1　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料） ..... 13
2.7.1.2.2　海外第 1 相試験［EV-101］ ..... 14
2.7.1.2.3　国内第 1 相試験［EV-102］ ..... 14
2.7.1.2.4　国際共同第 2 相試験［EV-201］ ..... 15
2.7.1.2.5　国際共同第 3 相試験［EV-301］ ..... 15
2.7.1.3　臨床試験結果の比較及び分析 ..... 15
2.7.1.3.1　製剤及び製造工程変更の影響 ..... 15
2.7.1.3.1.1　製剤変更の影響 ..... 15
2.7.1.3.1.2　製造工程変更の影響 ..... 15
2.7.1.3.1.2.1　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における HYB 細胞由来治験薬と CHO 細胞由来治験薬の薬物動態パラメータ比較 ..... 16
2.7.1.3.1.2.2　国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B） ..... 17
2.7.1.3.2　食事の影響 ..... 18
2.7.1.3.3　In Vitro 溶出試験 ..... 18
2.7.1.3.4　分析法の比較 ..... 18
2.7.1.3.4.1　測定施設間の薬物濃度測定結果の比較と ISR の結果 ..... 18

# 表

表 2.7.1- 1　臨床試験に使用された細胞株，処方と製造工程の概要.....6
表 2.7.1- 2　商用製剤の処方.....7
表 2.7.1- 3　血清中 ADC 濃度測定法一覧.....8
表 2.7.1- 4　血漿中 MMAE 濃度測定法一覧.....9
表 2.7.1- 5　血清中 TAb 濃度の測定法一覧.....10
表 2.7.1- 6　血清中 ATA 測定法一覧.....11
表 2.7.1- 7　血清中 nAb 濃度測定法一覧.....12
表 2.7.1- 8　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態パラメータ比較（ブリッジングサブグループ）.....16
表 2.7.1- 9　国際共同第 2 相試験［EV-201］におけるエンホルツマブ　ベドチン曝露の幾何平均推定値及び幾何平均比（工程 A 及び工程 B）.....17
表 2.7.1- 10 [redacted] 社及び [redacted] 社間の薬物動態パラメータ幾何平均比.....19
表 2.7.1- 11 臨床試験における ISR の結果.....20

# 図

図 2.7.1- 1　測定施設間の血清中 ADC 濃度結果比較（線形及び片対数プロット）.....19

## 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 |
| AGS-22C3E | enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン<br>チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体（溶液製剤） |
| AGS-22M6 | ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| AGS-22M6E | ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体 |
| ASG-22CE | enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン<br>チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体（凍結乾燥製剤） |
| ATA | antitherapeutic antibody：抗薬物抗体 |
| AUC | area under the (concentration –time) curve：濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-7)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 7 postinfusion)：投与後 7 日までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-14)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 14 postinfusion)：投与後 14 日までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-28)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 28 postinfusion)：投与後 28 日までの濃度時間曲線下面積 |
| CHO | Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣（細胞） |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| $C_{max}$ | maximum concentration：最高濃度 |
| ECLIA | electrochemiluminescence immunoassay：電気化学発光免疫測定法 |
| ELISA | enzyme-linked immunosorbent assay：酵素免疫測定 |
| GMR | geometric mean ratio：幾何平均比 |
| [redacted] | [redacted] |
| HYB | murine hybridoma：マウスハイブリドーマ |
| ISR | incurred sample re-analysis |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー |
| MMAE | monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E |
| nAb | neutralizing antibody：中和抗体 |
| SLE | supported liquid extraction：保持液抽出 |
| SPE | solid-phase extraction：固相抽出 |
| TAb | total antibody：総抗体 |
| [redacted] | [redacted] |
| UC | urothelial carcinoma: 尿路上皮癌 |

# 2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

## 2.7.1.1　背景及び概観

### 2.7.1.1.1　製剤開発の概観

エンホルツマブ　ベドチンは，完全ヒト型 $IgG1_K$ モノクローナル抗体が，プロテアーゼにより切断されるリンカーを介して，微小管阻害薬であるモノメチルアウリスタチン E（MMAE）と結合した抗体薬物複合体（ADC）である。エンホルツマブ　ベドチンは，がん細胞表面に発現している Nectin-4 に結合することで細胞内移行後，リンカーが切断され MMAE が細胞内で遊離する。この遊離型 MMAE がチューブリン重合を阻害し有糸分裂停止をもたらすことで，エンホルツマブ　ベドチンの細胞傷害活性が発揮されると考えられている。

エンホルツマブ　ベドチンはリンカー及び MMAE からなる合成中間体を抗体のシステイン残基と結合させることで生成する。得られる ADC は抗体あたり平均して 3.8 個の MMAE 分子と結合している。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。商用製剤は治験薬製剤と同様の製剤処方である。商用製剤としては，幅広い投与量への対応と廃棄される製剤残液量の低減を目的として，20 mg 製剤も開発された。本 20 mg 製剤も添加剤種類，濃度及び容器施栓系は 30 mg 製剤と同一である。

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 つの製造工程が構築された。これらの工程は，主に抗体中間体の由来と製造スケールが異なっている。

最初の原薬製造工程（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，本工程で製造された ADC は 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スケールが大きく，また，この工程 A 以降に製造された ADC をエンホルツマブ　ベドチンとしている。AGS-22M6E とエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態パラメータにおける比較は 2.7.1.3.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における HYB 細胞由来治験薬と CHO 細胞由来治験薬の薬物動態パラメータ比較に示す。また，ハイブリドーマ工程と工程 A の同等性については品質評価及び臨床試験によって確認されている。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。この工程を工程 B とし，国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］に用いた。

エンホルツマブ　ベドチン製剤については工程 A と工程 B の 2 つの製造工程がこれまで構築されている。最初の製剤製造工程（工程 A）は HYB 細胞株及び CHO 細胞株どちらに対しても適用

されており，本工程で製造された製剤は薬物動態試験［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］の臨床試験に使用された。その後工程 A は商用サイト及び商用スケール向けに改良され，工程 B が構築された。工程 B は工程 A と比べて製造スケールが大きく，この製造スケールに対応するため同じ製造サイト内で使用する製造ラインを変更した。工程 B で製造された製剤は国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］の臨床試験に使用された。30 mg 製剤の処方成分や容器施栓系及び充てん量は工程 A と工程 B で同一である。工程 A と工程 B の品質の同等性は既に示されており，工程 B で製造された製剤を臨床試験に用いることは FDA から承認されている。商用で追加される 20 mg 製剤についても，30 mg 製剤との品質の同等性は示されている。

国際共同第 2 相試験［EV-201］においては工程 A と工程 B で製造された製剤の両方が使用されている。これら異なる製造工程由来のエンホルツマブ　ベドチン製剤の薬物動態パラメータについても評価した結果，同程度の曝露が確認された。結果は，2.7.1.3.1.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B）に示した。

臨床試験に使用された製剤処方及び商用製剤の処方の概要については，表 2.7.1- 1，表 2.7.1-2，3.2.S.2.6.1 MANUFACTURING PROCESS HISTORY，3.2.P.2.2 DRUG PRODUCT Table 2 Formulation Used in All Clinical Studies (30 mg/vial)，3.2.P.2.3 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT Table 2 Drug Product Batches Supplied to Clinical Studies，3.2.P.1 DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT Table 1 Quantitative and Qualitative Composition of Enfortumab Vedotin Drug Product に示した。

## 表 2.7.1- 1　臨床試験に使用された細胞株，処方と製造工程の概要

| **Clinical Study** | | **AGS-22M6E-11-1** | | **EV-101** | **EV-102** | **EV-201** | | **EV-301** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Drug Product<br>Lot No. | | 0K001A<br>0L002A<br>2H003A | 2H001A | 2H001A<br>5H002A<br>6J003A<br>7C004A | 5H002A<br>7C004A | 6J003A<br>7C004A | 7I001A<br>8J003A-1<br>9E005A | 7I001<br>7I001A<br>8J003A-1 |
| Process | Drug Substance | Hybridoma Process | Process A (CHO) | | | | Process B (CHO) | |
| | Drug Product | Process A | | | | | Process B | |
| Formulation† | AGS-22M6E | 30.0 mg | - | | | | | |
| | Enfortumab vedotin‡ | - | 30.0 mg | | | | | |
| | Histidine | 4.20 mg | | | | | | |
| | Histidine hydrochloride monohydrate | 6.93 mg | | | | | | |
| | Trehalose dihydrate | 165 mg | | | | | | |
| | Polysorbate 20 | 0.60 mg | | | | | | |

ADC: antibody-drug conjugate; CHO: Chinese hamster ovary

† Extractable amount/30.0 mg vial

‡ The ADC derived from a murine hybridoma-cell line was used in the first human study (AGS-22M6E-11-1) and referred to as AGS-22M6E.

Source: [Module 3.2.S.2.6, Section 1]; [Module 3.2.P.2.2, Section 2.2.1]; [Module 3.2.P.2.3, Section 1]

表 2.7.1- 2　商用製剤の処方

| Component | Extractable Amount per Vial | |
|---|---|---|
| | 20 mg/vial | 30 mg/vial |
| Enfortumab vedotin | 20.0 mg | 30.0 mg |
| Histidine | 2.80 mg | 4.20 mg |
| Histidine hydrochloride monohydrate | 4.62 mg | 6.93 mg |
| Trehalose dihydrate | 110 mg | 165 mg |
| Polysorbate 20 | 0.40 mg | 0.60 mg |

Source: [Module 3.2.P.1, Table 1]

## 2.7.1.1.2　生体試料中濃度測定法

### 2.7.1.1.2.1　血清中 ADC 濃度の測定法

血清中 ADC 濃度測定法の一覧を表 2.7.1- 3 に示す。血清中の AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチン濃度は，バリデートされたサンドイッチ酵素免疫測定（ELISA）法により測定した。これらの測定法では，プレート上に固定化した[redacted]抗体 SG15.22 で ADC を捕捉し，[redacted]化[redacted]抗体 M22-id6-1a21.1 及び[redacted]標識[redacted]を用いて検出した。発色剤には，[redacted]を用いた。これらの測定法は，臨床試験における血清中の AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチン濃度を測定するための十分な選択性並びに日内及び日間精度・真度を有していた。

### 2.7.1.1.2.2　血漿中 MMAE 濃度の測定法

血漿中 MMAE 濃度測定法一覧を表 2.7.1- 4 に示す。血漿中 MMAE 濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー（LC-MS/MS）法で測定した。内標準物質には[redacted]を用い，定量下限は 10 pg/mL であった。これらの測定法は，臨床試験における血漿中 MMAE 濃度を測定するための十分な選択性並びに日内及び日間精度・真度を有していた。

### 2.7.1.1.2.3　血清中総抗体濃度の測定法

血清中総抗体（TAb）濃度測定法一覧を表 2.7.1- 5 に示す。AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの血清中 TAb 濃度はバリデートされたサンドイッチ ELISA 法により測定した。これらの測定法では，プレート上に固定化した[redacted]抗体 M22-id6-1a21.1 で TAb を捕捉し，[redacted]化[redacted]抗体 M22-id6-1a34.1 及び[redacted]標識[redacted]を用いて検出した。発色剤には[redacted]を用いた。これらの測定法は，臨床試験における血清中 AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンの TAb 濃度を測定するための十分な選択性並びに日内及び日間精度・真度を有していた。

表 2.7.1- 3　血清中 ADC 濃度測定法一覧

| **Study No.** | **AR3905** | **AR4854** | **7465-ME-0002§** |
|---|---|---|---|
| Matrix | Serum | Serum | Serum |
| Analyte | AGS-22M6E | Enfortumab vedotin | Enfortumab vedotin |
| Analytical instrument and detection method | ELISA | ELISA | ELISA |
| Minimum required dilution | 1:40 | 1:40 | 1:40 |
| Validation results | | | |
| Lower limit of quantitation [ng/mL] | 40.0 | 80.0 | 21.4 |
| Amount of matrix used [µL] | 5 | 5 | 15.0 |
| Concentration range [ng/mL] | 40.0 – 1280.0 | 80.0 – 640.0¶ | 21.4 – 856 |
| Within-run accuracy [%RE] | 0.0 – 21.7 | −10.0 – 23.3 | −11.4 – 9.07 |
| Between-run accuracy [%RE] | 6.9 – 15.0 | 1.7 – 9.4 | −5.38 – 3.69 |
| Within-run precision [%CV] | 0.0 – 10.0 | 0.0 – 20.0 | 0.696 – 13.0 |
| Between-run precision [%CV] | 5.0 – 6.6 | 7.7 – 13.3 | 4.26 – 7.70 |
| Dilution Integrity<br>Accuracy<br>Precision [%CV] | 7692-fold<br>84.6% – 92.5%†<br>NA | 16667-fold<br>94.0% – 104.0%†<br>NA | 1667-fold<br>−2.49%RE – 0.156%RE‡<br>0.847 – 2.81 |
| Short-term stability | 24 hours at room temperature | 24 hours at room temperature | 25 hours at room temperature |
| Long-term stability | NA | 684 days at −70ºC ± 10ºC | 1097 days at −25ºC and −80ºC |
| Freeze-thaw stability | 5 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 7 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 6 freeze-thaw cycles at −80ºC ± 10ºC |
| Hook effect | NA | NA | No effect up to 106995 ng/mL |
| Test facility | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Clinical study in which the method was used | [Study AGS-22M6E-11-1] | [Study AGS-22M6E-11-1], [Study EV-101], [Study EV-102] | [Study EV-101], [Study EV-102], [Study EV-201], [Study EV-301] |

ADC: antibody-drug conjugate; [redacted]; CV: coefficient of variation; ELISA: enzyme-li assay; [redacted]; ISR: incurred sample re-analysis; NA: not available; [redacted]; RE: relative error.

† Accuracy = (Mean observed concentration/expected concentration) × 100

‡ Accuracy = [(Mean calculated concentration/theoretical concentration) − 1] × 100

§ Due to ISR failure with [redacted] method AR4854, [redacted] was remeasured using [redacted] method 7465-ME-0002.　For EV-101, patients w [redacted] under method AR4854, with the exception of the renal impairment cohort, which were tested at [redacted] under method 7465-ME-0002.

¶ For sample testing, correction factor of 0.93 was applied; 74.4 ng/mL – 595.2 ng/mL

Source: [Method Validation Report Number: AR3905]; [AR4854 Method Validation Report]; [AR4854 Method Validation Report Addendum No.2 and No.3]; [7465-ME-0002 RHQA4 Bioanalytical Validation Report Addendum No.1]; [7465-ME-0002 RHQA6 Bioanalytical Validation Report Addendum No.4]

表 2.7.1- 4　血漿中 MMAE 濃度測定法一覧

| **Study No.** | **8245676** | **7465-ME-0001** |
|---|---|---|
| Matrix | Sodium citrate plasma | Sodium citrate plasma |
| Analyte | MMAE | MMAE |
| Analytical instrument and detection method | LC-MS/MS | LC-MS/MS |
| Sample preparation technique | SPE | SLE |
| Validation results | | |
| Lower limit of quantitation [pg/mL] | 10.0 | 10.0 |
| Amount of matrix used [mL] | 0.150 | 0.025 |
| Concentration range [pg/mL] | 10.0 – 2500 | 10.0 – 2000 |
| Within-run accuracy [%RE] | −0.5 – 11.0 | −2.3 – 3.5 |
| Between-run accuracy [%RE] | 1.0 – 5.0 | −0.1 – 2.0 |
| Within-run precision [%CV] | 1.3 – 8.1 | 1.0 – 7.2 |
| Between-run precision [%CV] | 2.5 – 7.9 | 2.6 – 6.1 |
| Dilution Integrity<br>Accuracy [%RE]<br>Precision [%CV] | 10-fold<br>4.5<br>5.1 | 2.5- and 4-fold<br>−1.9 – 0.9<br>2.6 – 4.9 |
| Short-term stability | 6 hours at room temperature in the absence of enfortumab vedotin<br>6 hours on wet ice in the presence of enfortumab vedotin | 24 hours on ice and 4 hours at room temperature in the presence of enfortumab vedotin |
| Long-term stability | 1245 days at −10ºC to −30ºC and −60ºC to −80ºC in the absence of enfortumab vedotin | 31 days at −25°C (in the presence of enfortumab vedotin at expected $C_{max}$)<br>815 days at −80°C (in the presence of enfortumab vedotin at expected $C_{max}$) |
| Freeze-thaw stability | 5 freeze-thaw cycles at −10ºC to −30ºC and −60ºC to −80ºC in the presence or absence of enfortumab vedotin | 5 freeze-thaw cycles at −20ºC and −70ºC in the presence or absence of enfortumab vedotin<br>8 cycles at −80°C |
| Whole blood stability | 2 hours at room temperature and on ice in the absence of enfortumab vedotin | 2 hours each at room temperature and on ice in the presence or absence of enfortumab vedotin and centrifuged at room temperature or 2°C to 8°C |
| Test facility | [redacted] | [redacted] |
| Clinical study in which the method was used | [Study AGS-22M6E-11-1],<br>[Study EV-101],<br>[Study EV-102] | [Study EV-201],<br>[Study EV-301] |

[redacted]; CV: coefficient of variation; LC chromatography-tandem mass spectrometry; MMAE: monomethyl auristatin E; [redacted]; RE: relative error; SLE: supported liquid extraction; SPE: solid-phase extraction.

Source: [8245676 Method validation report], [8245676 Method validation report addendum No.1]; [7465-ME-0001 Method validation report RITF2]; [Method validation report RHPZ2]; [Bioanalytical Validation Report Addendum No. 4 RHPZ3]; [Method validation report RHPZ4]

表 2.7.1- 5　血清中 TAb 濃度の測定法一覧

| **Study No.** | **AR3906** | **AR4855** | **7465-ME-0003 ¶** |
|---|---|---|---|
| Matrix | Serum | Serum | Serum |
| Analyte | AGS-22M6E TAb | Enfortumab vedotin TAb | Enfortumab vedotin TAb |
| Analytical instrument and detection method | ELISA | ELISA | ELISA |
| Minimum required dilution | 1:40 | 1:40 | 1:40 |
| Validation results | | | |
| Lower limit of quantitation [ng/mL] | 40.0 | 80.0 | 23.2 |
| Amount of matrix used [µL] | 5 | 5 | 15.0 |
| Concentration range [ng/mL] | 40.0 – 1280.0 | 80.0 – 640.0 | 23.2 – 927 |
| Within-run accuracy [%RE] | −8.3 – 26.7§ | −8.1 – 31.7§ | −11.7 – 32.0§ |
| Between-run accuracy [%RE] | 7.5 – 10.0 | 5.7 – 14.0 | −5.88 – 9.28 |
| Within-run precision [%CV] | 0.0 – 24.7 | 0.0 – 12.4 | 0.861 – 14.4 |
| Between-run precision [%CV] | 6.8 – 10.7 | 6.9 – 9.4 | 4.53 – 13.8 |
| Dilution Integrity<br>Accuracy<br>Precision [%CV] | 16667-fold<br>84.6% – 100.0%†<br>NA | 16667-fold<br>96.0% – 106.5%†<br>NA | 1667-fold<br>−8.00%RE – −2.80%RE‡<br>2.55 – 5.66 |
| Short-term stability | 24 hours at room temperature | 24 hours at room temperature | 26 hours at room temperature |
| Long-term stability | 400 days at –20°C and –70°C | 714 days at −70ºC ± 10ºC | 1096 days at –25°C and –80°C |
| Freeze-thaw stability | 5 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 7 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 5 freeze-thaw cycles at −80ºC ± 10ºC |
| Test facility | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Clinical study in which the method was used | [Study AGS-22M6E-11-1] | [Study AGS-22M6E-11-1],<br>[Study EV-101],<br>[Study EV-102] | [Study EV-101],<br>[Study EV-201],<br>[Study EV-301] |

[redacted]; CV: coefficien[redacted] enzyme-linked immunosorbent assay; [redacted]; NA: not available; [redacted]; RE: relative error; TAb: total antibody.

† Accuracy = (Mean observed concentration/expected concentration) × 100

‡ Accuracy = [(Mean calculated concentration/theoretical concentration) − 1] × 100

§ In the QC samples used for the evaluation, 3 out of 40 (AR3906), 1 out of 40 (AR4855) and 1 out of 30 samples (7465-ME-0003) did not meet the acceptance criteria for accuracy

¶ For EV-101, patien[redacted]re tested at [redacted] under method AR4855, with the exception of the renal impairment cohort, which were tested at [redacted] under method 7465-ME-0003.

Source: [AR3906 Method validation report], [AR3906 Errata sheet], [AR4855 Method validation report], [AR4855 Method validation report Addendum No.2 and No. 3], [7465-ME-0003 RHQB4 Method Validation Report Addendum No.1], [7465-ME-0003 RHQB6 Method Validation report Addendum No. 4]

### 2.7.1.1.2.4 血清中抗薬物抗体の測定法

血清中抗薬物抗体（ATA）測定法の一覧を表 2.7.1- 6 に示す。血清中 ATA は，ブリッジング ELISA 法あるいはブリッジング電気化学発光免疫測定（ECLIA）法により測定した。ブリッジン

グ ELISA 法では，プレート上に固定化した AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンで ATA を捕捉し，それぞれ[redacted]化 AGS-22M6E 又は[redacted]化エンホルツマブ　ベドチン並びに[redacted]標識[redacted]を用いて検出した。発色剤には[redacted]を用いた。ブリッジング ECLIA 法では，[redacted]化エンホルツマブ　ベドチン，[redacted]化エンホルツマブ　ベドチン及び ATA の免疫複合体をプレートに固定化した[redacted]で捕捉し，電気化学発光によって検出した。これらの測定法は，臨床試験における抗 AGS-22M6E 抗体あるいは抗エンホルツマブ　ベドチン抗体を測定するための十分な選択性並びに日内及び日間精度・真度を有していた。

**表 2.7.1- 6　血清中 ATA 測定法一覧**

| **Study No.** | **AR3907** | **AR4856** | **7465-ME-0004** |
|---|---|---|---|
| Matrix | Serum | Serum | Serum |
| Analyte | Anti-AGS-22M6E antibodies | Anti-enfortumab vedotin antibodies | Anti-enfortumab vedotin antibodies |
| Analytical instrument and detection method | ELISA | ELISA | ECLIA |
| Minimum required dilution | 1:2 | 1:2 | 1:10 |
| Validation results | | | |
| Amount of matrix used [µL] | 110 | 75 | 20.0 |
| Sensitivity (ng/mL) | 0.5 | 0.48 | 5.97 (screening assay)<br>13.5 (confirmatory assay) |
| Within-run screening precision [%CV] | 0.1 – 17.1 | 0.1 – 20.0 | 1.80 – 5.49 |
| Between-run screening precision [%CV] | 12.8 – 15.3 | 8.0 – 16.6 | 11.8 – 30.4 |
| Within-run confirmation precision [%CV] | NA | NA | 2.53 – 5.11 |
| Between-run confirmation precision [%CV] | NA | NA | 7.26 – 33.2 |
| Selectivity [% difference] | NA | NA | −14.4 – 17.5 |
| Drug tolerance limit | 10 ng/mL for 2.5 ng/mL, 100 ng/mL for 7.5 ng/mL and 30 ng/mL of M22-id6-1b40p | 10 ng/mL for 0.3 ng/mL, 100 ng/mL for 2.7 ng/mL, 1000 ng/mL for 222.2 ng/mL of M22-id6-1b40p | 50 µg/mL for 20 ng/mL, 100 µg/mL for 100 ng/mL, 300 µg/mL for 2000 ng/mL of M22-id6-1a21.1 |
| Stability in matrix | 24 hours at room temperature<br>5 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 24 hours at room temperature<br>7 freeze-thaw cycles at −70ºC ± 10ºC | 25 hours at room temperature<br>6 freeze-thaw cycles at −80ºC ± 10ºC |
| Test facility | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Clinical study in which the method was used | [Study AGS-22M6E-11-1] | [Study AGS-22M6E-11-1], [Study EV-101], [Study EV-102] | [Study EV-201]<br>[Study EV-301] |

[redacted]; ATA: antitherapeutic antibody; CV: c[redacted]trochemiluminescenc[redacted]; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; [redacted]id6-1a21.1: an[redacted] monoclonal antibody used for the positiv[redacted]id6-1b40p: an[redacted] monoclonal antibody used for the positive control; NA: not available; [redacted].

Source: [AR3907 Method validation report], [AR4856 Method validation report], [7465-ME-0004 RHQC2 Method validation report] and [7465-ME-0004 RHQC4 Method validation report Addendum No.1]

### 2.7.1.1.2.5 血清中中和抗体の測定法

血清中抗エンホルツマブ　ベドチン中和抗体（nAb）測定法の一覧を表 2.7.1- 7 に示す。本法は血清中抗エンホルツマブ　ベドチン nAb を測定するために開発したが，エンホルツマブ　ベドチンを投与した被験者における ATA の発現頻度が非常に低かったため，国際共同第 3 相試験［EV-301］で nAb を測定した検体数は少なかった。

血清中抗エンホルツマブ ベドチン nAb は，バリデートされた競合 ELISA 法にて測定した。nAb と[redacted]化エンホルツマブ ベドチンの免疫複合体を，[redacted]でコーティングしたビーズに捕捉した後，nAb のみを溶出し，ELISA プレートに固定化したエンホルツマブ ベドチンに結合させた。その後，Nectin-4 への結合能を残したエンホルツマブ ベドチンを[redacted]標識[redacted]及び[redacted]標識[redacted]抗体で検出した。発光剤には購入可能な[redacted]の基質を用いた。本法は，臨床試験における抗エンホルツマブ ベドチン nAb を測定するための十分な日内及び日間精度・真度を有することが確認されている。測定感度は，陽性対照抗体 M22-id6-1a21.1 に対して 103.2 ng/mL であり，drug tolerance limit は陽性対照抗体 200（若しくは 250），500 及び 2000 ng/mL に対してそれぞれ<2.5，≤10.0 及び≤50.0 µg/mL であった。

表 2.7.1- 7　血清中 nAb 濃度測定法一覧

| **Study No.** | **7465-ME-0005** |
|---|---|
| Matrix | Serum |
| Analyte | Anti-enfortumab vedotin neutralizing antibodies |
| Analytical instrument and detection method | ELISA |
| Minimum required dilution | None |
| Validation results | |
| Amount of matrix used [µL] | 200 |
| Sensitivity (ng/mL) | 103.2 |
| Within-run precision [%CV] | 7.1 – 14.0 |
| Between-run precision [%CV] | 10.6 – 45.7 |
| Selectivity [%difference] | −22.8 – 21.8 (2000.0 ng/mL, 16 out of 20)<br>−23.0 – 20.9 (200.0 ng/mL, 16 out of 20) |
| Drug tolerance limit | 2.5 µg/mL for 200.0 or 250.0 ng/mL, 10.0 µg/mL for 500.0 ng/mL, 50.0 µg/mL for 2000.0 ng/mL of M22-id6-1a21.1 |
| Test facility | [redacted] |
| Clinical study in which the method was used | [Study EV-301] |

CV: coefficient of variation; ELISA: enzyme-linked immunosorben[redacted]1.1: an[redacted] monoclonal antibody used for the positive control; nAb: neutralizing antibody; [redacted].

Source: [7465-ME-0005 RJYP2 Method validation report]

### 2.7.1.2　個々の試験結果の要約

AGS-22M6E-11-1 試験は第 1 相用量漸増試験であり，HYB 細胞で作成した抗体中間体を用いて製造した AGS-22M6E と CHO 細胞で作成した抗体中間体を用いて製造したエンホルツマブ　ベドチン（工程 A）のブリッジングを実施した。試験の方法及び結果は 2.7.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］に示す。

工程 A により製造されたエンホルツマブ　ベドチンは海外第 1 相試験［EV-101］及び国内第 1 相試験［EV-102］でも使用された。これらの試験の薬物動態結果は 2.7.2 に示す。

国際共同第 2 相試験［EV-201］は第 2 相単群非盲検多施設共同試験であり，プログラム細胞死タンパク質 1 又はプログラム細胞死リガンド 1 阻害薬の投与歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）患者を対象としてエンホルツマブ　ベドチンの有効性及び安全性を検討した。2 つの異なる工程（工程 A 及び工程 B）で製造された治験薬が使用されており，製造工程比較の詳細は 2.7.1.3.1.2 製造工程変更の影響に示す。

国際共同第 3 相試験［EV-301］は治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした第 3 相試験である。

全ての薬物動態データは本項以外に 2.7.2 に示す。

#### 2.7.1.2.1　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料）

**目的**

主要目的は Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者を対象に AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの安全性及び薬物動態を検討することであった。副次目的は AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの免疫原性及び有効性を検討することとした。

**方法**

本試験は，Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者に AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンを単独投与した時の安全性及び薬物動態を検討する非盲検用量漸増多施設共同試験である。3 週間ごとに 1 回，30 分かけて AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンを被験者に点滴静脈内投与した。3+3 用量漸増デザインを用いて，AGS-22M6E 投与群（0.3，0.6，1.2，1.8 及び 2.4 mg/kg）ではそれぞれ 3 例から 6 例が順番に組み入れられた。本試験のブリッジングパートでは，3 週間に 1 回エンホルツマブ　ベドチン 0.6 mg/kg を 3 例及び 1.2 mg/kg を 6 例に投与した。本試験では安全性，ATA 及び薬物動態を評価した。

**結果**

AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチン投与後の薬物動態の解析及び比較を行った。0.3 mg/kg から 2.4 mg/kg の 5 用量で，計 25 例の被験者に AGS-22M6E を投与した。9 例の被験者にエンホルツマブ　ベドチン（0.6 mg/kg を 3 例及び 1.2 mg/kg を 6 例）を投与した。

AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び TAb の曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$）は類似していた。投与量増加に伴い，ADC，MMAE 及び TAb の $C_{max}$ 及び AUC の増加が認められた。AGS-22M6E 投与後の MMAE はエンホルツマブ　ベドチン投与後の曝露量と比較して，やや高い傾向が認められたもののばらつきも大きく，重複も認められた。

薬物動態データは 2.7.1.3.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における HYB 細胞由来治験薬と CHO 細胞由来治験薬の薬物動態パラメータ比較に示す。

**結論**

HYB 細胞から製造された AGS-22M6E と CHO 細胞から製造されたエンホルツマブ　ベドチン投与後の各 ADC，TAb 及び MMAE の曝露量は類似していた。大半の被験者はベースライン時及び投与後において，ATA 陰性であった。エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは，1.2 mg/kg 以下の用量で良好であった。

### 2.7.1.2.2　海外第 1 相試験［EV-101］

本試験は，Nectin-4 を発現する転移性 UC 及びその他の悪性固形癌患者を対象として，エンホルツマブ　ベドチン単剤の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増第 1 相試験である。薬物動態に関する試験方法及び結果の詳細は 2.7.2.2.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］に記述する。

本試験において，ADC 及び TAb の薬物濃度測定は当初[redacted]社にて実施した（表 2.7.1- 3 及び表 2.7.1- 5）。腎機能障害コホートの ADC 及び TAb の薬物濃度測定は[redacted]社にて実施した（2.7.2.2.4.1.1 海外第 1 相試験［EV-101］パート B　腎機能障害患者）。MMAE の測定は全て[redacted]社にて実施した（表 2.7.1- 4）。全測定施設における Incurred sample re-analysis（ISR）の結果を表 2.7.1- 11 に示す。[redacted]社で実施された TAb 測定を除いた全ての ISR が事前に規定された基準を満たした。

### 2.7.1.2.3　国内第 1 相試験［EV-102］

本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検討する無作為化非盲検第 1 相試験である（2.7.2.2.3.3 国内第 1 相試験［EV-102］）。

本試験において，ADC 及び TAb の薬物濃度測定は当初[redacted]社にて実施し（表 2.7.1- 3 及び表 2.7.1- 5），MMAE の測定は[redacted]社にて実施した（表 2.7.1- 4）。ISR の結果を表 2.7.1- 11 に示す。ISR の結果，ADC の ISR は事前に規定された基準を満たさなかった。ADC は[redacted]社にて再測定され，その結果 ISR が事前に規定された基準を満たした（表 2.7.1- 11）。

#### 2.7.1.2.4　国際共同第 2 相試験［EV-201］

本試験は免疫チェックポイント阻害薬の投与歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした第 2 相非対照非盲検多施設共同試験である（2.7.2.2.3.4 国際共同第 2 相試験［EV-201］）。

本試験では，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に工程 A 及び工程 B により製造されたエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された。

ADC，MMAE 及び TAb の薬物濃度測定は[redacted]社にて実施された（表 2.7.1- 3，表 2.7.1- 4 及び表 2.7.1- 5）。

薬物動態に関する試験方法及び結果の詳細は 2.7.2.2.3.4 国際共同第 2 相試験［EV-201］に記述する。工程 A 及び工程 B 間の薬物動態データ比較は 2.7.1.3.1.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B）に示す。

#### 2.7.1.2.5　国際共同第 3 相試験［EV-301］

本試験は，白金製剤を含む化学療法歴を有し，免疫チェックポイント阻害薬による治療中又は治療後に病勢進行が認められた成人の局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした国際共同非盲検ランダム化第 3 相試験である（2.7.2.2.3.5 国際共同第 3 相試験［EV-301］）。

本試験では，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に工程 B により製造されたエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した。ADC，MMAE 及び TAb の薬物濃度測定は[redacted]社にて実施した（表 2.7.1- 3，表 2.7.1- 4 及び表 2.7.1- 5）。薬物動態に関する試験方法及び結果の詳細は 2.7.2.2.3.5 国際共同第 3 相試験［EV-301］に記述する。

### 2.7.1.3　臨床試験結果の比較及び分析

### 2.7.1.3.1　製剤及び製造工程変更の影響

#### 2.7.1.3.1.1　製剤変更の影響

商用製剤の処方は，臨床試験で用いられてきた製剤と同一である。20 mg 製剤と 30 mg 製剤は，添加剤種類，濃度及び容器施栓系の観点から同一であり，品質の同等性も確認されている。詳細は 3.2.P.2.3 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT に示す。

#### 2.7.1.3.1.2　製造工程変更の影響

モノクローナル抗体中間体作成を HYB 細胞から CHO 細胞発現システムに変更し，2 つの異なる細胞から製造した ADC（AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチン）を薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］で評価した。この結果は 2.7.1.3.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-

1］における HYB 細胞由来治験薬と CHO 細胞由来治験薬の薬物動態パラメータ比較に示す。

国際共同第 2 相試験［EV-201］において，CHO 細胞を用いた工程 A 及び工程 B 間で ADC，TAb 及び MMAE の曝露量を比較した。この結果は 2.7.1.3.1.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B）に示す。

分析比較試験に基づき，HYB 細胞を用いた製造工程及び CHO 細胞を用いた工程 A 及び工程 B に関する追加解析を実施し，3.2.P.2.3 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT 及び 3.2.S.2.6 MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT に示した。その結果，これらの工程により製造された治験薬の薬物動態は類似していた。

### 2.7.1.3.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における HYB 細胞由来治験薬と CHO 細胞由来治験薬の薬物動態パラメータ比較

薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］において，2 つの異なる製造工程（HYB 細胞から製造された AGS-22M6E 及び CHO 細胞から工程 A で製造されたエンホルツマブ　ベドチン）の影響を評価するために，ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態パラメータを比較した。HYB 細胞から製造された AGS-22M6E が投与された 10 例の被験者（0.6 mg/kg：3 例，1.2 mg/kg：7 例）及び工程 A により製造されたエンホルツマブ　ベドチンが投与された 9 例の被験者（0.6 mg/kg：3 例，1.2 mg/kg：6 例）で比較評価した。0.6 mg/kg 及び 1.2 mg/kg のいずれの投与群でも，AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの ADC 及び TAb 薬物動態パラメータ（Cycle 1 及び 3 における $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$）は類似していた。AGS-22M6E 投与時の MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$の幾何平均値はエンホルツマブ　ベドチン投与時と比較して，高値を示した（表 2.7.1- 8）。

表 2.7.1- 8　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］における AGS-22M6E 及びエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態パラメータ比較（ブリッジングサブグループ）

| **Analyte**<br>Parameter | **Dose (Geometric Mean [%CV]); Cell line** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **0.6 mg/kg** | | **1.2 mg/kg** | |
| | **HYB** | **CHO** | **HYB** | **CHO** |
| **Free MMAE** | | | | |
| $C_{max}$ (C1); pg/mL | 1676 (62.2) | 1110 (10.0) | 3287 (73.1) | 1737 (25.3) |
| $C_{max}$ (C3); pg/mL | 1385 (NA) | 1177 (14.9) | 3140 (74.7) | 1658 (29.9) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·pg/mL | 7933 (60.8) | 5260 (9.8) | 15010 (93.5) | 9427 (26.3) |
| **ADC** | | | | |
| $C_{max}$ (C1); µg/mL | 15.3 (36.3) | 19.0 (32.6) | 31.8 (26.9) | 31.5 (15.3) |
| $C_{max}$ (C3); µg/mL | 15.8 (NA) | 18.7 (17.2) | 32.1 (26.5) | 32.4 (41.2) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 18.7 (31.2) | 20.3 (26.0) | 37.5 (27.8) | 40.3 (15.0) |
| **TAb** | | | | |
| $C_{max}$ (C1); µg/mL | 18.9 (34.3) | 21.9 (33.9) | 33.7 (24.4) | 36.1 (14.4) |
| $C_{max}$ (C3); µg/mL | 14.4 (NA) | 20.7 (12.7) | 35.7 (27.3) | 38.6 (41.8) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 40.2 (34.5) | 43.1 (31.8) | 78.9 (33.1) | 88.6 (18.1) |

%CVs are not provided for 0.6 mg/kg $C_{max}$ Cycle 3 as n = 2.

ADC: antibody-drug conjugate; C1: Cycle 1; C3: Cycle 3; CHO: Chinese hamster ovary; CV: coefficient of variation; HYB: murine hybridoma; MMAE: monomethyl auristatin E; NA: not applicable; TAb: total antibody.
Source: [Study AGS-22M6E-11-1, Final Pharmacokinetics and Immunogenicity Subreport, Table 2, Table 3 and Table 4]

### 2.7.1.3.1.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B）

国際共同第 2 相試験［EV-201］において，CHO 細胞を用いた製造間（工程 A 及び工程 B）で ADC，TAb 及び非結合 MMAE の薬物動態パラメータを比較した。64 例の被験者に工程 A で製造されたエンホルツマブ　ベドチンが，149 例の被験者に工程 B で製造されたエンホルツマブ　ベドチンが投与され，薬物動態パラメータを評価した。エンホルツマブ　ベドチン投与後の幾何平均値によって薬物動態を比較評価した。$C_{max}$ 及び AUC を表 2.7.1- 9 に示す。工程 B により製造された治験薬を投与した被験者における $C_{max}$ 及び AUC は工程 A により製造された治験薬を投与された被験者における曝露と変化なく，幾何平均比（工程 B／工程 A）は 1.0 に近い値であった。$C_{max}$，$AUC_{(d0\text{-}7)}$及び $AUC_{(d0\text{-}14)}$の幾何平均比（工程 B／工程 A）は 0.85 から 1.01 の範囲内であった（表 2.7.1- 9）。これらのことから，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　ベドチンは同程度の曝露となることが示唆された。

表 2.7.1- 9　国際共同第 2 相試験［EV-201］におけるエンホルツマブ　ベドチン曝露の幾何平均推定値及び幾何平均比（工程 A 及び工程 B）

| **Analyte**<br>**Cycle**<br>Parameter | **Process A**<br>**Geometric Mean (n)**<br>**(n = 64)** | **Process B**<br>**Geometric Mean (n)**<br>**(n =149)** | **Geometric Mean Ratio (B/A) (90% CI)** |
|---|---|---|---|
| **ADC** | | | |
| **Cycle 1 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 25.3 (61) | 25.4 (146) | 1.01 (0.93, 1.09) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 33.8 (58) | 34.2 (142) | 1.01 (0.90, 1.14) |
| **Cycle 1 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 27.1 (45) | 23.0 (112) | 0.85 (0.77, 0.94) |
| $AUC_{(d0\text{-}14)}$; day·µg/mL | 35.3 (41) | 32.2 (103) | 0.91 (0.76, 1.10) |
| **Cycle 2 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 25.9 (53) | 22.4 (125) | 0.87 (0.77, 0.98) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 37.6 (51) | 33.4 (125) | 0.89 (0.80, 0.99) |
| **Cycle 2 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 26.6 (51) | 22.7 (106) | 0.85 (0.79, 0.92) |
| $AUC_{(d0\text{-}14)}$; day·µg/mL | 41.9 (42) | 35.9 (100) | 0.86 (0.74, 0.99) |
| **Free MMAE** | | | |
| **Cycle 1 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.1 (59) | 2.8 (142) | 0.88 (0.74, 1.05) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·ng/mL | 14.4 (58) | 13.4 (141) | 0.93 (0.78, 1.11) |
| **Cycle 1 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.8 (44) | 3.7 (113) | 0.95 (0.78, 1.16) |
| $AUC_{(d0\text{-}14)}$; day·ng/mL | 26.1 (43) | 23.9 (110) | 0.92 (0.75, 1.12) |
| **Cycle 2 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; ng/mL | 2.4 (53) | 2.3 (125) | 0.97 (0.84, 1.13) |

| **Analyte**<br>**Cycle**<br>Parameter | **Process A**<br>**Geometric Mean (n)**<br>**(n = 64)** | **Process B**<br>**Geometric Mean (n)**<br>**(n =149)** | **Geometric Mean Ratio (B/A) (90% CI)** |
|---|---|---|---|
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 11.0 (51) | 11.0 (125) | 0.99 (0.85, 1.16) |
| **Cycle 2 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.2 (46) | 2.9 (106) | 0.88 (0.74, 1.06) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·ng/mL | 21.4 (43) | 19.5 (104) | 0.91 (0.75, 1.11) |
| *Table continued on next page* | | | |
| **TAb** | | | |
| **Cycle 1 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 26.0 (61) | 26.7 (146) | 1.03 (0.94, 1.13) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 62.6 (58) | 65.8 (142) | 1.05 (0.95, 1.16) |
| **Cycle 1 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 32.3 (45) | 28.3 (112) | 0.88 (0.81, 0.95) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·µg/mL | 104.8 (44) | 91.7 (111) | 0.88 (0.76, 1.00) |
| **Cycle 2 (day 1)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 27.5 (53) | 25.7 (126) | 0.93 (0.84, 1.04) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 74.7 (51) | 72.4 (125) | 0.97 (0.88, 1.07) |
| **Cycle 2 (day 15)** | | | |
| $C_{max}$; µg/mL | 29.8 (51) | 28.6 (106) | 0.96 (0.85, 1.07) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·µg/mL | 120.7 (43) | 108.0 (103) | 0.89 (0.78, 1.02) |

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; MMAE: monomethyl auristatin E; n = number of subjects with calculated pharmacokinetic parameter; TAb: total antibody.

Geometric mean ratio is calculated as Process B/Process A ratio of corresponding parameter estimates.

Source: [Study EV-201 CSR, Table 12.4.2.1.1, Table 12.4.2.4.1, Table 12.4.2.2.1, Table 12.4.2.5.1, Table 12.4.2.3.1 and Table 12.4.2.6.1]

### 2.7.1.3.2　食事の影響

該当なし

### 2.7.1.3.3　In Vitro 溶出試験

該当なし

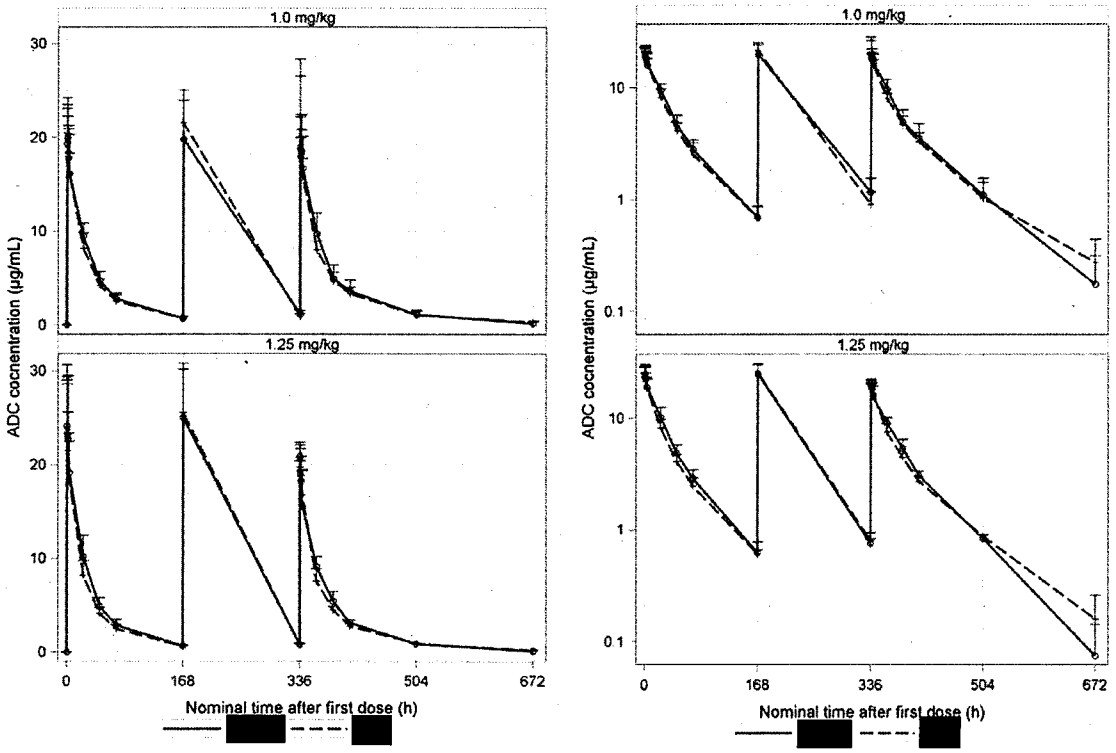
### 2.7.1.3.4　分析法の比較

#### 2.7.1.3.4.1　測定施設間の薬物濃度測定結果の比較と ISR の結果

国内第 1 相試験［EV-102］における平均血清 ADC 濃度時間推移を図 2.7.1- 1 に示し，測定施設間での比較をおこなった。[redacted] 社及び[redacted]社で測定された薬物濃度推移は類似していた。1.0 mg/kg 及び 1.25 mg/kg 投与時の[redacted]社及び[redacted]社間の薬物動態パラメータ測定値を比較するため，$C_{max}$ 及び $AUC_{(0-7d)}$の幾何平均比及び 90%信頼区間（CI）を算出及び推定した。$C_{max}$ 及び $AUC_{(0-7d)}$の幾何平均比はそれぞれ，1.01（90%CI：0.932；1.09）及び 0.920（90%CI：0.864；0.980）であった（表 2.7.1- 10）。これらの結果から，エンホルツマ

ブ　ベドチンの臨床薬理学的観点からの解釈に影響を与えるものではないことが示唆された。

**図 2.7.1-1　　測定施設間の血清中 ADC 濃度結果比較（線形及び片対数プロット）**




ADC: antibody-drug conjugate
Source: [Study EV-102 CSR Appendix Comparison of Enfortumab Vedotin Concentration Data Across Assay Sites, Figure 1]

**表 2.7.1-10　[redacted] 社及び [redacted] 社間の薬物動態パラメータ幾何平均比**

| Parameter | GMR ([redacted]) | 90%CI [lower, upper] | |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$; µg/mL | 1.01 | 0.932 | 1.09 |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 0.920 | 0.864 | 0.980 |

CI: confidence interval, GMR: geometric mean ratio, [redacted]
Geometric mean ratio is calculated as [redacted] ratio of corresponding parameter estimates.
Source: Final ADPP dataset from 7465-CL-0101 (Study EV-102)

さらに，測定施設情報（[redacted] 社及び [redacted] 社）を母集団薬物動態解析における共変量の 1 つとして検討を行った。測定施設情報は末梢コンパートメントにおける ADC の分布容積に対して，統計的に有意な共変量であることが同定されたが，モデルから Cycle 1 の ADC の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}28)}$ は 2 つの測定施設間で同程度であり，$C_{trough}$ は [redacted] 社での測定値と比較して [redacted] 社の測定値が 35%低値を示すことが予測された（2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析［PK-0009］）。

ADC，TAb 及び MMAE 濃度測定における ISR の結果を表 2.7.1- 11 に示す。ISR の合格基準は，2/3 以上の試料で初回測定値と再測定の差が ADC と TAb で±30%以下，MMAE で±20%以下とした。

ADC 濃度測定（測定施設[redacted]社）の ISR 適合率は，海外第 1 相試験［EV-101］では 68.1%と合格基準を満たしたが，国内第 1 相試験［EV-102］では 5.9%と合格基準を満たさなかった。TAb 濃度測定（測定施設[redacted]社）の ISR 適合率は，海外第 1 相試験［EV-101］では 64.3%と合格基準を満たさなかったが，国内第 1 相試験［EV-102］では 70.6%と合格基準を満たした。海外第 1 相試験［EV-101］の TAb 及び国内第 1 相試験［EV-102］の ADC 濃度測定において，ISRが合格基準を満たさなかった原因は特定できなかった（測定報告書[5340 (TAb) AGS-22CE-13-2 Report］及び[AR-17-0032 ADC]）。

国内第 1　相試験［EV-102］の ADC　濃度については，[redacted]社にて全試料を再測定した。[redacted]社の濃度測定では，ISR は合格基準を満たし頑健性が確認された（表 2.7.1- 11）。そこで，国内第 1相試験［EV-102］における ADC 濃度は，[redacted]社での測定結果を採用することとした。

海外第 1 相試験［EV-101］については，再測定は全てのコホートで実施しなかったが，腎障害患者コホートの ADC 及び TAb 濃度測定は[redacted]社で実施されている。また，[redacted]社での濃度測定の ISR は合格基準を満たしていた。

MMAE の ISR は，海外第 1 相試験［EV-101］及び国内第 1 相試験［EV-102］の両方で合格基準を満たした。

国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］における ADC，TAb 並びに MMAE 濃度の測定は[redacted]社で実施され，全ての測定で ISR は合格基準を満たした。

**表 2.7.1- 11　臨床試験における ISR の結果**

| Study | Phase | Test facility | Analyte | ISR passing rate | Number of ISR samples tested |
|---|---|---|---|---|---|
| AGS-22M6E-11-1 | Phase 1 | [redacted] | **ADC** | 78.3% | 23 |
| | | | **TAb** | 78.3% | 23 |
| | | [redacted] | **MMAE** | 100% | 15 |
| EV-101 | Phase 1 | [redacted] | **ADC** | 68.1% | 433 |
| | | | **TAb** | 64.3% | 407 |
| | | [redacted] | **MMAE** | 94.2% | 345 |
| | | [redacted]‡ | **ADC** | 92.3% | 52 |
| | | | **TAb** | 100% | 52 |
| EV-102 | Phase 1 | [redacted] | **ADC** | 5.9% | 34 |
| | | | **TAb** | 70.6% | 34 |
| | | [redacted] | **ADC** | 100% | 39 |
| | | | **MMAE** | 100% | 40 |
| EV-201 | Phase 2 | [redacted] | **ADC** | 90.7% | 386 |
| | | | **TAb** | 90.3% | 381 |
| | | | **MMAE** | 93.4% | 393 |
| EV-301 | Phase 3 | [redacted] | **ADC** | 91.9% | 308 |
| | | | **TAb** | 98.9% | 272 |
| | | | **MMAE** | 98.0% | 250 |

*Footnotes appear on next page.*

[redacted] dy-drug conjugate; ISR: incurred sample re-analysis; MMAE: monomethyl auristatin E; [redacted]; TAb: total antibody.

‡ Renal insufficiency cohort only

Source: [3908 (ADC) report for AGS-22C3E]; [3908 (TAb) report for AGS-22C3E]; [8245677 (Final Amended Bioanalytical Report)]; [Appendix 1 of ADC AGS-22CE-13-2 Report ]; [5340 (TAb) AGS-22CE-13-2 Report]; [Final Analytical Report Project RKEM/RKEM2 (EV-201 TAb)]; [Final Analytical Report Project RKEL/RKEL2 (EV-201 ADC)]; [8294439AGS-22CE-13-2 Final Interim Bioanalytical Report No. 2]; [RNRX_ASG-22CE-13-2_Interim Report]; [RNRY_ASG-22CE-13- 2_Interim Report]; [AR-17-0032 ADC]; [AR-17-0032 TAb]; [RNXN]; [8363334 report]; [RJQS_7465-CL-0301_Interim Report]; [RJQT_7465-CL-0301 Interim Report]; [RKEO_SGN22E-001]; [RJMG_7465-CL-0301 Interim Report].

以上，海外第 1 相試験［EV-101］の TAb 及び国内第 1 相試験［EV-102］の ADC 測定において ISR が合格基準を満たさなかったが，臨床薬理学的観点からの解釈に影響を与えるものではないことが示唆された。

# 目次

2.7.2　臨床薬理試験 ..... 9
2.7.2.1　背景及び概観 ..... 9
2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概観 ..... 9
2.7.2.1.2　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性評価試験の概観 ..... 11
2.7.2.1.3　臨床薬理プログラムの概観 ..... 12
2.7.2.1.3.1　重要な臨床薬理学的知見 ..... 16
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 ..... 17
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験 ..... 17
2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合 ..... 17
2.7.2.2.1.2　血球移行 ..... 17
2.7.2.2.1.3　ヒト肝細胞における MMAE の代謝 ..... 17
2.7.2.2.1.4　MMAE の代謝に寄与するヒト CYP 分子種の同定 ..... 18
2.7.2.2.1.5　トランスポーター阻害作用及び基質性 ..... 18
2.7.2.2.1.6　CYP 誘導及び阻害 ..... 19
2.7.2.2.1.6.1　ヒト培養肝細胞における MMAE の CYP 発現に対する誘導作用 ..... 19
2.7.2.2.1.6.2　MMAE の CYP に対する阻害作用 ..... 20
2.7.2.2.2　健康被験者における薬物動態試験の要約 ..... 20
2.7.2.2.3　患者における薬物動態試験の要約 ..... 20
2.7.2.2.3.1　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料） ..... 21
2.7.2.2.3.2　海外第 1 相試験［EV-101］ ..... 21
2.7.2.2.3.3　国内第 1 相試験［EV-102］ ..... 29
2.7.2.2.3.4　国際共同第 2 相試験［EV-201］ ..... 34
2.7.2.2.3.5　国際共同第 3 相試験［EV-301］ ..... 41
2.7.2.2.4　内因性要因 ..... 43
2.7.2.2.4.1　腎機能障害を有する患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態 ..... 43
2.7.2.2.4.1.1　海外第 1 相試験［EV-101］パート B　腎機能障害患者 ..... 43
2.7.2.2.4.1.2　海外第 1 相試験［EV-101］において，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 患者における腎機能障害の影響 ..... 44
2.7.2.2.4.1.3　腎機能障害に関する母集団薬物動態解析 ..... 48

2.7.2.2.4.2　肝機能障害患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態.....48
2.7.2.2.5　外因性要因.....48
2.7.2.2.5.1　生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価［PK-0006］.....49
2.7.2.2.6　母集団薬物動態.....51
2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態解析［PK-0009］.....51
2.7.2.2.6.2　曝露—応答解析［PK-0010］.....59
2.7.2.2.7　薬力学及び探索的評価項目.....63
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....65
2.7.2.3.1　吸収.....66
2.7.2.3.2　分布.....66
2.7.2.3.3　代謝.....67
2.7.2.3.4　排泄.....67
2.7.2.3.5　特殊集団.....68
2.7.2.3.5.1　日本人及び非日本人における ADC 及び MMAE 薬物動態比較［PK-0013］.....68
2.7.2.3.6　結果の要約及び臨床的意義.....77
2.7.2.3.6.1　内因性要因.....77
2.7.2.3.6.1.1　エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への腎機能の影響.....77
2.7.2.3.6.1.2　エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への肝機能の影響.....80
2.7.2.3.6.1.3　エンホルツマブ　ベドチン薬物動態への民族差の影響.....82
2.7.2.3.6.2　外因性要因.....82
2.7.2.3.6.2.1　CYP3A 基質とエンホルツマブ　ベドチンの併用.....82
2.7.2.3.6.2.2　エンホルツマブ　ベドチンと CYP3A 阻害剤の併用.....83
2.7.2.3.6.2.3　エンホルツマブ　ベドチンと CYP3A 誘導剤の併用.....83
2.7.2.3.6.3　免疫原性.....84
2.7.2.3.6.4　用量に関する臨床薬理学的知見.....84
2.7.2.3.6.4.1　第 2 相試験推奨用量根拠.....84
2.7.2.3.6.4.2　有効性に関する曝露—応答解析.....85
2.7.2.3.6.4.3　安全性に関する曝露—応答解析.....86
2.7.2.3.6.4.4　用法・用量.....86
2.7.2.4　特別な試験.....88
2.7.2.5　結論.....88

2.7.2.6　参考文献 ..... 89
2.7.2.7　付録 ..... 90

## 表

表 2.7.2- 1　ヒト生体試料を用いた試験一覧 ..... 10
表 2.7.2- 2　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性評価試験リスト ..... 11
表 2.7.2- 3　エンホルツマブ　ベドチン及びブレンツキシマブ　ベドチンの MMAE 薬物動態パラメータ ..... 14
表 2.7.2- 4　ADC 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C ..... 24
表 2.7.2- 5　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた ADC の用量相関性の統計的評価（PKAS） ..... 24
表 2.7.2- 6　MMAE 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C ..... 26
表 2.7.2- 7　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた MMAE の用量相関性の統計的評価（PKAS） ..... 26
表 2.7.2- 8　TAb 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C ..... 28
表 2.7.2- 9　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた TAb の用量相関性の統計的評価（PKAS） ..... 28
表 2.7.2- 10 国内第 1 相試験［EV-102］における血清中 ADC 薬物動態パラメータの要約 ..... 30
表 2.7.2- 11 国内第 1 相試験［EV-102］における血漿中 MMAE 薬物動態パラメータの要約（PKAS） ..... 32
表 2.7.2- 12 国内第 1 相試験［EV-102］における血清中 TAb 薬物動態パラメータの要約（PKAS） ..... 33
表 2.7.2- 13 国際共同第 2 相試験［EV-201］における血清中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血清中 ADC 濃度（PKAS） ..... 36
表 2.7.2- 14 国際共同第 2 相試験［EV-201］における血漿中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血漿中 MMAE 濃度（PKAS） ..... 38
表 2.7.2- 15 国際共同第 2 相試験［EV-201］における血清中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血清中 TAb 濃度（PKAS） ..... 40
表 2.7.2- 16 国際共同第 3 相試験［EV-301］におけるサイクル 6 までの血清中 ADC 濃度，TAb 濃度及び血漿中 MMAE 濃度（PKAS） ..... 42
表 2.7.2- 17 海外第 1 相試験［EV-101］パート B 腎機能障害を有する転移性 UC 患者における薬物動態パラメータ（ADC，MMAE 及び TAb）（PKAS） ..... 43

表 2.7.2- 18 海外第 1 相試験［EV-101］1.25 mg/kg 投与時の ADC，MMAE 及び TAb 薬物動態への腎機能障害の影響 ..... 46
表 2.7.2- 19 ケトコナゾール又はリファンピシン併用時のブレンツキシマブ　ベドチンの薬物動態への影響（実臨床試験結果及び予測結果）及びエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への影響（予測結果）並びにブレンツキシマブ　ベドチン又はエンホルツマブ　ベドチン併用時のミダゾラムの薬物動態への影響（実臨床試験結果及び予測結果）及びジゴキシンの薬物動態への影響（予測結果） ..... 50
表 2.7.2- 20 エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC のベースモデル及びファイナルモデルにおけるパラメータ推定値 ..... 53
表 2.7.2- 21 MMAE のベースモデル及びファイナルモデルにおけるパラメータ推定値 ..... 54
表 2.7.2- 22 エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を初回サイクル 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した際の ADC 及び MMAE のモデル予測曝露パラメータ ..... 55
表 2.7.2- 23 曝露―安全性解析の要約 ..... 63
表 2.7.2- 24 線形混合効果モデルにおける固定効果リスト ..... 69
表 2.7.2- 25 ベースラインの患者背景（PKAS） ..... 70
表 2.7.2- 26 日本人患者及び非日本人患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の ADC の薬物動態パラメータ ..... 72
表 2.7.2- 27 日本人患者及び非日本人患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の MMAE の薬物動態パラメータ ..... 73
表 2.7.2- 28 日本人患者及び非日本人患者間の ADC 薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間 ..... 76
表 2.7.2- 29 日本人患者及び非日本人患者間の MMAE 薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間 ..... 77
表 2.7.2- 30 腎機能障害が ADC 及び MMAE のサイクル 1 における曝露量に与える影響の母集団薬物動態モデルからの予測結果（combined population） ..... 80
表 2.7.2- 31 軽度肝機能障害が ADC 及び MMAE のサイクル 1 における曝露量に与える影響の母集団薬物動態モデルからの予測結果（combined population） ..... 82

## 図

図 2.7.2- 1　サイクル 1 における平均血清中 ADC 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット） ..... 23
図 2.7.2- 2　サイクル 1 における平均血漿中 MMAE 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット） ..... 25
図 2.7.2- 3　サイクル 1 における平均血清中 TAb 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット） ..... 27

図 2.7.2- 4　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中平均 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）.....30
図 2.7.2- 5　国内第 1 相試験［EV-102］における血漿中平均 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）.....31
図 2.7.2- 6　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中平均 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）.....32
図 2.7.2- 7　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）.....35
図 2.7.2- 8　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血漿中 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）.....37
図 2.7.2- 9　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）.....39
図 2.7.2- 10 サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血清中平均 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）.....44
図 2.7.2- 11 サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血漿中平均 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）.....45
図 2.7.2- 12 サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血清中平均 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）.....46
図 2.7.2- 13 エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 125 mg）を各 28 日サイクル 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した際のモデルから予測した ADC（上図）及び MMAE（下図）の濃度推移.....56
図 2.7.2- 14 体重に基づいた用量（1.25 mg/kg）（上図）又は 95 mg 固定用量（下図）投与時の体重ごとの ADC 及び MMAE の $AUC_{(0\text{-}28d)}$ モデル予測値.....57
図 2.7.2- 15 国際共同第 3 相試験［EV-301］曝露四分位群ごとの OS に関する Kaplan-Meier 生存時間曲線：ADC（左図）及び MMAE（右図）.....60
図 2.7.2- 16　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 における曝露と BOR 相関図：ADC（左図）及び MMAE（右図）.....61
図 2.7.2- 17 ベースラインの H-score の BOR 別の箱ひげ図（FAS，国際共同第 3 相試験［EV-301］）.....65
図 2.7.2- 18 サイクル 1 におけるエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の日本人患者及び非日本人患者の血清中平均 ADC 濃度時間推移.....71
図 2.7.2- 19 サイクル 1 におけるエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の日本人患者及び非日本人患者の血漿中平均 MMAE 濃度時間推移.....72

図 2.7.2- 20 投与量補正したエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 薬物動態パラメータ箱ひげ図 ..... 74
図 2.7.2- 21 投与量補正したエンホルツマブ　ベドチン投与後の MMAE 薬物動態パラメータ箱ひげ図 ..... 75
図 2.7.2- 22 腎機能障害度別のサイクル 1 における ADC 及び MMAE の曝露量のモデルからの予測値（combined population） ..... 79
図 2.7.2- 23 肝機能障害度別のサイクル 1 における ADC 及び MMAE の曝露量のモデルからの予測値（combined population） ..... 81

## 略語及び用語の一覧

| 略語及び用語 | 定義 |
|---|---|
| A−B | apical to basolateral：頂端側から側底側 |
| ABC | ATP-binding cassette subfamily |
| ADC | antibody-drug conjugate：抗体薬物複合体 |
| ATA | antitherapeutic antibody：抗薬物抗体 |
| AUC | area under the (concentration-time) curve：濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-7)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 7 postinfusion)：投与後 7 日までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-14)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 14 postinfusion)：投与後 14 日までの濃度時間曲線下面積 |
| $AUC_{(d0-28)}$ | area under the (concentration –time) curve (day 28 postinfusion)：投与後 28 日までの濃度時間曲線下面積 |
| B−A | basolateral to apical：側底側から頂端側 |
| BCRP | breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白 |
| BOR | Best overall response：最良総合効果 |
| BSEP | bile salt export pump：胆汁酸塩排泄ポンプ |
| CHO | Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣（細胞） |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| $C_{max}$ | maximum concentration：最高濃度 |
| 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 |
| $C_{trough}$ | trough concentration：トラフ濃度 |
| CV | coefficient of variation：変動係数 |
| CYP | cytochrome P450：チトクロム P450 |
| DOR | duration of response：奏効期間 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| FAS | full analysis set：最大の解析対象集団 |
| GMR | geometric mean ratio：幾何平均比 |
| HEK | human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎（細胞） |
| $IC_{50}$ | half maximal inhibitory concentration：50%阻害濃度 |
| $K_I$ | inhibitor concentration causing half-maximal inactivation：最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度 |
| $K_{inact}$ | maximal inactivation rate constant：最大不活性化速度定数 |
| LS | least squares |
| MMAE | monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E |
| MRP2 | multidrug resistance-associated protein 2：多剤耐性関連蛋白 2 |
| MTD | maximum tolerated dose：最大耐用量 |
| NADPH | nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen：還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 |
| NSCLC | nonsmall cell lung cancer：非小細胞肺癌 |
| OAT | organic anion transporter：有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OC | ovarian cancer：卵巣癌 |
| OCT | organic cation transporter：有機カチオントランスポーター |
| ORR | overall response rate：客観的奏効率 |

| 略語及び用語 | 定義 |
|---|---|
| OS | overall survival：全生存期間 |
| PBPK | Physiologically based pharmacokinetic：生理学的薬物動態 |
| PD | progressive disease：病勢進行 |
| PD-1 | programmed cell death receptor-1：プログラム細胞死タンパク質 1 |
| PD-L1 | programmed 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 |
| PKAS | pharmacokinetic analysis set：薬物動態解析対象集団 |
| PR | partial response：部分奏効 |
| QT | QT interval |
| QTcF | corrected QT interval by Fridericia |
| $R_{ac}$ | accumulation ratio：蓄積率 |
| RBC | red blood cell：赤血球 |
| RDI | relative dose intensity：相対用量強度 |
| RP2D | recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量 |
| SD | stable disease：安定 |
| SLC22A | solute carrier family 22 (organic anion transporter) |
| SLCO | solute carrier organic anion transporter |
| $t_{1/2}$ | terminal elimination half-life：消失半減期 |
| TAb | total antibody：総抗体 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象 |
| $t_{max}$ | time to maximum concentration：最高血中濃度到達時間 |
| UC | urothelial carcinoma：尿路上皮癌 |
| vc | valine-citrulline：バリンーシトルリン |

## 2.7.2　臨床薬理試験

### 2.7.2.1　背景及び概観

エンホルツマブ　ベドチン（ASG-22CE）は，タンパク質分解酵素で切断されるバリンーシトルリン（vc）マレイミドカプロイルリンカーを介して，完全ヒト型免疫グロブリン G1κ 抗体（AGS-22C3）と微小管阻害薬モノメチルアウリスタチン E（MMAE）を結合させた Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）である。エンホルツマブ　ベドチンは癌細胞表面の Nectin-4 に結合し，ADC-Nectin-4 複合体を形成することにより細胞傷害作用を誘導する。

この複合体は細胞内移行し，リソソーム小胞に輸送され，vc リンカー部分でタンパク質分解酵素により切断されることで MMAE を放出する［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，腫瘍細胞の有糸分裂停止及びアポトーシスをもたらすと考えられる［Francisco et al, 2003］。

2 つの第 1 相試験（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］コホート 1 及びコホート 2 及び国際共同第 3 相試験［EV-301］からエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態プロファイルを評価しており，各試験の要約は 2.7.2.1.2 エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性評価試験の概観に示す。また，臨床薬理開発計画の概観は 2.7.2.1.3 臨床薬理プログラムの概観に示す。これらの試験は Nectin-4 を発現する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を対象として実施している。

海外第 1 相試験［EV-101］パート C，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及び国際共同第 3 相試験［EV-301］ではプログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）又はプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害薬の投与歴及び術前又は術後の補助化学療法として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の投与歴がある局所進行性又は転移性 UC 患者を，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 では PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴を有するシスプラチンを含む化学療法不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者を対象としている。本項ではエンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理を包括的にまとめ，特殊集団，内因性及び外因性要因が ADC 及び MMAE の薬物動態に与える影響を評価し，エンホルツマブ　ベドチン用量選択根拠の適切性を示す。

#### 2.7.2.1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概観

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.7.2- 1 に示す。

エンホルツマブ　ベドチンの分布については検討していないが，MMAE のヒトにおける血漿蛋白結合率及び血球移行率を in vitro で評価した（[redacted]-0025 試験及び 14-0271 試験）。

エンホルツマブ　ベドチンの代謝については検討していないが，MMAE の代謝物同定並びに代謝物プロファイルの種差，代謝に寄与するチトクロム P450（CYP）の同定，CYP 阻害及び CYP 誘導試験を実施した（[redacted]4006 試験，[redacted]4007 試験，[redacted]5021 試験及び[redacted]3043 試験）。

さらに，薬物相互作用の評価のため，主要なトランスポーターに対する MMAE の阻害作用及び基質性を評価した（[redacted]8004 試験，RPT-01709 試験，PDM-0008 試験，PDM-0009 試験，PDM-0010 試験，PDM-0011 試験，PDM-0012 試験及び[redacted]-3234 試験）。

表 2.7.2- 1　　ヒト生体試料を用いた試験一覧

| Study Item | Study No. | Study Content | Human Biomaterial | MMAE Concentration | CTD No. |
|---|---|---|---|---|---|
| In vitro protein binding | [redacted]-0025 | Plasma protein binding | Plasma | 1, 10 and 100 nmol/L | 4.2.2.3-2 |
| Red blood cell distribution | 14-0271 | RBC partitioning potential | Blood and plasma | 2 to 5000 nmol/L | 4.2.2.3-3 |
| In vitro metabolism | [redacted]4006 | CYP reaction phenotyping | NADPH-fortified human liver microsomes; recombinant human CYP enzymes | 6 and 16 µmol/L | 4.2.2.4-2 |
| | [redacted]4007 | Metabolite characterization | Human hepatocytes | 10 µmol/L | 4.2.2.4-1 |
| In vitro metabolism (interaction) | [redacted]5021 | CYP inhibition | Human liver microsomes | 0.1 to 100 µmol/L | 4.2.2.6-2 |
| | [redacted]3043 | CYP induction | Human hepatocytes | 1, 10, 100 and 1000 nmol/L | 4.2.2.6-1 |
| In vitro transport (efflux transporter) | [redacted]8004 | P-gp/ABCB1 inhibition | P-gp-expressing Caco-2 cells | 1, 10 and 100 µmol/L | 4.2.2.6-3 |
| | | P-gp/ABCB1-mediated transport | P-gp-expressing Caco-2 cells | | |
| | RPT-01709 | P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2 and MRP2/ABCC2-mediated transport | Caco-2 cell monolayer | 10 µmol/L | 4.2.2.6-4 |
| In vitro transport (uptake transporter) | PDM-0008 | OATP1B1/SLCO1B1-mediated transport | OATP1B1-expressing CHO cells | 10 or 100 nmol/L | 4.2.2.6-5 |
| | PDM-0009 | OATP1B3/SLCO1B3-mediated transport | OATP1B3-expressing CHO cells | 10 or 100 nmol/L | 4.2.2.6-6 |
| | PDM-0010 | OCT2/SLC22A2-mediated transport | OCT2-expressing CHO cells | 100 nmol/L | 4.2.2.6-7 |
| | PDM-0011 | OAT1/SLC22A6-mediated transport | OAT1-expressing CHO cells | 100 nmol/L | 4.2.2.6-8 |
| | PDM-0012 | OAT3/SLC22A8-mediated transport | OAT3-expressing HEK 293 cells | 100 nmol/L | 4.2.2.6-9 |
| In vitro transport (uptake and efflux transporters) | [redacted]-3234 | BCRP/ABCG2, BSEP/ABCB11, MRP2/ABCC2, OAT1/SLC22A6, OAT3/SLC22A8, OATP1B1/SLCO1B1, OATP1B3/SLCO1B3, OCT1/SLC22A1 and OCT2/SLC22A2 inhibition | Vesicular transport system/ transporter-expressing CHO or HEK 293 cells | 0.008 to 5 µmol/L | 4.2.2.6-10 |

ABC: ATP-binding cassette subfamily; BCRP: breast cancer resistance protein; BSEP: bile salt export pump; CHO: Chinese hamster ovary; CYP: cytochrome P450; HEK: human embryonic kidney; MMAE: monomethyl auristatin E; MRP2: multidrug resistance-associated protein 2; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen; OAT: organic anion transporter; OATP: organic anion transporting polypeptide; OCT: organic cation transporter; P-gp: P-glycoprotein; RBC; red blood cell; SLC22A: solute carrier family 22 (organic anion transporter); SLCO: solute carrier organic anion transporter.

### 2.7.2.1.2　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性評価試験の概観

エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性は薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料），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］（コホート 1 及び 2）及び国際共同第 3 相試験［EV-301］の結果から検討した（表 2.7.2- 2）。

薬物動態評価のみを主要目的とした臨床試験は実施していない。

各臨床試験の概観は 2.7.3.1.2 臨床試験の概略に示す。各試験の要約は 2.7.2.2.3.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料），2.7.2.2.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］，2.7.2.2.3.3 国内第 1 相試験［EV-102］，2.7.2.2.3.4 国際共同第 2 相試験［EV-201］及び 2.7.2.2.3.5 国際共同第 3 相試験［EV-301］に記載しており，各試験を通じた考察は 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析に記載する。

表 2.7.2- 2　　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性評価試験リスト

| Study No. | Phase/ Description | Population/ Planned Enrollment | Dosage and Frequency | Study Status / Enfortumab Vedotin Subjects Dosed | Data Cutoff Date |
|---|---|---|---|---|---|
| AGS-22M6E-11-1 | Phase 1<br>Dose-escalation and bridging study to assess safety and pharmacokinetics of AGS-22M6E and enfortumab vedotin/single-arm | Nectin-4-expressing malignant solid tumors<br>n = 9† | 0.6 or 1.2 mg/kg every 3 weeks | Completed<br>Apr 2015/<br>9 subjects | NA |
| EV-101<br>(ASG-22CE-13-2) | Phase 1<br>Dose-escalation to evaluate safety, determine RP2D, pharmacokinetics and efficacy/single-arm | Metastatic UC and other Nectin-4-expressing malignant solid tumors<br>n = approx. 215 (including 18 in renal insufficiency cohort) | 0.5 to 1.25 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle | Ongoing<br>201 subjects | Data cut for primary analyses<br>25 Oct 2018<br><br>Data cut for renal insufficiency analyses<br>17 Feb 2020 |
| EV-102<br>(7465-CL-0101) | Phase 1<br>Safety and pharmacokinetics of enfortumab vedotin in Japanese subjects/randomized 2-arm | Japanese subjects with locally advanced or metastatic UC<br>n = approx. 12 to 16 | 1.0 or 1.25 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle | Completed<br>25 Feb 2019<br>17 subjects | NA |
| EV-201<br>(SGN22E-001) | Phase 2<br>Open-label, multicenter study of efficacy and safety as monotherapy/ single-arm | Locally advanced metastatic UC; previously treated with PD-1/PD-L1<br>n = approx. 200 | 1.25 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle | Ongoing<br>219 subjects‡ | Data cut for primary analyses:<br>Cohort 1<br>01 Mar 2019<br>Cohort 2<br>08 Sep 2020 |

| Study No. | Phase/ Description | Population/ Planned Enrollment | Dosage and Frequency | Study Status / Enfortumab Vedotin Subjects Dosed | Data Cutoff Date |
|---|---|---|---|---|---|
| *Table continued on next page* | | | | | |
| EV-301 | Phase 3 Open-label, randomized Phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin vs chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer | Locally advanced or metastatic UC previously treated with CPI with disease progression or relapse n = approx. 600 | 1.25 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle | Ongoing 587 subjects§ | Data cut for primary analyses 15 Jul 2020 |

CHO: Chinese hamster ovary; CPI: checkpoint inhibitor (defined as a PD-1 or PD-L1 inhibitor); NA: not applicable; PD-1: programmed cell death receptor-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; RP2D: recommended phase 2 dose; UC: urothelial carcinoma.

† This bridging study included subjects treated with both AGS-22M6E (hybridoma antibody intermediate) and enfortumab vedotin (CHO antibody intermediate). This table includes only subjects treated with enfortumab vedotin.

‡ Enrolled subjects: Cohort 1 - 128 enrolled subjects (125 treated), Cohort 2 - 91 enrolled (89 treated).

§ Of the 608 randomized subjects, 587 subjects (296 subjects in the enfortumab vedotin arm and 291 subjects in the chemotherapy arm) received study drug.

### 2.7.2.1.3　臨床薬理プログラムの概観

第 1 相試験である 2.7.2.2.3.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料），2.7.2.2.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］及び 2.7.2.2.3.3 国内第 1 相試験［EV-102］，2.7.2.2.3.4 国際共同第 2 相試験［EV-201］及び 2.7.2.2.3.5 国際共同第 3 相試験［EV-301］にて局所進行性又は転移性 UC 及びその他の悪性固形癌患者にエンホルツマブ　ベドチンを点滴静注し，エンホルツマブ　ベドチン（ADC），MMAE 及び総抗体（TAb）の薬物動態を評価した。

酵素免疫測定法を用いてバリデーションされた手法により血清中 ADC 及び TAb を定量的に測定した。循環血中に放出された MMAE の血漿中濃度は液体クロマトグラフィータンデムマススペクトロメトリー法により定量的に測定した。抗薬物抗体（ATA）は全ての臨床試験において評価された（2.7.1.1.2 生体試料中濃度測定法）。

エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理学的特性は以下の評価を含む。

- エンホルツマブ　ベドチン単回及び反復投与後の ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態の特性評価
- 母集団薬物動態解析を含めた，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者における ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態評価及び海外第 1 相試験［EV-101］における重度腎機能障害患者での薬物動態評価
- 軽度，中等度肝機能障害患者における ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態評価
- 国内第 1 相試験［EV-102］での日本人患者における QT 延長リスク評価

- ADC 及び MMAE の薬物動態への共変量（背景情報，ベースライン時の臨床検査値，病態，腎機能障害・肝機能障害及び標的組織における Nectin-4 発現）の影響を評価することを目的とした母集団薬物動態解析
- ADC 及び MMAE の曝露量と有効性及び安全性評価項目との探索的相関解析
- 生理学的薬物動態（PBPK）解析によるエンホルツマブ　ベドチンとケトコナゾール又はリファンピシン併用時の ADC 及び MMAE 曝露への影響評価
- エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態に関する民族差評価

エンホルツマブ　ベドチンの第 1 相試験及び第 2 相試験結果に，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，MMAE の薬物動態学的特性を評価した。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 ADC である。

エンホルツマブ　ベドチンの臨床試験結果より，エンホルツマブ　ベドチンを 1 サイクルあたり 3.75 mg/kg（1.25 mg/kg を 3 回）を投与した時の MMAE の $C_{max}$ はブレンツキシマブ　ベドチンを 1 サイクルあたり 1.8 mg/kg 投与した時の MMAE の $C_{max}$ より低値を示した。同様に，エンホルツマブ　ベドチン投与時の MMAE の AUC（初回投与時の $AUC_{(d0\text{-}7)}$の 3 倍として算出）はブレンツキシマブ　ベドチン投与時の AUC 推定値（1 サイクルあたりの用量で補正）より低値を示した（海外第 1 相試験［EV-101］，［Han et al, 2013］）。エンホルツマブ　ベドチン及びブレンツキシマブ　ベドチン投与後，MMAE の血漿中濃度は約 2～3 日で最高濃度に達し，消失半減期は 3～4 日と推定された（海外第 1 相試験［EV-101］，［Han et al, 2013; Younes et al, 2010］）（表 2.7.2-3）。

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　ベドチン投与後の MMAE の特性評価を補足するため，ブレンツキシマブ　ベドチンの非臨床及び臨床情報を必要に応じて参照した。

表 2.7.2- 3　　エンホルツマブ　ベドチン及びブレンツキシマブ　ベドチンの MMAE 薬物動態パラメータ

| **Free MMAE After Enfortumab Vedotin Dose‡** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Data Source** | **ADC Dose (mg/kg) †** | **$C_{max}$ (ng/mL) first dose** | **$C_{max}$ (ng/mL) third dose** | **$t_{max}$ (day) first dose** | **$AUC_{(d0-7)}$ (day·ng/mL) first dose** | **$AUC_{(d0-21)}$ (day·ng/mL) first dose** |
| Study AGS-22M6E-11-1‡§¶ | 0.6 mg/kg (n = 3) Q3W dosing | 1.110 (10.0) | 1.177 (14.9) | 2.010 (1.09, 2.10) | NA | 7.44 (NA) |
| | 1.2 mg/kg (n = 6) Q3W dosing | 1.737 (25.3) | 1.658 (29.9) | 2.420 (1.96, 3.02) | NA | 14.4 (27.9) |
| Study EV-101, Part C | 1.25 mg/kg (n = 72) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 3.35 (62.3) | 4.43 (61.8) | 2.01 (0.87, 7.14) | 18.3 (59.8) | NA |
| Study EV-101, Part B - renal insufficiency cohort | 0.75 mg/kg (n = 3) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 3.15 (51.6) | 3.21 (35.1) | 0.969 (0.944, 1.09) | 14.7 (49.8) | NA |
| | 1.25 mg/kg (n = 15) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 4.14 (55.9) | 5.56 (60.4) | 2.90 (1.84, 3.11) | 23.4 (58.4) | NA |
| Study EV-102 | 1.00 mg/kg (n = 9) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 1.69 (50.2) | 2.44 (58.7) | 2.02 (1.00, 3.04) | 9.27 (47.4) | NA |
| | 1.25 mg/kg (n = 8) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 2.10 (103.6) | 3.94 (91.5) | 2.07 (1.01, 3.01) | 11.8 (100.4) | NA |
| Study EV-201, Cohort 1 | 1.25 mg/kg (n = 117) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 3.1 (67.0) | 3.9 (64.8) | 1.9 (1, 5) | 14.1 (81.7) | NA |
| Study EV-201, Cohort 2 | 1.25 mg/kg (n = 84) on days 1, 8 and 15 of 28-day cycle | 2.6 (57.8) | 3.5 (51.8) | 1.8 (1, 4) | 13.0 (64.1) | NA |
| **Free MMAE After Brentuximab Vedotin Dose** | | | | | | |
| **Data Source** | **Dose (mg/kg)** | **$C_{max}$ (ng/mL) first dose** | **$C_{max}$ (ng/mL) third dose** | **$t_{max}$ (day) first dose** | **$AUC_{(d0-7)}$ (day·ng/mL) first dose** | **$AUC_{(d0-21)}$ (day·ng/mL) first dose** |
| [Han et al, 2013] | 1.8 mg/kg (n = 14) Q3W dosing | 4.98 (67) | NA | 3.00 (0.99, 5.01) | NA | 40.06 (53) |
| | 1.2 mg/kg (n = 16) Q3W dosing | 4.11 (71) | NA | 1.97 (0.97, 6.99) | NA | 26.65 (71) |
| [Younes et al, 2010] | 1.8 mg/kg (n = 12) Q3W dosing | 5 (43)¶ | NA | 2.09 (1.09, 3.93) | NA | 36 (47)¶ |
| | 2.7 mg/kg (n = 12) Q3W dosing | 7 (44)¶ | NA | 2.99 (1.09, 7.81) | NA | 51 (39)¶ |

Geometric mean (%CV) presented for AUC and $C_{max}$; median (range) presented for $t_{max}$.

ADC: antibody-drug conjugate; CV: coefficient of variation; MMAE: monomethyl auristatin E; NA: not available due to limited data; Q3W: once every 3 weeks.

† n indicates maximum number of subjects, from which pharmacokinetic parameters were derived

‡ For AGS -22M6E-11-1, mean (%CV) values ($C_{max}$ and AUC) are shown, for all other studies the GeoMean (%CV) is presented for $C_{max}$ and AUC. Median and range are presented for $t_{max}$

§ For AGS -22M6E-11-1, the third dose was administered in Cycle 3 (not in Cycle 1)

¶ $C_{max}$ and AUC were reported in µg/mL in the Younes et al publication and in Study AGS-22M6E-11-1 and are converted to ng/mL in the table above for the purposes of comparison.

Source: [Study AGS-22M6E-11-1 Pharmacokinetic and Immunogenicity Sub Report]; [EV-101 CSR, Table 12.4.2.2], [EV-102 CSR, Table 12.4.2.3.1.1.1, Table 12.4.2.3.1.1.2, Table 12.4.2.3.2.1.1 and Table 12.4.2.3.2.1.2], [EV-201 CSR, Table 12.4.2.2, Table 12.4.2.5, and Table 12.4.2.8]

### 2.7.2.1.3.1 重要な臨床薬理学的知見

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。

- 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 を 30 分以上かけて点滴静注した結果，薬物動態の線形性が認められた。
- 母集団薬物動態解析より，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE のクリアランスの母集団平均値はそれぞれ 0.110 及び 2.11 L/h であった。
- 母集団薬物動態解析より，エンホルツマブ　ベドチンは多相性を示して減少し，消失相における半減期は約 3.6 日（87.2 時間）と推定された。MMAE は多相性を示して減少し，消失半減期は約 2.6 日（61.2 時間）であった。MMAE の消失はエンホルツマブ　ベドチンからの生成が律速であると思われた。
- 母集団薬物動態解析より，定常状態における ADC の分布容積（中央及び末梢コンパートメントの合計）の母集団平均値は 12.8 L と推定された。
- エンホルツマブ　ベドチンの母集団薬物動態モデルには内因性要因（年齢，性別等）が共変量として含まれた。いくつかの共変量は曝露に影響を与えたが，認められた曝露量の差はいずれも臨床上意義のある差ではないと考えられた。
- 母集団薬物動態解析及び曝露―応答解析により，体重の異なる患者間で同程度の曝露を維持できることから，エンホルツマブ　ベドチンの体重に基づいた投与方法（ただし，100 kg 以上の患者は 125 mg 投与）は適切であると考えられた。
- In vitro 試験より，MMAE のヒト血漿タンパク結合率は 67.9%～82.2%であった。MMAE は高いタンパク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。
- PBPK 解析により，エンホルツマブ　ベドチンとケトコナゾール（P-糖蛋白［P-gp］及び強力な CYP3A 阻害剤）を併用した患者において，ADC の曝露には影響はないが，MMAE の $C_{max}$ が 15%，AUC が 38%上昇することが予測された。エンホルツマブ　ベドチンとリファンピシン（P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤）を併用した患者において，ADC の曝露には影響はないが，MMAE の $C_{max}$ が 28%，AUC が 53%低下することが予測された。エンホルツマブ　ベドチンと構造的に類似している ADC であるブレンツキシマブ　ベドチンに対する PBPK 解析の予測結果は薬物相互作用臨床試験結果と類似していた［Han et al, 2013］。
- 母集団薬物動態解析の結果，CrCl はエンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量に影響を与える共変量ではなかった。患者個々の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC）のシミュレーションによる予測値を腎機能間（軽度，中等度又は重度腎機能障害）で比較した結果，エンホルツマブ　ベドチン又は MMAE の曝露量に差が認められなかったこととも一致していた。以上のことから，軽度，中等度及び重度腎機能障害患者での用量調整は不要と考えられた。

- 母集団薬物動態解析より，軽度肝機能障害患者は肝機能正常患者と比較して，MMAE の AUC が 37%上昇することが示唆された。軽度肝機能障害患者での用量調整は不要と考えられた。
- エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与による心室再分極に対する作用は認められず，濃度―QT 解析により臨床上意義のある QT 延長作用は認められなかった。
- 以上より，有効性及び安全性の曝露応答に関する知見から，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 1.25 mg/kg の用量で投与することが推奨された。

## 2.7.2.2　個々の試験結果の要約

### 2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験

#### 2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合

添付資料 4.2.2.3-2

MMAE のヒトにおける in vitro 血漿蛋白結合率を超遠心法により測定した（[redacted]-0025 試験）（2.6.5.6 薬物動態試験：血漿蛋白との結合）。1～100 nmol/L の MMAE のトリチウム標識体（[$^3$H]MMAE）を含む血漿の蛋白結合画分を超遠心法にて分離した。血漿及び上清中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定し，血漿蛋白結合率を算出した。MMAE のヒトにおける血漿蛋白結合率は 67.9%～82.2%であり，若干の濃度依存性が認められた。

#### 2.7.2.2.1.2　血球移行

添付資料 4.2.2.3-3

MMAE のヒトにおける in vitro 血球移行性を評価した（14-0271 試験）（2.6.5.8.1 MMAE のマウス，ラット，カニクイザル及びヒトにおける血球移行率）。2～5000 nmol/L の[$^3$H]MMAE を含む血液を 37°C で 1 時間インキュベートした後，血液／血漿中放射能濃度比を算出した。MMAE のヒトにおける血液／血漿中放射能濃度比は 1 未満であり，血球へはあまり移行しないと考えられた。また，MMAE のヒトにおける血球移行性に顕著な濃度依存性は認められなかった。

#### 2.7.2.2.1.3　ヒト肝細胞における MMAE の代謝

添付資料 4.2.2.4-1

[$^3$H]MMAE（10 µmol/L）をラット，カニクイザル及びヒト肝細胞とインキュベートしたときの代謝プロファイルを検討した（[redacted]4007 試験）（2.6.5.10.3 肝細胞で生成する代謝物の推定）。ラット，カニクイザル及びヒト肝細胞と 240 分間インキュベートしたときの[$^3$H]MMAE の減少率はそれぞれ 32%，18%及び 32%であり，肝細胞における代謝速度に大きな差は認められなかった。マススペクトロメトリー分析の結果，MMAE は水酸化，脱メチル化，脱水素化及び加水分

解代謝を受けると考えられた。ヒト肝細胞で生成した代謝物は，ラット，カニクイザルの両方，あるいはいずれか一方の肝細胞でも生成した。

### 2.7.2.2.1.4 MMAE の代謝に寄与するヒト CYP 分子種の同定

添付資料 4.2.2.4-2

[$^3$H]MMAE（6 及び 16 μmol/L）の代謝に寄与する CYP 分子種を，代謝物の生成を指標に同定した（[redacted]4006 試験）（2.6.5.10.2 MMAE の代謝に寄与する CYP 分子種の同定）。代謝物の生成は，高速液体クロマトグラフィー－放射能検出法により定量した。[$^3$H]MMAE は還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）存在下に，ヒト肝ミクロソーム中で 8 種の放射性代謝物に変換された。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 2.6.5.10.3 肝細胞で生成する代謝物の推定で同定された C4（*O*-脱メチル化体），C7（*N*-脱メチル化体）及び C8（脱水素化体）であることが確認された。

[$^3$H]MMAE をヒト CYP 発現系とインキュベートしたところ，CYP3A4 により C4，C7 及び C8 が生成した。加えて，CYP2D6 により C7 が生成した。16 例のヒト肝ミクロソームにおける C4，C7 及び C8 の生成活性は，CYP3A4 活性と強い相関を示した。さらに，C4，C7 及び C8 の生成は，CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール及び抗 CYP3A4 抗体で強く阻害された。以上の結果から，MMAE はヒト肝ミクロソームにおいて主に CYP3A4 により代謝され，一部 CYP2D6 も寄与すると考えられた。

In vitro 試験の結果に基づく MMAE の推定代謝経路を図 2.6.4- 8 に示す。

### 2.7.2.2.1.5 トランスポーター阻害作用及び基質性

添付資料 4.2.2.6-3，4.2.2.6-4，4.2.2.6-5，4.2.2.6-6，4.2.2.6-7，4.2.2.6-8，4.2.2.6-9，4.2.2.6-10

排出トランスポーターである P-gp，乳癌耐性蛋白（BCRP）及び多剤耐性関連蛋白 2（MRP2）に対する MMAE の基質性並びに P-gp に対する阻害作用を評価した（RPT-01709 試験及び[redacted]8004 試験）（2.6.5.15.2 MMAE の P-gp，BCRP 及び MRP2 に対する基質性及び 2.6.5.15.1 MMAE の P-gp に対する基質性及び阻害）。MMAE（1，10 及び 100 μmol/L）の Caco-2 細胞単層膜における頂端側から側底側（A−B）への透過性は低く，透過係数は $1 \times 10^{-6}$ cm/sec 未満であった。側底側から頂端側（B−A）への透過係数は A−B への透過係数より大きく，efflux ratio（B−A への透過係数／A−B への透過係数）は評価した全ての濃度で 8.8 以上であった。Efflux ratio は P-gp 阻害剤である PSC833（10 μmol/L），LY335979（10 μmol/L）あるいはベラパミル（60 μmol/L）の添加により，およそ 2 まで低下した。以上の結果から，MMAE は P-gp の基質と考えられた。一方で，MMAE の B−A への透過性は BCRP 阻害剤 Ko143（5 μmol/L）あるいは MRP2 阻害剤インドメタシン（100 μmol/L）により阻害されず，また efflux ratio も 2 以上であったことから，MMAE は BCRP 及び MRP2 の基質ではないと考えられた。MMAE は P-gp の基質

であるジゴキシンの能動輸送を僅かに阻害したが（50%阻害濃度［$IC_{50}$］：>50 μmol/L），臨床的に意義のある濃度において P-gp 阻害作用はないと考えられた。

取り込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3 に対する[$^3$H]MMAE（10 あるいは 100 nmol/L）の基質性を，それぞれのトランスポーターを過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞あるいはヒト胎児由来腎（HEK）293 細胞を用いて評価した（PDM-0008 試験，PDM-0009 試験，PDM-0010 試験，PDM-0011 試験及び PDM-0012 試験）（2.6.5.15.4 MMAE の OATP1B1，OATP1B3，OCT2，OAT1 及び OAT3 に対する基質性）。10 分間インキュベートしたときの[$^3$H]MMAE の細胞内への取り込み量は，コントロール細胞とトランスポーターを発現させた CHO 細胞あるいは HEK293 細胞で同程度であった。また，[$^3$H]MMAE の細胞内への取り込み量は，阻害剤を添加しても変化しなかった（OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤シクロスポリン A：50 μmol/L，OCT2 阻害剤シメチジン：200 μmol/L，OAT1 及び OAT3 阻害剤プロベネシド：400 μmol/L）。以上のとおり，[$^3$H]MMAE の細胞膜透過に能動輸送の寄与が示唆されなかったことから，MMAE は今回検討したトランスポーターの基質ではないと考えられた。

排泄トランスポーターである BCRP，胆汁酸塩排泄ポンプ（BSEP）及び MRP2 に対する MMAE の阻害作用について膜ベシクルを用いて評価した（[redacted]-3234 試験）（2.6.5.15.3 MMAE の BCRP，BSEP，MRP2，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び OCT2 に対する阻害）。加えて，取り込みトランスポーターである OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1 及び OCT2 に対する阻害作用を CHO 細胞あるいは HEK293 細胞を用いて評価した［[redacted]-3234 試験］。MMAE は BCRP，BSEP 及び MRP2 に対するプローブ基質のベシクル内取り込みを，検討した濃度範囲（0.008～5 μmol/L）で阻害しなかった。MMAE は OCT1 及び OCT2 の基質であるメトホルミンの輸送を検討した最高濃度 5 μmol/L で，それぞれ 29%及び 23%阻害した。MMAE は OAT1，OAT3，OATP1B1 並びに OATP1B3 に対するプローブ基質の輸送を，検討した最高濃度 5 μmol/L まで阻害しなかった。

## 2.7.2.2.1.6 CYP 誘導及び阻害

### 2.7.2.2.1.6.1 ヒト培養肝細胞における MMAE の CYP 発現に対する誘導作用

添付資料 4.2.2.6-1

3 例のドナー由来のヒト肝細胞を用いて，MMAE の CYP 誘導作用を評価した（[redacted]3043 試験）（2.6.5.12.1 薬物代謝酵素の誘導）。肝細胞を 1 日 1 回 3 日間 4 濃度（1，10，100 及び1000 nmol/L）の MMAE で処理した。本試験において，MMAE は 1000 nmol/L まで CYP1A2， CYP2B6 及び CYP3A の代謝活性を上昇させなかった。また，MMAE は CYP1A2，CYP2B6 及びCYP3A4 の mRNA や蛋白量を上昇させなかった。しかしながら，高濃度（100 及び1000 nmol/L）の MMAE 処理では，MMAE の細胞傷害性が原因と考えられる CYP1A2，CYP2B6

及び CYP3A の代謝活性，mRNA 並びに蛋白量の減少が，検討した肝細胞 3 ロット全てで認められた。以上の結果から，MMAE は CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A の誘導剤ではないと考えられた。

### 2.7.2.2.1.6.2 MMAE の CYP に対する阻害作用

添付資料 4.2.2.6-2

MMAE の CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP3A に対する阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて評価した（[redacted]5021 試験）（2.6.5.12.2 薬物代謝酵素の阻害）。

MMAE は，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP2D6 に対して，直接的な阻害作用をほとんどあるいは全く示さなかった。MMAE はミダゾラム 1'-水酸化を指標とした CYP3A 活性に対して直接的な阻害作用を示し，$IC_{50}$ 値は 10 μmol/L であった。一方，MMAE はテストステロン 6β-水酸化を指標とした CYP3A 活性に対しては直接的な阻害作用を示さなかった。MMAE はミダゾラム 1'-水酸化及びテストステロン 6β-水酸化を指標とした CYP3A 活性に対して，時間依存的な阻害作用を示した。更なる検討の結果，MMAE の CYP3A に対する時間依存的阻害は NADPH 依存的であり，CYP 代謝により生成した代謝物が関与すると考えられた。さらに，阻害反応後のミクロソームを再精製したところ，CYP3A の代謝活性が部分的に回復した。また，ミクロソームの再精製前にフェリシアニドで処理することにより，CYP3A の代謝活性は完全に回復した。以上の結果から，MMAE は CYP3A に対する準不可逆的な阻害剤であると考えられた。最大不活性化速度定数（$K_{inact}$），最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度（$K_I$）及び $K_{inact}/K_I$ は，それぞれ 0.10 $min^{-1}$，1.12 μmol/L 及び約 90 $min^{-1}\cdot(mmol/L)^{-1}$ と算出された。

## 2.7.2.2.2　健康被験者における薬物動態試験の要約

エンホルツマブ　ベドチンは健康被験者に投与されたことはない。

## 2.7.2.2.3　患者における薬物動態試験の要約

エンホルツマブ　ベドチン臨床開発プログラムにおいて，薬物動態評価のみを主要目的とした試験は実施されていない。以下の項では，薬物動態評価が試験デザインに含まれている単剤試験を要約する。

### 2.7.2.2.3.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料）

添付資料 5.3.1.2-1

薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］は第 1 相用量漸増試験であり，ハイブリドーマ抗体中間体を用いて作製された AGS-22M6E と CHO 抗体中間体を用いて作製されたエンホルツマブ　ベドチンのブリッジングを実施している。方法及び結果の詳細は 2.7.1.2.1 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（参考資料）に示す。

この試験のブリッジング試験部分ではエンホルツマブ　ベドチンは 0.6 mg/kg（3 例）又は 1.2 mg/kg（6 例）の用量で 3 週間に 1 回投与された。薬物動態パラメータは 2.7.2.7 付録 表 2.7.2.1 エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約に示す。

### 2.7.2.2.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］

添付資料 5.3.3.2-1

海外第 1 相試験［EV-101］は，Nectin-4 を発現する転移性 UC 及びその他の悪性固形癌患者を対象として，エンホルツマブ　ベドチン単剤の安全性及び薬物動態を評価する用量漸増第 1 相試験である。2018 年 10 月 25 日のデータカットオフ時点で重度腎機能障害患者含め 201 例が組み入れられていた。

2020 年 2 月 17 日の 2 回目のデータカットオフを実施し，パート B の転移性 UC 患者及び重度腎機能障害患者における薬物動態データを解析した。これらのデータは，海外第 1 相試験［EV-101］総括報告書及び補遺に記載した。海外第 1 相試験［EV-101］のその他のデータ（パート A，パート B 非小細胞肺癌（NSCLC）並びに卵巣癌（OC）コホート及びパート C）はこのデータカットオフによって更新されず，主要解析結果は総括報告書に記載した。

海外第 1 相試験［EV-101］から得られた用量，安全性及び有効性データより，エンホルツマブ ベドチンの患者選択を含めた臨床開発プログラムを策定した。

**目的**

主要目的は転移性 UC 及び Nectin-4 を発現するその他の悪性固形癌患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの安全性及び薬物動態の検討とした。副次目的は，エンホルツマブ　ベドチンの免疫原性及び抗腫瘍活性の評価とした。

**方法**

海外第 1 相試験［EV-101］は 3 つのパートで構成された試験である。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　ベドチンを点滴静注した。

- パート A では用量漸増コホート及び拡大コホートから構成されており，肉腫を除く悪性固形癌と診断され，化学療法に抵抗性を示した又は再発した患者に，用量漸増コホートとしてエンホルツマブ　ベドチンを 0.5，0.75，1.0 又は 1.25 mg/kg を投与した。用量漸増コホートでは 25 例，拡大コホートでは 62 例が組み入れられた。
- パート B は 3 つの拡大コホートで構成された。

- エンホルツマブ　ベドチンを 1.25 mg/kg 投与する転移性非小細胞肺癌患者 18 例
- エンホルツマブ　ベドチンを 1.25 mg/kg 投与する転移性卵巣癌患者 16 例
- CrCl が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満である重度腎機能障害を有する転移性 UC 患者（エンホルツマブ　ベドチン 0.75 mg/kg 投与群 3 例及び 1.25 mg/kg 投与群 15 例）。データは 2.7.2.2.4.1.1 海外第 1 相試験［EV-101］パート B　腎機能障害患者に示す。

- パート C では免疫チェックポイント阻害薬による治療歴を有する転移性 UC 患者をさらに組み入れ，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の安全性及び有効性を検討した。

パート A の用量漸増コホート及び拡大コホートから得られたデータを基に，第 2 相試験推奨用量（RP2D）を 1.25 mg/kg と決定した（2.7.2.3.6.4 用量に関する臨床薬理学的知見）。

投与期及び安全性フォローアップ期に薬物動態評価用の検体を採取した。投与前後（及び投与中）の検体はサイクルの最初の 3 週間で採取され，サイクル 1 の 1 週目及び 3 週目のみ投与後 72 時間後までの検体を採取した。ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により推定された。

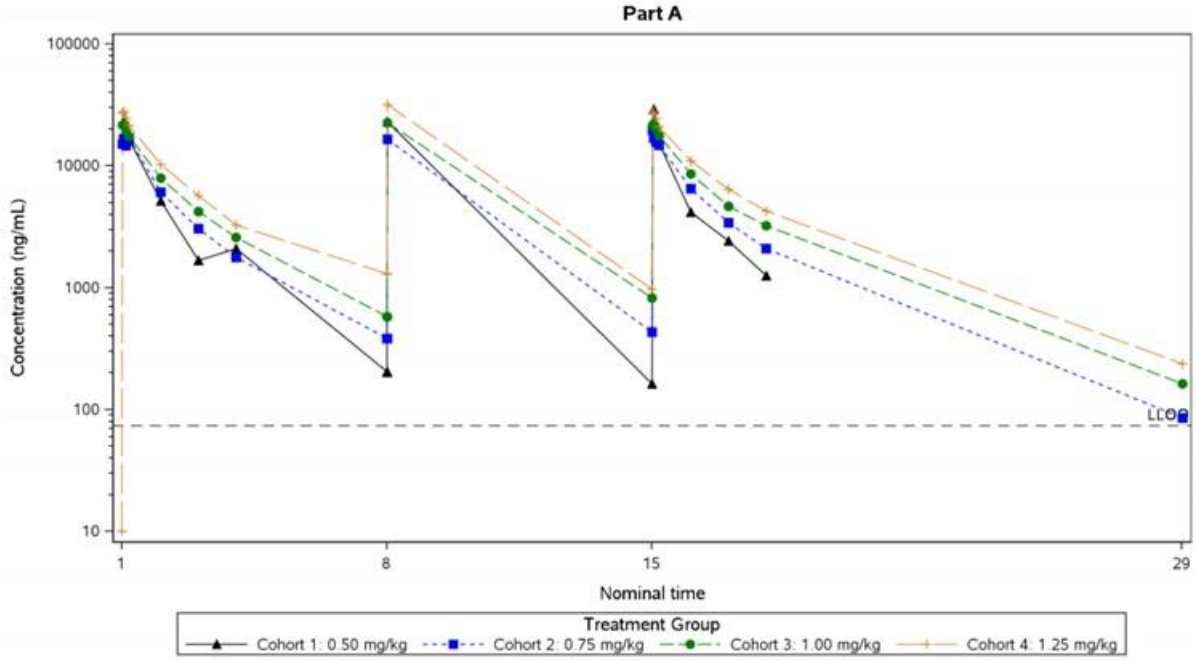
**結果**

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 0.5，0.75，1.0 又は 1.25 mg/kg を単回又は反復投与したデータから ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態を評価した。最大の解析対象集団（FAS）に含まれる患者計 201 例を薬物動態解析対象集団（PKAS）とした。パート A（用量漸増）及びパート C の転移性 UC 患者における薬物動態データは以降の項に示す。パート B の転移性 UC 患者及び重度の腎機能障害患者におけるデータは 2.7.2.2.4.1 腎機能障害を有する患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態に示す。

**血清中 ADC 濃度；パート A（用量漸増）**

血清中 ADC 濃度はサイクル 1 において点滴静注後に多相性を示して減少した（図 2.7.2- 1）。

図 2.7.2- 1　　サイクル 1 における平均血清中 ADC 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット）




ADC: antibody-drug conjugate.
Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.1]

### ADC 薬物動態パラメータ；パート A（用量漸増）及びパート C

パート A 及びパート C のサイクル 1 における血清中 ADC 薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 4 に示す。パート A において，ADC の $AUC_{(d0-7)}$は用量依存的に増加した。$C_{max}$ の増加は用量比を下回った（表 2.7.2- 5）。ADC の $t_{max}$ 中央値は 0.04 日（約 1 時間）であった。3 回目の投与後と 1 回目の投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均比（%CV）により示された同一サイクル内での蓄積は限定的で，パート C における accumulation ratio ($R_{ac}$)の幾何平均（%CV）は $C_{max}$ で 1.13（47.7）であり，$AUC_{(d0-7)}$で 1.23（30.6）であった（表 2.7.2- 4）。

表 2.7.2- 4　ADC 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C

| **Cycle**<br>Parameter | **Dose (mg/kg); GeoMean (%CV)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Part A** | | | | **Part C** |
| | **0.5** | **0.75** | **1.0** | **1.25** | **1.25** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n**† | 2 | 14 | 27 | 38 | 72 |
| $C_{max}$; µg/mL | NA | 18.4 (52.3) | 22.3 (20.7) | 28.2 (25.4) | 30.6 (42.0) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | NA | 19.7 (26.4) | 27.9 (22.8) | 33.7 (23.3) | 36.7 (31.5) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | | | | |
| **n**† | 2 | 12 | 23 | 25 | 25 |
| $C_{max}$; µg/mL | NA | 18.9 (32.5) | 22.5 (21.1) | 29.4 (32.7) | 33.6 (47.0) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | NA | 24.4 (17.7) | 37.1 (19.3) | 41.6 (21.0) | 44.3 (34.7) |
| $R_{ac}$ ($C_{max}$) | NA | 1.14 (15.6) | 1.05 (17.9) | 1.10 (28.8) | 1.13 (47.7) |
| $R_{ac}$ (AUC) | NA | 1.13 (14.4) | 1.25 (17.3) | 1.20 (17.3) | 1.23 (30.6) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n** | NA | | | | 51 |
| $C_{trough}$; ng/mL | | | | | 140 (132)‡ |

ADC: antibody-drug conjugate; $C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; NA: not applicable;

† Indicates the maximum n number across all pharmacokinetic parameters

‡ The GeoMean (%CV) are NA, therefore the mean (SD) are presented in this table.

$R_{ac}$: accumulation ratio (day 15 to day 1).

Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.2.1 and Table 12.4.1.4]

表 2.7.2- 5　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた ADC の用量相関性の統計的評価（PKAS）

| **Dose Range** | **Dosing** | **Parameter** | **Slope Estimate (SE)** | **90% CI of Slope** |
|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg/kg – 1.25 mg/kg | Cycle 1 1st dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) | 0.891 (0.139) | (0.660, 1.12) |
| | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.637 (0.152) | (0.384, 0.890) |
| | Cycle 1 3rd dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) | 1.01 (0.158) | (0.740, 1.27) |
| | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.529 (0.169) | (0.246, 0.812) |

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

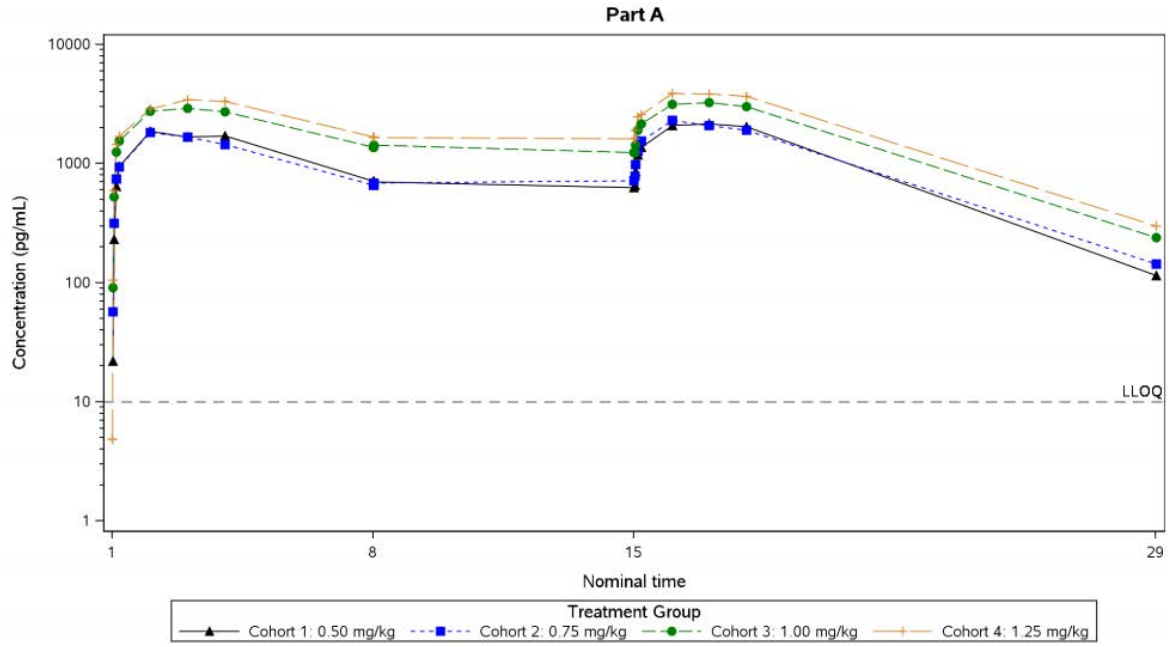
Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.3.1]

パート B の転移性 UC 患者，NSCLC 患者及び OC 患者において ADC の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$は同程度であった（2.7.2.7 付録 表 2.7.2.1 エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約）。

### 血漿中 MMAE 濃度；パート A（用量漸増）

血漿中 MMAE 濃度は点滴静注後に増加し，投与後約 2～3 日で最高濃度を示した（図 2.7.2-2）。

図 2.7.2- 2　　サイクル 1 における平均血漿中 MMAE 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット）




MMAE: monomethyl auristatin E.
Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.2]

### MMAE 薬物動態パラメータ；パート A（用量漸増）及びパート C

パート A 及びパート C のサイクル 1 における血漿中 MMAE 薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 6 に示す。パート A において，MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$はおおむね用量比例的に増加した（表 2.7.2- 7）。MMAE の $t_{max}$ はエンホルツマブ　ベドチン投与後約 2 日であった。3 回目の投与後と 1 回目の投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均比（%CV）により示された同一サイクル内での蓄積は限定的で，パート C における $R_{ac}$ の幾何平均（%CV）は $C_{max}$ で 1.21（28.9）であり，$AUC_{(d0-7)}$で 1.34（35.8）であった（表 2.7.2- 6）。

表 2.7.2- 6　　MMAE 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C

| **Cycle**<br>Parameter | **Dose (mg/kg); GeoMean (%CV)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Part A** | | | | **Part C** |
| | **0.5** | **0.75** | **1.0** | **1.25** | **1.25** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n**† | 2 | 15 | 29 | 37 | 72 |
| $C_{max}$; ng/mL | NA | 1.59 (64.4) | 2.58 (53.9) | 3.03 (65.5) | 3.35 (62.3) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | NA | 5.25 (65.0) | 13.3 (58.2) | 16.0 (72.4) | 18.3 (59.8) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | | | | |
| **n**† | 2 | 12 | 23 | 26 | 56 |
| $C_{max}$; ng/mL | NA | 2.01 (60.0) | 2.89 (55.2) | 3.69 (56.2) | 4.43 (61.8) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | NA | 9.29 (66.5) | 14.0 (59.1) | 17.4 (52.8) | 20.5 (60.3) |
| $R_{ac}$ ($C_{max}$) | NA | 1.32 (19.8) | 1.14 (43.9) | 1.52 (64.9) | 1.21 (28.9) |
| $R_{ac}$ (AUC) | NA | 1.28 (25.3) | 1.00 (28.5) | 1.63 (91.9) | 1.34 (35.8) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n** | NA | | | | 49 |
| $C_{trough}$; pg/mL | | | | | 274 (137.6) |

$C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; MMAE: monomethyl auristatin E; NA: not applicable; $R_{ac}$: accumulation ratio (day 15 to day 1).

† Indicates the maximum number across all pharmacokinetic parameters

Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.2.2 and Table 12.4.1.5]

表 2.7.2- 7　　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた MMAE の用量相関性の統計的評価（PKAS）

| **Dose Range** | **Dosing** | **Parameter** | **Slope Estimate (SE)** | **90% CI of Slope** |
|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg/kg – 1.25 mg/kg | Cycle 1 1st dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·ng/mL) | 1.74 (0.459) | (0.964, 2.51) |
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | 0.996 (0.283) | (0.525, 1.47) |
| | Cycle 1 3rd dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·ng/mL) | 0.946 (0.313) | (0.422, 1.47) |
| | | $C_{max}$ (ng/mL) | 0.952 (0.295) | (0.458, 1.45) |

CI: confidence interval; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

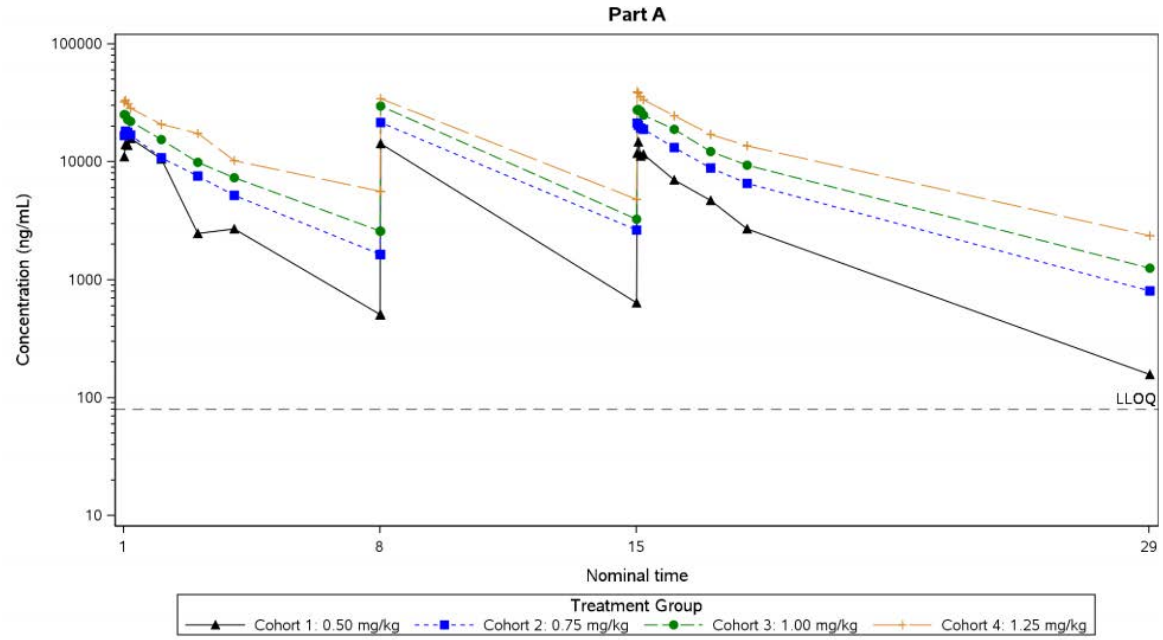
Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.3.2]

パート B の転移性 UC 患者，NSCLC 患者及び OC 患者において MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$ は同程度であった（2.7.2.7 付録 表 2.7.2.1 エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約）。

### 血清中 TAb 濃度；パート A（用量漸増）

パート A のサイクル 1 における TAb の平均血清濃度時間推移を図 2.7.2- 3 に示す。

図 2.7.2- 3　　サイクル 1 における平均血清中 TAb 濃度時間推移：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（片対数プロット）




TAb: total antibody.
Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.3]

### TAb 薬物動態パラメータ；パート A（用量漸増）及びパート C

パート A 及びパート C のサイクル 1 における血清中 TAb 薬物動態パラメータの要約を表 2.7.2- 8 に示す。TAb 濃度はおおむね ADC 濃度よりも高値を示した。パート A において，TAb の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$はおおむね用量比例的に増加した（表 2.7.2- 9）。3 回目の投与後と 1 回目の投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均比（%CV）により示された同一サイクル内での蓄積は限定的であり，パート C における $R_{ac}$ の幾何平均（%CV）は $C_{max}$ で 1.17（37.7）であり，$AUC_{(d0-7)}$で 1.39（17.9）であった（表 2.7.2- 8）。

表 2.7.2- 8　TAb 薬物動態パラメータの要約：海外第 1 相試験［EV-101］パート A（用量漸増）及びパート C

| Cycle<br>Parameter | Dose (mg/kg); GeoMean (%CV) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Part A | | | | Part C |
| | 0.5 | 0.75 | 1.0 | 1.25 | 1.25 |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n**† | 2 | 14 | 27 | 34 | 71 |
| $C_{max}$; µg/mL | NA | 19.1 (27.9) | 26.1 (24.7) | 35.2 (39.1) | 40.5 (45.1) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | NA | 40.4 (20.1) | 55.5 (33.5) | 75.9 (26.9) | 89.3 (38.2) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | | | | |
| **n**† | 2 | 12 | 24 | 26 | 57 |
| $C_{max}$; µg/mL | NA | 21.6 (21.1) | 28.1 (27.1) | 41.4 (40.4) | 45.3 (40.4) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | NA | 52.2 (17.9) | 73.6 (34.4) | 101.0 (22.4) | 116.0 (41.1) |
| $R_{ac}$ ($C_{max}$) | NA | 1.14 (25.8) | 1.17 (16.4) | 1.26 (35.6) | 1.17 (37.7) |
| $R_{ac}$ (AUC) | NA | 1.32 (19.2) | 1.41 (18.8) | 1.42 (17.8) | 1.39 (17.9) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | | | | |
| **n** | NA | | | | 51 |
| $C_{trough}$; µg/mL | | | | | 2.56 (1.74)‡ |

$C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; NA: not applicable; $R_{ac}$: accumulation ratio (day 15 to day 1); TAb: total antibody.

† Indicates the maximum number across all pharmacokinetic parameters.

‡ The GeoMean (%CV) are NA, therefore the mean (SD) are presented in this table.

Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.2.3 and Table 12.4.1.6]

表 2.7.2- 9　海外第 1 相試験［EV-101］パート A におけるパワーモデルを用いた TAb の用量相関性の統計的評価（PKAS）

| Dose Range | Dosing | Parameter | Slope Estimate (SE) | 90% CI of Slope |
|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg/kg – 1.25 mg/kg | Cycle 1 1st dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) | 1.23 (0.160) | (0.966, 1.50) |
| | | $C_{max}$ (µg/mL) | 1.05 (0.165) | (0.772, 1.32) |
| | Cycle 1 3rd dose | $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) | 1.39 (0.149) | (1.14, 1.64) |
| | | $C_{max}$ (µg/mL) | 1.23 (0.175) | (0.938, 1.52) |

CI: confidence interval; PKAS: pharmacokinetic analysis set; TAb: total antibody.

Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.3.3]

パート B の転移性 UC 患者，NSCLC 患者及び OC 患者において TAb の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$は同程度であった（2.7.2.7 付録 表 2.7.2.1 エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約）。

### ATA

海外第 1 相試験［EV-101］において，ATA 陽性患者は認められなかった。

### 薬物動態に関する結論

転移性 UC 患者に各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目でエンホルツマブ　ベドチンを 0.5～1.25 mg/kg まで投与したところ，ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態は線形性を示し，最大耐用量（MTD）は決定されなかった。

ADC 及び TAb の $t_{max}$ 中央値はそれぞれ 0.022 日（0.53 時間）～0.044 日（1.06 時間）及び 0.022 日（0.53 時間）～0.592 日（14.2 時間）であった。TAb は結合型，部分結合型又は非結合型

の抗体を全て含むため，全ての測定ポイントで ADC 濃度より高値を示し，$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$ も高値を示した。

MMAE の薬物動態はその生成過程が律速になると考えられ，$t_{max}$ の中央値は 1.02～2.82 日であった。

1.25 mg/kg 投与時に ADC，MMAE 及び TAb の同一サイクル内で認められた蓄積は限定的であった。

### 2.7.2.2.3.3 国内第 1 相試験［EV-102］

添付資料 5.3.3.2-2

国内第 1 相試験［EV-102］は局所進行性又は転移性 UC を有する日本人患者を対象としたエンホルツマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び薬物動態を検討する無作為化非盲検第 1 相試験である。

**目的**

主要目的は局所進行性又は転移性 UC を有する日本人患者に静脈内投与したときのエンホルツマブ　ベドチンの安全性，忍容性及び薬物動態を評価することである。副次目的は ATA 発現率及び抗腫瘍効果を評価することである。さらに濃度―QT 解析により，エンホルツマブ　ベドチンが QTc 延長作用を有するかを検討する。

**方法**

エンホルツマブ　ベドチンを各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した。患者は 1.0 mg/kg 群（9 例）又は 1.25 mg/kg 群（8 例）にランダムに割り付けられた。サイクル 1 完了後，1.0 mg/kg に割り付けられた患者はグレード 2 以上の有害事象が発現していなければ，1.25 mg/kg に増量することが出来た。

投与期及び安全性フォローアップ期に薬物動態評価用の検体を採取した。投与前後（及び投与中）の検体はサイクルの最初の 3 週間で採取され，サイクル 1 のみ 1 週目の投与後 72 時間まで及び 3 週目の投与後 168 時間までの検体を採取した。ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により推定された。ADC 及び MMAE の濃度と QTc 間隔の変化量（スクリーニングからサイクル 1／安全性追跡調査来院時まで）の関係を解析した。

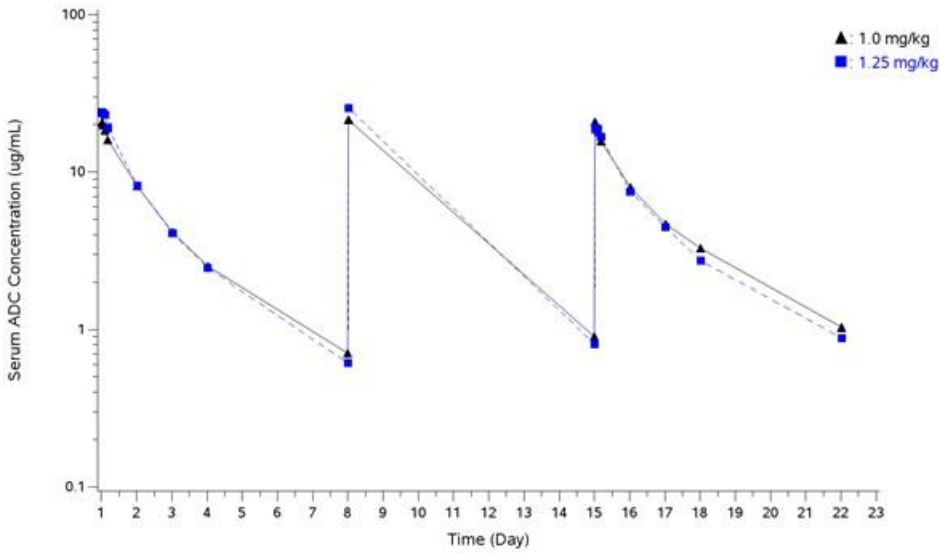
**結果**

血清中 ADC 濃度及び TAb 濃度は点滴静注後，多相性を示して減少した（図 2.7.2- 4 及び図 2.7.2- 6）。血漿中 MMAE 濃度は点滴静注後上昇し，約 2～3 日で最高濃度を示した（図 2.7.2- 5）。

**血清中 ADC 濃度**

血清中 ADC 濃度は点滴静注後，多相性を示して減少した（図 2.7.2- 4）。

図 2.7.2- 4　　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中平均 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）




ADC: antibody-drug conjugate
Source: [EV-102 CSR, Figure 12.4.1.2.1a]

## ADC 薬物動態パラメータ

エンホルツマブ　ベドチンを投与した 17 例の患者における ADC 薬物動態パラメータを評価した。エンホルツマブ　ベドチンの 1 回目投与後の ADC の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$はおおむね用量に比例して増加した。[redacted] 社での incurred sample reanalysis が不適合であったため，ADC 濃度は [redacted] 社で再測定された（2.7.1.3.4.1 測定施設間の薬物濃度測定結果の比較と ISR の結果）。

3 回目の投与後と 1 回目の投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7}$の幾何平均比（%CV）に基づいた同一サイクル内での蓄積は限定的であり，$R_{ac}$ の幾何平均（%CV）は $C_{max}$ で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.09 及び 0.946 であり，$AUC_{(d0\text{-}7}$で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.18 及び 1.14 であった（表 2.7.2- 10）。

表 2.7.2- 10　　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中 ADC 薬物動態パラメータの要約

| **Cycle**<br>Parameter | **Dose (mg/kg); GeoMean (Geo %CV)** | |
|---|---|---|
| | **1.0** | **1.25** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| **n**† | 9 | 8 |
| $C_{max}$; µg/mL | 20.4 (12.4) | 24.2 (18.5) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 26.7 (19.2) | 27.6 (17.4) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| **n** | 6 | 4 |
| $C_{max}$; µg/mL | 21.1 (30.1) | 20.1 (8.0) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$; day·µg/mL | 29.7 (18.9) | 28.1 (12.1) |
| $R_{ac}$; ($C_{max}$) | 1.09 (27.2) | 0.946 (6.4) |
| $R_{ac}$; (AUC) | 1.18 (6.8) | 1.14 (3.8) |

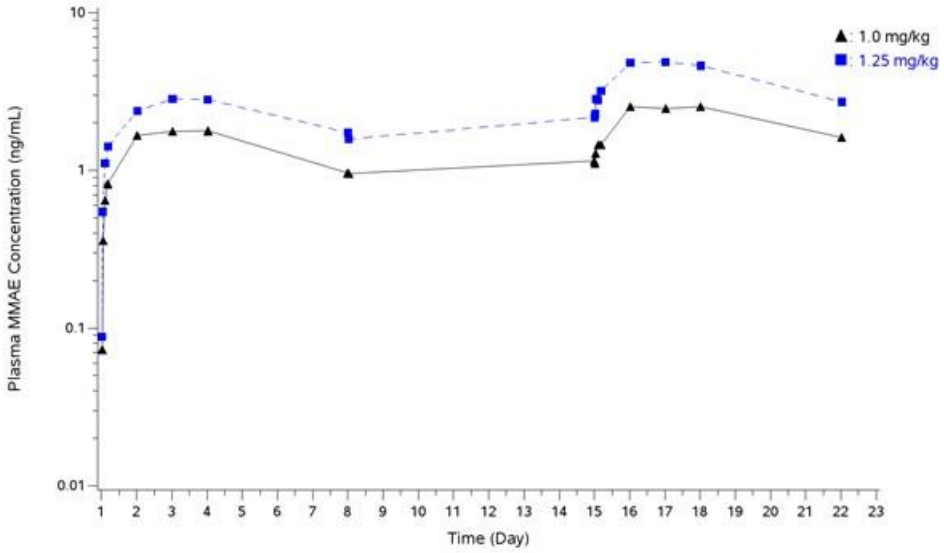
ADC: antibody-drug conjugate; CV: coefficient of variation; GeoMean: geometric mean; $R_{ac}$: accumulation ratio

† Indicates the maximum number of subjects, for which data are available.
Source: [EV-102 CSR, Table 26, and Table 27]

### 血漿中 MMAE 濃度

血漿中 MMAE 濃度は投与終了後に上昇し，約 2～3 日後に最大となった（図 2.7.2- 5）。

**図 2.7.2- 5　国内第 1 相試験［EV-102］における血漿中平均 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）**




MMAE: monomethyl auristatin E
Source: [EV-102 CSR, Figure 12.4.1.2.3]

### MMAE 薬物動態パラメータ

エンホルツマブ　ベドチンの初回投与後，MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$は用量依存的に増加した（表 2.7.2- 11）。MMAE の $t_{max}$ は 1～3 日の範囲内であった。3 回目の投与後と 1 回目の投与後の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均比に基づいた同一サイクル内での蓄積は限定的であり，$R_{ac}$ の幾何平均は $C_{max}$ で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.57 及び 1.60 であり，$AUC_{(d0-7)}$で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.61 及び 1.57 であった。

表 2.7.2- 11　国内第 1 相試験［EV-102］における血漿中 MMAE 薬物動態パラメータの要約（PKAS）

| **Cycle**<br>Parameter | **Dose (mg/kg); GeoMean (Geo %CV)** | |
|---|---|---|
| | **1.0** | **1.25** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| **n**† | 9 | 7 |
| $C_{max}$; ng/mL | 1.69 (50.2) | 2.10 (103.6) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 9.27 (47.4) | 11.8 (100.4) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| **n** | 6 | 4 |
| $C_{max}$; ng/mL | 2.44 (58.7) | 3.94 (91.5) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 13.5 (56.5) | 21.7 (91.5) |
| $R_{ac}$; ($C_{max}$) | 1.57 (37.5) | 1.60 (16.0) |
| $R_{ac}$; (AUC) | 1.61 (35.5) | 1.57 (13.6) |

CV: coefficient of variation; GeoMean: geometric mean; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set; $R_{ac}$: accumulation ratio

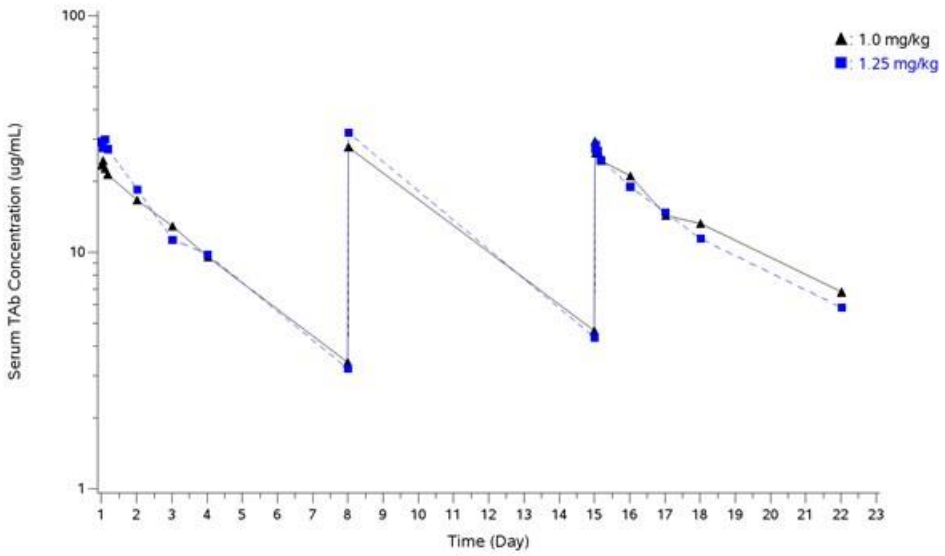
† Indicates the maximum number of subjects, for which data are available.

Source: [EV-102 CSR, Table 30, and Table 31]

## 血清中 TAb 濃度

血清中 TAb 濃度は点滴静注後，多相性を示して減少した（図 2.7.2- 6）。

図 2.7.2- 6　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中平均 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）




TAb: total antibody

Source: [EV-102 CSR, Figure 12.4.1.2.2]

### TAb 薬物動態パラメータ

TAb 濃度は ADC 濃度より高値を示した。TAb の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$は用量依存的に増加した（表 2.7.2- 12）。$R_{ac}$ の幾何平均は $C_{max}$ で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.32 及び 1.18 であり，$AUC_{(d0-7)}$で 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与時にそれぞれ 1.43 及び 1.35 であった。

表 2.7.2- 12　国内第 1 相試験［EV-102］における血清中 TAb 薬物動態パラメータの要約（PKAS）

| **Cycle**<br>Parameter | **Dose (mg/kg); GeoMean (Geo %CV)** | |
|---|---|---|
| | **1.0** | **1.25** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| **n**† | 9 | 8 |
| $C_{max}$; µg/mL | 24.5 (15.3) | 29.7 (20.2) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 67.3 (14.9) | 68.8 (14.0) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| **n** | 6 | 4 |
| $C_{max}$; µg/mL | 30.5 (23.0) | 29.6 (12.7) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 90.8 (22.5) | 84.6 (8.5) |
| $R_{ac}$; ($C_{max}$) | 1.32 (26.8) | 1.18 (10.6) |
| $R_{ac}$; (AUC) | 1.43 (10.9) | 1.35 (4.0) |

CV: coefficient of variation; GeoMean: geometric mean; PKAS: pharmacokinetic analysis set; $R_{ac}$: accumulation ratio; TAb: total antibody

† Indicates the maximum number of subjects, for which data are available.

Source: [EV-102 CSR, Table 28, and Table 29]

### ATA

17 例全ての患者において免疫原性の評価がされた。16 例は投与期間を通じて ATA 陰性を示した。1 例は Cycle 2 Day1 の投与後に ATA 陽性を示したが，エンホルツマブ　ベドチン投与を継続したにも関わらずその後の検査で ATA 陰性を示した。

### 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（Δ corrected QT interval by Fridericia [QTcF]）の関係を線形混合効果モデルにより検討した。Cycle 1 Day15 の 3 回目のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の投与後の ADC 及び MMAE の $C_{max}$ の幾何平均はそれぞれ 20.1 µg/mL 及び 3.94 ng/mL であり，モデルから予測された ΔQTcF はそれぞれ 6.17 msec［90%信頼区間（CI）：1.83, 10.5］及び 3.14 msec［90% CI: −15.8, 9.52］であった。モデルから予測された ΔQTcF の 95% CI の上限値はともに 20 msec 未満であった。

ΔQTcF に対する ADC の回帰直線の傾きは 0.539 msec/(µg/mL)［90% CI: −0.0401, 1.12］，MMAE の回帰直線の傾きは−2.40 msec/(ng/mL)［90% CI: −6.28, 1.48］であった。いずれも薬物濃度と ΔQTcF の間に統計的に有意な相関は認められなかった（2.7.4.4.2.2 濃度-QTcF モデリング解析，［PK-0012］解析報告書）。

**薬物動態に関する結論**

エンホルツマブ　ベドチンの初回投与後，$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$はおおむね用量が増えるにしたがって増加した。TAb 濃度は ADC 濃度より高値を示した。MMAE の $t_{max}$ は 1～3 日の範囲内であった。1.25 mg/kg 投与時の Cycle 1 における同一サイクル内の蓄積は ADC の $C_{max}$ 及び AUC でそれぞれ 0.947 及び 1.14 であり，MMAE の $C_{max}$ 及び AUC でそれぞれ 1.62 及び 1.58 であった。

濃度―QT 解析の検討結果より，エンホルツマブ　ベドチンを 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与された患者において，エンホルツマブ　ベドチン又は MMAE 濃度は QTcF 間隔に影響を及ぼさないことが示唆された。

## 2.7.2.2.3.4 国際共同第 2 相試験［EV-201］

添付資料 5.3.5.2-1

国際共同第 2 相試験［EV-201］は第 2 相非対照非盲検多施設共同試験であり，PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象としてエンホルツマブ　ベドチン単剤療法の有効性及び安全性を検討した。白金製剤による化学療法歴を有する患者（コホート 1）又は組み入れ時に白金製剤による化学療法歴がなくシスプラチン不適応の患者（コホート 2）に分けられた。

**目的**

主要目的は PD-1/PD-L1 阻害薬投与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，若しくは PD-1/PD-L1 阻害薬投与歴を有し，組み入れ時に白金製剤による化学療法歴がなくシスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者を対象として，エンホルツマブ　ベドチン単剤療法での抗腫瘍効果を客観的奏効率（ORR）により評価することとした。

副次目的はエンホルツマブ　ベドチン及び ATA の薬物動態を評価することとした。

**方法**

両コホートで患者は各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された。

- コホート 1：白金製剤による化学療法歴を有しているか，術前又は術後補助化学療法として白金製剤治療完了後 12 カ月以内に再発又は増悪が認められる局所進行性又は転移性 UC 患者（128 例の組み入れが 2018 年 7 月 2 日終了し，うち 120 例が PKAS）。
- コホート 2：白金製剤又は他の化学療法歴を有しておらず，組み入れ時点でシスプラチン不適応である局所進行性又は転移性 UC 患者。術前又は術後補助化学療法として白金製剤治療完了後 12 カ月以内に増悪が認められない患者も本コホートに組み入れ可能（2020 年 9 月 8 日時点で 91 例が組み入れられており，うち 87 例が PKAS）。

投与期及び安全性フォローアップ期に薬物動態評価用の検体を採取した。各サイクルの最初の 3 週間の投与前後，サイクル 1 のみ 1 週目の投与後 72 時間まで及び 3 週目の投与後 168 時間までの検体を採取した。ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態パラメータはノンコンパートメント解

析により推定された。治験薬製造工程（工程 A 及び工程 B）の異なる製剤の薬物動態について，いくつかの薬物動態パラメータの幾何平均値に基づいて比較した（2.7.1.3.1.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］における薬物動態パラメータ比較（工程 A 及び工程 B））。

**結果**

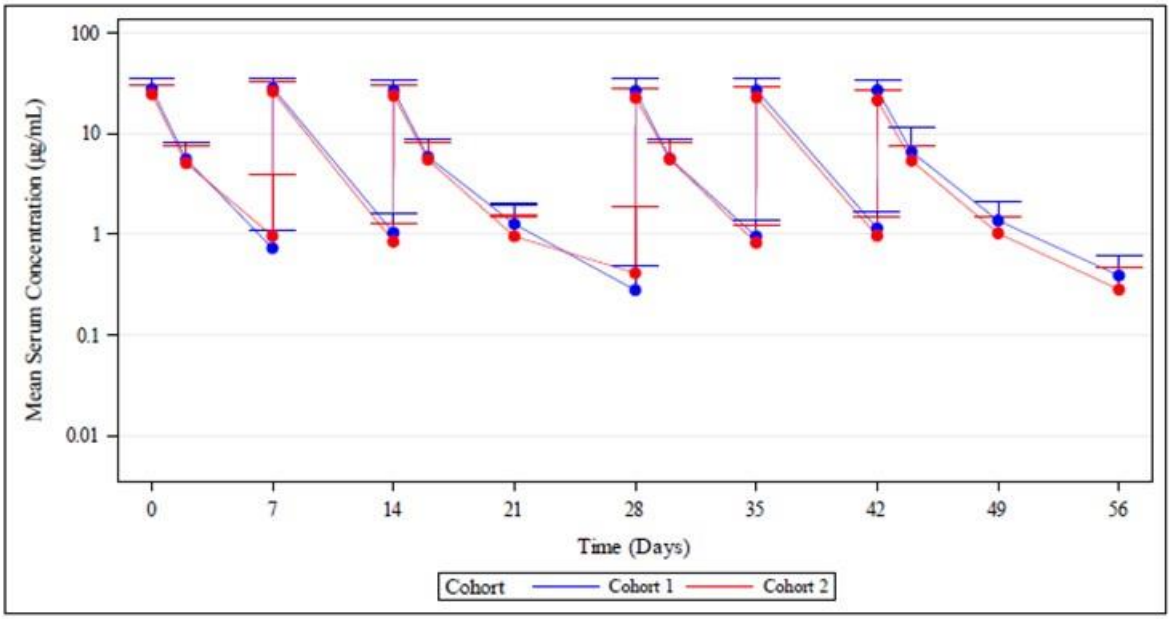
**エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態概論**

血清中 ADC 濃度及び TAb 濃度はエンホルツマブ　ベドチンの点滴静注直後，減少が認められた（図 2.7.2- 7 及び図 2.7.2- 9）。最高 ADC 濃度はエンホルツマブ　ベドチン点滴静注終了時（最初の測定時）に認められ，コホート 1 及びコホート 2 における投与後の $t_{max}$ の中央値（最小～最大）はそれぞれ 0.0264～0.0285 日（0.63～0.68 時間）及び 0.0257～0.0264 日（0.62～0.63 時間）であった。エンホルツマブ　ベドチンの点滴静注終了後，MMAE 濃度は増加した（図 2.7.2- 8）。最大 MMAE 濃度は 2 日目までに認められ，$t_{max}$ 中央値はコホート 1 及びコホート 2 ともに 1.9～2.0 日の範囲内であった。

**血清中 ADC 濃度**

コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 ADC 濃度時間推移を図 2.7.2- 7 に示す。

**図 2.7.2- 7　　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）**




Including ADC concentration-time profile Cycles 1 and 2 enfortumab vedotin iv infusion
ADC: antibody-drug conjugate; PKAS: pharmacokinetic analysis set.
Source: [EV-201 CSR, Figure 12.4.1.1 Pharmacokinetic Parameters of ADC]

ADC 薬物動態パラメータはコホート間で類似していた（表 2.7.2- 13）。サイクル 1 の初回投与後及び 3 回目投与後の $C_{max}$ の幾何平均は，コホート 1 においてそれぞれ 26.6 及び 26.0 µg/mL であり，コホート 2 においてそれぞれ 23.9 及び 21.7 µg/mL であった。サイクル 2 における $C_{max}$ の

比較により，コホート 1 及びコホート 2 における患者の最大 ADC 濃度は類似していることが示された。$C_{max}$ の変動係数は 24.4%～31.4%であった。サイクル 1 の初回投与後の $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均はコホート 1 及びコホート 2 間で類似しており，それぞれ 34.6 及び 33.5 day·μg/mL であった。サイクル 1 及びサイクル 2 の $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均もコホート 1 及びコホート 2 間で類似していた。AUC の変動係数は 30.0%～47.5%であった。$R_{ac}$ の幾何平均は 1.0～1.1 でありエンホルツマブ　ベドチン反復投与後の ADC の蓄積は限定的であった。

表 2.7.2- 13　国際共同第 2 相試験［EV-201］における血清中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血清中 ADC 濃度（PKAS）

| **Cycle**<br>Parameter | **Geometric Mean (%CV); $t_{max}$: Median (Min, Max)** | |
|---|---|---|
| | **Cohort 1**<br>**(N = 125)** | **Cohort 2**<br>**(N = 88)** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 120 | 87 |
| $C_{max}$; μg/mL | 26.6 (28.5) | 23.9 (24.4) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL | 34.6 (34.0) | 33.5 (41.4) |
| $t_{max}$; day | 0.0278 (0.010, 0.052) | 0.0264 (0.021, 0.088) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 93 | 64 |
| $C_{max}$; μg/mL | 26.0 (28.3) | 21.7 (29.7) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL | 31.3 (43.8) | 26.3 (46.0) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·μg/mL | 34.7 (44.7) | 30.9 (47.5) |
| $t_{max}$; day | 0.0285 (0.014, 0.054) | 0.0264 (0.014, 0.084) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | |
| n | 94 | 67 |
| $C_{trough}$; μg/mL | 0.2 (86.2) | 0.4 (387.3) |
| **Cycle 2, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 105 | 73 |
| $C_{max}$; μg/mL | 24.5 (31.4) | 22.0 (24.5) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL | 36.4 (36.7) | 32.0 (30.0) |
| $t_{max}$; day | 0.0264 (0.011, 0.042) | 0.0264 (0.015, 0.074) |
| **Cycle 2, Dose 1/ Day 1** | | |
| n | 96 | 70 |
| AccRatio | 1.1 (56.1) | 1.0 (34.5) |
| **Cycle 2, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 95 | 62 |
| $C_{max}$; μg/mL | 26.3 (25.2) | 20.7 (27.4) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·μg/mL | 35.9 (41.2) | 27.8 (35.8) |
| $t_{max}$; day | 0.0285 (0.020, 0.115) | 0.0257 (0.010, 0.047) |

ADC: antibody-drug conjugate; $C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient of variation; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

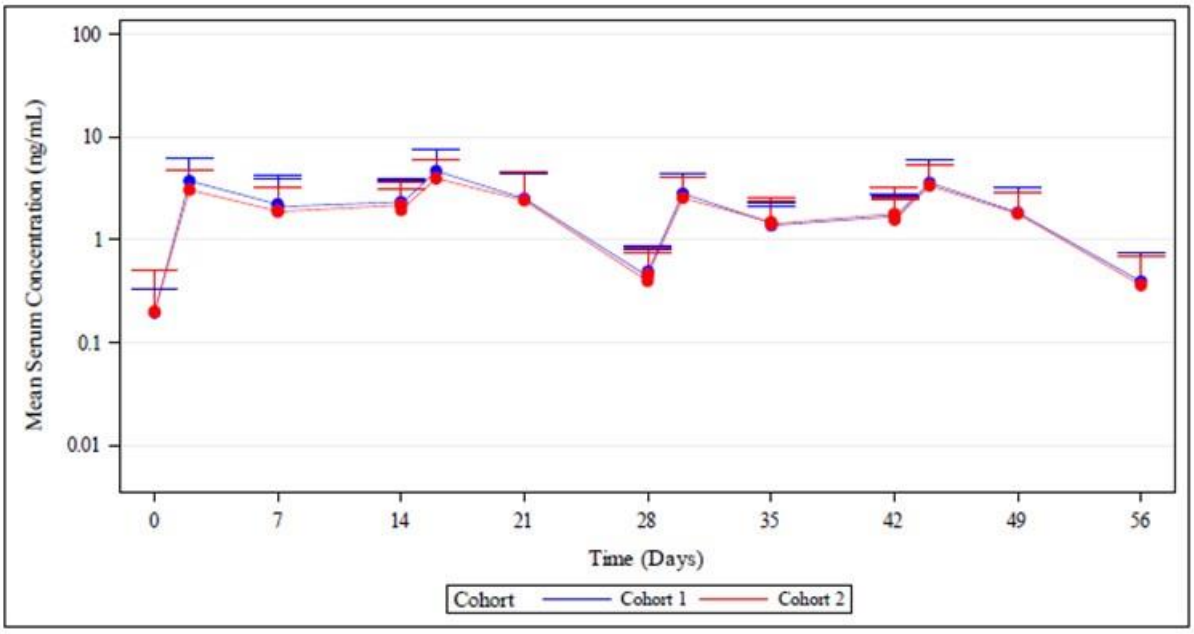
† Indicates the maximum number of subjects, for which data are available.

Source: [EV-201 CSR, Table 58 and Table 12.4.1.1]

### 血漿中 MMAE 濃度

コホート 1 及びコホート 2 における平均血漿中 MMAE 濃度時間推移を図 2.7.2- 8 に示す。

図 2.7.2- 8　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血漿中 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）




Including free MMAE concentration-time profile Cycles 1 and 2 enfortumab vedotin iv infusion
MMAE; monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set.
Source: EV-201 CSR, Figure 12.4.2.1

### MMAE 薬物動態パラメータ

MMAE 薬物動態パラメータ推定値はコホート間で類似していた（表 2.7.2- 14）。サイクル 1 及びサイクル 2 を通じてコホート 1 及びコホート 2 の $C_{max}$ の幾何平均はそれぞれ 2.4～3.9 ng/mL 及び 2.2～3.5 ng/mL と類似していた。また，$C_{max}$ の変動係数はそれぞれ，57.4%～67.0%及び 51.8%～60.8%の範囲であった。

サイクル 1 及びサイクル 2 を通じて，コホート 1 及びコホート 2 の $AUC_{(d0-7)}$の幾何平均はそれぞれ 11.3～19.1 day·ng/mL 及び 10.6～18.1 day·ng/mL と類似していた。また，$AUC_{(d0-7)}$の変動係数はそれぞれ，58.0%～81.7%及び 60.2%～65.0%の範囲であった。$AUC_{(d0-7)}$の $R_{ac}$ の幾何平均は 0.8 で，エンホルツマブ　ベドチン反復投与後の MMAE の蓄積は限定的であった。

表 2.7.2- 14　国際共同第 2 相試験［EV-201］における血漿中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血漿中 MMAE 濃度（PKAS）

| **Cycle**<br>Parameter | **Geometric Mean (%CV); $t_{max}$: Median (Min, Max)** | |
|---|---|---|
| | **Cohort 1**<br>**(N = 125)** | **Cohort 2**<br>**(N = 88)** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 117 | 84 |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.1 (67.0) | 2.6 (57.8) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 14.1 (81.7) | 13.0 (64.1) |
| $t_{max}$; day | 1.9 (1, 5) | 1.9 (1, 4) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 93 | 64 |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.9 (64.8) | 3.5 (51.8) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 19.1 (79.1) | 18.1 (65.0) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·ng/mL | 25.9 (74.7) | 22.6 (76.4) |
| $t_{max}$; day | 2.0 (1, 11) | 1.9 (1, 9) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | |
| n | 102 | 73 |
| $C_{trough}$; ng/mL | 0.3 (90.0) | 0.3 (92.5) |
| **Cycle 2, Dose 1/Day 1** | | |
| n† | 106 | 72 |
| $C_{max}$; ng/mL | 2.4 (57.4) | 2.2 (60.8) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 11.3 (58.0) | 10.6 (65.0) |
| $t_{max}$; day | 2.0 (1, 5) | 1.8 (1, 5) |
| **Cycle 2, Dose 1/ Day 1** | | |
| n | 96 | 69 |
| AccRatio | 0.8 (52.9) | 0.8 (64.9) |
| **Cycle 2, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 90 | 62 |
| $C_{max}$; ng/mL | 3.0 (64.8) | 2.9 (59.9) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 14.9 (64.7) | 15.3 (60.2) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·ng/mL | 19.1 (61.2) | 21.3 (65.0) |
| $t_{max}$; day | 1.9 (1, 9) | 1.9 (1, 10) |

Time of maximum concentration corresponds to the day 2 postdose sample time

$C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient variation; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

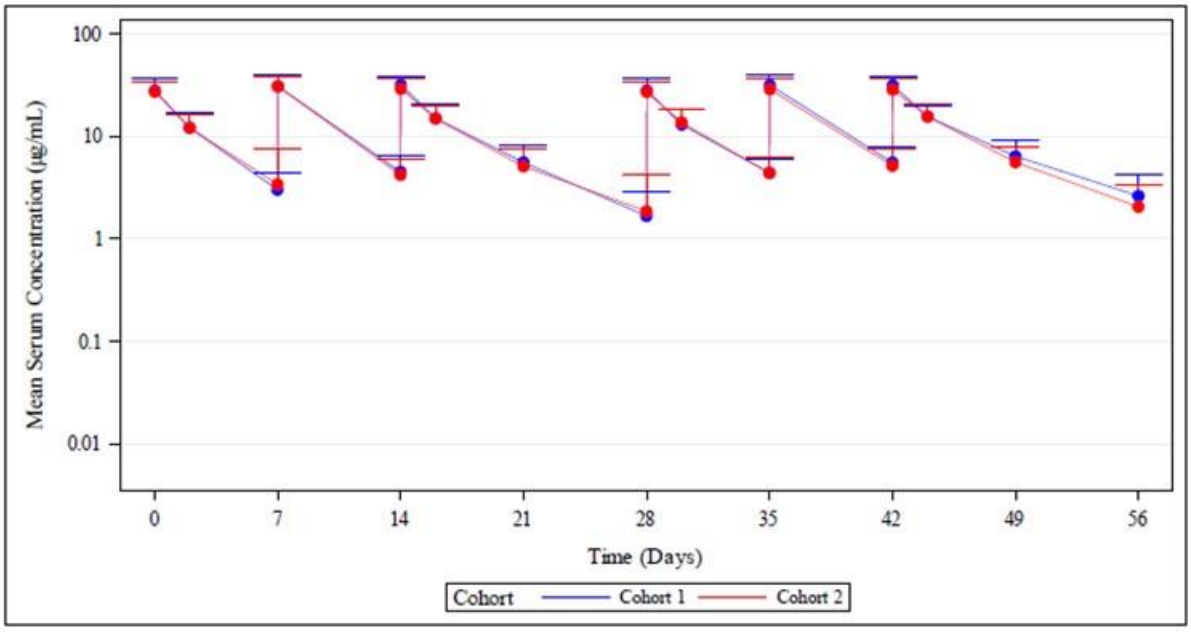
† Indicates the maximum number of subjects for which data are available.

Source: [EV-201 CSR, Table 60 and Table 12.4.1.2]

## 血清中 TAb 濃度

コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 TAb 濃度時間推移を図 2.7.2- 9 に示す。

図 2.7.2- 9　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 及びコホート 2 における平均血清中 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）（PKAS）




Including TAb concentration-time profile Cycles 1 and 2 enfortumab vedotin iv infusion
Lower limit of TAb assay quantitation is 0.0245 µg/mL
PKAS: pharmacokinetic analysis set; TAb: total antibody.
Source: [EV-201 CSR, Figure 12.4.2.1]

### TAb 薬物動態パラメータ

ADC と同様に，TAb 薬物動態パラメータ推定値はコホート間で類似していた。

$AUC_{(d0\text{-}7)}$の $R_{ac}$ の幾何平均は 1.1 で，エンホルツマブ　ベドチン反復投与後の TAb の蓄積は限定的であった（表 2.7.2- 15）。

TAb の $C_{max}$ は ADC の $C_{max}$ よりわずかに高かった一方で，TAb トラフ濃度は ADC トラフ濃度より数倍高値を示したことから，TAb の AUC は ADC の AUC より高値を示したと考えられる。例えば，コホート 1 でのサイクル 1 の $AUC_{(d0\text{-}14)}$の幾何平均は TAb では 98.1 day·µg/mL であり，ADC では 34.7 day·µg/mL であった（表 2.7.2- 13）。$C_{max}$ の幾何平均は TAb では 38.8 µg/mL であり，ADC では 47.5 µg/mL であった。サイクル 1 終了時における TAb のトラフ濃度は ADC のトラフ濃度と比較して約 5.5 倍もの大きな差があったことが，$AUC_{(d0\text{-}14)}$で示された大きな差につながったと推定された。

表 2.7.2- 15　国際共同第 2 相試験［EV-201］における血清中薬物動態パラメータ及びサイクル 2 投与前血清中 TAb 濃度（PKAS）

| **Cycle**<br>Parameter | **Geometric Mean (%CV); $t_{max}$: Median (Min, Max)** | |
|---|---|---|
| | **Cohort 1**<br>**(N = 125)** | **Cohort 2**<br>**(N = 88)** |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 120 | 87 |
| $C_{max}$; µg/mL | 26.6 (30.4) | 26.4 (23.4) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 63.4 (33.6) | 66.8 (34.3) |
| $t_{max}$; day | 0.0278 (0.010, 0.052) | 0.0264 (0.021, 0.088) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 93 | 64 |
| $C_{max}$; µg/mL | 30.9 (22.9) | 27.3 (25.7) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 77.6 (35.2) | 72.3 (37.9) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·µg/mL | 98.1 (38.8) | 91.1 (40.3) |
| $t_{max}$; day | 0.0285 (0.014, 0.054) | 0.0264 (0.014, 0.084) |
| **Cycle 2, Predose 1/ Day 1** | | |
| n | 106 | 73 |
| $C_{trough}$; µg/mL | 1.1 (71.8) | 1.2 (131.5) |
| **Cycle 2, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 105 | 74 |
| $C_{max}$; µg/mL | 26.2 (30.5) | 26.3 (23.8) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 73.2 (33.5) | 72.9 (26.4) |
| $t_{max}$; day | 0.0264 (0.011, 0.042) | 0.0264 (0.015, 0.074) |
| **Cycle 2, Dose 1/ Day 1** | | |
| n | 96 | 70 |
| AccRatio | 1.1 (43.1) | 1.1 (25.9) |
| **Cycle 2, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 95 | 62 |
| $C_{max}$; µg/mL | 30.2 (22.7) | 27.1 (28.2) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 87.9 (30.6) | 81.0 (30.9) |
| $AUC_{(d0-14)}$; day·µg/mL | 113.0 (33.8) | 109.7 (41.5) |
| $t_{max}$; day | 0.0285 (0.020, 0.115) | 0.0257 (0.010, 0.047) |

$C_{trough}$: trough concentration; CV: coefficient of variation; PKAS: pharmacokinetic analysis set; TAb: total antibody.
† Indicates the maximum number of subjects, for which data are available.
Source: [EV-201 CSR, Table 12.4.1.3, Table 12.4.2.3, Table 12.4.2.6, and Table 12.4.2.9]

### ATA

195 例の患者において免疫原性の評価を実施した。このうち，3 例（2%，コホート 1：2 例及びコホート 2：1 例）はベースライン時に一時的な ATA 陽性が認められ，コホート 1 において，1 例は持続的な ATA 陽性が認められた。ベースライン時に陰性であった患者のうち 7 例（コホート 1：3 例及びコホート 2：4 例）にその後陽性（一時的な陽性 5 例（コホート 1：2 例及びコホート 2：3 例）及び持続的な陽性 2 例（コホート 1：1 例及びコホート 2：1 例））が認められた。これらの患者において，インフュージョンリアクションは認められなかった。

### 薬物動態に関する結論

サイクル 1 及びサイクル 2 におけるエンホルツマブ　ベドチン初回投与及び 3 回目投与後の ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態を評価した。ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態パラメータはコホート 1 及びコホート 2 間で類似していた。個体間差は大きい又は中程度であった。

血清中 ADC 及び TAb 濃度はエンホルツマブ　ベドチン点滴静注後から減少が認められた。一方で，MMAE 濃度は投与後から増加し，1.8～2.0 日で最大に達した。

ADC 及び MMAE のエンホルツマブ　ベドチン反復投与後に認められた蓄積は限定的であり，コホート 1 及びコホート 2 における $R_{ac}$ はそれぞれ 1.0 及び 0.8 であった。

エンホルツマブ　ベドチンの ATA 発現率は低かった。

### 2.7.2.2.3.5 国際共同第 3 相試験［EV-301］

添付資料 5.3.5.1-1

国際共同第 3 相試験［EV-301］は，白金製剤を含む化学療法歴を有し，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療中又は治療後に病勢進行が認められた局所進行性又は転移性 UC 患者を対象としたエンホルツマブ　ベドチンと化学療法（ドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine）の有効性及び安全性を比較する多施設共同非盲検第 3 相試験である。

**目的**

主要目的は局所進行性又は転移性 UC 患者におけるエンホルツマブ　ベドチン投与例（A 群，28 日サイクル）の全生存期間（OS）と化学療法投与例（B 群，21 日サイクル）の OS を比較することであった。副次目的は有効性評価項目の無増悪生存期間（PFS），ORR，奏効期間（DOR）及び病勢コントロール率（DCR），安全性，忍容性及び QoL 評価とした。

以下の薬物動態解析に関連する探索的評価項目も含まれた。

- 血漿中又は血清中 ADC，TAb 及び MMAE 濃度
- エンホルツマブ　ベドチンに対する ATA の発生率

**方法**

患者は各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された。エンホルツマブ　ベドチンを投与された患者（A 群）のみ，投与期及び安全性フォローアップ期に薬物動態及び ATA 評価用の検体（投与前後）が採取された。

検体はサイクル 1 の 1 日目投与前後，8 日目投与前，15 日目投与前後及びその後サイクル 3，4，6，8 及び 10 の 1 日目投与前に採取した。

血清中 ADC 及び TAb，並びに血漿中 MMAE 濃度の評価時点ごとの要約統計量を算出した。薬物動態評価用採血スケジュールがまばらであったため，ノンコンパートメント解析は実施されなかった。

**結果**

最終解析に向けた 2020 年 7 月 15 日時点のデータカットオフで PKAS は 296 例であった。

**ADC 濃度**

1 日目及び 15 日目の投与終了時の，投与直後血清中平均 ADC 濃度はそれぞれ 28.0 及び 27.4 µg/mL であった。サイクル 2 の 1 日目からサイクル 6 の 1 日目までの投与前血清中平均 ADC トラフ濃度は，0.226～0.39 µg/mL の範囲内であった（表 2.7.2- 16）。

### MMAE 濃度

サイクル 2 の 1 日目からサイクル 6 の 1 日目までの投与前血漿中平均 MMAE トラフ濃度は，0.324～0.449 ng/mL の範囲内であった（表 2.7.2- 16）。

### TAb 濃度

1 日目及び 15 日目の投与終了時の，投与直後血清中平均 TAb 濃度はそれぞれ 27.8 及び 29.6 µg/mL であった。サイクル 2 の 1 日目からサイクル 6 の 1 日目までの投与前血清中平均 TAb トラフ濃度は，1.6～2.63 µg/mL の範囲内であった（表 2.7.2- 16）。

表 2.7.2- 16　国際共同第 3 相試験［EV-301］におけるサイクル 6 までの血清中 ADC 濃度，TAb 濃度及び血漿中 MMAE 濃度（PKAS）

| | Cycle 1 Day 1 EOI | Cycle 1 Day 8 Predose | Cycle 1 Day 15 Predose | Cycle 1 Day 15 EOI | Cycle 2 Day 1 Predose | Cycle 3 Day 1 Predose | Cycle 4 Day 1 Predose | Cycle 6 Day 1 Predose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Serum Concentrations of ADC (µg/mL)** | | | | | | | | |
| n | 275 | 264 | 241 | 214 | 245 | 205 | 181 | 121 |
| Mean (SD) | 28.0 (8.41) | 0.704 (0.352) | 0.932 (0.508) | 27.4 (12.8) | 0.226 (0.206) | 0.318 (0.253) | 0.325 (0.276) | 0.39 (0.288) |
| Median (min, max) | 28.2 (0.823, 84.2) | 0.666 (0.0, 2.3) | 0.864 (0.0233, 3.38) | 26.6 (0.442, 171.0) | 0.167 (0.0, 1.11) | 0.263 (0.0, 1.32) | 0.255 (0.0, 1.39) | 0.337 (0.0, 1.19) |
| **Serum Concentrations of TAb (µg/mL)** | | | | | | | | |
| n | 275 | 264 | 240 | 214 | 245 | 205 | 181 | 121 |
| Mean (SD) | 27.8 (14.6) | 2.81 (1.25) | 4.16 (1.74) | 29.6 (11.7) | 1.6 (1.12) | 2.14 (1.29) | 2.21 (1.33) | 2.63 (1.47) |
| Median (min, max) | 26.7 (10.6, 236.0) | 2.64 (0.0283, 7.44) | 4.17 (0.0883, 9.99) | 28.9 (2.63, 152.0) | 1.39 (0.0, 5.96) | 1.98 (0.0, 6.28) | 2.00 (0.0729, 7.76) | 2.41 (0.0, 6.82) |
| **Plasma Concentrations of MMAE (ng/mL)** | | | | | | | | |
| n | 275 | 261 | 240 | 213 | 244 | 205 | 180 | 121 |
| Mean (SD) | 0.244 (0.268) | 2.07 (1.51) | 2.42 (1.82) | 2.25 (1.70) | 0.449 (0.503) | 0.418 (0.605) | 0.324 (0.237) | 0.327 (0.277) |
| Median (min, max) | 0.148 (0.0172, 2.01) | 1.58 (0.269, 7.86) | 1.95 (0.102, 12.8) | 1.83 (0.174, 12.6) | 0.308 (0.0, 3.62) | 0.324 (0.0, 5.7) | 0.284 (0.0111, 1.26) | 0.254 (0.0, 1.77) |

ADC: antibody-drug conjugate; EOI: end of infusion; max: maximum; min: minimum; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set; SD: standard deviation; TAb: total antibody.

Source: EV-301 Tables 12.4.1.1, 12.4.1.2 and 12.4.1.3

### ATA

258 例の患者で ATA 評価を実施した。このうち，9 例（3.5%）に一時的な ATA 陽性が認められ，2 例（0.8%）に持続的な ATA 陽性が認められた。

### 薬物動態に関する結論

エンホルツマブ　ベドチンの反復投与後，ADC，TAb 及び MMAE の蓄積は限定的であった。サイクル 2 の 1 日目からサイクル 6 の 1 日目までの投与前トラフ濃度の平均値が類似していたことから，サイクル 2 の 1 日目までに定常状態に達していると考えられた。エンホルツマブ　ベドチンの ATA 発生率は低かった。

## 2.7.2.2.4　内因性要因

### 2.7.2.2.4.1　腎機能障害を有する患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態

#### 2.7.2.2.4.1.1 海外第 1 相試験［EV-101］パート B　腎機能障害患者

海外第 1 相試験［EV-101］パート B では腎機能障害を有する転移性 UC 患者を組み入れた（2.7.2.2.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］）。本コホートでは，Cockcroft-Gault の式で算出した CrCl が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満の腎機能障害を有する転移性 UC 患者が組み入れられた。また，本コホートでは，中等度腎機能障害患者を 2 例（11.1%），重度腎機能障害患者を 15 例（83.3%）及び末期腎疾患患者を 1 例（5.6%）組み入れた。0.75 mg/kg（3 例）又は 1.25 mg/kg（15 例）のエンホルツマブ　ベドチンを投与した時の ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態パラメータを表 2.7.2- 17 に示した。腎機能障害患者における ADC，MMAE 及び TAb の薬物動態パラメータは海外第 1 相試験［EV-101］の他コホートにおける数値と類似していた。

表 2.7.2- 17　海外第 1 相試験［EV-101］パート B 腎機能障害を有する転移性 UC 患者における薬物動態パラメータ（ADC，MMAE 及び TAb）（PKAS）

| | Arithmetic Mean (SD) | |
|---|---|---|
| **Cycle**<br>Parameter | **0.75 mg/kg**<br>**(n = 3)** | **1.25 mg/kg**<br>**(n = 15)** |
| **ADC (Enfortumab Vedotin)** | | |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 3 | 15 |
| $C_{max}$: µg/mL | 17.3 (2.86) | 33.8 (18.7) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 18.0 (4.43) | 37.0 (8.19) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 3 | 11 |
| $C_{max}$: µg/mL | 19.3 (1.94) | 33.4 (5.55) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 22.4 (6.28) | 42.0 (6.23) |
| **MMAE** | | |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 3 | 15 |
| $C_{max}$: ng/mL | 3.39 (1.43) | 4.64 (2.08) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 15.7 (6.93) | 26.4 (12.5) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 3 | 11 |
| $C_{max}$: ng/mL | 3.33 (1.01) | 6.39 (3.53) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·ng/mL | 14.2 (3.01) | 34.6 (22.9) |
| **TAb** | | |
| **Cycle 1, Dose 1/ Day 1** | | |
| n† | 3 | 15 |
| $C_{max}$: µg/mL | 17.6 (3.27) | 32.3 (14.5) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 34.2 (8.80) | 68.9 (13.3) |
| **Cycle 1, Dose 3/ Day 15** | | |
| n† | 3 | 11 |
| $C_{max}$: µg/mL | 21.1 (3.56) | 34.0 (5.42) |
| $AUC_{(d0-7)}$; day·µg/mL | 49.8 (17.1) | 92.8 (12.1) |

ADC: antibody-drug conjugate; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set; SD: standard deviation; TAb: total antibody; UC: urothelial carcinoma.

† Indicates the maximum n number across all pharmacokinetic parameters

Source: [EV-101 CSR, Table 12.4.2.1, Table 12.4.2.2, Table 12.4.2.3]

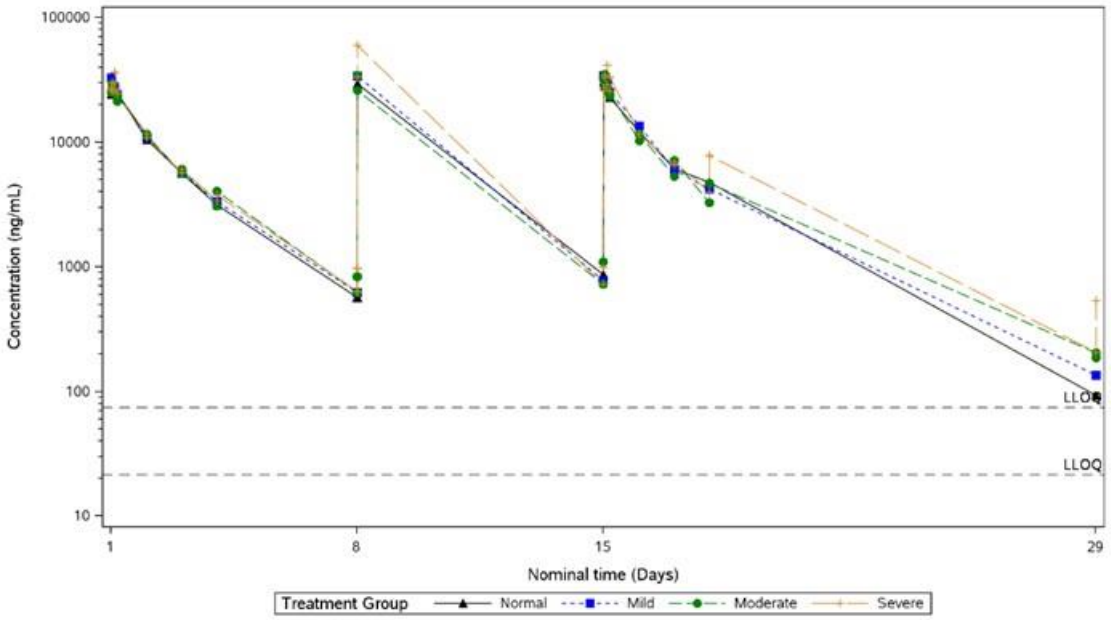
### 2.7.2.2.4.1.2 海外第 1 相試験［EV-101］において，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された転移性 UC 患者における腎機能障害の影響

海外第 1 相試験［EV-101］において，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された全ての転移性 UC 患者の薬物動態パラメータを併合し，腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を検討した。サイクル 1 での軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者における AUC 及び $C_{max}$ を腎機能正常患者と比較した。海外第 1 相試験［EV-101］でエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された転移性 UC 患者のサイクル 1 における ADC，MMAE 及び TAb の平均濃度時間推移を腎機能障害度（正常，軽度，中等度，重度）別に分類した図をそれぞれ図 2.7.2- 10，図 2.7.2- 11 及び図 2.7.2- 12 に示した。

ベースラインの腎機能に基づいてエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された転移性 UC 患者における ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態を比較した。各腎機能障害患者と腎機能正常患者における $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$の最小二乗幾何平均比及びその 90% CI を表 2.7.2- 18 に示す。軽度，中等度及び重度腎機能障害患者における ADC，TAb 及び MMAE の曝露は腎機能正常患者と類似していた（表 2.7.2- 18）。

以上より，ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態は腎機能の影響を受けないことが示唆された。

図 2.7.2- 10　サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血清中平均 ADC 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）

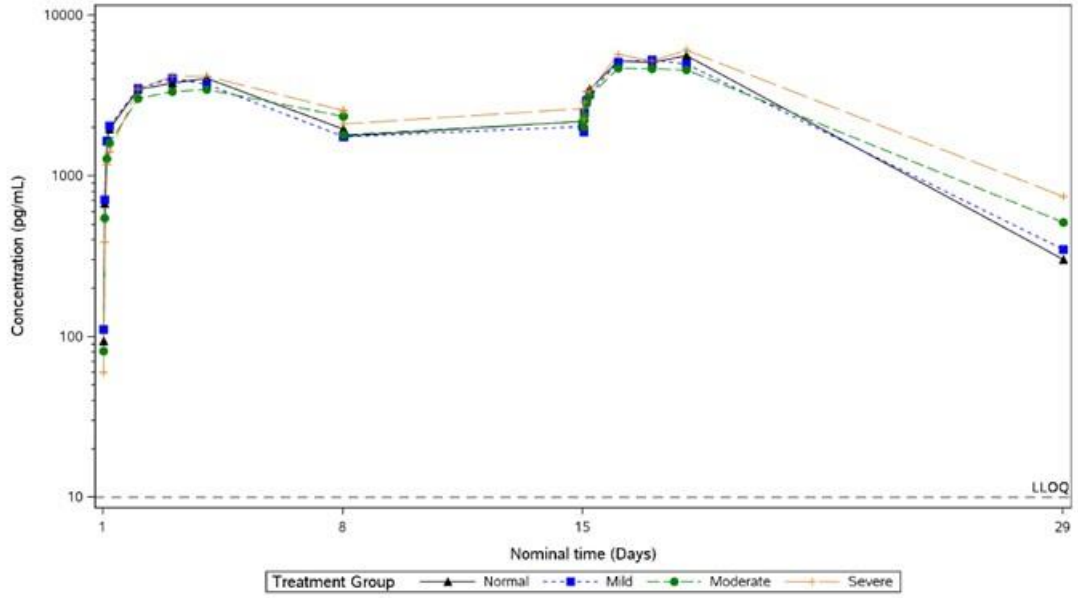



Metastatic UC subjects who received 1.25 mg/kg; normal = 28 subjects; mild = 63 subjects; moderate = 61 subjects; severe = 3 subjects.

ADC: antibody-drug conjugate; metastatic UC: metastatic urothelial cancer; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.4]

図 2.7.2- 11　サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血漿中平均 MMAE 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）

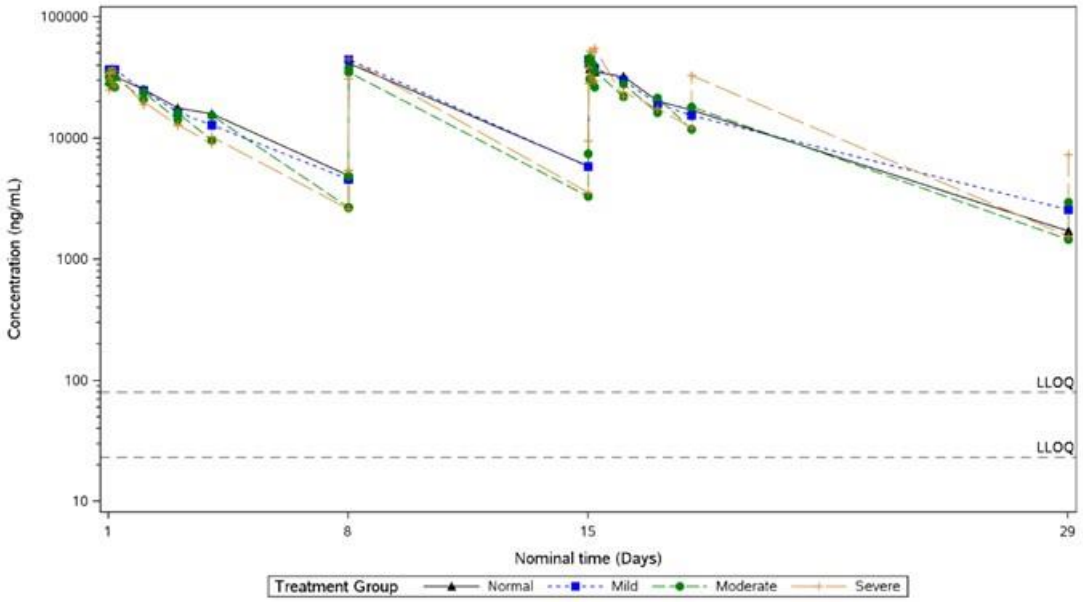



Metastatic UC subjects who received 1.25 mg/kg; normal = 28 subjects; mild = 63 subjects; moderate = 61 subjects; severe = 3 subjects.

Metastatic UC: metastatic urothelial cancer; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set.

Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.5]

図 2.7.2- 12　サイクル 1 の 1.25 mg/kg 投与時転移性 UC 患者における腎機能障害度別血清中平均 TAb 濃度時間推移（片対数プロット）（海外第 1 相試験［EV-101］パート B，PKAS）




Metastatic UC subjects who received 1.25 mg/kg; normal = 28 subjects; mild = 63 subjects; moderate = 61 subjects; severe = 3 subjects.
Metastatic UC: metastatic urothelial cancer; PKAS: pharmacokinetic analysis set; TAb: total antibody.
Source: [EV-101 CSR, Figure 12.4.1.2.6]

表 2.7.2- 18　海外第 1 相試験［EV-101］1.25 mg/kg 投与時の ADC，MMAE 及び TAb 薬物動態への腎機能障害の影響

| | | Reference | | Test | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter†/Visit** | **Comparison (Test/Reference)** | **N** | **Geometric LS Mean** | **N** | **Geometric LS Mean** | **Geometric LS Mean Ratio†† (%)** | **90% CI of Ratio†† (%)** |
| ADC | | | | | | | |
| $C_{max}$ (µg/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 13 | 29.5 | 31 | 31.7 | 107.76 | (86.34, 134.50) |
| | Moderate/Normal | 13 | 29.5 | 28 | 27.9 | 94.55 | (75.49, 118.42) |
| | Severe/Normal | 13 | 29.5 | 14 | 31.6 | 107.13 | (82.74, 138.71) |
| $C_{max}$ (µg/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 11 | 30.2 | 25 | 32.3 | 107.01 | (85.57, 133.81) |
| | Moderate/Normal | 11 | 30.2 | 20 | 33.3 | 110.23 | (87.41, 139.00) |
| | Severe/Normal | 11 | 30.2 | 12 | 34.0 | 112.43 | (86.87, 145.50) |
| $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 13 | 34.6 | 31 | 34.1 | 98.47 | (82.06, 118.15) |
| | Moderate/Normal | 13 | 34.6 | 27 | 35.6 | 102.89 | (85.41, 123.95) |
| | Severe/Normal | 13 | 34.6 | 14 | 36.9 | 106.55 | (86.16, 131.77) |

*Table continued on next page*

| | | Reference | | Test | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Parameter†/Visit** | **Comparison (Test/Reference)** | **N** | **Geometric LS Mean** | **N** | **Geometric LS Mean** | **Geometric LS Mean Ratio†† (%)** | **90% CI of Ratio†† (%)** |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$ (day·µg/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 11 | 39.9 | 25 | 40.6 | 101.81 | (82.80, 125.18) |
| | Moderate/Normal | 11 | 39.9 | 20 | 42.4 | 106.27 | (85.76, 131.68) |
| | Severe/Normal | 11 | 39.9 | 12 | 43.7 | 109.59 | (86.35, 139.10) |
| MMAE | | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 13 | 3.63 | 33 | 3.62 | 99.62 | (72.09, 137.67) |
| | Moderate/Normal | 13 | 3.63 | 28 | 3.23 | 88.88 | (63.80, 123.82) |
| | Severe/Normal | 13 | 3.63 | 14 | 3.84 | 105.94 | (72.41, 154.99) |
| $C_{max}$ (ng/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 11 | 5.04 | 25 | 4.37 | 86.62 | (61.22, 122.57) |
| | Moderate/Normal | 11 | 5.04 | 20 | 4.36 | 86.42 | (60.29, 123.88) |
| | Severe/Normal | 11 | 5.04 | 12 | 5.33 | 105.64 | (70.78, 157.66) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$ (day·ng/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 10 | 17.1 | 30 | 17.4 | 102.02 | (71.78, 144.99) |
| | Moderate/Normal | 10 | 17.1 | 23 | 18.3 | 107.23 | (74.47, 154.42) |
| | Severe/Normal | 10 | 17.1 | 11 | 21.0 | 122.94 | (80.73, 187.23) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$ (day·ng/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 8 | 25.8 | 19 | 17.8 | 69.17 | (46.31, 103.32) |
| | Moderate/Normal | 8 | 25.8 | 19 | 21.7 | 84.22 | (56.38, 125.81) |
| | Severe/Normal | 8 | 25.8 | 10 | 27.2 | 105.60 | (67.22, 165.88) |
| TAb | | | | | | | |
| $C_{max}$ (µg/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 13 | 36.6 | 32 | 40.4 | 110.28 | (89.16, 136.39) |
| | Moderate/Normal | 13 | 36.6 | 28 | 36.8 | 100.54 | (80.94, 124.89) |
| | Severe/Normal | 13 | 36.6 | 14 | 31.7 | 86.38 | (67.35, 110.79) |
| $C_{max}$ (µg/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 11 | 44.7 | 25 | 46.1 | 103.21 | (82.40, 129.28) |
| | Moderate/Normal | 11 | 44.7 | 20 | 43.5 | 97.23 | (76.97, 122.81) |
| | Severe/Normal | 11 | 44.7 | 12 | 36.2 | 81.08 | (62.53, 105.14) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$ (day·µg/mL) Cycle 1 Day 1 | Mild/Normal | 12 | 99.7 | 29 | 89.1 | 89.43 | (72.72, 109.97) |
| | Moderate/Normal | 12 | 99.7 | 26 | 88.8 | 89.07 | (72.18, 109.91) |
| | Severe/Normal | 12 | 99.7 | 14 | 69.4 | 69.67 | (54.97, 88.30) |
| $AUC_{(d0\text{-}7)}$ (day·µg/mL) Cycle 1 Day 15 | Mild/Normal | 11 | 115 | 24 | 114 | 98.44 | (79.04, 122.61) |
| | Moderate/Normal | 11 | 115 | 20 | 118 | 101.95 | (81.30, 127.84) |
| | Severe/Normal | 11 | 115 | 11 | 100 | 87.10 | (67.36, 112.64) |

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; LS: least-squares; MMAE: monomethyl auristatin E; TAb: total antibody.
†Assessment based on an analysis of variance performed on natural log-transformed parameters with renal impairment as a fixed effect.
††Ratios and confidence limits are transformed back to raw scale and values expressed as percentages.
Source: [EV-101 CSR addendum, Table 12.4.3.4.1, Table 12.4.3.4.2 and Table 12.4.3.4.3]

#### 2.7.2.2.4.1.3 腎機能障害に関する母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析により，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の薬物動態は腎機能障害（軽度，中等度，重度）の影響を受けないことが示唆された（2.7.2.3.6.1.1 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への腎機能の影響）。

### 2.7.2.2.4.2 肝機能障害患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態

肝機能障害によるエンホルツマブ　ベドチン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。

母集団薬物動態解析により，エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態は軽度の肝機能障害の影響を受けないことが示された一方で，MMAE の曝露量は軽度肝機能障害患者では肝機能正常患者と比較して AUC が 37%増加した（2.7.2.3.6.1.2 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への肝機能の影響）。

### 2.7.2.2.5 外因性要因

エンホルツマブ　ベドチンは ADC であり，抗体薬の薬物相互作用は一般的にあまりないとされているが［Kraynov et al, 2016］，ADC のペイロードは代謝関連の薬物相互作用を受ける可能性がある。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していないが，MMAE が寄与する代謝関連の薬物相互作用の可能性について in vitro 試験で評価が行われている。

ヒト初代培養肝細胞において，MMAE は CYP1A2，CYP2B6 又は CYP3A を誘導しなかった。MMAE は時間依存的な CYP3A 阻害作用及び軽度の可逆的な CYP3A 阻害作用を示した（2.7.2.2.1.6 CYP 誘導及び阻害）。

ブレンツキシマブ　ベドチンを用いた前述の薬物相互作用臨床試験において，ケトコナゾールとの併用により MMAE の AUC 曝露が 34%増加した一方で，リファンピシンとの併用により MMAE の AUC 曝露が 46%減少した。ADC の薬物動態は，いずれの薬剤併用時でも変化しなかった［Han et al, 2013］。強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤とエンホルツマブ　ベドチンの併用時においても，循環血中の ADC 及び MMAE の薬物動態への影響は同様である可能性が考えられた。

## 2.7.2.2.5.1 生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価［PK-0006］

添付資料 5.3.3.4-1

**目的**

- エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg と P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）又は P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤（リファンピシン）を併用した時の，MMAE の曝露量への影響を予測すること
- エンホルツマブ　ベドチン併用時の CYP3A 基質（ミダゾラム）及び P-gp 基質（ジゴキシン）に対するエンホルツマブ　ベドチンの阻害作用の予測すること

**方法**

Simcyp に搭載されている ADC モジュールを用いてエンホルツマブ　ベドチンと MMAE の PBPK モデルを構築した。さらに，ブレンツキシマブ　ベドチンのモデルも構築した。エンホルツマブ　ベドチンとブレンツキシマブ　ベドチンのモデルにおいては，同一の MMAE 化合物ファイルを使用した。

**データ**

モデル構築に用いた非臨床試験データ及び臨床試験データの詳細は［PK-0006］解析報告書 4.3 項に示す。

**結果**

エンホルツマブ　ベドチンと同じく MMAE を有するブレンツキシマブ　ベドチンの PBPK モデルはケトコナゾール，リファンピシン及びミダゾラムとのすでに実施されている臨床薬物相互作用試験結果を適切に予測した。エンホルツマブ　ベドチンの PBPK モデルを用いて，複数の薬物との薬物相互作用をシミュレーションし，MMAE の曝露量の予測を行った。エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を P-gp 阻害剤及び強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールと併用した時に，MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.15［90% CI: 1.14, 1.16］及び 1.38［90% CI: 1.35, 1.41］と予測された。P-gp 誘導剤及び強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用した時には，MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均比はそれぞれ 0.72［90% CI: 0.71, 0.73］及び 0.47［90% CI: 0.46, 0.49］と予測された。CYP3A の基質であるミダゾラムを併用した時のミダゾラムの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.00［90% CI: 1.00, 1.00］及び 1.14［90% CI: 1.13, 1.16］と予測された。また，P-gp の基質であるジゴキシン併用時に，ジゴキシンの曝露はエンホルツマブ　ベドチン併用により変化しないことが予測された（表 2.7.2- 19）。

表 2.7.2- 19　ケトコナゾール又はリファンピシン併用時のブレンツキシマブ　ベドチンの薬物動態への影響（実臨床試験結果及び予測結果）及びエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への影響（予測結果）並びにブレンツキシマブ　ベドチン又はエンホルツマブ　ベドチン併用時のミダゾラムの薬物動態への影響（実臨床試験結果及び予測結果）及びジゴキシンの薬物動態への影響（予測結果）

| | Geometric Mean (90% CI) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Observed† | | Predicted (Simulated) | | Predicted: Observed Ratio | |
| | $AUC_{inf}$ | $C_{max}$ | $AUC_{last}$ | $C_{max}$ | AUC | $C_{max}$ |
| **Ketokonazole (combined P-gp and strong CYP3A inhibitor)** | | | | | | |
| BV; 1.2 mg/kg | 1.34 (0.98; 1.84) | 1.25 (0.90; 1.72) | 1.37 (1.35; 1.39) | 1.15 (1.14; 1.16) | 1.02 | 0.92 |
| EV; 1.25 mg/kg | - | - | 1.38 (1.35; 1.41) | 1.15 (1,14; 1.16) | - | - |
| **Rifampin (combined P-gp and strong CYP3A inducer)** | | | | | | |
| BV; 1.8 mg/kg | 0.54 (0.43; 0.68) | 0.56 (0.42; 0.76) | 0.47 (0.46; 0.49) | 0.70 (0.69; 0.70) | 0.89 | 1.25 |
| EV; 1.25 mg/kg | - | - | 0.47 (0.46; 0.49) | 0.72 (0.71; 0.73) | - | - |
| **Midazolam (CYP3A4 substrate)** | | | | | | |
| BV; 1.8 mg/kg | 0.94 (0.81; 1.10) | 1.15 (0.76; 1.74) | 1.20 (1.18; 1.21) | 1.00 (1.00; 1.00) | 1.28 | 0.87 |
| EV; 1.25 mg/kg | - | - | 1.14 (1.13; 1.16) | 1.00 (1.00; 1.00) | - | - |
| **Digoxin (P-gp substrate)** | | | | | | |
| BV; 1.8 mg/kg | - | - | 1.00 (1.00; 1.00) | 1.00 (1.00; 1.00) | - | - |
| EV; 1.25 mg/kg | - | - | 1.00 (1.00; 1.00) | 1.00 (1.00; 1.00) | - | - |

BV: brentuximab vedotin; CI: confidence interval; CYP: cytochrome P450 enzyme; EV: enfortumab vedotin; P-gp: P-glycoprotein.

† Cited from [Han et al 2013, Table 2]

Source: [7465-PK-0006, Table 20]

## 結論

ブレンツキシマブ　ベドチンの PBPK モデルはケトコナゾール，リファンピシン及びミダゾラムとのすでに得られている薬物相互作用臨床試験結果を的確に予測した。PBPK モデルによるシミュレーションの結果，エンホルツマブ　ベドチンとケトコナゾール（P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤）を併用した患者では，ADC の曝露量は変わらない一方で，MMAE の $C_{max}$ が 15%，AUC が 38%それぞれ増加すると予測された。

エンホルツマブ　ベドチンとリファンピシン（P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤）を併用した患者では，ADC の曝露量は変わらない一方で，MMAE の $C_{max}$ が 28%，AUC が 53%それぞれ低下すると予測された。

エンホルツマブ　ベドチンの併用は，ミダゾラム（CYP3A 基質）又はジゴキシン（P-gp 基質）の曝露に影響を与えないと予測された。エンホルツマブ　ベドチンの PBPK モデルによるケトコナゾール，リファンピシン及びミダゾラムと薬物相互作用の予測結果は，ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床薬物相互作用試験結果［Han et al, 2013］と一貫していた。

## 2.7.2.2.6　母集団薬物動態

### 2.7.2.2.6.1　母集団薬物動態解析［PK-0009］

添付資料 5.3.3.5-1

エンホルツマブ　ベドチンの臨床試験において測定された ADC 及び MMAE を対象に母集団薬物動態解析を実施した。エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態に対する内因性及び外因性要因の影響を評価するために，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　ベドチンの臨床用量である 1.25 mg/kg 又は体重が 100 kg 以上の場合は 125 mg を投与された患者でのシミュレーションを実施した。ADC 及び MMAE に対するモデリングは逐次に行う手法を採用し，個々の患者の予測値との比較においては，連続変数の共変量は中央値を，離散変数は最も一般的な値を有する患者群を参照集団とした。

**目的**

解析の主要目的を以下に示す。

- 5 つの臨床試験からなる集団におけるエンホルツマブ　ベドチン（ADC）の血清中及び MMAE の血漿中濃度時間推移を評価する
- あらかじめ設定した共変量の ADC 及び MMAE 薬物動態パラメータへの影響を評価する
- エンホルツマブ　ベドチンの体重補正に基づく用量設定根拠を支持する
- 曝露―応答解析に向けた，個別の予測曝露パラメータの発生

**方法**

エンホルツマブ　ベドチンを用いた 5 つの臨床試験（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］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］）の ADC 及び MMAE 濃度データを用いて解析した。手法の詳細は［PK-0009］解析報告書に記載した。

患者背景，臨床検査のベースライン値，ベースラインの病態，ベースラインの標的組織における Nectin-4 発現，測定施設及び製造工程を共変量候補とし，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態に与える影響を評価した。

**データ**

母集団薬物動態解析に用いた患者背景情報を以下に示す。5 つの臨床試験（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］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］）の 748 例の患者の 10355 時点（エンホルツマブ　ベドチン）及び 10779 時点（MMAE）の濃度データがエンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の逐次モデリングに用いられた。大半の患者は転移性 UC であった（699 例，93%）。国際共同第 2 相試験［EV-201］に組み入れられた PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する患者 213 例のうち，125 例は白金製剤による化学療法の治療歴を有し（コホート 1），88 例は白金製剤による化学療法歴がなくシスプラチン不適応であった（コホート 2）。全体として，患者の 91%（679 例）にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された。大半の患者は正常な肝機能（89%）

である一方で，腎機能障害（82%）を有していた。25 例（3%）は重度腎機能障害を有しており，1 例は末期腎疾患であった。65 例（9%）は軽度肝機能障害患者であり，3 例は中等度肝機能障害患者であった。

**結果**

**エンホルツマブ　ベドチン（ADC）**

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

ADC のクリアランスは 0.110 L/h と推定され，定常状態における分布容積（中央及び末梢コンパートメントへの分布容積の合計）は 12.8 L であった（表 2.7.2- 20）。エンホルツマブ　ベドチンの消失相における半減期は約 3.6 日（87.2 時間）と推定された。MMAE のクリアランスの母集団平均値は 2.11 L/h と推定され，定常状態における見かけの分布容積（中央及び末梢コンパートメントへの分布容積の合計）は 183.5 L と推定された。MMAE の消失相における半減期は約 2.6 日（61.2 時間）と推定され，MMAE の薬物動態はエンホルツマブ　ベドチンからの生成過程が律速になると考えられたことと一致していた（表 2.7.2- 21）。

表 2.7.2- 20　エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC のベースモデル及びファイナルモデルにおけるパラメータ推定値

| **Parameter [Unit]** | ***Base Model*** **Parameter Estimate with (%RSE†) or [Shrinkage]** | ***Final Model*** **Parameter Estimate with (%RSE†) or [Shrinkage]** | ***Final Model*** **Bootstrap Estimate Median (95%CI)** |
|---|---|---|---|
| $CL_A$ [L/h] | 0.101 (1.0) | 0.110 (1.3) | 0.109 (0.107, 0.112) |
| V1 [L] | 3.47 (0.9) | 3.63 (1.1) | 3.63 (3.55, 3.70) |
| Q2 [L/h] | 0.00437 (7.2) | 0.00446 (7.0) | 0.00448 (0.00395, 0.00516) |
| V2 [L] | 5.50 (16) | 5.79 (12) | 5.89 (4.43, 7.97) |
| Q3 [L/h] | 0.0381 (2.6) | 0.0397 (2.6) | 0.0397 (0.0380, 0.0421) |
| V3 [L] | 2.78 (2.6) | 3.42 (2.9) | 3.42 (3.24, 3.60) |
| **Covariate Effects§ (%RSE)** | | | |
| Weight ~ $CL_A$, Q2, Q3 | 0.686 (7.2) | 0.572 (9.0) | 0.576 (0.469, 0.692) |
| Weight ~ V1, V2, V3 | 0.702 (6.5) | 0.607 (8.0) | 0.608 (0.511, 0.702) |
| Age ~ $CL_A$ | - | -0.325 (17) | -0.323 (-0.441, -0.223) |
| Albumin ~ $CL_A$ | - | -0.507 (16) | -0.508 (-0.685, -0.348) |
| Manuf. Process (A) ~ $CL_A$ | - | -0.110 (14) | -0.110 (-0.140, -0.0797) |
| Sex (female) ~ $CL_A$ | - | -0.138 (14) | -0.138 (-0.175, -0.0986) |
| SOD ~ $CL_A$ | - | 0.0555 (22) | 0.0548 (0.0303, 0.0783) |
| Hemoglobin ~ V1 | - | -0.380 (17) | -0.382 (-0.508, -0.253) |
| Sex(female | - | -0.148 (14) | -0.147 (-0.185, -0.106) |
| Anal. lab ([redacted]) ~ V3 | - | -0.355 (7.8) | -0.353 (-0.404, -0.298) |
| Sex (female) ~ V3 | - | -0.139 (28) | -0.139 (-0.207, -0.0745) |
| **Inter-individual variability [Shrinkage]** | | | |
| $\omega_{CLA}$ [CV%] | 22.8 [6.0] | 20.3 [6.5] | 20.1 [19.0, 21.3] |
| $\omega_{V1}$ [CV%] | 22.5 [11] | 21.3 [12] | 21.2 [19.6, 22.8] |
| $\omega_{V3}$ [CV%] | 43.5 [17] | 37.4 [19] | 37.1 [33.5, 40.7] |
| **Residual variability (%RSE)** | | | |
| Proportional error (CV%) | 20.5 (2.3) | 20.4 (2.3) | 20.4 (19.5, 21.3) |
| Additive error [μg/mL] | 0.0449 (9.1) | 0.0459 (9.1) | 0.458 (0.0383, 0.0535) |

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; $CL_A$: clearance of enfortumab vedotin; CV%: coefficient of variance; V1: volume of distribution of enfortumab vedotin to central compartment; Q2: intercompartment clearance of enfortumab vedotin to the first peripheral compartment; V2: volume of distribution of enfortumab vedotin to the first peripheral compartment; Q3: intercompartment clearance of enfortumab vedotin to the second peripheral compartment; V3: volume of distribution of enfortumab vedotin to the second peripheral compartment; SOD: baseline sum of diameters for tumor in different organs.

† %Relative standard error (%RSE = 100*standard error/mean) is listed for population pharmacokinetic parameters, covariate effects and residual variability. η-shrinkage is listed for inter-individual variability parameters.

§ Continuous covariate effects were modeled as a power function centered on the population median value; parameter values are the model exponents. Categorical covariates were modeled using proportional model; parameter values are multiplicative constants, e.g., -0.148 was 14.8% decrease from reference population.

Source: [7465-PK-0009, Table 5]

表 2.7.2- 21　　MMAE のベースモデル及びファイナルモデルにおけるパラメータ推定値

| **Parameter [Unit]** | ***Base Model*** **Parameter Estimate with (%RSE†) or [Shrinkage]** | ***Final Model*** **Parameter Estimate with (%RSE†) or [Shrinkage]** | ***Final Model*** **Bootstrap Estimate Median (95%CI)** |
|---|---|---|---|
| $CL_M$ [L/h] | 2.39 (2.7) | 2.11 (3.2) | 2.11 (1.98, 2.26) |
| $V_M$ [L] | 108 (2.5) | 125 (3.4) | 125 (117, 134) |
| $Q_M$ [L/h] | 13.8 (7.5) | 14.5 (0.9) | 14.5 (12.8, 16.4) |
| $V_{MP}$ [L] | 102 (5.3) | 58.5 (4.3) | 58.3 (48.9, 68.4) |
| DAR0 [Unitless] | 3.8 Fixed | 3.8 Fixed | 3.8 Fixed |
| BETA [1/h] | 0.00117 (6.7) | 0.00115 (6.7) | 0.00115 (0.000988, 0.00130) |
| **Covariate Effects§ (%RSE)** | | | |
| WT ~ $CL_M$, $Q_M$ | 0.75 Fixed | 0.75 Fixed | 0.75 Fixed |
| WT ~ $V_M$, $V_{MP}$ | 1 Fixed | 1 Fixed | 1 Fixed |
| Albumin ~ $CL_M$ | -- | 1.42 (13) | 1.42 (1.02, 1.79) |
| ECOG (0) ~ $CL_M$ | -- | 0.218 (20) | 0.215 (0.135, 0.312) |
| Hemoglobin ~ $CL_M$ | -- | 1.14 (14) | 1.13 (0.818, 1.42) |
| Manu. Process (A) ~ $CL_M$ | | 0.231 (20) | 0.229 (0.142, 0.324) |
| Bilirubin ~ $CL_M$ | -- | -0.233 (17) | -0.232 (-0.311, -0.148) |
| Albumin ~ $V_M$ | | 1.26 (17) | 1.25 (0.812, 1.68) |
| Manu. Process (A) ~ $V_M$ | | -0.255 (14) | -0.257 (-0.319, -0.191) |
| SOD ~ $V_M$ | -- | -0.161 (22) | -0.159 (-0.228, -0.0902) |
| Albumin ~ $V_{MP}$ | -- | 1.38 (24) | 1.39 (0.682, 2.14) |
| ECOG (0) ~ $V_{MP}$ | -- | 0.321 (26) | 0.318 (0.139, 0.530) |
| Hemoglobin ~ $V_{MP}$ | -- | 1.161 (19) | 1.62 (1.00, 2.19) |
| Manu. Process (A) ~ $V_{MP}$ | -- | 1.04 (10) | 1.06 (0.759, 1.41) |
| Sex (female) ~ $V_{MP}$ | -- | 0.563 (15) | 0.564 (0.368, 0.781) |
| **Inter-individual variability [Shrinkage]** | | | |
| $\omega_{CLM}$ [CV%] | 53.6 (4.1) | 43.4 (5.0) | 43.2 (40.5, 45.9) |
| $\omega_{VM}$ [CV%] | 62.0 (10) | 55.0 (10) | 54.8 (50.9, 59.5) |
| $\omega_{VMP}$ [CV%] | 86.0 (25) | 62.8 (31) | 62.2 (55.2, 68.4) |
| **Residual variability (%RSE)** | | | |
| Proportional error [CV%] | 32.0 (1.8) | 32.2 (1.8) | 32.2 (31.1, 33.3) |

BETA: Rate of decreasing for antibody-drug ratio; CI: confidence interval; $CL_M$: clearance of MMAE; CV%: coefficient of variance; DAR0: Drug antibody ratio at the time of dosing; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; MMAE: monomethyl auristatin E; $Q_M$: intercompartment clearance of MMAE; SOD: baseline sum of diameters for tumor in different organs; $V_M$: MMAE volume of distribution to central compartment; $V_{MP:}$ MMAE volume of distribution to peripheral compartment; WT: Body weight.

† %Relative standard error (%RSE = 100*standard error/mean) is listed for population pharmacokinetic parameters, covariate effects and residual variability. η-shrinkage is listed for inter-individual variability parameters.

§ Continuous covariate effects were modeled as a power function centered on the population median value; parameter values are the model exponents. Categorical covariates were modeled using proportional model; parameter values are multiplicative constants, e.g, 0.321 was 32.1% increase from the reference population.

Source: [7465-PK-0009, Table 7]

## 共変量の影響

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 125 mg）投与後の，モデルから予測したサイクル 1 における $AUC_{(d0\text{-}28)}$及び $C_{max}$ は参照集団と比較して ADC では 0.85～1.27 倍の範囲内であり，MMAE では 0.79～1.49 倍の範囲内であった。モデルから予測したサイクル 1 における $C_{trough}$ は参照集団と比較して ADC では 0.65～1.29 倍の範囲内であり，MMAE では 0.68

～1.53 倍の範囲内であった。ADC 及び MMAE ともに，参照集団と関連した全ての共変量の影響は実測値のばらつきの範囲内であった。

**ファイナルモデル**

母集団薬物動態解析の対象患者集団のベースラインにおける被験者背景に基づき，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE のファイナルモデルを用いて，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与をシミュレーションした。ADC 及び MMAE の予測濃度を図 2.7.2- 13 に示し，サイクル 1 における $C_{max}$，$AUC_{(d0-28)}$及び $C_{trough}$ の予測値を表 2.7.2- 22 に示す。

シミュレーションによると，ADC 及び MMAE の蓄積は限定的であった。両者とも 1 サイクル後に定常状態に到達していると思われた。サイクル 1（サイクル 2 の 1 日目投与前）と定常状態時（サイクル 10）の $C_{trough}$ を比較した平均 $R_{ac}$ は ADC が 1.38，MMAE が 1.06 と推定された。

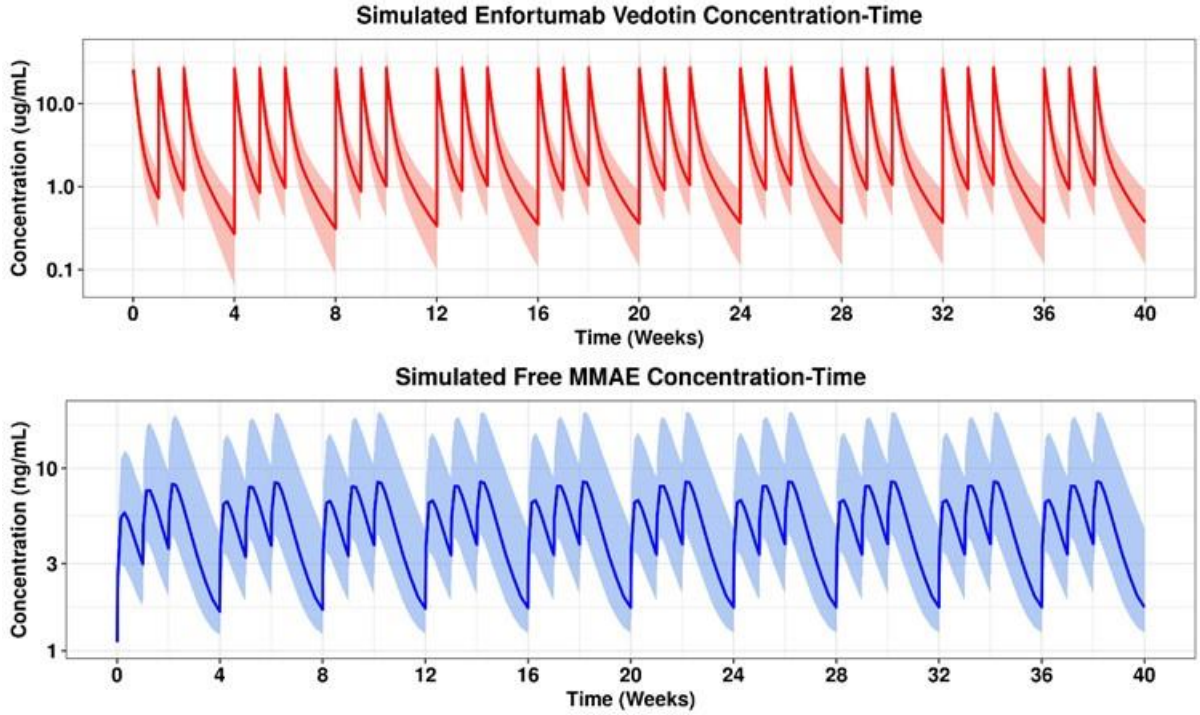
**表 2.7.2- 22　エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を初回サイクル 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した際の ADC 及び MMAE のモデル予測曝露パラメータ**

| Exposure Metrics | ADC<br>Mean (SD) | Free MMAE<br>Mean (SD) |
|---|---|---|
| Cycle 1 $C_{max}$ | 28 (6.1) µg/mL | 5.5 (3.0) ng/mL |
| Cycle 1 $AUC_{(0-28d)}$ | 110 (26) day·µg/mL | 85 (50) day·ng/mL |
| Cycle 1 $C_{trough}$ | 0.31 (0.18) µg/mL | 0.81 (0.88) ng/mL |

ADC: antibody-drug conjugate; $AUC_{(0-28d)}$: area under the (concentration-time) curve (day 28 postinfusion); $C_{max}$: maximum concentration; $C_{trough}$: predose concentration on day 28 (Day 28 on Cycle 1); MMAE: monomethyl auristatin E; SD: standard deviation.

Source: [7465-PK-0009, Table 10]

図 2.7.2- 13　　エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 125 mg）を各 28 日サイクル 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与した際のモデルから予測した ADC（上図）及び MMAE（下図）の濃度推移




Note: the solid lines are median of model-predicted concentrations and the shaded area represents the simulated 90% confidence interval of the expected concentrations. Simulations assumed all the subjects in the combined population had 1.25 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle (capped at 125 mg for body weight ≥100kg).

ADC: antibody-drug conjugate; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0009 Figure 10]

### 体重に基づいた用量設定

母集団薬物動態モデルを用いて，対象とした 5 つの臨床試験に組み入れられた全ての患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 125 mg）を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与したときの，ADC 及び MMAE の $AUC_{(d0\text{-}28)}$のサイクル 1 における予測値を体重別に比較した（2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析［PK-0009］）。エンホルツマブ　ベドチンの投与量を体重調整したときの曝露量の分布を体重の四分位群ごとに比較したところ，大きな差は認められなかった（図 2.7.2- 14 上図）。

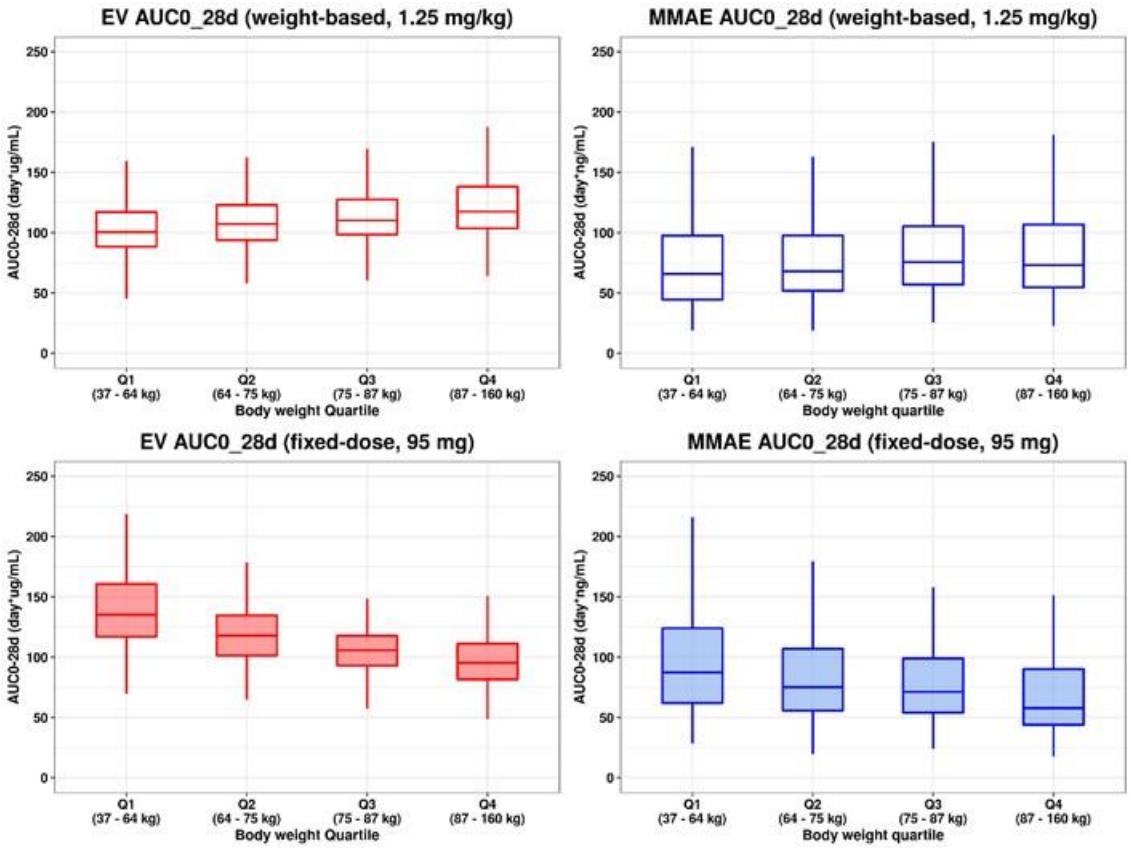
同じ患者群に各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチンを 95 mg 固定用量で投与した時の曝露量を同じモデルからシミュレーションした。なお，固定用量とした 95 mg はエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与を受けた UC 患者集団における体重の中央値（75 kg［36.9～158 kg］）から設定した。

ADC 及び MMAE のサイクル 1 における $AUC_{(d0\text{-}28)}$予測値は体重が増加するにつれて減少した。体重の第 2 四分位群（Q2-Q1），第 3 四分位群（Q3-Q2），第 4 四分位群（Q4-Q3）における ADC の $AUC_{(d0\text{-}28)}$は，第 1 四分位群（Q1）の患者と比較して，それぞれ約 13%，21%及び 29%低

下すると推測され，MMAE の $AUC_{(d0-28)}$はそれぞれ約 14%，19%及び 34%低下すると推測された（図 2.7.2- 14 下図）。

これらの比較結果から，エンホルツマブ　ベドチンの固定用量投与は，相対的に低体重の患者において曝露量が高くなり，体重の大きい患者においては曝露量が低くなると予測された一方で，体重に基づいた投与では体重の各四分位群の曝露量に大きな違いは認められなかった。以上より，モデルを用いたシミュレーション結果はエンホルツマブ　ベドチンの体重に基づいた投与（1.25 mg/kg［体重 100 kg 以上の場合は 125 mg］）を支持していると考えられた。

図 2.7.2- 14　　体重に基づいた用量（1.25 mg/kg）（上図）又は 95 mg 固定用量（下図）投与時の体重ごとの ADC 及び MMAE の $AUC_{(0-28d)}$モデル予測値




Weight-based dose (utilizing a weight cap of 125 mg for body weights ≥100 kg) and fixed dose were assumed to be administered on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle.

ADC: antibody-drug conjugate; MMAE: monomethyl auristatin E; Q1: minimum to 25th percentile of body weight; Q2: 25th to 50th percentile of body weight; Q3: 50th – 75 percentile of body weight; Q4: 75th percentile to maximum of body weight.

Source: [7465-PK-0009, Figure 11]

### 肝機能障害及び腎機能障害

母集団薬物動態解析による腎機能障害及び肝機能障害評価は2.7.2.3.6.1.1 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への腎機能の影響及び2.7.2.3.6.1.2 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への肝機能の影響に示す。

### 母集団薬物動態解析結論

- ADC及びMMAEの濃度時間データは，それぞれ1次消失を含む3コンパートメントモデル及び1次消失及びADCからの時間依存的な変換速度を伴う2コンパートメントモデルにより，適切に記述された。
- ADC及びMMAEのクリアランスの母集団平均値はそれぞれ0.110及び2.11 L/hと推定された。母集団薬物動態解析より，定常状態におけるADC及びMMAEの分布容積の母集団平均値はそれぞれ12.8及び183.5 Lと推定された。
- ADC及びMMAEは多相性を示して減少し，消失相における半減期はそれぞれ約3.6日及び約2.6日であった。
- ADC及びMMAEのクリアランス及び分布容積は体重の増加に伴い増大すると予測された。しかし，用量上限を伴う体重に基づいたエンホルツマブ　ベドチンの投与により，ADC及びMMAE曝露に対する体重の影響は減弱された。
- 性別，ベースラインでのアルブミン値，ヘモグロビン値，腫瘍径の和，測定施設及び製造工程がADCへの統計的に有意な共変量であり，性別，ベースラインでのアルブミン値，ヘモグロビン値，総ビリルビン値，腫瘍径の和，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）及び製造工程がMMAEへの統計的に有意な共変量と同定された。モデルシミュレーションにより，これらの共変量の参照集団への影響は，モデリングデータセットにおける実データのばらつきに内包されることが推定された。これらの共変量の影響による用量調整は不要と考えられた。
- 腎機能障害に関して，CrClはエンホツマブ　ベドチン又はMMAEの有意な共変量ではないと考えられた。モデルシミュレーションにより，軽度から重度の腎機能障害がADC及びMMAEの曝露に影響を及ぼさないことが示唆された。また，患者数が限られたため，末期腎疾患患者に関しては明確な結論は得られなかった。
- 肝機能障害に関して，総ビリルビン値がMMAEに対して有意な共変量だと特定された。シミュレーションにより，軽度肝機能障害患者と肝機能正常患者間でADCの曝露が類似していることが示唆されたが，肝機能正常患者と比較して，軽度肝機能障害患者ではMMAEの$AUC_{(d0\text{-}28)}$及び$C_{max}$がそれぞれ37%及び31%の増加が予測された。また，患者数が限られたため，中等度又は重度肝機能障害患者に関しては明確な結論は得られなかった。
- ATA及び併用薬の影響は検体数が少なかったため，評価されなかった。
- 母集団薬物動態モデルによるシミュレーションによると，固定用量（95 mg）と比較して，体重に基づいた投与（1.25 mg/kg，体重が100 kg以上の場合は125 mg）は体重が異なる患者間でもADC及びMMAEの曝露量に大きな差が生じないことが示唆された。以上，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，エンホルツマブ　ベドチンの体重に基づいた投与方法は適切であると考えられた。

### 2.7.2.2.6.2 曝露—応答解析［PK-0010］

添付資料 5.3.4.2-2

**目的**

本解析は，PD-1/PD-L1 阻害薬の投与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 患者及び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 患者におけるエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露量と有効性及び安全性の関係を検討するため実施した。

**方法**

曝露—応答解析においては，有効性及び安全性の評価項目と母集団薬物動態モデルに基づいた，ADC 及び MMAE のパラメータ予測値との間の相関を評価した。エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の母集団薬物動態モデルは 5 つの臨床試験の結果に基づいて構築した。解析には，実際に個々の患者が受けたエンホルツマブ　ベドチンの投与量情報を加味し，母集団薬物動態解析における最終モデルを用いて経験的ベイズ推定法によって得られた個々の患者のパラメータ（AUC）及び，投与開始から奏効又は患者の死亡までの期間（曝露—有効性解析）又は有害事象が最初に発生するまでの期間（曝露—安全性解析）を用いて算出した平均薬物濃度（$C_{avg}$）（=AUC/time）を曝露量として用いた。

曝露—有効性解析における有効性評価項目には，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した際の，国際共同第 3 相試験［EV-301］（n=296）における OS 及び国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2（n=88）における独立盲検下判定機関の判定に基づく最良総合効果（BOR）が含まれた。モデルに基づく BOR の予測はロジスティック回帰分析を用いて評価した。曝露量と OS の関係は Cox 比例ハザードモデル解析及びエンホルツマブ　ベドチン又は MMAE の曝露の各四分位群で層別した Kaplan-Meier 生存時間曲線により評価した。

エンホルツマブ　ベドチンの曝露—安全性解析は 5 つの臨床試験（薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］（9 例），海外第 1 相試験［EV-101］（213 例），国内第 1 相試験［EV-102］（17 例），国際共同第 2 相試験［EV-201］（213 例）及び国際共同第 3 相試験［EV-301］（296 例））に組み入れられた全ての用量（0.5～1.25 mg/kg）の患者データを用いて行った。安全性の評価項目はグレード 3 以上の副作用，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）及び用量調整に至った有害事象（投薬中止又は減量，休薬を含む）とした。曝露と安全性評価項目のモデルに基づく評価はロジスティック回帰分析により評価した。

**結果**

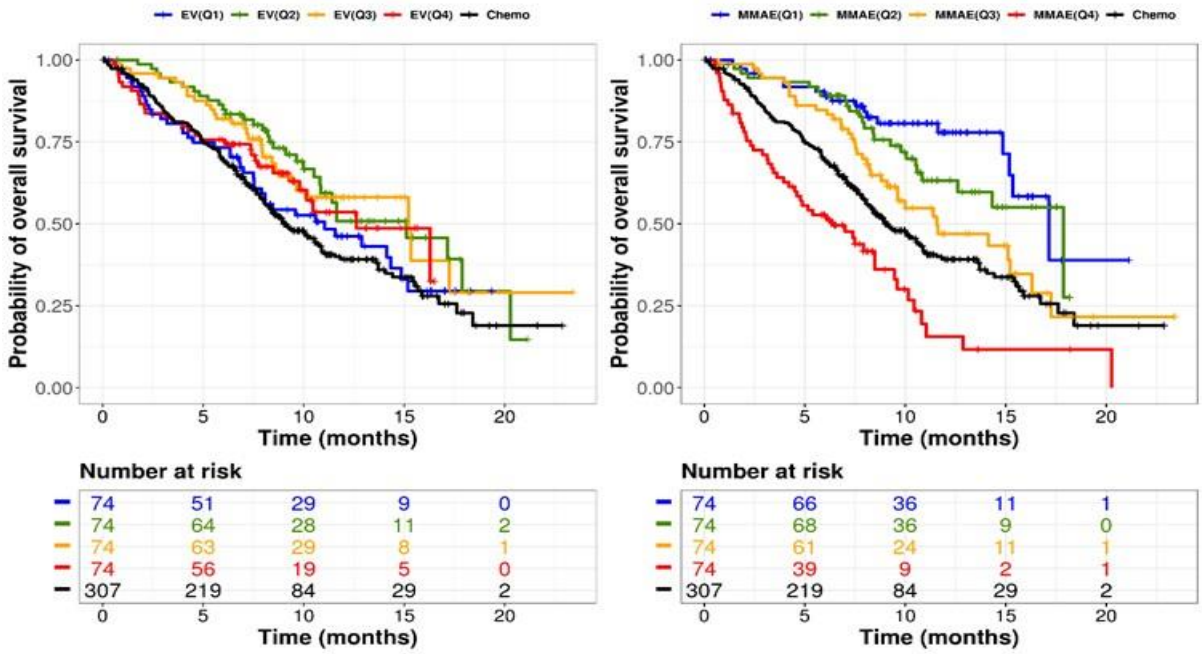
以下の解析は，ベースラインにおける患者の状態の調整を実施しない探索的な単変量モデル解析の手法に基づいて実施され，また曝露量範囲も限定的であった。さらに，発生頻度が比較的低かった安全性評価項目も含んでおり，曝露―応答関係に影響を与える複数の交絡因子が存在する可能性は否定できない。

**曝露―有効性解析**

**国際共同第 3 相試験［EV-301］**

国際共同第 3 相試験［EV-301］エンホルツマブ　ベドチン投与群における曝露―OS 関係の Cox 比例ハザードモデルにより，エンホルツマブ　ベドチンの $C_{avg}$ が OS の統計的に有意な予測因子ではないことが示唆された。しかしながら，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（図 2.7.2-15，左図）。MMAE の $C_{avg}$ は，統計的に有意な負の OS 予測因子であった。Kaplan-Meier 生存時間曲線は MMAE の $C_{avg}$ が OS と負の相関を示し，最も曝露が高い第 4 四分位群（Q4）で OS の中央値がより短く（6.34 カ月），曝露が低い四分位群（Q1 及び Q2）では OS の中央値がそれぞれ 17.1 及び 17.9 カ月と長かった（図 2.7.2- 15，右図）。ただし，MMAE は ADC の分解産物であるため，循環血中の MMAE は有効性を規定する主要な因子ではないと思われた。なお，この理由から，MMAE を含有する ADC 他剤（ポラツズマブ　ベドチン）では，MMAE に関する曝露―有効性解析は実施されていない［Lu et al, 2020］。

図 2.7.2- 15　国際共同第 3 相試験［EV-301］曝露四分位群ごとの OS に関する Kaplan-Meier 生存時間曲線：ADC（左図）及び MMAE（右図）



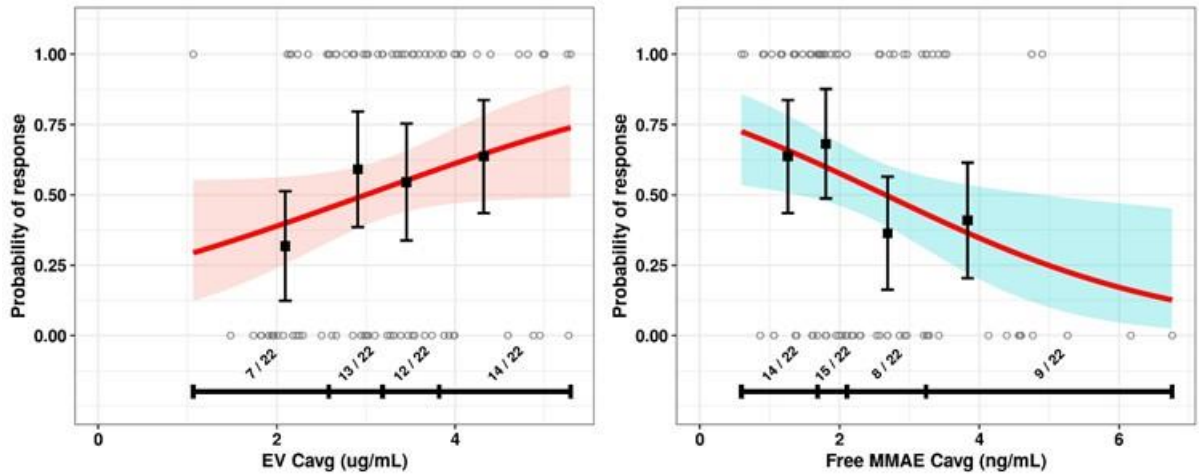
ADC: antibody-drug conjugate; Chemo: chemotherapy arm of study EV-301; MMAE: monomethyl auristatin E; OS: overall survival; Q1: Minimum to 25th percentile of $C_{avg}$; Q2: 25th to 50th percentile of $C_{avg}$; Q3: 50th – 75th percentile of $C_{avg}$; Q4: 75th percentile to maximum of $C_{avg}$.

Source: [7465-PK-0010, Figure 3]

### 国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2

国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2（シスプラチン不適応の転移性 UC）の BOR において，エンホルツマブ　ベドチンの $C_{avg}$ は有意な BOR の予測因子とはならなかったものの，曝露の増加に伴う奏効率の上昇傾向が認められ，曝露が最も低い第 1 四分位群は 32%，上位 3 つの四分位群は 55%～64%の奏効率が認められた（図 2.7.2- 16，左図）。これらの結果は，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，ORR=36.1%［De Santis et al, 2012］）の報告値と比較して，本解析からエンホルツマブ　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，同程度の反応性を有し，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。OS 解析と同様に，MMAE の $C_{avg}$ と奏効率には負の相関が認められた（図 2.7.2- 16，右図）。

図 2.7.2- 16　　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 における曝露と BOR 相関図：ADC（左図）及び MMAE（右図）




Solid black squares represent the proportion of responders grouped by quartiles of enfortumab vedotin (EV) or free MMAE exposure metrics and plotted at the median for the groups with the error bars represent 95%CI. Red solid curves and shaded area represent predicted values and 95%CI of model-predicted response probability, respectively. The exposure range in each quartile is denoted by the horizontal black line along with the number of subjects with confirmed CR or PR / total number of subjects in each quartile.

ADC: antibody-drug conjugate; BOR: best overall response; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0010, Figure 4]

MMAE 曝露増加に伴い，見かけ上有効性が低下する理由は明らかとなっていない。$C_{avg}$ の算出に当たり，投与期間中の用量調整を考慮しているため，MMAE の高曝露量に関連した有害事象に起因した減量によって負の相関がもたらされた可能性はないと思われる。エンホルツマブ　ベドチンの曝露―有効性の関係は，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された患者におけ

る BOR とのロジスティック回帰及び OS との Cox 比例ハザードモデル解析によって評価したが，有効性及び生存確率に影響を及ぼす可能性を否定できないベースラインにおける共変量及び患者のリスク因子については評価していない。$C_{avg}$ の各四分位群に含まれた重篤な患者の比率が異なっていた場合，観察された曝露―応答の関係に影響した可能性がある［Wang et al, 2017］。予後不良因子を有する患者において，より高い異化率を引き起こす薬物と疾患間相互作用は，構造的に類似した他の MMAE 含有 ADC であるブレンツキシマブ　ベドチンで見られるように，MMAE の曝露量と有効性評価項目の負の関係性をもたらす可能性がある［FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review of Brentuximab Vedotin, 2020］。

循環血中及び腫瘍部位間の MMAE 濃度の間接的な関係を考慮すると，MMAE はエンホルツマブ　ベドチンの有効性評価のための，有用なサロゲートマーカーとならない可能性が考えられた［Li et al, 2020］。エンホルツマブ　ベドチン曝露―有効性解析結果の解釈において，ベースライン時の疾患関連因子が有効性の結果及び生物製剤の薬物動態に影響する可能性があることを考慮する必要がある［Wang et al, 2017］。

以上，エンホルツマブ　ベドチンの曝露量と有効性の評価項目の相関はエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与により，局所進行性又は転移性 UC 患者において臨床的意義のある有効性をもたらす曝露量が得られることが示唆された。

### 曝露―安全性解析

0.5～1.25 mg/kg のエンホルツマブ　ベドチンの投与を受けた患者を対象にロジスティック回帰モデルにより曝露―安全性解析を実施した。本解析は 5 つの臨床試験（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］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］）に組み入れられた 748 例を対象に実施した。

曝露―応答解析により，ADC の $C_{avg}$ がグレード 3 以上の副作用，用量調整に至った有害事象，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及びグレード 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であった。ADC の $C_{avg}$ の増加とこれらの有害事象の増加との関連が示唆された。また，MMAE の曝露量はグレード 3 以上の高血糖を除く全ての有害事象に対して統計的に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，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及びグレード 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（表 2.7.2- 23）。

表 2.7.2- 23　　曝露―安全性解析の要約

| Safety Endpoints | Analysis Population | Exposure Metric ($C_{avg}$) | *P*-value | Odds Ratio (95%CI) |
|---|---|---|---|---|
| Drug-related TEAEs Grade ≥ 3 | Combined population (n =748) | EV | **< 0.0001 (+)** | 2.590 (2.208, 3.074) |
| | | MMAE | **< 0.0001 (+)** | 1.321 (1.201, 1.462) |
| TEAEs leading to dose adjustment† | Combined population (n =748) | EV | **<0.0001 (+)** | 2.568 (2.144, 3.118) |
| | | MMAE | **0.0054 (+)** | 1.160 (1.044, 1.300) |
| Rash or severe cutaneous AE Grade ≥ 3 | Combined population (n =748) | EV | **< 0.0001 (+)** | 3.540 (2.821, 4.557) |
| | | MMAE | **0.0288 (+)** | 1.155 (1.016, 1.302) |
| Peripheral neuropathy Grade ≥ 2 | Combined population (n =748) | EV | **< 0.0001 (+)** | 1.623 (1.393, 1.904) |
| | | MMAE | **0.0300 (-)** | 0.890 (0.796, 0.989) |
| Any hyperglycemia‡ Grade ≥ 3 | Combined population (n =748) | EV | **< 0.0001 (+)** | 2.529 (1.995, 3.279) |
| | | MMAE | 0.3020 | 1.092 (0.918, 1.272) |

Analysis associated with $P < 0.05$ was denoted with bold font, with positive relationship including (+) and negative relationship including (-) alongside the P-value.

AE: adverse event; EV: enfortumab vedotin; CI: confidence interval; MMAE: free monomethyl auristatin E; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Dose adjustment includes dose reduction, dose interruption and early discontinuation.

‡ Any hyperglycemia includes hyperglycemia, glucose tolerance impairment and blood glucose increase.

Source [7465-PK-0010, Table 9]

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 が投与された患者における相対用量強度（RDI）の推定値は，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 で 79%及び国際共同第 3 相試験［EV-301］で 81%であり，おおむね計画通りに患者が治験薬を投与されたことが示された。以上より，エンホルツマブ　ベドチンの曝露と安全性報告結果の関係に関わらず，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の投与は進行性 UC 患者におおむね忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示した。

### 2.7.2.2.7　薬力学及び探索的評価項目

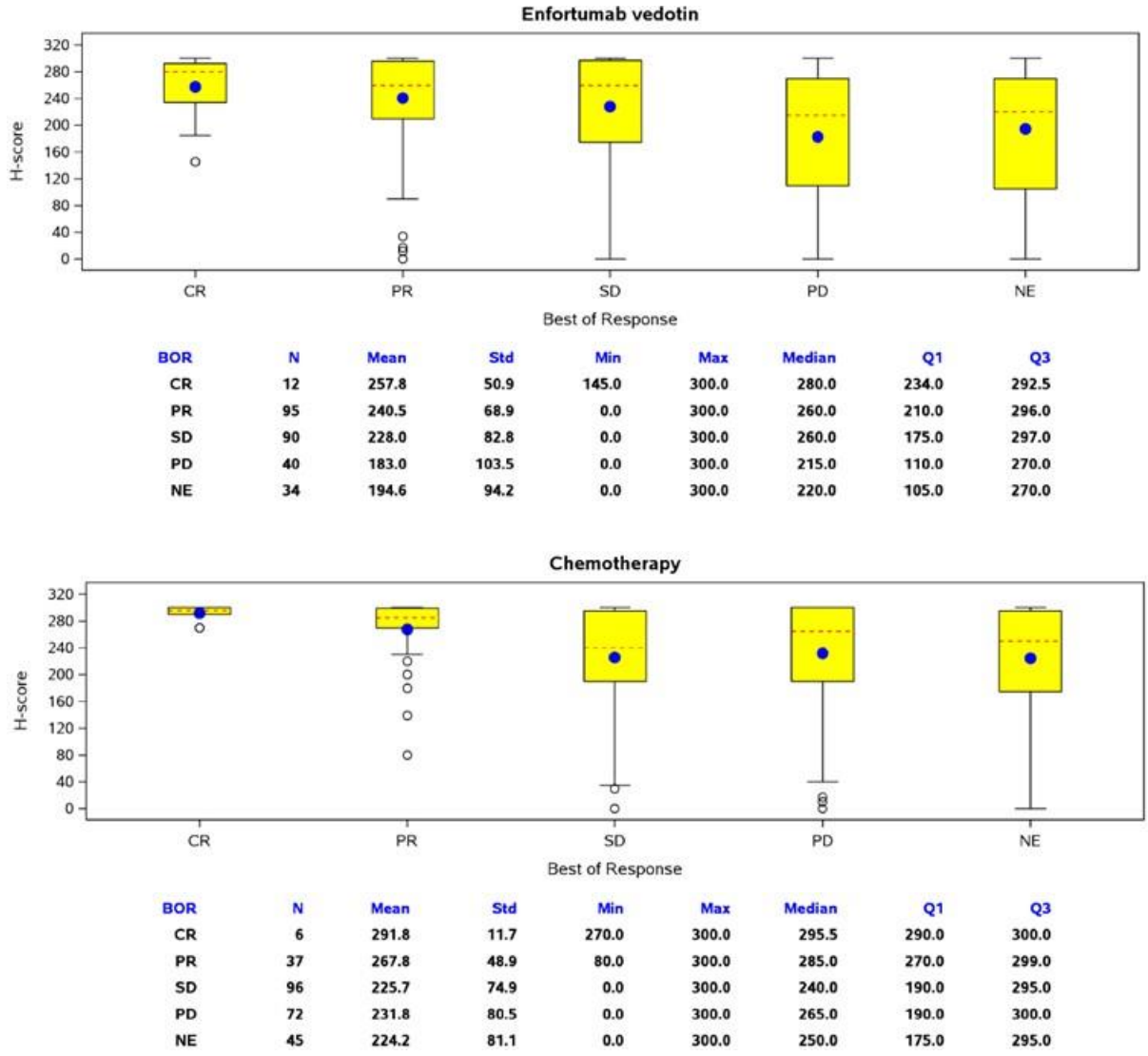
エンホルツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムでは，薬力学評価を主要目的とする臨床試験は実施されていない。エンホルツマブ　ベドチンの投与にバイオマーカーの検査結果は必要ではないが，Nectin-4 及び PD-L1 の発現レベルと臨床応答について以下の検討を行った。

国際共同第 3 相試験［EV-301］において，免疫組織染色により 98%の患者で Nectin-4 の発現（H-score>0）が認められた。いずれの投与群でも Nectin-4 は高発現しており，H-score の中央値はエンホルツマブ　ベドチン投与群及び化学療法群でそれぞれ 250 及び 270 であった（H-score の範囲は 0～300）。Nectin-4 の H-score は高発現に偏っており，約 84%の患者は H-score が 150 以上であった。Nectin-4 の発現と臨床応答との関連性を評価するために BOR 別にベースライン Nectin-4 H-score の箱ひげ図を作成した（図 2.7.2- 17）。完全奏効（CR）を示した患者と部分奏効（PR）又は安定（SD）を示した患者の Nectin-4 H-score の中央値は同程度であった。また，Nectin-4 の H-score が低い患者でもエンホルツマブ　ベドチンに対する応答性が認められた。同様に，Nectin-4 の H-score が高い患者は，各応答カテゴリ（CR，PR，SD 及び PD）で BOR を示した。これらの結果から，Nectin-4 の発現に基づく患者選択は必要ないことが示された。患者において高い Nectin-4 発現が認められたことは国際共同第 3 相試験［EV-301］及びこれまでの臨床試験で一致していた。

同様の結果が海外第 1 相試験［EV-101］，国内第 1 相試験［EV-102］及び国際共同第 2 相試験［EV-201］でも認められた。海外第 1 相試験［EV-101］における患者は高い Nectin-4 発現を示し（99.3%の患者は Nectin-4 の発現が認められ，H-score の中央値は 290 であった），異なる癌腫間で同様に高い発現が認められた。国内第 1 相試験［EV-102］における患者の H-score の中央値は 290（6～300）であった。同様に国際共同第 2 相試験［EV-201］においても全ての患者で高い Nectin-4 発現が認められ，コホート 1 における H-score の中央値は 290 であり，全ての患者の組織検体で Nectin-4 の発現が認められた。コホート 2 における H-score の中央値は 275 であり，98.8%の患者の組織検体で Nectin-4 の発現が認められた。奏効例と非奏効例で，ベースライン時の Nectin-4 発現レベルに違いは認められなかった。Nectin-4 の発現が低い患者が非常に少なかったため，Nectin-4 の曝露応答を評価する際に Nectin-4 高発現のデータのみ使用した。Nectin-4 発現が低い患者でも応答が認められたことから，ベースライン時における Nectin-4 の発現に基づく患者選択は不要であることが示された。

国際共同第 3 相試験［EV-301］及び国際共同第 2 相試験［EV-201］において，収集した組織検体を用いて患者の PD-L1 発現を評価した。両試験の大半の患者で PD-L1 発現が認められ，約 1/3 の患者で PD-L1 の高発現が認められた。国際共同第 2 相試験［EV-201］において，PD-L1 発現が高い患者（Combined Positive Score [CPS]≥10）及び低い患者（CPS<10）のいずれにおいてもエンホルツマブ　ベドチンの応答が認められた。

図 2.7.2- 17　　ベースラインの H-score の BOR 別の箱ひげ図（FAS，国際共同第 3 相試験［EV-301］）




| BOR | N | Mean | Std | Min | Max | Median | Q1 | Q3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CR | 12 | 257.8 | 50.9 | 145.0 | 300.0 | 280.0 | 234.0 | 292.5 |
| PR | 95 | 240.5 | 68.9 | 0.0 | 300.0 | 260.0 | 210.0 | 296.0 |
| SD | 90 | 228.0 | 82.8 | 0.0 | 300.0 | 260.0 | 175.0 | 297.0 |
| PD | 40 | 183.0 | 103.5 | 0.0 | 300.0 | 215.0 | 110.0 | 270.0 |
| NE | 34 | 194.6 | 94.2 | 0.0 | 300.0 | 220.0 | 105.0 | 270.0 |




| BOR | N | Mean | Std | Min | Max | Median | Q1 | Q3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CR | 6 | 291.8 | 11.7 | 270.0 | 300.0 | 295.5 | 290.0 | 300.0 |
| PR | 37 | 267.8 | 48.9 | 80.0 | 300.0 | 285.0 | 270.0 | 299.0 |
| SD | 96 | 225.7 | 74.9 | 0.0 | 300.0 | 240.0 | 190.0 | 295.0 |
| PD | 72 | 231.8 | 80.5 | 0.0 | 300.0 | 265.0 | 190.0 | 300.0 |
| NE | 45 | 224.2 | 81.1 | 0.0 | 300.0 | 250.0 | 175.0 | 295.0 |

Subjects without any postbaseline images are also included in NE.
BOR: best overall response; CR: complete response; FAS: Full Analysis Set; H-score: histoscore; Max: maximum; Min: minimum; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; Q: quartile SD: stable disease; Std: standard deviation.
Source: [EV-301 CSR, Figure 9]

### 2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の静脈投与時のサイクル 1 の 1 日目（投与 1 回目）及び 15 日目（投与 3 回目）における ADC，MMAE 及び TAb の曝露は海外第 1 相試験［EV-101］，国内第 1 相試験［EV-102］及び国際共同第 2 相試験［EV-201］間でおおむね類似していた（MMAE 薬物動態パラメータ比較：表 2.7.2- 3）（海外第 1 相試験［EV-101］における ADC，

MMAE 及び TAb：表 2.7.2- 4，表 2.7.2- 6 及び表 2.7.2- 8）（国際共同第 2 相試験［EV-201］における ADC，MMAE 及び TAb：表 2.7.2- 13，表 2.7.2- 14 及び表 2.7.2- 15）。

ADC 及び MMAE の薬物動態は多相性を示して減少し，ADC 及び MMAE 濃度はそれぞれ静脈投与直後及び投与後約 2～3 日に最大に達した。エンホルツマブ　ベドチンの反復投与後の，循環血中 ADC 及び MMAE 濃度は初回投与後と同程度であり，ADC 及び MMAE の蓄積は限定的であることが示唆された。エンホルツマブ　ベドチン反復投与後に認められた TAb の蓄積は限定的であり，サイクル 1 初回投与後の $AUC_{(d0\text{-}7)}$に対するサイクル 2 初回投与後の $AUC_{(d0\text{-}7)}$の $R_{ac}$ の幾何平均はコホート 1 及びコホート 2 のいずれにおいても 1.1 であった。

### 2.7.2.3.1　吸収

該当せず。エンホルツマブ　ベドチンは点滴静注による投与である。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。

### 2.7.2.3.2　分布

**血漿蛋白結合**

エンホルツマブ　ベドチンの分布試験は実施していないが，MMAE のヒトにおける血漿蛋白結合率を評価した。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，蛋白結合を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

**トランスポーター基質性・阻害**

In vitro 試験の結果より，MMAE は P-gp の基質であるが，BCRP，MRP2，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1 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，BSEP，MRP2，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1 あるいは OATP1B3 を阻害しなかった（2.7.2.2.1.5 トランスポーター阻害作用及び基質性）。

**組織分布**

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

放射性同位体を用いたエンホルツマブ　ベドチンの組織分布を検討する試験はヒトでは実施されていない。一般的に抗体医薬品開発において，ヒトでの組織分布を検討する試験は実施されていない。

### 2.7.2.3.3　代謝

MMAE の代謝に関しては，代謝に寄与する CYP 分子種，CYP 誘導作用，CYP 阻害作用及び代謝物の構造を in vitro で評価した（2.7.2.2.1.3 ヒト肝細胞における MMAE の代謝，2.7.2.2.1.4 MMAE の代謝に寄与するヒト CYP 分子種の同定，2.7.2.2.1.6 CYP 誘導及び阻害）。MMAE は，CYP3A の強力で可逆的な阻害剤あるいは誘導剤ではなかったが，CYP3A の準不可逆的で代謝依存的な阻害剤であった。MMAE はヒト肝ミクロソームにおいて，主に *O*-脱メチル化体（C4），*N*-脱メチル化体（C7）及び脱水素化体（C8）に代謝され，これらの代謝には主に CYP3A4 が関与すると考えられた。

MMAE のヒトにおける代謝は，同じ MMAE を含む ADC のブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験［Han et al, 2013］で採取された試料（尿及び糞）を用いて評価した。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（2.6.4.5.2.2 MMAE のヒトにおける代謝）。

エンホルツマブ　ベドチンとブレンツキシマブ　ベドチンは，同一の薬物―リンカー複合体を有することから，MMAE の代謝は両剤で同様と推測された。

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　ベドチン自身の代謝試験は実施しなかった。

### 2.7.2.3.4　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よると，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］。

**クリアランス**

母集団薬物動態解析により，エンホルツマブ　ベドチン（$CL_A$）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 及び 2.11 L/h であった。

**半減期**

母集団薬物動態解析により，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。薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］において，0.6 mg/kg 投与時の ADC の $t_{1/2}$ の中央値は 1.65 日であり，1.2 mg/kg 投与時は 2.39 日であった。

母集団薬物動態解析によると，MMAE の消失はエンホルツマブ　ベドチン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。

### 2.7.2.3.5　特殊集団

性別，年齢，腎機能障害及び肝機能のエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への影響を母集団薬物動態解析により評価した（2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析［PK-0009］及び 2.7.2.2.4.2 肝機能障害患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態，腎機能障害及び肝機能障害の詳細は 2.7.2.3.6 結果の要約及び臨床的意義に記述する）。エンホルツマブ　ベドチン投与後の薬物動態で認められた差は臨床上意義のないものと思われた。

#### 2.7.2.3.5.1　日本人及び非日本人における ADC 及び MMAE 薬物動態比較［PK-0013］

添付資料 5.3.3.3-1

**目的**

国内第 1 相試験［EV-102］及び海外第 1 相試験［EV-101］のデータを用いて，日本人局所進行性又は転移性 UC 患者と非日本人局所進行性又は転移性 UC 患者（他アジア人含む）のエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態パラメータを比較すること。

**方法**

日本人患者及び非日本人患者におけるエンホルツマブ　ベドチン単回及び反復投与後の ADC 及び MMAE の濃度推移及び投与量補正した薬物動態パラメータの箱ひげ図により視覚的に比較した。個体間及び個体内のばらつきを考慮した線形混合効果モデルを用いたパワーモデルにより日本人患者及び日本人患者における対数変換した ADC 及び MMAE の曝露パラメータ（$AUC_{(d0\text{-}7)}$ 及び $C_{max}$）を比較した。対象集団（日本人及び非日本人），［PK-0009］解析報告書において最終モデルに組み込まれた共変量対数変換した用量（1.0 及び 1.25 mg/kg）及び投与時期（初回投与及び 3 回目投与）を固定効果とした（表 2.7.2- 24）。モデルから日本人及び非日本人間の各薬物動態パラメータの最小二乗平均の差を推定し，結果を指数変換することにより，$AUC_{(d0\text{-}7)}$及び $C_{max}$ の幾何平均比及びその 90% CI を推定した。

表 2.7.2- 24　　線形混合効果モデルにおける固定効果リスト

| Analyte | Fixed Effects | Label |
|---|---|---|
| Enfortumab Vedotin | Dose | Dose |
| | Dosing period | PERIOD |
| | Population | POP |
| | Body weight at baseline | WEIGHTBL |
| | Gender | SEX |
| | Albumin at baseline | ALB |
| | Hemoglobin at baseline | HGB |
| | Sum of diameters for tumor at baseline | SOD |
| | Age | AGE |
| Free MMAE | Dose | Dose |
| | Dosing period | PERIOD |
| | Population | POP |
| | Body weight at baseline | WEIGHTBL |
| | Gender | SEX |
| | Albumin at baseline | ALB |
| | Hemoglobin at baseline | HGB |
| | Sum of diameters for tumor at baseline | SOD |
| | Bilirubin at baseline | BILI |
| | ECOG Performance Status at baseline | ECOG |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MMAE: free monomethyl auristatin E.
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 3]

**結果**

各試験におけるベースラインの患者背景を表 2.7.2- 25 に要約した。体重，BMI 及び ECOG PS の分布を除いて，日本人患者及び非日本人患者間に違いは認められなかった。

表 2.7.2- 25　　ベースラインの患者背景（PKAS）

| | Dose | 1.0 mg/kg cohort | | 1.25 mg/kg cohort | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Population | Japanese | Non-Japanese | Japanese | Non-Japanese |
| | Summary statistics | EV-102; Arm A | EV-101; Cohort 3 in Part A | EV-102; Arm B | EV101; Cohort 4 in Part A and Part C |
| | | (N=9) | (N=30) | (N=8) | (N=113) |
| Gender | N | Male: 8 | Male: 19 | Male: 7 | Male: 83 |
| | | Female: 1 | Female: 11 | Female: 1 | Female: 30 |
| Age (years) | Mean (SD) | 68.4 (7.25) | 64.9 (8.65) | 67.8 (7.27) | 66.1 (10.5) |
| | Median | 67 | 65.5 | 67.5 | 67 |
| | Min - Max | 61 - 82 | 48 - 81 | 57 - 78 | 24 - 86 |
| Body Weight at Baseline (kg) | Mean (SD) | 65.1 (6.98) | 78.7 (18.2) | 62.4 (10.7) | 80.7 (17.4) |
| | Median | 67.4 | 71.2 | 61.3 | 78.7 |
| | Min - Max | 54.4 - 77.1 | 57 - 126 | 50.3 - 77.6 | 36.9 - 131 |
| Body Mass Index ($kg/m^2$) | Mean (SD) | 23.1 (1.24) | 26.9 (4.39) | 22.9 (2.91) | 27.2 (5.20) |
| | Median | 23.1 | 26.8 | 22.8 | 26.7 |
| | Min - Max | 21.3 - 24.9 | 20.7 - 38.5 | 19.5 - 27.4 | 15.9 - 41.3 |
| Height (cm) | Mean (SD) | 168 (5.57) | 170 (10.2) | 165 (4.30) | 172 (9.61) |
| | Median | 168 | 172 | 164 | 173 |
| | Min - Max | 160 - 176 | 153 - 188 | 159 - 171 | 146 - 193 |
| Race (N (%)) | White | 0 | 22 (73.3%) | 0 | 104 (92.0%) |
| | Asian | 9 (100%) | 3 (10.0%) | 8 (100%) | 5 (4.4%) |
| | Black or African American | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 2 (1.8%) |
| | American Indian or Alaska Native | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 1 (3.3%) | 0 | 0 |
| | Other | 0 | 2 (6.7%) | 0 | 1 (0.9%) |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9%) |
| Ethnicity (N) | Hispanic or Latino | 0 | 3 | 0 | 5 |
| | Not Hispanic or Latino | 9 | 27 | 8 | 107 |
| | Missing | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Albumin at Baseline (g/dL) | Mean (SD) | 3.72 (0.349) | 3.69 (0.379) | 3.69 (0.445) | 3.79 (0.427) |
| | Median | 3.8 | 3.6 | 3.85 | 3.8 |
| | Min - Max | 3.1 - 4.1 | 2.9 - 4.3 | 2.8 - 4.1 | 2.5 - 4.7 |
| Total Bilirubin at Baseline (μmol/L) | Mean (SD) | 8.39 (3.30) | 7.12 (3.49) | 7.98 (1.89) | 7.88 (3.22) |
| | Median | 6.80 | 6.84 | 7.70 | 6.84 |
| | Min - Max | 5.1 - 15.4 | 3.0 - 17.1 | 5.1 - 10.3 | 3.4 - 15.4 |
| Hemoglobin at Baseline (g/L) | Mean (SD) | 108 (15.7) | 113 (13.4) | 112 (16.1) | 116 (17.0) |
| | Median | 109 | 110 | 111 | 116 |
| | Min - Max | 93-144 | 91-140 | 86-138 | 89-165 |
| ECOG Performance Status at Baseline (Grade) | 0 | 7 (77.8%) | 6 (20.0%) | 6 (75.0%) | 36 (31.9%) |
| | >=1 | 2 (22.2%) | 24 (80.0%) | 2 (25.0%) | 77 (68.1%) |
| Sum of Tumor Diameters (mm) | Mean (SD) | 49.0 (23.6) | 96.5 (61.3) | 50.8 (23.6) | 78.8 (51.5) |
| | Median | 59.0 | 89.6 | 40.5 | 67.0 |
| | Min - Max | 15 - 77 | 16-251 | 28 - 100 | 16-305 |

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PKAS: pharmacokinetic analysis set; SD: standard deviation.

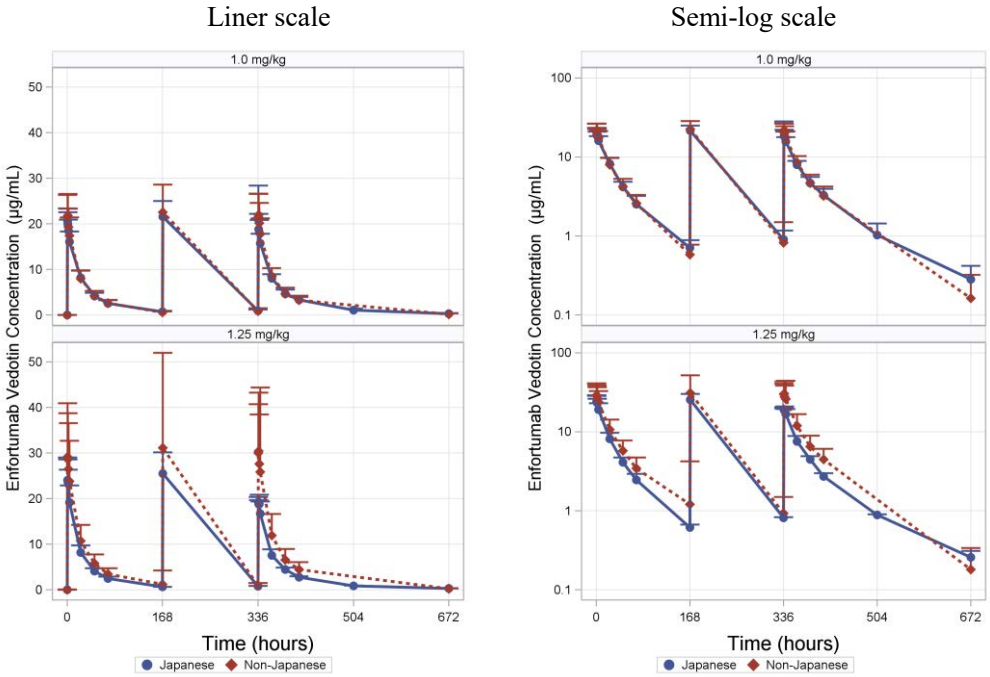
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 5]

エンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 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 30 分かけて点滴静注した後の，平均血清中 ADC 濃度時間推移を図 2.7.2- 18 に示す。

1.0 mg/kg 投与時の日本人患者及び非日本人患者における濃度時間推移は類似していたが，1.25 mg/kg 投与時の日本人患者の平均曝露は非日本人患者と比較してわずかに低い傾向を示した。

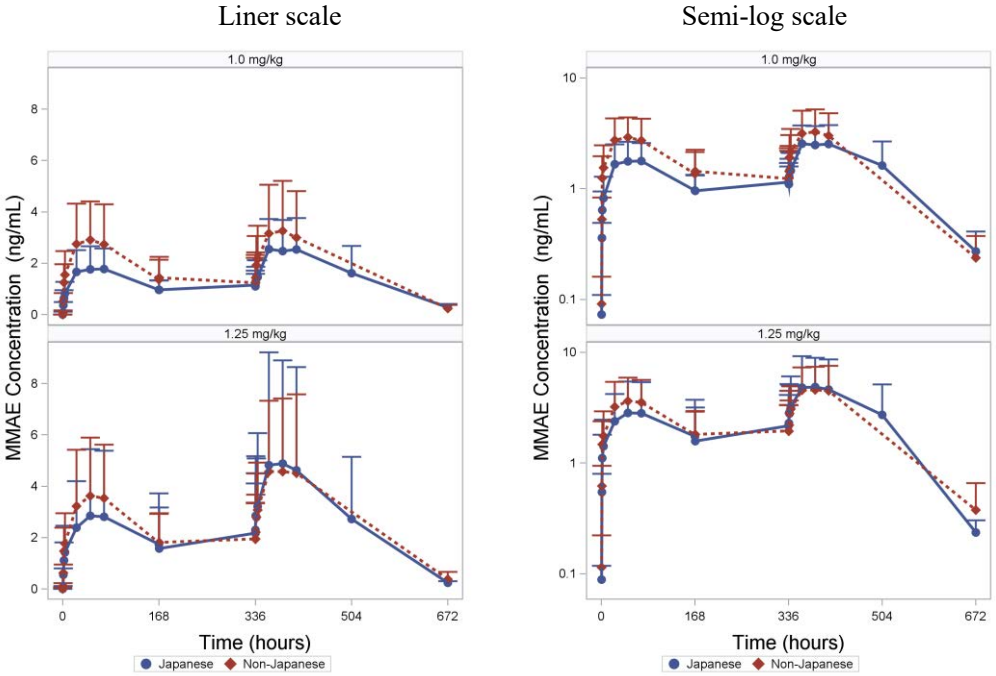
エンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に点滴静注した後の，平均血漿中 MMAE 濃度時間推移を図 2.7.2- 19 に示す。1.25 mg/kg の 3 回目投与時を除いて，日本人患者における濃度推移は非日本人患者と比較してわずかに低い傾向を示し，ばらつきも大きかった。

**図 2.7.2- 18　　サイクル 1 におけるエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の日本人患者及び非日本人患者の血清中平均 ADC 濃度時間推移**




ADC: antibody-drug conjugate.
Source: [Study 7465-PK-0013, Figure 2]

図 2.7.2- 19　　サイクル 1 におけるエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の日本人患者及び非日本人患者の血漿中平均 MMAE 濃度時間推移




MMAE: monomethyl auristatin E.
Source: [Study 7465-PK-0013, Figure 3]

サイクル 1 の 1 日目初回投与後及び 15 日目 3 回目投与後の ADC 及び MMAE の $C_{max}$，$AUC_{(d0-7)}$及び $t_{max}$ の要約統計をそれぞれ表 2.7.2- 26 及び表 2.7.2- 27 に示す。

表 2.7.2- 26　　日本人患者及び非日本人患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の ADC の薬物動態パラメータ

(a)　Cycle 1 Day 1

| PK parameters | Cohort | 1.0 mg/kg cohort | | 1.25 mg/kg cohort | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Population | Japanese | Non-Japanese | Japanese | Non-Japanese |
| | Summary statistics | N=9 | N=30 | N=8 | N=113 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | N | 9 | 27 | 8 | 110 |
| | Mean (SD) | 20.6 (2.58) | 22.7 (4.54) | 24.6 (4.73) | 31.7 (11.6) |
| | Median | 19.0 | 21.9 | 23.7 | 29.1 |
| | Min | 17.8 | 14.0 | 19.1 | 12.6 |
| | Max | 24.4 | 31.2 | 34.1 | 63.2 |
| | GM (Geo%CV) | 20.4 (12.4%) | 22.3 (20.7%) | 24.2 (18.5%) | 29.7 (37.0%) |
| $AUC_{7d}$ (μg·day/mL) | N | 9 | 25 | 7 | 93 |
| | Mean (SD) | 27.1 (4.88) | 28.5 (5.99) | 27.9 (4.73) | 37.1 (10.9) |
| | Median | 26.3 | 27.6 | 27.8 | 35.1 |
| | Min | 17.9 | 14.5 | 21.4 | 20.4 |
| | Max | 35.6 | 39.4 | 34.7 | 71.6 |
| | GM (Geo%CV) | 26.7 (19.2%) | 27.9 (22.8%) | 27.6 (17.4%) | 35.6 (29.1%) |
| $t_{max}$ (day) | N | 9 | 27 | 8 | 110 |
| | Median | 0.0237 | 0.0408 | 0.0254 | 0.0413 |
| | Min | 0.0187 | 0.0208 | 0.0237 | 0.0196 |
| | Max | 0.0429 | 0.0488 | 0.0450 | 0.988 |

(b) Cycle 1 Day 15

| PK parameters | Cohort | 1.0 mg/kg cohort | | 1.25 mg/kg cohort | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Population | Japanese | Non-Japanese | Japanese | Non-Japanese |
| | Summary statistics | N=9 | N=30 | N=8 | N=113 |
| $C_{max}$ (μg/mL) | N | 6 | 23 | 4 | 82 |
| | Mean (SD) | 21.9 (7.30) | 23.0 (4.57) | 20.1 (1.66) | 35.6 (20.2) |
| | Median | 18.2 | 23.7 | 19.6 | 29.8 |
| | Min | 16.8 | 15.3 | 18.7 | 14.0 |
| | Max | 35.3 | 32.6 | 22.5 | 172.0 |
| | GM (Geo%CV) | 21.1 (30.1%) | 22.5 (21.1%) | 20.1 (8.00%) | 32.3 (43.3%) |
| $AUC_{7d}$ (μg·day/mL) | N | 6 | 13 | 4 | 58 |
| | Mean (SD) | 30.2 (5.21) | 37.7 (6.94) | 28.2 (3.39) | 45.3 (13.3) |
| | Median | 30.51 | 38.0 | 28.2 | 43.2 |
| | Min | 21.2 | 24.4 | 24.4 | 17.9 |
| | Max | 35.9 | 51.8 | 32.3 | 84.6 |
| | GM (Geo%CV) | 29.7 (18.9%) | 37.1 (19.3%) | 28.1 (12.1%) | 43.4 (30.8%) |
| $t_{max}$ (day) | N | 6 | 22 | 4 | 81 |
| | Median | 0.0427 | 0.0267 | 0.0452 | 0.0417 |
| | Min | 0.0237 | 0.0196 | 0.0208 | 0.0208 |
| | Max | 0.0867 | 0.104 | 0.0800 | 0.191 |

ADC: antibody-drug conjugate; CV: coefficient variation; GM: geometric mean; SD: standard deviation.
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 6]

## 表 2.7.2- 27　日本人患者及び非日本人患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.0 及び 1.25 mg/kg 投与後の MMAE の薬物動態パラメータ

(a) Cycle 1 Day 1

| PK parameters | Cohort | 1.0 mg/kg cohort | | 1.25 mg/kg cohort | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Population | Japanese | Non-Japanese | Japanese | Non-Japanese |
| | Summary statistics | N=9 | N=30 | N=8 | N=113 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | N | 9 | 29 | 7 | 109 |
| | Mean (SD) | 1.86 (0.907) | 2.91 (1.49) | 2.88 (2.58) | 3.59 (2.11) |
| | Median | 1.75 | 2.78 | 1.57 | 2.95 |
| | Min | 0.766 | 1.13 | 0.609 | 0.987 |
| | Max | 3.90 | 6.49 | 7.70 | 8.28 |
| | GM (Geo%CV) | 1.69 (50.2) | 2.58 (53.9) | 2.10 (103.6) | 3.03 (65.5) |
| $AUC_{7d}$ (ng·day/mL) | N | 9 | 15 | 7 | 48 |
| | Mean (SD) | 10.1 (4.27) | 15.1 (7.95) | 16.1 (14.1) | 20.7 (13.1) |
| | Median | 10.6 | 13.7 | 8.93 | 17.5 |
| | Min | 4.13 | 4.87 | 3.57 | 5.28 |
| | Max | 18.8 | 34.0 | 42.5 | 72.4 |
| | GM (Geo%CV) | 9.27 (47.4) | 13.3 (58.2) | 11.8 (100) | 17.5 (63.7) |
| $t_{max}$ (day) | N | 9 | 28 | 7 | 106 |
| | Median | 2.02 | 2.02 | 2.07 | 2.04 |
| | Min | 1.00 | 0.961 | 1.01 | 0.867 |
| | Max | 3.04 | 3.14 | 3.01 | 7.14 |

(b)　Cycle 1 Day 15

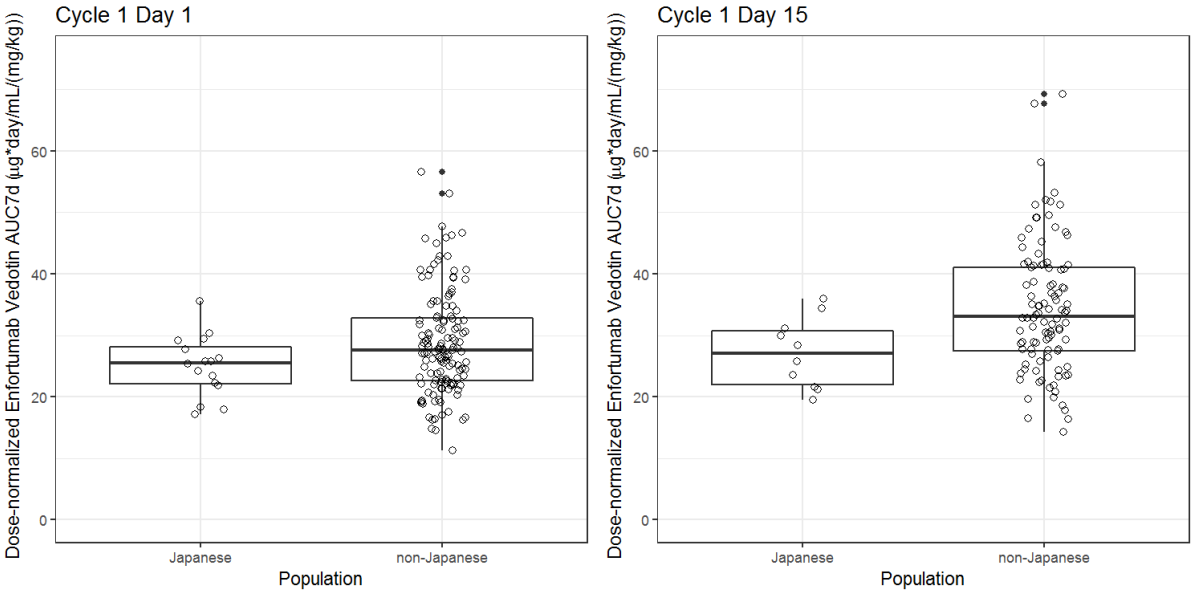
| PK parameters | Cohort | 1.0 mg/kg cohort | | 1.25 mg/kg cohort | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Population | Japanese | Non-Japanese | Japanese | Non-Japanese |
| | Summary statistics | N=9 | N=30 | N=8 | N=113 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | N | 6 | 23 | 4 | 80 |
| | Mean (SD) | 2.72 (1.27) | 3.32 (1.98) | 5.03 (4.31) | 4.91 (3.06) |
| | Median | 3.02 | 2.66 | 3.40 | 4.33 |
| | Min | 1.13 | 1.18 | 2.02 | 1.14 |
| | Max | 4.46 | 9.39 | 11.3 | 17.6 |
| | GM (Geo%CV) | 2.44 (58.7) | 2.89 (55.2) | 3.94 (91.5) | 4.19 (60.5) |
| $AUC_{7d}$ (ng·day/mL) | N | 6 | 19 | 4 | 69 |
| | Mean (SD) | 15.0 (7.50) | 16.4 (10.7) | 27.8 (24.5) | 22.4 (12.8) |
| | Median | 15.3 | 12.8 | 18.1 | 19.0 |
| | Min | 7.05 | 5.93 | 11.5 | 5.72 |
| | Max | 27.2 | 51.0 | 63.7 | 72.7 |
| | GM (Geo%CV) | 13.5 (56.5) | 14.0 (59.1) | 21.7 (91.5) | 19.4 (58.1) |
| $t_{max}$ (day) | N | 6 | 23 | 4 | 81 |
| | Median | 2.02 | 1.02 | 1.94 | 1.93 |
| | Min | 0.998 | 0.184 | 0.977 | 0.792 |
| | Max | 2.95 | 3.02 | 1.97 | 3.02 |

CV: coefficient variation; GM: geometric mean; MMAE: monomethyl auristatin E; SD: standard deviation.
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 7]

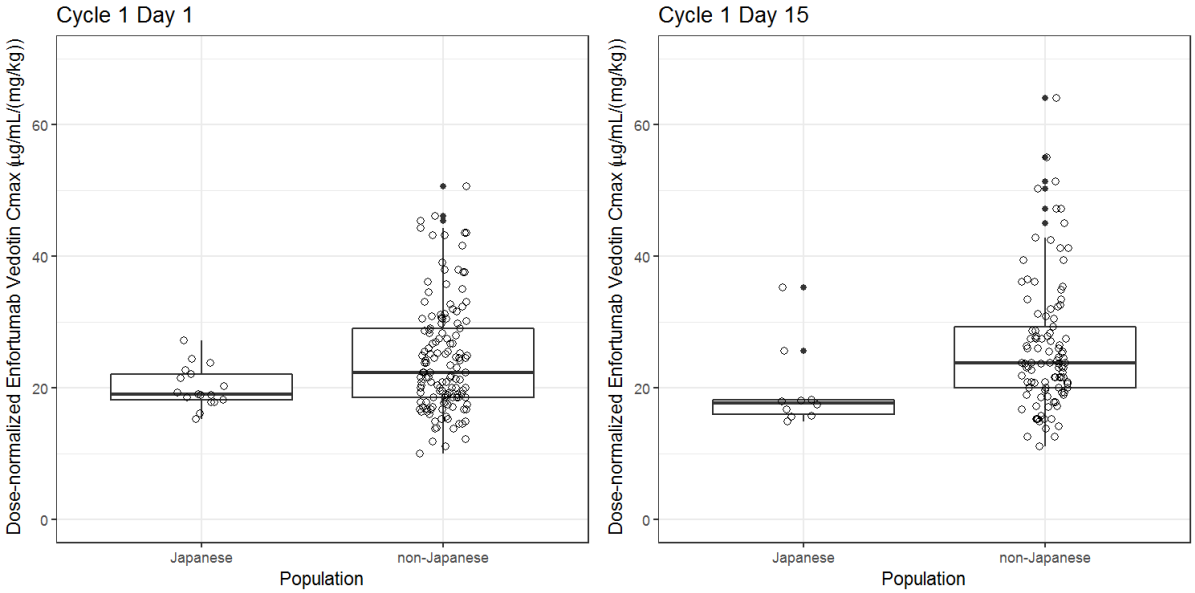
日本人における投与量補正したエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の薬物動態パラメータは非日本人患者で認められた範囲内であった（図 2.7.2- 20 及び図 2.7.2- 21）。

**図 2.7.2- 20　　投与量補正したエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 薬物動態パラメータ箱ひげ図**

(a)　$AUC_{7d}$



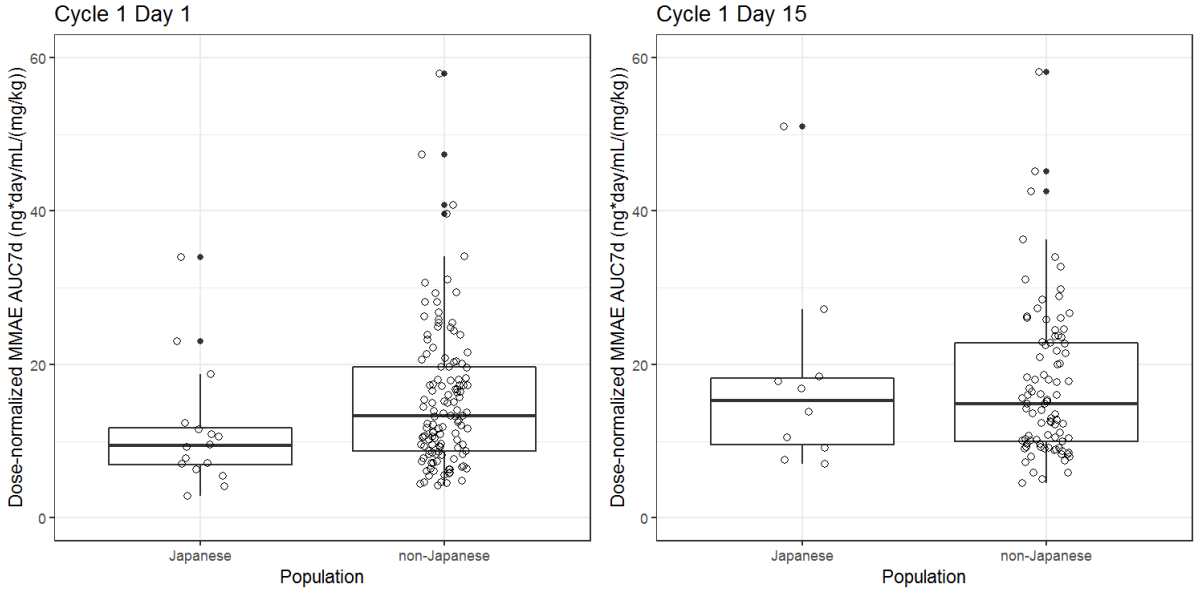
(b)　$C_{max}$



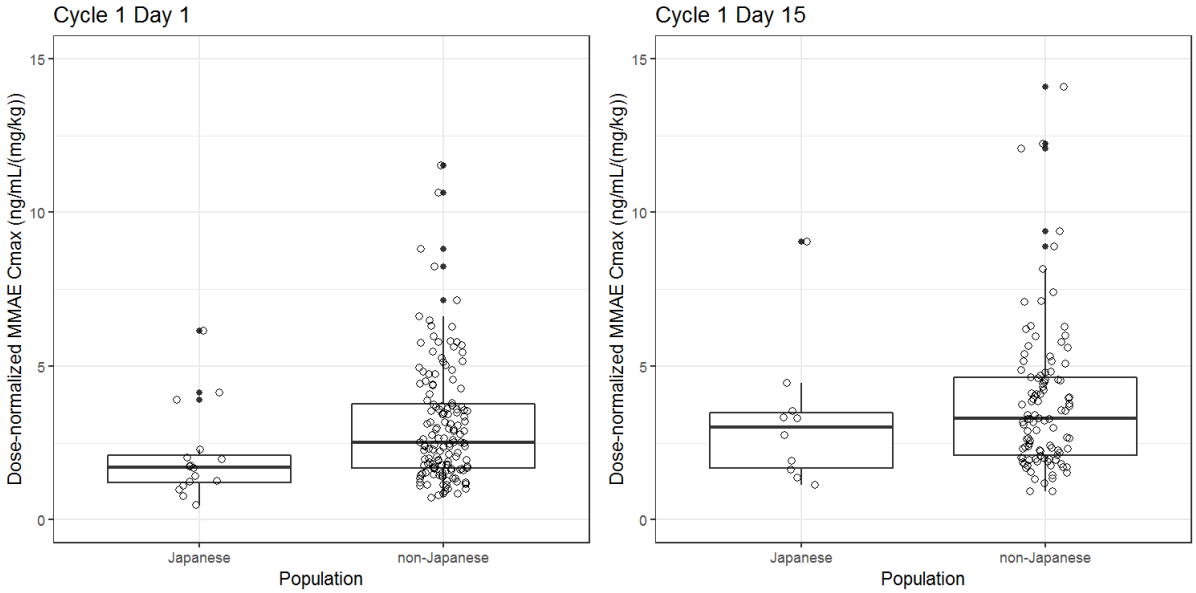

ADC: antibody-drug conjugate.
Source: [Study 7465-PK-0013, Figure 4]

図 2.7.2- 21　　投与量補正したエンホルツマブ　ベドチン投与後の MMAE 薬物動態パラメータ箱ひげ図

(a)　$AUC_{7d}$



(b)　$C_{max}$




MMAE: monomethyl auristatin E.
Source: [Study 7465-PK-0013, Figure 5]

線形混合効果モデルを用いて，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露量に及ぼす民族差の影響を検討した。日本人患者及び非日本人患者における ADC の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$の幾何平均比及び 90% CI を表 2.7.2- 28 に示す。$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.925［90% CI: 0.802, 1.068］及び 0.909［90% CI: 0.802, 1.029］であった。日本人患者及び非日本人患者における MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$の幾何平均比及び 90% CI を表 2.7.2- 29 に示す。$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.730［90% CI: 0.583, 0.914］及び 0.832［90% CI: 0.667, 1.037］であった。ばらつきが大きいため，MMAE の 90% CI はエンホルツマブ　ベドチンの 90% CI よりも広範であった。

**表 2.7.2- 28　日本人患者及び非日本人患者間の ADC 薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間**

| Parameters | Comparison | Geometric mean ratio (90% CI) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/mL) | Japanese (N=17) / Non-Japanese (N=140) | 0.925 (0.802 - 1.068) |
| $AUC_{7d}$ (μg·day/mL) | Japanese (N=16) / Non-Japanese (N=139) | 0.909 (0.802 - 1.029) |

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval.
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 9]

表 2.7.2- 29　日本人患者及び非日本人患者間の MMAE 薬物動態パラメータの幾何平均比及び 90%信頼区間

| Parameters | Comparison | Geometric mean ratio (90% CI) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | Japanese (N=16) / Non-Japanese (N=143) | 0.730 (0.583 - 0.914) |
| $AUC_{7d}$ (ng·day/mL) | Japanese (N=16) / Non-Japanese (N=133) | 0.832 (0.667 - 1.037) |

CI: confidence interval; MMAE: monomethyl auristatin E.
Source: [Study 7465-PK-0013, Table 11]

**結論**

単回及び反復投与後の日本人 UC 患者におけるエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0-7)}$）は非日本人患者と比較して同程度であり，臨床結果に差異をもたらすものではないと考えられた。

## 2.7.2.3.6　結果の要約及び臨床的意義

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，線形性の薬物動態を示した。

エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の母集団薬物動態モデルには様々な内因性共変量（年齢，体重，性別，ヘモグロビン値，腫瘍径の和，アルブミン値，製造工程及び測定施設）が組み込まれた。しかし，これらの共変量がエンホルツマブ　ベドチンの曝露量へ及ぼす影響は臨床上意義のあるものではないと考えられた。

MMAE の母集団薬物動態モデルには様々な内因性共変量（体重，性別，ヘモグロビン値，ECOG PS，総ビリルビン値，アルブミン値，腫瘍径の和及び製造工程）が組み込まれた。しかし，これらの共変量が MMAE の曝露量へ及ぼす影響は臨床上意義のあるものではないと考えられた。

エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE 曝露に大きな影響を与える共変量はないと考えられ，性別，人種，年齢，腎機能障害及び肝機能障害に関する用量調整は不要と考えられた。

### 2.7.2.3.6.1 内因性要因

#### 2.7.2.3.6.1.1 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への腎機能の影響

海外第 1 相試験［EV-101］パート B は腎機能障害を有する転移性 UC 患者コホートを含む（重度腎機能障害患者 15 例，中等度腎機能障害患者 2 例及び末期腎疾患患者 1 例）。腎障害コホートにおける ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態及び安全性は海外第 1 相試験［EV-101］の他のコホートと類似していた。さらに，海外第 1 相試験［EV-101］において，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 患者における ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態を腎機能

に基づいて比較した結果，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類似していたことから，ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態は腎機能の影響を受けないと考えられた（2.7.2.2.4.1.1 海外第 1 相試験［EV-101］パート B 腎機能障害患者）。

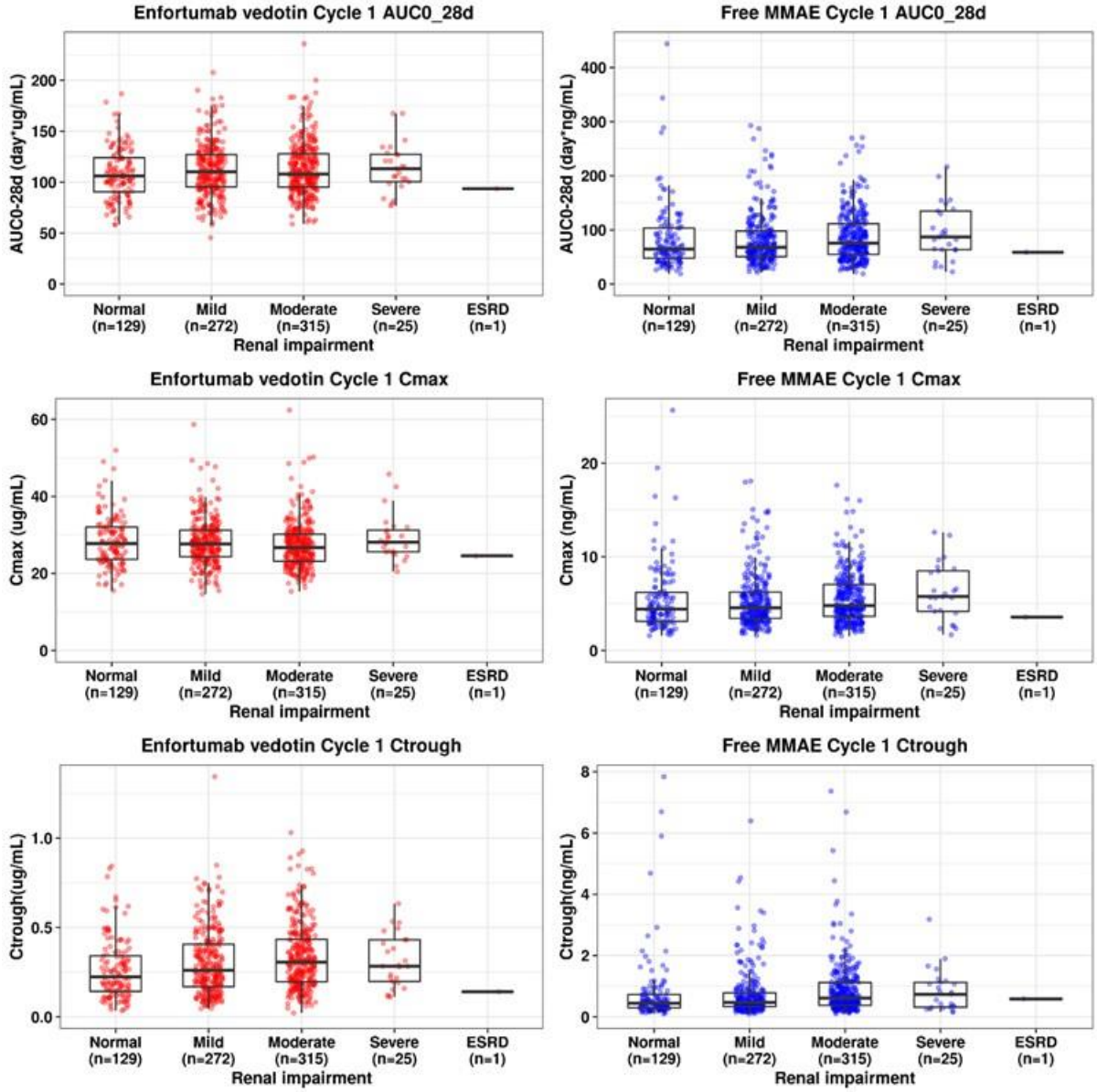
ADC 及び MMAE の曝露量に対する腎機能障害の影響は母集団薬物動態モデルを用いても評価された（［PK-0009］解析報告書）。母集団薬物動態解析には 748 例の患者データが含まれ，そのうち 613 例（82%）は軽度以上の腎機能障害を有していた。腎機能の内訳は，腎機能正常患者が 129 例（CrCl：90 mL/min 以上），軽度腎機能障害患者が 272 例（CrCl：60 mL/min 以上 90 mL/min 未満），中等度腎機能障害患者が 315 例（CrCl：30 mL/min 以上 60 mL/min 未満），重度腎機能障害患者が 25 例（CrCl：15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）及び末期腎疾患の患者 1 例であった。

共変量探索において，CrCl はエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露量に対する有意な変動要因とならなかった。これらの結果は患者個々の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$C_{trough}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}28)}$）のシミュレーション予測値を腎機能群間（軽度，中等度又は重度腎機能障害）で比較した結果，エンホルツマブ　ベドチン又は MMAE の曝露量に差が認められなかったこととも一致する（図 2.7.2- 22 及び表 2.7.2- 30）。以上のことから，腎排泄は ADC 及び MMAE の主要消失経路でないと推定された。末期腎疾患患者については 1 例のみであったため，結論が出なかった。

軽度，中等度及び重度の腎機能障害患者において認められた有害事象は，腎機能正常患者でも認められた有害事象と同様であった。腎機能障害患者における安全性に関する議論は 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記述する。

以上より，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者において用量調整は不要と考えられた。

図 2.7.2- 22　　腎機能障害度別のサイクル 1 における ADC 及び MMAE の曝露量のモデルからの予測値（combined population）




Note: Cycle 2 Day 1 predose concentration was used as Cycle 1 $C_{trough}$. Red and blue circles were individual model-predicted Cycle 1 exposures of ADC and free MMAE, respectively, following 1.25 mg/kg enfortumab dose with dose capped at 125 mg for body weights ≥100 kg. 6 subjects with missing or unknown renal impairment category were excluded from the plots.

ADC: antibody-drug conjugate; ESRD; end stage renal disease; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0009, Figure 8]

表 2.7.2- 30　腎機能障害が ADC 及び MMAE のサイクル 1 における曝露量に与える影響の母集団薬物動態モデルからの予測結果（combined population）

| Analyte | Comparison (Test/Reference) | Exposure Metrics | Reference | | Test | | Test/Reference | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | Geometric LS Mean | N | Geometric LS Mean | Geometric LS Mean Ratio (%) | 90% CI of Ratio (%) |
| Enfortumab vedotin | Mild/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 105 | 272 | 109 | 104 | (99.5, 108) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 27.6 | 272 | 27.6 | 99.8 | (96.1, 104) |
| | Moderate/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 105 | 315 | 110 | 104 | (100, 109) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 27.6 | 315 | 26.8 | 97.0 | (93.5, 101) |
| | Severe/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 105 | 25 | 112 | 106 | (97.7, 115) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 27.6 | 25 | 28.7 | 104 | (96.0, 113) |
| Free MMAE | Mild/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 69.8 | 272 | 72.0 | 103 | (94.1, 113) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 4.66 | 272 | 4.76 | 102 | (93.6, 111) |
| | Moderate/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 69.8 | 315 | 77.6 | 111 | (102, 122) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 4.66 | 315 | 5.00 | 107 | (98.7, 117) |
| | Severe/Normal renal function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 129 | 69.8 | 25 | 82.7 | 119 | (96.4, 146) |
| | | $C_{max}$ | 129 | 4.66 | 25 | 5.47 | 117 | (96.8, 142) |

Geometric mean ratio (90% CI) was calculated from individual model-predicted Cycle 1 exposures following 1.25 mg/kg enfortumab vedotin administered on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle (capped at 125 mg for body weights ≥100 kg). The analysis excluded 1 subject with end-stage renal disease and 6 subjects with missing or unknown renal impairment category, resulting a total of 741 subjects. Unit of $AUC_{0\text{-}28d}$ is day·µg/mL for enfortumab vedotin and day·ng/mL for free MMAE. Unit of $C_{max}$ is µg/mL for enfortumab vedotin and ng/mL for free MMAE.

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; LS: least-squares; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0009, Table 8]

### 2.7.2.3.6.1.2 エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態への肝機能の影響

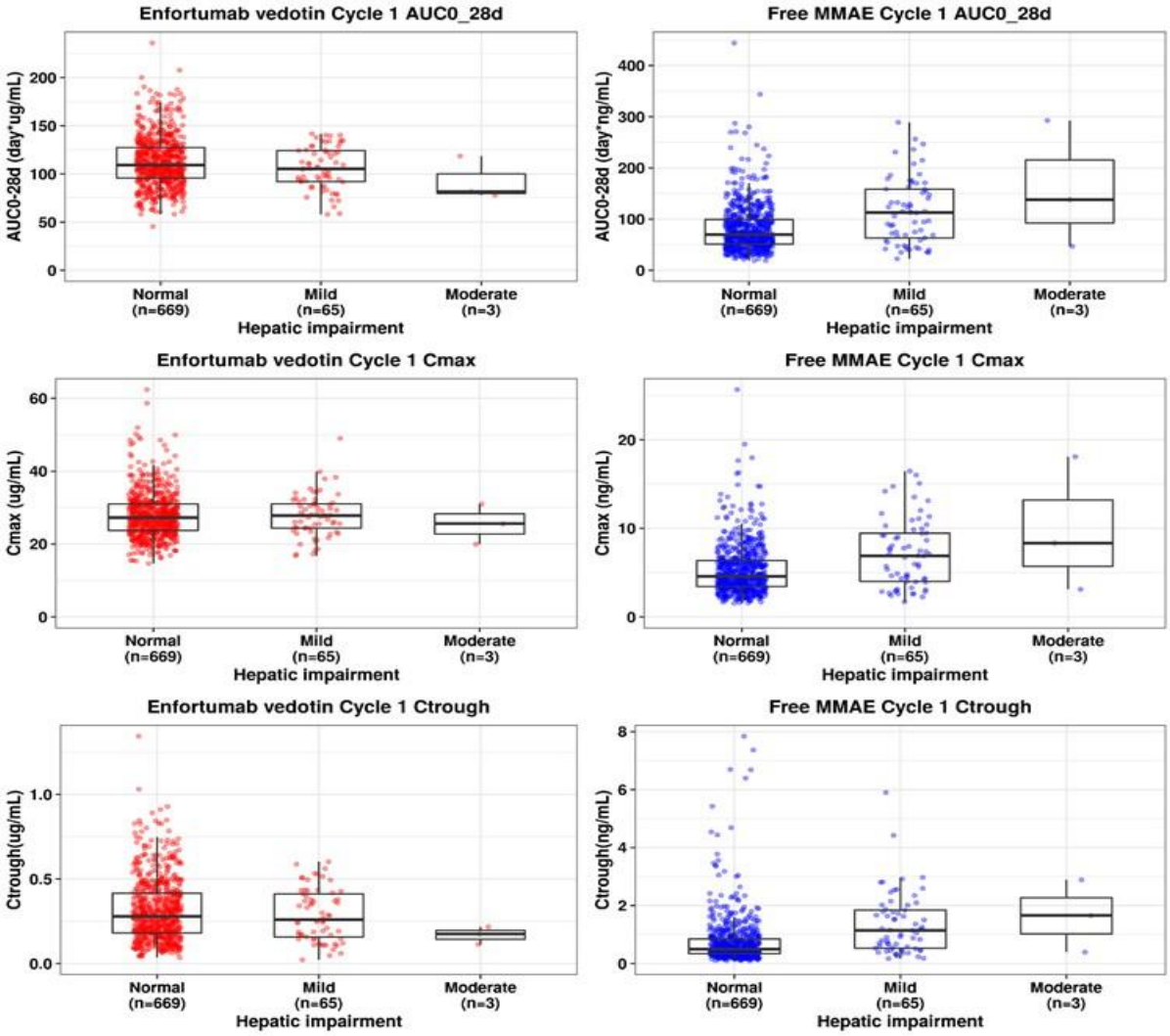
エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態に肝機能障害が与える影響を主目的として評価する臨床試験は実施されていない。

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に関して母集団薬物動態モデルを用いて評価した（2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析［PK-0009］）。肝機能障害の分類は National Cancer Institute (NCI) Organ Dysfunction Working Group による定義に基づいて行った（［PK-0009］解析報告書　表 2）。エンホルツマブ　ベドチン臨床試験組み入れ基準（NCI 基準）に基づき，登録された大部分の被験者は肝機能正常患者（669 例）又は軽度肝機能障害患者（65 例）であった。

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（体重が 100 kg 以上の場合は 125 mg）を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に点滴静注した時の個々の患者の曝露量を母集団薬物動態モデルからシミュレーションし，肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者で比較した結果，MMAE の $AUC_{(d0\text{-}28)}$が軽度肝機能害患者で 37%高値を示した一方で，ADC の曝露量は変わらなかった（図 2.7.2- 23 及び表 2.7.2- 31）。中等度肝機能障害患者は極めて少数であったため（3 例），母集団薬物動態解析による比較は実施しなかった。

軽度の肝機能障害患者において認められた有害事象は，肝機能正常患者で認められた有害事象と同様であった。これらのことから，軽度肝機能障害患者において用量調整は不要と考えられた。臨床試験実施計画書の除外基準に基づき，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。肝機能障害患者における安全性に関する議論は 2.7.4.5.1.1.6 肝機能に記述する。

図 2.7.2- 23　　肝機能障害度別のサイクル 1 における ADC 及び MMAE の曝露量のモデルからの予測値（combined population）




Note: Cycle 2 Day 1 predose concentration was used as Cycle 1 $C_{trough}$. Red and blue circles were individual model-predicted Cycle 1 exposures of enfortumab vedotin and free MMAE, respectively, following 1.25 mg/kg enfortumab dose (capped at 125 mg for body weights ≥100 kg). 11 subjects with missing or unknown hepatic impairment category were excluded from the plots.

ADC: antibody-drug conjugate; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0009, Figure 9]

表 2.7.2- 31　軽度肝機能障害が ADC 及び MMAE のサイクル 1 における曝露量に与える影響の母集団薬物動態モデルからの予測結果（combined population）

| Analyte | Comparison (Test/Reference) | Exposure Metrics | Reference | | Test | | Test/Reference | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | Geometric LS Mean | N | Geometric LS Mean | Geometric LS Mean Ratio (%) | 90% CI of Ratios (%) |
| Enfortumab vedotin | Mild/Normal hepatic function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 669 | 110 | 65 | 103 | 94.4 | (89.9, 99.1) |
| | | $C_{max}$ | 669 | 27.3 | 65 | 27.2 | 99.8 | (95.4, 104) |
| Free MMAE | Mild/Normal hepatic function | $AUC_{0\text{-}28d}$ | 669 | 71.8 | 65 | 98.4 | 137 | (123, 153) |
| | | $C_{max}$ | 669 | 4.73 | 65 | 6.18 | 131 | (118, 145) |

Geometric mean ratio (90% CI) was calculated from individual model-predicted Cycle 1 exposures following 1.25 mg/kg enfortumab vedotin administered on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle (capped at 125 mg for body weights ≥100 kg). The analysis excluded 3 subjects with moderate hepatic impairment and 11 subjects with missing unknown hepatic impairment category, resulting a total of 734 subjects. Unit of $AUC_{0\text{-}28d}$ is day·μg/mL for enfortumab vedotin and day·ng/mL for free MMAE. Unit of $C_{max}$ is μg/mL for enfortumab vedotin and ng/mL for free MMAE.

ADC: antibody-drug conjugate; CI: confidence interval; LS: least-squares; MMAE: monomethyl auristatin E.

Source: [7465-PK-0009, Table 9]

### 2.7.2.3.6.1.3 エンホルツマブ　ベドチン薬物動態への民族差の影響

エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の民族差を日本人データ（国内第 1 相試験［EV-102］）及び非日本人データ（海外第 1 相試験［EV-101］）を用いて検討した。

単回及び反復投与後の日本人 UC 患者におけるエンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC 及び MMAE の曝露パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{(d0\text{-}7)}$）は非日本人患者と比較して同程度であり，臨床結果に差異をもたらすものではないと考えられた（［PK-0013］解析報告書）。また，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（［PK-0009］解析報告書）。共変量探索において民族差は ADC 及び MMAE の曝露量に対して臨床上有意な共変量とならなかった。

以上より，日本人患者及び非日本人患者間で用量調整は不要と考えられた。

## 2.7.2.3.6.2 外因性要因

### 2.7.2.3.6.2.1 CYP3A 基質とエンホルツマブ　ベドチンの併用

エンホルツマブ　ベドチンの薬物相互作用臨床試験は実施されていないが，PBPK 解析により，MMAE における薬物相互作用を予測した。PBPK 解析により，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg との併用により，CYP3A の基質であるミダゾラムの曝露に影響を与えないと予測された（2.7.2.2.5.1 生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価）。ミダゾラム単独投与時と比較したエンホルツマブ　ベドチン併用時のミダゾラムの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均比は，それぞれ 1.00［90% CI: 1.00, 1.00］，1.14［90% CI: 1.13, 1.16］であった（2.7.2.2.5.1 生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価）。

MMAE の CYP3A に対する阻害作用又は誘導作用については，同じく MMAE を有するブレンツキシマブ　ベドチンにおいても検討されている。ブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg の併用及び非併用下における CYP3A の代表的基質であるミダゾラムの薬物動態への影響を検討した薬物動態試験において，ミダゾラムの薬物動態は影響を受けなかったことから，MMAE は臨床上有意な CYP3A 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 日目に点滴静注した後の（1 サイクルにつき 3.75 mg/kg 投与）MMAE の曝露量は，ブレンツキシマブ　ベドチンを 1 サイクルにつき承認用量である 1.8 mg/kg 投与した時の MMAE の曝露量より低値を示した。エンホルツマブ　ベドチン及びブレンツキシマブ　ベドチン投与後の MMAE の曝露量の比較結果からも，エンホルツマブ　ベドチン併用によるミダゾラムの薬物動態への影響は限定的であることが示唆された。

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。

### 2.7.2.3.6.2.2 エンホルツマブ　ベドチンと CYP3A 阻害剤の併用

PBPK 解析により，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg と P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール併用時の MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ 15%及び 38%の増加が認められた一方で，ADC の曝露に影響はなかった（2.7.2.2.5.1 生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価）。

強力な CYP3A 阻害剤との併用による MMAE の薬物動態への影響については，同じく MMAE を有するブレンツキシマブ　ベドチンにおいても検討されており，ブレンツキシマブ　ベドチンとケトコナゾールの薬物相互作用臨床試験が実施された[Han et al, 2013]。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，MMAE の AUC は 34%増加した。一方，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。ブレンツキシマブ　ベドチンと同様に，強力な CYP3A 阻害剤とエンホルツマブ　ベドチンを併用した時，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示唆された。

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。

### 2.7.2.3.6.2.3 エンホルツマブ　ベドチンと CYP3A 誘導剤の併用

PBPK 解析により，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg と P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン併用時の MMAE の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ はそれぞれ 28%及び 53%の減少が認められた一方で，ADC の曝露量に影響はなかった（2.7.2.2.5.1 生理学的薬物動態解析による薬物相互作用の評価）。

強力な CYP3A 誘導剤との併用による MMAE の薬物動態への影響については，同じく MMAE を有するブレンツキシマブ　ベドチンにおいても検討されており，ブレンツキシマブ　ベドチンとリファンピシンの薬物相互作用臨床試験が実施された[Han et al, 2013]。ブレンツキシマブ　ベドチンとリファンピシンの併用により，MMAE の AUC は 46%減少した。一方，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。強力な CYP3A 誘導剤とエンホルツマブ　ベドチンを併用した時，ブレンツキシマブ　ベドチンと同様に，MMAE の曝露量が減少する可能性が示唆された。

### 2.7.2.3.6.3 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 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）（2.7.4.2.1.6.9 抗薬物抗体）。

### 2.7.2.3.6.4 用量に関する臨床薬理学的知見

#### 2.7.2.3.6.4.1 第 2 相試験推奨用量根拠

エンホルツマブ　ベドチンの第 2 相試験推奨用量は海外第 1 相試験［EV-101］の結果に基づいて決定された。海外第 1 相試験［EV-101］では，エンホルツマブ　ベドチン 0.5～1.25 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。検討の結果，エンホルツマブ　ベドチンは，0.5～1.25 mg/kg の用量範囲において忍容性及び管理可能な安全性が確認され，線形な薬物動態が認められた。

海外第 1 相試験［EV-101］（パート A）では，ORR（CR＋PR）が 0.75 mg/kg 投与群で 18.8%（16 例中 3 例，95% CI: 4.05, 45.6），1.0 mg/kg 投与群で 16.7%（30 例中 5 例，95% CI: 5.64, 34.7）及び 1.25 mg/kg 投与群で 43.6%（39 例中 17 例，95% CI: 27.8, 60.4）であった。用量漸増パート（パート A）においてエンホルツマブ　ベドチン 1.0 mg/kg 投与群 14 例中 2 例（14.3%）に用量制限毒性（直腸神経痛及び血中尿酸値上昇）が認められた。海外第 1 相試験［EV-101］を通じて，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。各試験で追加検討された患者を含め，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与群で有害事象により減量した割合は，UC 患者で 33%，全体の患者では 32%であった（ISS 表 12.6.1.1）。一方，0.75 mg/kg 投与群の全 19 例で有害事象による減量はなく，1.0 mg/kg 投与群でわずかに 10%（30 例中 3 例）の患者が有害事象により減量したのみであった（海外第 1 相試験［EV-101］表 12.6.1.3.7.1）。これらの投与量と減量の必要性の関係性から，投与量が高いほど，減量が必要になる可能性が高いと考えられた。以上の結果から，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が臨床的に最も適切な用量であると考えられた。

海外第 1 相試験［EV-101］におけるベネフィット／リスクを踏まえ，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与）を RP2D とした。RP2D と定めた 1.25 mg/kg は海外第 1 相試験［EV-101］における以降のコホート，国内第 1 相試験［EV-102］，国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］で評価された。

### 2.7.2.3.6.4.2 有効性に関する曝露—応答解析

国際共同第 3 相試験［EV-301］エンホルツマブ　ベドチン投与群における曝露—OS 関係の Cox 比例ハザードモデルにより，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の $C_{avg}$ が OS の統計的に有意な予測因子ではないことが示唆された。しかしながら，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。

国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2（シスプラチン不適応の転移性 UC）の BOR において，ADC の $C_{avg}$ は有意な BOR の予測因子とはならなかったものの，曝露の増加に伴う奏効率の上昇傾向が認められ，曝露が最も低い第 1 四分位群は 32%，上位 3 つの四分位群の奏効率は 55%～64%であった。これらの結果は，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，ORR=36.1%［De Santis et al, 2012］）の報告値と比較して，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。

曝露—有効性解析の結果，MMAE の $C_{avg}$ は，国際共同第 3 相試験［EV-301］においては OS，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 においては BOR に関する統計的に有意な負の予測因子であった。MMAE 曝露増加に伴い，有効性が低下する理由は明らかとなっていないが，他の薬剤で報告されているように，複数の交絡因子が曝露及び薬剤応答に負の影響を与えている可能性がある［Turner et al, 2018; Kågedal et al, 2017; Li et al, 2017; Wang et al, 2017］。循環血中及び腫瘍部位間の MMAE 濃度の間接的な関係を考慮し，MMAE はエンホルツマブ　ベドチンの有効性評価のための，有用なサロゲートマーカーとならない可能性が考えられた［Li et al, 2020］。

なお，国際共同第 3 相試験［EV-301］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，国際共同第 2 相試験［EV-201］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。以上より，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患者，及び PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があり，白金製剤による化学療法歴がなくシスプラチン不適応の患者においてみられたエンホルツマブ　ベドチンの有効性は臨床的に意義のある結果と考えられる。

### 2.7.2.3.6.4.3 安全性に関する曝露—応答解析

0.5～1.25 mg/kg のエンホルツマブ　ベドチンの投与を受けた患者（748 例）を対象に曝露—安全性解析を実施した。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 の $C_{avg}$ がグレード 3 以上の副作用，用量調整に至った有害事象，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及びグレード 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であった。エンホルツマブ　ベドチンの $C_{avg}$ の増加とこれらの有害事象の増加との関連が示唆された。また，MMAE の曝露量はグレード 3 以上の高血糖を除く全ての有害事象に対して統計的に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，グレード 3 以上の発疹の発現割合増加及びグレード 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 が投与された患者における RDI の推定値は，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 で 79%及び国際共同第 3 相試験［EV-301］で 81%であり，計画通りに患者が治験薬を投与されたことが示された。以上より，エンホルツマブ ベドチンの曝露と安全性報告結果の関係に相関がみられたものの，エンホルツマブ　ベドチンの 1.25 mg/kg 投与は，進行性 UC 患者において忍容性及び管理可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。

### 2.7.2.3.6.4.4 用法・用量

各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（最大 125 mg）を点滴静注することにより，頑健な有効性及び管理可能な安全性プロファイルが認められたことから，局所進行性又は転移性 UC 患者に対して好ましいリスクベネフィットプロファイルが示されていると考えられた。

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された患者において，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露は忍容性があり，管理可能な安全性プロファイルを示した。RDI の推定中央値は，国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 で 79%及び国際共同第 3 相試験［EV-301］で 81%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。海外第 1 相試験［EV-101］において用量調整が必要となった場合は，エンホルツマブ　ベドチンの奏効が全ての用量で認められていることから，減量しても有効性が維持されることが示唆された。母集団薬物動態解析により，体重に基づいた投与方法は適切であると考えられた。エンホルツマブ　ベドチンの MTD は同定されていないが，海外第 1 相試験［EV-101］において，肥満患者で潜在的な治療に関係する有害事象の発現が認められたことから，最大 125 mg の用量制限が規定された。

以上より，単剤投与試験である国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］における，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（最大 125 mg）を各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に静脈投与という用法・用量は，UC 患者において頑健な効果が示され

た。この用法・用量は，海外第 1 相試験［EV-101］で検討された様々な用量におけるリスク／ベネフィットに基づいて設定された。検討された全ての用量において奏効が認められたものの，1.25 mg/kg は低用量に比べてより強い抗腫瘍効果をもたらすと考えられた。

海外第 1 相試験［EV-101］で転移性 UC 患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した結果，ORR は 43%であり，DOR の中央値は 7.4 カ月であった（2.7.3.2.3 補助的な試験）。国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 で白金製剤による化学療法及び PD-1/PD-L1 阻害薬の治療歴を有する転移性 UC 患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した結果，独立盲検下判定機関による ORR は 44%を示し，CR は 12%の患者で認められた（2.7.3.2.3 補助的な試験）。シスプラチン不適応の転移性 UC 患者においても，ORR は 52%を示し，CR は 20%の患者で認められた（2.7.3.2.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2）。国際共同第 3 相試験［EV-301］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は有意に延長し，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（ハザード比 0.702，95%CI:0.556-0.886，P 値 =0.00142）（2.7.3.2.1 国際共同第 3 相試験［EV-301］）。

以上より，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg の点滴静注は，転移性 UC 患者において，好ましいベネフィットリスクプロファイルを示すと考えられる。

**要約**

各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 点滴静注は良好な安全性プロファイルを示し，局所進行性又は転移性 UC 患者に臨床的な有効性が認められた。この用法・用量は 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］），国際共同第 2 相試験［EV-201］及び国際共同第 3 相試験［EV-301］で評価された。

エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露―応答解析が重要な有効性及び安全性評価項目に関して実施された。エンホルツマブ　ベドチンの曝露量及び有効性評価項目の相関性を評価した結果，免疫チェックポイント阻害薬治療歴及び白金製剤を含む化学療法の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，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　ベドチンの曝露は，臨床的に意義のある有効性と相関することが示唆された。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。

エンホルツマブ　ベドチン 0.5～1.25 mg/kg を静脈内投与した時の曝露―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。また，臨床試験における RDI は約 80%であり，患者はおおむね計画通り患者に投与されていたことが示された。

以上より，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。

### 2.7.2.4　特別な試験

該当なし。

### 2.7.2.5　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　ベドチンを 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を示した。

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，ヒト血漿タンパク質への MMAE の結合率は 67.9%～82.2%であった。MMAE は高いタンパク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。

母集団薬物動態解析より，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE のクリアランスの母集団平均値はそれぞれ 0.110 及び 2.11 L/h であった。消失相におけるエンホルツマブ　ベドチンの半減期は約 3.6 日（87.2 時間）と推定された。MMAE の消失は多相性を示して減少し，消失相での半減期は約 2.6 日（61.2 時間）であり，MMAE の生成はエンホルツマブ　ベドチンからの放出が律速過程となることと一致した結果が得られた。

エンホルツマブ　ベドチンとブレンツキシマブ　ベドチンの ADC 分子の構造的類似性及び各薬剤投与後の MMAE の薬物動態プロファイルが類似していることから，ブレンツキシマブ　ベドチンのデータをエンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理を評価するサポートデータとして用いることが可能であると考えられた。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排泄であると推測されている（投与量に対して約 24%の MMAE が糞若しくは尿中に排泄され，そのうち約 72%が糞中排泄であった）[Han et al, 2013]。エンホルツマブ　ベドチン投与後の MMAE も同様の排泄プロファイルを示すと考えられた。

エンホルツマブ　ベドチンとケトコナゾール（P-gp 及び強力な CYP3A 阻害剤）を併用した患者では，ADC の曝露は変わらない一方で，MMAE の $C_{max}$ が 15%，AUC が 38%それぞれ増加すると予測され，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は，有害事象のモニタリングを実施することが推奨された。エンホルツマブ　ベドチンとリファンピシン（P-gp 及び強力な CYP3A 誘導剤）を併用した患者では，ADC の曝露は変わらない一方で，MMAE の $C_{max}$ が 28%，AUC が 53%それぞれ減少すると予測された。エンホルツマブ　ベドチンはミダ

ゾラム（CYP3A 基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）の曝露に影響を与えないことが予測された。

エンホルツマブ　ベドチンの母集団薬物動態モデルは内因性共変量（年齢，性別等）を内包した。いくつかの共変量は曝露に影響を与えたが，いずれも臨床上意義のある変化ではないと考えられた。

共変量探索により，CrCl は ADC 及び MMAE の曝露に影響を及ぼさなかった。患者個々の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$C_{trough}$ 及び AUC）のシミュレーション予測値を腎機能群間（軽度，中等度又は重度腎機能障害）で比較した結果，ADC 又は MMAE の曝露量に差が認められなかったこととも一致する。以上のことから，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者での用量調整は不要と考えられた。

母集団薬物動態解析より，軽度肝機能障害患者は肝機能正常患者と比較して，MMAE の AUC が 37%上昇することが示された。軽度肝機能障害患者での用量調整は不要と考えられた。

薬物動態プロファイルが類似していたことから，日本人と非日本人間で用量調整は不要と考えられた。

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与後，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE による心室再分極に関する臨床上有意な影響は認められなかった。

母集団薬物動態解析により，体重に基づいた投与方法（100 kg 以上の患者は 125 mg）は適切であると考えられた。

エンホルツマブ　ベドチンの曝露及び有効性評価項目の関連解析より，局所進行性又は転移性 UC 患者において，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与時の曝露量は，臨床的に意義のある有効性をもたらすことを示した。

第 1 相～第 3 相までの全ての用量群の結果を含む曝露―安全性解析の結果から，エンホルツマブ　ベドチン投与後の ADC の曝露量と安全性評価項目の正の相関関係が示唆されたものの，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与は良好な忍容性と管理可能な安全性プロファイルを示すと考えられた。また，臨床試験における RDI は約 80%であり，治験薬はおおむね計画通り患者に投与されていたことが示された。

以上より，エンホルツマブ　ベドチンの安全性及び有効性の曝露応答性に関する知見から臨床推奨用量・用法として各 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 1.25 mg/kg 投与することが推奨された。

## 2.7.2.6　参考文献

Brentuximab Vedotin – FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125388Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed 30 Nov 2020.

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.

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.

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.

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.

Kågedal M, Claret L, Marchand M, Chanu P, Bruno R, Garg A, et al. Herceptin in HER2-positive gastric cancer: evaluation of exposure-response with two dose levels. Annual meeting of the Population Approach Group Europe (PAGE). Budapest, Hungary. 2017;Abstr 7329.

Kraynov E, Kamath A, Walles M, Tarcsa E, Deslandes A, Iyer RA, et al. Current approaches for absorption, distribution, metabolism and excretion characterization of antibody-drug conjugates: an industry white paper. Drug Metab Dispos. 2016;44:617-23.

Li C, Wang B, Chen SC, Wada R, Lu D, Wang X, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80:1079-90.

Li C, Zhang C, Li Z, Samineni D, Lu D, Wang B, et al. Clinical pharmacology of vc-MMAE antibody-drug conjugates in cancer patients: learning from eight first-in-human phase 1 studies. MAbs. 2020;12:1699768.

Lu T, Gibiansky L, Li X, Li C, Shi R, Agarwal P, et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61:2905-14.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. 2018;24:5841-9.

Wang Y, Booth B, Rahman A, Kim G, Huang SM, Zineh I. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. Clin Pharmacol Ther. 2017;101:582-4.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363:1812-21.

## 2.7.2.7　付録

表 2.7.2.1　　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約

## 表 2.7.2.1　　エンホルツマブ　ベドチンの臨床薬理特性評価試験の要約

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (µg/mL [pg/mL for MMAE]) | | AUC (day·µg/mL [pg/mL for MMAE]) | | $t_{1/2}$ (days) |
| | | | | | Cycle 1 | Cycle 3 | Cycle 1 ($AUC_{d0-7}$) | Cycle 1 ($AUC_{d0-21}$) | Cycle 1 |
| **AGS-22M6E-11-1 [AGS-22M6E-11-1]** | Primary: Safety and pharmacokinetics of AGS-22M6E and enfortumab vedotin in patients with malignant solid tumors that express nectin-4<br><br>Secondary: Immunogenicity and effectiveness of AGS-22M6E or enfortumab vedotin | Phase 1, open-label, multicenter, dose-escalation bridging study<br><br>n = 34 (FAS) | Subjects with malignant solid tumors that express nectin-4.<br><br>12 M/22F subjects<br><br>63 (37, 78) years | **ADCs** | | | | | |
| | | | | AGS-22M6E 0.3 mg/kg | 5.787 (1.0337) n = 3 | 6.640 (2.0699) n = 3 | 7.22 (2.284) n = 3 | 8.60 - n = 1 | 1.910 (1.31, 5.95) n = 3 |
| | | | | AGS-22M6E 0.6 mg/kg | 15.300 (5.5507) n = 3 | 15.750 - n = 2 | 18.73 (5.839) n = 3 | 25.40 - n = 1 | 1.570 (1.40, 3.64) n = 3 |
| | | | | AGS-22M6E 1.2 mg/kg | 31.829 (8.5708) n = 7 | 32.140 (8.5219) n = 5 | 37.53 (10.419) n = 7 | 49.55 - n = 2 | 2.250 (1.67, 3.37) n = 7 |
| | | | | AGS-22M6E 1.8 mg/kg | 38.971 (11.5314) n = 7 | 39.567 (4.2442) n = 3 | 48.95 (8.815) n = 7 | 60.80 - n = 2 | 2.130 (1.41, 3.51) n = 6 |
| | | | | AGS-22M6E 2.4 mg/kg | 59.200 (16.1570) n = 5 | 47.933 (12.3488) n = 3 | 90.06 (37.584) n = 5 | 80.23 (31.746) n = 5 | 3.250 (1.97, 4.21) n = 5 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.6 mg/kg | 19.033 (6.2067) n = 3 | 18.667 (3.2192) n = 3 | 20.27 (5.260) n = 3 | - - n = 0 | 1.650 (1.48, 2.39) n = 3 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.2 mg/kg | 31.533 (4.8393) n = 6 | 32.395 (13.3414) n = 6 | 40.25 (6.057) n = 6 | 46.20 - n = 1 | 2.385 (2.14, 3.53) n = 6 |
| | | | | **MMAE** | | | | | |
| | | | | AGS-22M6E 0.3 mg/kg | 570.0 (150.04) n = 3 | 967.0 (611.06) n = 3 | 2603.3 (843.35) n = 3 | 4680.0 - n = 2 | 2.990 (2.83, 3.27) n = 3 |
| | | | | AGS-22M6E 0.6 mg/kg | 1676.3 (1042.15) n = 3 | 1385.0 - n = 2 | 7933.3 (4823.37) n = 3 | 7410.0 - n = 2 | NA (2.79, 3.81) n = 2 |
| | | | | AGS-22M6E 1.2 mg/kg | 3287.1 (2401.46) n = 7 | 3140.0 (2344.95) n = 5 | 15010.0 (14035.98) n = 5 | 28280.0 (19318.44) n = 5 | 3.230 (2.81, 3.91) n = 6 |
| | | | | AGS-22M6E 1.8 mg/kg | 6667.1 (4743.40) n = 7 | 3375.0 (1243.80) n = 4 | 25966.7 (10895.08) n = 6 | 35060.0 (12559.98) n = 5 | 3.175 (3.04, 3.55) n = 4 |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | | AUC (day·μg/mL) | | $t_{1/2}$ (h) |
| | | | | | Cycle 1 | Cycle 3 | Cycle 1 ($AUC_{d0-7}$) | Cycle 1 ($AUC_{d0-21}$) | Cycle 1 |
| | | | | AGS-22M6E 2.4 mg/kg | 8798.0 (2680.79) n = 5 | 8886.7 (2927.56) n = 3 | 45600.0 (13573.75) n = 4 | 81566.7 (44442.58) n = 3 | 3.810 (3.42, 4.10) n = 3 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.6 mg/kg | 1110.0 (111.36) n = 3 | 1176.7 (174.74) n = 3 | 5260.0 (514.49) n = 3 | 7440.0 - n = 2 | 2.890 (2.73, 2.97) n = 3 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.2 mg/kg | 1736.7 (439.44) n = 6 | 1658.3 (495.36) n = 6 | 9426.7 (2474.90) n = 6 | 14366.7 (4013.49) n = 6 | 3.045 (2.88, 3.85) n = 6 |
| | | | | **Total Antibody** | | | | | |
| | | | | AGS-22M6E 0.3 mg/kg | 6.877 (1.1900) n = 3 | 8.277 (2.7112) n = 3 | 15.50 (4.689) n = 3 | 21.70 - n = 2 | 3.740 (1.84, 4.58) n = 3 |
| | | | | AGS-22M6E 0.6 mg/kg | 18.867 (6.4764) n = 3 | 14.350 (-) n = 2 | 40.20 (13.874) n = 3 | 60.80 - n = 1 | 2.850 (2.08, 4.07) n = 3 |
| | | | | AGS-22M6E 1.2 mg/kg | 33.729 (8.2320) n = 7 | 35.700 (9.7488) n = 5 | 78.85 (26.069) n = 6 | 108.20 (34.218) n = 4 | 3.370 (1.84, 4.60) n = 7 |
| | | | | AGS-22M6E 1.8 mg/kg | 45.657 (11.7792) n = 5 | 46.133 (2.8729) n = 3 | 106.65 (28.047) n = 6 | 134.28 (39.101) n = 5 | 3.665 (2.12, 4.81) n = 6 |
| | | | | AGS-22M6E 2.4 mg/kg | 73.000 (24.5711) n = 5 | 57.600 (14.7336) n = 3 | 202.00 (92.863) n = 5 | 203.67 (87.231) n = 3 | 4.600 (2.81, 5.66) n = 5 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.6 mg/kg | 21.867 (7.4036) n = 3 | 20.733 (2.6312) n = 3 | 43.07 (13.707) n = 3 | 61.65 - n = 2 | 3.490 (2.89, 5.01) n = 3 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.2 mg/kg | 36.050 (5.2080) n = 6 | 38.550 (16.1307) n = 6 | 88.63 (16.036) n = 6 | 114.13 (20.801) n = 6 | 3.860 (3.05, 6.26) n = 6 |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | | $AUC_{7d}$ (day·μg/mL) | | $t_{max}$ (day) | | $R_{ac}$ ($C_{max}$) | $R_{ac}$ (AUC) |
| | | | | | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | | |
| **EV-101 [ASG-22CE-13-2] (USA, Canada)** | Primary: Safety and pharmacokinetics of enfortumab vedotin in subjects with metastatic UC and malignant solid tumors that express nectin-4<br><br>Secondary: Immunogenicity and antitumor activity of enfortumab vedotin | Phase 1, open-label, multicenter dose-escalation study<br><br>n = 201 (FAS) | Metastatic UC and other nectin-4-expressing malignant solid tumors<br><br>111 M/44F subjects, 65.7 (24, 86) years | **ADCs** | | | | | | | | |
| | | | | **Part A** | | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.5 mg/kg | 23.1<br>-<br>n = 2 | 29.1<br>-<br>n = 2 | 22.5<br>-<br>n = 1 | -<br>-<br>n = 0 | -<br>-<br>n = 2 | -<br>-<br>n = 2 | 1.26<br>-<br>n = 2 | -<br>-<br>n = 0 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.75 mg/kg | 21.1<br>(14.5)<br>n = 14 | 20.0<br>(8.45)<br>n = 12 | 20.4<br>(5.57)<br>n = 12 | 24.7<br>(4.47)<br>n = 9 | -<br>-<br>n = 14 | -<br>-<br>n = 12 | 1.15<br>(0.181)<br>n = 11 | 1.14<br>(0.154)<br>n = 7 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 22.7<br>(4.54)<br>n = 27 | 23.0<br>(4.57)<br>n = 23 | 28.5<br>(5.99)<br>n = 25 | 37.7<br>(6.94)<br>n = 13 | -<br>-<br>n = 27 | -<br>-<br>n = 22 | 1.07<br>(0.207)<br>n = 21 | 1.27<br>(0.232)<br>n = 13 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 29.1<br>(8.23)<br>n = 38 | 31.1<br>(12.5)<br>n = 25 | 34.5<br>(7.78)<br>n = 32 | 42.4<br>(8.23)<br>n = 19 | -<br>-<br>n = 38 | -<br>-<br>n = 25 | 1.16<br>(0.435)<br>n = 25 | 1.22<br>(0.211)<br>n = 17 |
| | | | | **Part B** | | | | | | | | |
| | | | | NSCLC Cohort 1.25 mg/kg | 36.9<br>(12.9)<br>n = 18 | 39.8<br>(16.8)<br>n = 9 | 40.2<br>(14.1)<br>n = 15 | 51.5<br>(22.6)<br>n = 8 | -<br>-<br>n = 18 | -<br>-<br>n = 9 | 1.08<br>(0.169)<br>n = 8 | 1.22<br>(0.303)<br>n = 8 |
| | | | | Ovarian Cancer Cohort 1.25 mg/kg | 33.5<br>(16.1)<br>n = 16 | 28.8<br>(4.74)<br>n = 13 | 38.9<br>(8.32)<br>n = 16 | 49.4<br>(9.69)<br>n = 9 | -<br>-<br>n = 16 | -<br>-<br>n = 13 | 1.01<br>(0.152)<br>n = 13 | 1.28<br>(0.141)<br>n = 9 |
| | | | | Metastatic UC and Severe Renal Insufficiency Cohort | | | | | | | | |
| | | | | 0.75 mg/kg | 17.3<br>(2.86)<br>n = 3 | 19.3<br>(1.94)<br>n = 3 | 18.0 (4.43)<br>n = 3 | 22.4<br>(6.28)<br>n = 3 | - | - | | |
| | | | | 1.25 mg/kg | 33.8<br>(18.7)<br>n = 15 | 33.4<br>(5.55)<br>n = 11 | 37.0 (8.19)<br>n = 15 | 42.0<br>(6.23)<br>n = 11 | - | - | | |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | | $AUC_{7d}$ (day·μg/mL) | | $t_{max}$ (day) | | $R_{ac}$ ($C_{max}$) | $R_{ac}$ (AUC) |
| | | | | | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | | |
| | | | | **Part C** | | | | | | | | |
| | | | | PD-1/PD-L1-treated metastatic UC subjects 1.25 mg/kg | 33.0 (12.9) n = 72 | 37.6 (22.6) n = 57 | 38.4 (12.1) n = 61 | 46.7 (15.1) n = 39 | - - n = 72 | - - n = 56 | 1.34 (1.46) n = 56 | 1.29 (0.506) n = 34 |
| | | | | **MMAE** | | | | | | | | |
| | | | | **Part A** | | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.5 mg/kg | 1.95 - n = 2 | 2.26 - n = 2 | 5.15 - n = 1 | 11.0 - n = 2 | - - n = 2 | - - n = 2 | 1.15 - n = 2 | 1.24 - n = 1 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.75 mg/kg | 1.85 (1.05) n = 15 | 2.31 (1.26) n = 12 | 6.24 (4.70) n = 6 | 11.0 6.69 n = 10 | - - n = 15 | - - n = 12 | 1.34 (0.251) n = 11 | 1.32 (0.315) n = 5 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 2.91 (1.49) n = 29 | 3.32 (1.98) n = 23 | 15.1 (7.95) n = 15 | 16.4 (10.7) n = 19 | - - n = 28 | - - n = 23 | 1.23 (0.449) n = 23 | 1.04 0.266 n = 9 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 3.59 (2.11) n = 37 | 4.22 (2.34) n = 24 | 19.5 (12.8) n = 16 | 19.7 11.0 n = 23 | - - n = 35 | - - n = 26 | 1.88 (1.87) n = 26 | 2.25 2.47 n = 10 |
| | | | | **Part B** | | | | | | | | |
| | | | | NSCLC Cohort 1.25 mg/kg | 4.12 (2.39) n = 16 | 4.45 (2.20) n = 10 | 22.1 (18.2) n = 6 | 21.9 (10.7) n = 9 | - - n = 16 | - - n = 10 | 1.46 (0.419) n = 9 | 1.25 - n = 2 |
| | | | | Ovarian Cancer Cohort 1.25 mg/kg | 2.83 (1.38) n = 16 | 4.00 (2.22) n = 13 | 15.9 (7.82) n = 11 | 18.4 (9.39) n = 9 | - - n = 16 | - - n = 13 | 1.57 (0.399) n = 13 | 1.34 (0.352) n = 6 |
| | | | | Metastatic UC and Severe Renal Insufficiency Cohort | | | | | | | | |
| | | | | 0.75 mg/kg | 3.39 (1.43) n = 3 | 3.33 (1.01) n = 3 | 15.7 (6.93) n = 3 | 14.2 (3.01) n = 3 | - | - | | |
| | | | | 1.25 mg/kg | 4.64 (2.08) n = 15 | 6.39 (3.53) n = 11 | 26.4 (12.5) n = 15 | 34.6 (22.9) n = 11 | - | - | | |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) | | $AUC_{7d}$ (day·μg/mL) | | $t_{max}$ (day) | | $R_{ac}$ ($C_{max}$) | $R_{ac}$ (AUC) |
| | | | | | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | | |
| | | | | **Part C** | | | | | | | | |
| | | | | PD-1/PD-L1-treated metastatic UC subjects 1.25 mg/kg | 3.94 (2.37) n = 72 | 5.20 (3.29) n = 56 | 21.3 (13.4) n = 32 | 23.7 (13.5) n = 46 | - - n = 71 | - - n = 55 | 1.42 (0.485) n = 54 | 1.25 (0.338) n = 18 |
| | | | | **Total Antibody** | | | | | | | | |
| | | | | **Part A** | | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.50 mg/kg | 18.0 - n = 2 | 14.8 - n = 2 | 25.9 - n = 1 | 25.8 - n = 2 | - - n = 2 | - - n = 2 | 0.853 - n = 2 | 1.12 - n = 1 |
| | | | | Enfortumab vedotin 0.75 mg/kg | 19.9 (6.26) n = 14 | 22.0 (4.53) n = 12 | 41.1 (7.90) n = 13 | 53.0 (9.10) n = 11 | - - n = 14 | - - n = 12 | 1.17 (0.254) n = 11 | 1.34 (0.254) n = 10 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 26.9 (6.64) n = 26 | 29.0 (7.01) n = 24 | 58.1 (16.3) n = 27 | 77.4 (24.2) n = 22 | - - n = 26 | - - n = 24 | 1.18 (0.194) n = 21 | 1.43 (0.276) n = 20 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 38.7 (24.4) n = 33 | 45.1 (23.4) n = 26 | 78.4 20.0 n = 30 | 104 (23.3) n = 24 | - - n = 34 | - - n = 26 | 1.36 (0.711) n = 25 | 1.44 (0.261) n = 19 |
| | | | | **Part B** | | | | | | | | |
| | | | | NSCLC Cohort 1.25 mg/kg | 45.5 (14.0) n = 18 | 56.1 (15.8) n = 8 | 105 (36.4) n = 14 | 156 (59.5) n = 8 | - - n = 18 | - - n = 8 | 1.16 (0.254) n = 8 | 1.39 (0.276) n = 8 |
| | | | | Ovarian Cancer Cohort 1.25 mg/kg | 40.8 (18.3) n = 16 | 39.5 (6.25) n = 13 | 80.3 (15.0) n = 14 | 112 (18.3) n = 10 | - - n = 16 | - - n = 13 | 1.12 (0.168) n = 13 | 1.45 (0.176) n = 9 |
| | | | | Metastatic UC and Severe Renal Insufficiency Cohort | | | | | | | | |
| | | | | 0.75 mg/kg | 17.6 (3.27) n = 3 | 21.1 (3.56) n = 3 | 34.2 (8.80) n = 3 | 49.8 (17.1) n = 3 | - | - | | |
| | | | | 1.25 mg/kg | 32.3 (14.5) n = 15 | 34.0 (5.42) n = 11 | 68.9 (13.3) n = 15 | 92.8 (12.1) n = 10 | - | - | | |
| | | | | **Part C** | | | | | | | | |
| | | | | PD-1/PD-L1-treated metastatic UC subjects 1.25 mg/kg | 44.8 (24.6) n = 71 | 48.5 (17.5) n = 57 | 95.8 (39.2) n = 53 | 125 (48.9) n = 47 | - - n = 71 | - - n = 57 | 1.24 (0.404) n = 54 | 1.42 (0.248) n = 35 |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **Dose Proportionality (Power Model) Part A Cohort** | | | | |
| | | | | **Dose Range** | **Dosing** | **Parameter** | **Slope Estimate (SE)** | **90% CI of Slope** |
| | | | | **ADC** | | | | |
| | | | | 0.5-1.25 mg/kg | Cycle 1: first dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 0.891 (0.139) | (0.660, 1.12) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.637 (0.152) | (0.384, 0.890) |
| | | | | | Cycle 1: third dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 1.01 (0.158) | (0.740, 1.27) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.529 (0.169) | (0.246, 0.812) |
| | | | | **MMAE** | | | | |
| | | | | 0.5-1.25 mg/kg | Cycle 1: first dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 1.74 (0.459) | (0.964, 2.51) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.996 (0.283) | (0.525, 1.47) |
| | | | | | Cycle 1: third dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 0.946 (0.313) | (0.422, 1.47) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 0.952 (0.295) | (0.458, 1.45) |
| | | | | **Total Antibody** | | | | |
| | | | | 0.5-1.25 mg/kg | Cycle 1: first dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 1.23 (0.160) | (0.966, 1.50) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 1.05 (0.165) | (0.772, 1.32) |
| | | | | | Cycle 1: third dose | $AUC_{7d}$ (day·µg/mL) | 1.39 (0.149) | (1.14, 1.64) |
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) | 1.23 (0.175) | (0.938, 1.52) |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) (ng/mL for MMAE) | | $AUC_{7d}$ (day·μg/mL) (day·ng/mL for MMAE) | | $t_{max}$ (day) | | Rac ($C_{max}$) |
| | | | | | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | |
| | | | | | Cycle 1 | | | | | | |
| **EV-102 [7465-CL-0101] (Japan)** | Primary: Safety and pharmacokinetics of enfortumab vedotin in subjects with locally advanced or metastatic UC<br><br>Secondary: Immunogenicity and antitumor activity of enfortumab vedotin | Phase 1, open-label, safety and pharmacokinetics study<br><br>n = 17 (FAS) | Subjects with locally advanced or metastatic UC<br><br>15 M/2 F subjects<br>68.1 (57, 82) years | **ADCs** | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 20.6 (2.58) n = 9 | 21.9 (7.30) n = 6 | 27.1 (4.88) n = 9 | 30.2 (5.21) n = 6 | - - n = 9 | - - n = 6 | 1.13 (0.362) n = 6 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 24.6 (4.73) n = 8 | 20.1 (1.66) n = 4 | 27.9 (4.73) n = 7 | 28.2 (3.39) n = 4 | - - n = 8 | - - n = 4 | 0.947 (0.0588) n = 4 |
| | | | | **MMAE** | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 1.86 (0.907) n = 9 | 2.72 (1.27) n = 6 | 10.1 (4.27) n = 9 | 15.0 (7.50) n = 6 | - - n = 9 | - - n = 6 | 1.65 (0.546) n = 6 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 2.88 (2.57) n = 7 | 5.03 (4.31) n = 4 | 16.1 (14.1) n = 7 | 27.8 (24.5) n = 4 | - - n = 7 | - - n = 4 | 1.62 (0.276) n = 4 |
| | | | | **Total Antibody** | | | | | | | |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.0 mg/kg | 24.7 (3.62) n = 9 | 31.2 (8.21) n = 6 | 67.9 (9.37) n = 9 | 92.6 (19.1) n = 6 | - - n = 9 | - - n = 6 | 1.36 (0.383) n = 6 |
| | | | | Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg | 30.2 (6.27) n = 8 | 29.7 (3.75) n = 4 | 69.4 (9.85) n = 7 | 84.9 (7.14) n = 4 | - - n = 8 | - - n = 4 | 1.19 (0.126) n = 4 |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (µg/mL) GM, %CV n | $t_{max}$ (day)† Median, Min, Max n | $AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) GM,%CV n | $AUC_{(d0-14)}$ (day·µg/mL) GM, %CV n | AccRatio GM, %CV n |
| **EV-201 [SGN22E-001]** | Primary: Antitumor activity of single agent enfortumab vedotin in subjects with locally advanced or metastatic UC who had received systemic therapy with a PD-1/PD-L1 and either platinum-containing chemotherapy or were platinum-naïve and cisplatin-ineligible<br><br>Secondary: DOR, DCR, PFS, OS, safety, tolerability, pharmacokinetics and ATA incidence | Phase 2, open-label, multicenter single-arm study<br><br>Cohort 1: n = 128 enrolled, 125 received enfortumab vedotin<br><br>Cohort 2: n = 91 enrolled, 89 received enfortumab vedotin | Subjects with locally advanced or metastatic UC who had previously received systemic therapy with a PD-1/PD-L1<br><br>Cohort 1: 88 M/37 F subjects<br>Cohort 2: 66 M/23 F subjects<br><br>Cohort 1: 67.4 (40, 84) years<br>Cohort 2: 73.2 (49, 90) years | | | | | | | |
| | | | | **ADC** | | | | | | |
| | | | | Cohort1 Cycle 1 | day 1 | 26.6,<br>28.5<br>n = 120 | 0.0278<br>0.010, 0.052<br>n = 119 | 36.4,<br>30.9<br>n = 111 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 26.0,<br>28.3<br>n = 93 | 0.0285<br>0.014, 0.054<br>n = 92 | 34.5,<br>39.1<br>n = 82 | 39.5,<br>38.1<br>n = 77 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort1 Cycle 2 | day 1 | 24.5,<br>31.4<br>n = 105 | 0.0264<br>0.011, 0.042<br>n = 104 | 38.3,<br>33.5<br>n = 99 | -<br>-<br>- | 1.1,<br>54.5<br>n = 91 |
| | | | | | day 15 | 26.3,<br>25.2<br>n = 95 | 0.0285<br>0.020, 0.115<br>n = 94 | 36.4,<br>40.3<br>n = 87 | 42.9,<br>38.2<br>n = 79 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 1 | day 1 | 23.9,<br>24.4<br>n = 87 | 0.0264<br>0.021, 0.088<br>n = 87 | 33.5,<br>41.4<br>n = 85 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 21.7,<br>29.7<br>n = 64 | 0.0264<br>0.014, 0.084<br>n = 63 | 26.3,<br>46.0<br>n = 63 | 30.9,<br>47.5<br>n = 59 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 2 | day 1 | 22.0,<br>24.5<br>n = 73 | 0.0264<br>0.015, 0.074<br>n = 73 | 32.0,<br>30.0<br>n = 72 | -<br>-<br>- | 1.0,<br>34.5<br>n = 70 |
| | | | | | day 15 | 20.7,<br>27.7<br>n = 62 | 0.0257<br>0.010, 0.047<br>n = 62 | 27.8,<br>35.8<br>n = 56 | 33.1,<br>36.6<br>n = 60 | -<br>-<br>- |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (ng/mL) GM, %CV n | $t_{max}$ (day)‡ Median, Min, Max n | $AUC_{(d0-7)}$ (day·ng/mL) GM, %CV n | $AUC_{(d0-14)}$ (day·ng/mL) GM, %CV n | AccRatio GM, %CV n |
| | | | | **MMAE** | | | | | | |
| | | | | Cohort1 Cycle 1 | day 1 | 3.1,<br>67.0<br>n = 117 | 1.9,<br>1, 5<br>n = 117 | 14.5,<br>70.5<br>n = 108 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 3.9,<br>64.8<br>n = 93 | 2.0,<br>1, 11<br>n = 93 | 19.5,<br>78.9<br>n = 84 | 27.3,<br>72.9<br>n = 84 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort1 Cycle 2 | day 1 | 2.4,<br>57.4<br>n = 106 | 2.0,<br>1, 5<br>n = 106 | 11.6,<br>56.8<br>n = 100 | -<br>-<br>- | 0.8,<br>52.6<br>n = 92 |
| | | | | | day 15 | 3.0,<br>65.1<br>n = 89 | 1.9,<br>1, 9<br>n = 89 | 15.4,<br>63.6<br>n = 83 | 20.8,<br>57.6<br>n = 76 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 1 | day 1 | 2.6,<br>57.8<br>n = 84 | 1.9,<br>1, 4<br>n = 84 | 13.0,<br>64.1<br>n = 84 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 3.5,<br>51.8<br>n = 64 | 1.9,<br>1, 9<br>n = 64 | 18.1,<br>65.0<br>n = 66 | 22.6,<br>76.4<br>n = 62 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 2 | day 1 | 2.2,<br>60.8<br>n = 72 | 1.8,<br>1, 5<br>n = 72 | 10.6,<br>65.0<br>n = 72 | -<br>-<br>- | 0.8,<br>64.9<br>n = 69 |
| | | | | | day 15 | 2.9,<br>59.9<br>n = 62 | 1.9,<br>1, 10<br>n = 62 | 15.3,<br>60.2<br>n = 57 | 21.3,<br>65.0<br>n = 63 | -<br>-<br>- |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | $C_{max}$ (μg/mL) GM, %CV n | $t_{max}$ (day)† Median, Min, Max n | $AUC_{(d0-7)}$ (day·μg/mL) GM, %CV n | $AUC_{(d0-14)}$ (day·μg/mL) GM, %CV n | AccRatio GM, %CV n |
| | | | | **Total Antibody** | | | | | | |
| | | | | Cohort1 Cycle 1 | day 1 | 26.6,<br>30.4<br>n = 120 | 0.0278,<br>0.010, 0.052<br>n = 119 | 66.0,<br>31.1<br>n = 111 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 30.9,<br>22.9<br>n = 93 | 0.0285,<br>0.014, 0.054<br>n = 92 | 82.4,<br>31.6<br>n = 82 | 109.6,<br>32.7<br>n = 84 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort1 Cycle 2 | day 1 | 26.2,<br>30.5<br>n = 105 | 0.0264,<br>0.011, 0.042<br>n = 104 | 75.7,<br>31.4<br>n = 99 | -<br>-<br>- | 1.2,<br>42.3<br>n = 91 |
| | | | | | day 15 | 30.2,<br>22.7<br>n = 95 | 0.0285,<br>0.020, 0.115<br>n = 94 | 88.3,<br>30.4<br>n = 87 | 121.1,<br>30.9<br>n = 80 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 1 | day 1 | 26.4,<br>23.4<br>n = 87 | 0.0264,<br>0.021, 0.088<br>n = 87 | 66.8,<br>34.3<br>n = 85 | -<br>-<br>- | -<br>-<br>- |
| | | | | | day 15 | 27.3,<br>25.7<br>n = 64 | 0.0264,<br>0.014, 0.084<br>n = 63 | 72.3,<br>37.9<br>n = 63 | 91.1,<br>40.3<br>n = 62 | -<br>-<br>- |
| | | | | Cohort2 Cycle 2 | day 1 | 26.3,<br>23.8<br>n = 74 | 0.0264,<br>0.015, 0.074<br>n = 74 | 72.9,<br>26.4<br>n = 72 | -<br>-<br>- | 1.1,<br>25.9<br>n = 70 |
| | | | | | day 15 | 27.1,<br>28.2<br>n = 62 | 0.0257,<br>0.010, 0.047<br>n = 62 | 81.0<br>30.9<br>n = 56 | 109.7,<br>41.5<br>n = 62 | -<br>-<br>- |

*Table continued on next page*

| Study No. | Objectives | Study Design | Patients: type No. (M/F) Age: mean (range) | Treatment Product, Dose, Route | Mean Parameters (SD) of Investigational Drug; $t_{1/2}$: median (range) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Geometric Mean and Geometric Mean Ratio Estimates of ADC Exposures in Subjects Who Received Enfortumab Vedotin Drug Product Manufactured Using Process A or Process B** | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | **$C_{max}$ (µg/mL)** | | **$AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) for day 1 or $AUC_{(d0-14)}$ (day·µg/mL) for day 15** | | **$C_{max}$ (µg/mL)** | | **$AUC_{(d0-7)}$ (day·µg/mL) for day 1 or $AUC_{(d0-14)}$ (day·µg/mL) for day 15** | |
| | | | | | **Cycle 1** | | | | **Cycle 2** | | | |
| | | | | | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 | day 1 | day 15 |
| | | | | **Process A (Geometric mean [n])** | 25.3 (61) | 27.1 (45) | 33.8 (58) | 35.3 (41) | 25.9 (53) | 26.6 (51) | 37.6 (51) | 41.9 (42) |
| | | | | **Process B (Geometric mean [n])** | 25.4 (146) | 23.0 (112) | 34.2 (142) | 32.2 (103) | 22.4 (125) | 22.7 (106) | 33.4 (125) | 35.9 (100) |
| | | | | **GMR (90% CI)** | 1.01 (0.93, 1.09) | 0.85 (0.77,0.94) | 1.01 (0.90, 1.14) | 0.91 (0.76, 1.10) | 0.87 (0.77,0.98) | 0.85 (0.79, 0.92) | 0.89 (0.80, 0.99) | 0.86 (0.74, 0.99) |
| **EV-301** § | To compare the OS of subjects with locally advanced or metastatic urothelial cancer treated with enfortumab vedotin to the OS of patients treated with chemotherapy | Phase 3 open-label, multicenter 2- arm study<br><br>Enfortumab vedotin: Arm A, 28-day cycles<br><br>Chemotherapy: Arm B, 21-day cycles | Subjects with locally advanced or metastatic UC who had previously received systemic therapy with a PD-1/PD-L1 | | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** | **NA** |

AccRatio: accumulation ratio [Cycle 2/Cycle 1 ratio of day 1 $AUC_{(d0-7)}$ estimates]; ADC: antibody-drug conjugate; ATA: antitherapeutic antibody; CI: confidence interval; CV: coefficient variation; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; F: female; FAS: Full Analysis Set; GM: geometric mean; GMR: geometric mean ratio (Process B/A): M: male; Max: maximum; Min: minimum; MMAE: monomethyl auristatin E; NA: not applicable; NCA: noncompartmental analysis; NSCLC: nonsmall cell lung cancer; OS: overall survival; PD-1: programmed cell death receptor-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; $R_{ac}$: accumulation ratio; SD: standard deviation; UC: urothelial carcinoma

† Time of maximum concentration corresponded to the end of infusion sample time.

‡ Time of maximum concentration corresponded to the day 2 postdose sample time (for MMAE).

§ There was sparse pharmacokinetics sampling in EV-301, so pharmacokinetics parameters were not calculated using NCA method; pharmacokinetics data from EV-301 were included in the population pharmacokinetics analysis.

# 目次

2.7.3　臨床的有効性 ..... 6
2.7.3.1　背景及び概観 ..... 6
2.7.3.1.1　背景 ..... 6
2.7.3.1.2　臨床試験の概略 ..... 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 ..... 14
2.7.3.2.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］ ..... 18
2.7.3.2.2　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2 ..... 37
2.7.3.2.3　補助的な試験 ..... 49
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 56
2.7.3.3.1　試験対象集団 ..... 57
2.7.3.3.2　全試験の有効性の結果の比較検討 ..... 63
2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較 ..... 68
2.7.3.3.4　有効性の結論 ..... 79
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 81
2.7.3.4.1　推奨臨床用量 ..... 81
2.7.3.4.2　用量調節 ..... 82
2.7.3.4.3　曝露-応答解析 ..... 82
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 ..... 83

# 表

表 2.7.3- 1　臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧.....15
表 2.7.3- 2　OS に基づく主要有効性解析：EV-301 試験（FAS）.....22
表 2.7.3- 3　RPSFT 法での OS の感度分析：EV-301 試験（FAS）.....23
表 2.7.3- 4　IPCW 法での OS の感度分析：EV-301 試験（FAS）.....24
表 2.7.3- 5　治験担当医師の判定による PFS：EV-301 試験（FAS）.....26
表 2.7.3- 6　治験担当医師の判定による最良総合効果の要約：EV-301 試験（RES）.....29
表 2.7.3- 7　治験担当医師の判定による DOR：EV-301 試験（RES）.....31
表 2.7.3- 8　Nectin-4 及び PD-L1 の発現状況の要約（FAS）.....34
表 2.7.3- 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 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 9 月 8 日）.....41
表 2.7.3- 10 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）（データカットオフ：2020 年 12 月 4 日）.....41
表 2.7.3- 11 補助的試験の追加情報の参照箇所.....49
表 2.7.3- 12 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）.....50
表 2.7.3- 13 最良総合効果の要約：EV-101 試験パート C（FAS）.....53
表 2.7.3- 14 腫瘍縮小効果の評価結果の要約：EV-101 試験パート B 腎機能障害コホート（FAS）.....54
表 2.7.3- 15 被験者の内訳の要約：全試験を通しての比較（FAS）.....58
表 2.7.3- 16 被験者背景及びその他のベースラインの要約：全試験を通しての比較（FAS）.....60
表 2.7.3- 17 治験薬の曝露状況：全試験を通しての比較（SAF）.....62
表 2.7.3- 18 試験間での有効性の比較解析の要約.....63
表 2.7.3- 19 全試験の OS（FAS）.....64
表 2.7.3- 20 全試験の PFS（FAS）.....65
表 2.7.3- 21 全試験の ORR.....66
表 2.7.3- 22 全試験の DOR.....67
表 2.7.3- 23 ORR のサブグループ解析：全試験を通しての比較.....69
表 2.7.3- 24 日本人集団の被験者背景及びその他のベースライン：EV-301 試験（FAS）.....71
表 2.7.3- 25 日本人集団の治験薬への曝露：EV-301 試験（SAF）.....73
表 2.7.3- 26 日本人集団の OS：EV-301 試験（FAS）.....74
表 2.7.3- 27 日本人集団の PFS，治験担当医師の判定：EV-301 試験（FAS）.....76
表 2.7.3- 28 日本人集団の ORR 及び DCR の要約，治験担当医師の判定：EV-301 試験（RES）.....78
表 2.7.3- 29 日本人集団の DOR，治験担当医師の判定：EV-301 試験（RES–CR 又は PR が確定した患者）.....79

図

図 2.7.3- 1　被験者の内訳：EV-301 試験（FAS）.....20
図 2.7.3- 2　OS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）.....23
図 2.7.3- 3　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）.....25
図 2.7.3- 4　PFS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）.....27
図 2.7.3- 5　治験担当医師の判定による PFS 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）.....28
図 2.7.3- 6　治験担当医師の判定による ORR 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（RES）.....30
図 2.7.3- 7　ベースラインの H-score の最良効果別の箱ひげ図（FAS）.....35
図 2.7.3- 8　被験者の内訳：EV-201 試験コホート 2.....39
図 2.7.3- 9　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 2.7.3- 10 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 2.7.3- 11 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 2.7.3- 12 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 2.7.3- 13 BICR の判定による PFS：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....47
図 2.7.3- 14 OS：EV-201 試験コホート 2（FAS）.....48
図 2.7.3- 15 被験者の内訳：EV-301 試験の日本人集団.....70
図 2.7.3- 16 日本人集団の OS の Kaplan-Meier 曲線：EV-301 試験（FAS）.....75
図 2.7.3- 17 日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線：EV-301 試験（FAS）.....77

## 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 |
| ATA | antidrug antibody：抗薬物抗体 |
| BLA | Biologics License Application |
| BICR | blinded independent central review：盲検下独立中央判定 |
| BOR | best overall response：最良総合効果 |
| $C_{avg}$ | model predicted individual average exposures |
| CI | confidence interval：信頼区間 |
| 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 |
| CSR | clinical study report：総括報告書 |
| 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 |
| DOR | duration of response：奏効期間 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EORTC | European Organisation for Research and Treatment of Cancer |
| EQ-5D-5L | EuroQOL 5-dimension 5-level Questionnaire |
| 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 |
| HR | hazard ratio：ハザード比 |
| H-score | histoscore：H-スコア |
| IDMC | Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会 |
| IHC | immunohistochemistry：免疫組織化学 |
| IPCW | inverse probability of censoring weights |
| MMAE | monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E |
| MMRM | mixed model for repeated measures |
| mUC | metastatic UC：転移性尿路上皮癌 |
| MTD | maximum tolerated dose：最大耐用量 |
| 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 |
| ORR | objective response rate：客観的奏効率 |
| OS | overall survival：全生存期間 |
| PD-1 | programmed death receptor-1：プログラム細胞死受容体 1 |
| PD-L1 | programmed 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 |
| PR | partial response：部分奏効 |
| PRO | patient-reported outcome |
| PS | performance status |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire |
| QOL | quality of life：生活の質 |
| RDI | relative dose intensity：相対用量強度 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がんの治療効果判定基準 |
| RES | response evaluable set：治療効果評価可能集団 |
| RNU | radical nephroureterectomy：根治的腎尿管摘除術 |
| RP2D | recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量 |
| RPSFT | rank-preserving structural failure time |
| SAP | statistical analysis plan：統計解析計画書 |
| SD | stable disease：安定 |
| TTR | time to response：奏効までの期間 |

| 略語及び用語 | 定義 |
|---|---|
| UC | urothelial cancer：尿路上皮癌 |
| VAS | visual analogue scale：視覚アナログスケール |
| vc | valine-citrulline：バリン-シトルリン |

# 2.7.3　臨床的有効性

## 2.7.3.1　背景及び概観

### 2.7.3.1.1　背景

#### 2.7.3.1.1.1　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。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 Factsheet, 2020］。全 UC のうち 90%の原発部位は膀胱であり，残りは尿路の他の箇所の癌である［Hepp et al, 2020; Miyazaki & Nishiyama, 2017］。膀胱癌の組織型の 90%は UC で，全世界で 10 番目に多い癌で，2020 年の膀胱癌の新規診断者数は 570000 人超である［Bladder Globocan Factsheet, 2020; Hepp et al, 2020; Roupret et al, 2015］。膀胱癌は米国で 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 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］，カナダの年間の新規診断者数は約 12000 人，死亡者数は約 2600 人と推定される［Brenner et al, 2020］。日本での膀胱癌の新規診断者数は年間 23000 人を超え，年間死亡者数は約 9000 人である［がん情報サービス, 2020］。

UC の残りの 5%～10%の原発部位は，腎盂，尿管等の上部尿路又は尿道である［Miyazaki & Nishiyama, 2017］。上部 UC は患者数が少ないものの，その予後は不良である［Roupret et al, 2015］。上部 UC 患者には，可能であれば，根治的腎尿管摘除術（RNU）を施行することが望ましい。しかし，RNU を受けた患者は，術後の腎機能低下によってシスプラチンベースの化学療法に不適応となることが少なくなく，また，手術不適応な上部 UC 患者は，シスプラチンを含む化学療法にも不適応であることが少なくない。このため，この患者集団には強いアンメットニーズが存在する［Hutchinson et al, 2016; Xylinas et al, 2013］。

UC は進行性の疾患であり，一部の患者は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。約 12%の患者は局所進行性又は転移性 UC の段階で診断される［NCI, 2020］。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］。一次治療中の転移性 UC 患者では，全生存期間（OS）の中央値が約 12～14 カ月であり，現在推奨されているシスプラチンを含む化学療法を用いた場合でも，5 年死亡率は 85%を超えている［von der Maase et al, 2005］。局所進行性又は転移性 UC 患者の生存率が不良であることは，これらの患者に新たな治療法が必要であることを示している。

#### 2.7.3.1.1.2　転移性 UC に対する現在の標準治療

##### 2.7.3.1.1.2.1　一次治療

**シスプラチンを含む併用療法**

Performance Status（PS）良好で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を含む併用療法であり，OS の中央値は 12.7 カ月と報告されている［Simeone et al, 2019］。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（MVAC；ドキソルビシンは別名アドリアマイシン）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%であることが示されている［von der Maase et al, 2000］。外科的切除が不能な進行性 UC 又は転移性 UC 患者を対象とした大規模第 3 相試験では，ゲムシタビン／シスプラチン併用療法及び MVAC の施行群で OS の中央値はそれぞれ約 14 カ月及び 15 カ月との結果が得られている［von der Maase et al, 2005］。この OS の中央値は実臨床でも再現され，シスプラチンを含むレジメンによる治療を受けた患者の OS が 12 カ月であったとの報告がある［Galsky et al, 2018］。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での治療選択肢**

UC 患者のほぼ半数は，PS 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，シスプラチン不適応の患者に対し，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法，プログラム細胞死受容体 1（PD-1）及びプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害薬，ゲムシタビン単剤療法又はゲムシタビン／他剤の併用療法等，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（EORTC30986 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確定 ORR は 36.1%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）は報告されなかったが，化学療法による治療歴がなく，シスプラチン不適応の患者に対する 1 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。

EORTC 試験では奏効率が比較的低かったが，この結果には，対象患者の健康状態と腫瘍量が関連することが明らかにされた。例えば，Bajorin のリスク分類による事後解析では，PS 不良で

内臓疾患を有する患者で奏効率が相対的に低く（確定 ORR は 26.5%），これらのリスク因子を有さない患者と比較して生存期間が短かった［De Santis et al, 2012］。

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。カルボプラチンベースの治療で報告されている有害事象（AE）は，出血を伴うグレード 4 の血小板減少症，グレード 3 又は 4 の腎毒性，好中球減少性発熱及び粘膜炎等であり，その一部は死に至る可能性がある［Freshwater et al, 2019］。EORTC30986 試験では，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法群の 119 例のうち，約 9%に重度の急性毒性が認められ，AE により投与中止に至った患者の割合は 21%であった［De Santis et al, 2012］。カルボプラチンベースの治療の毒性プロフィール及び限られたベネフィットは，シスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者に対する一次治療の新たな選択肢が必要であることを浮き彫りにしている。

2017 年には，シスプラチン不適応の患者集団の一次療法として 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，奏効率がそれぞれ 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ィールが認められた［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］。転移性 UC 患者の 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］。

シスプラチン投与の適応性に関わらない PD-1/PD-L1 阻害薬単剤の転移性 UC 患者への一次治療としての使用率は，2018 年 6 月 20 日の添付文書の変更（転移性 UC 患者の一次治療からシスプラチン投与が不適応で PD-L1 の発現レベルが高い又は白金製剤投与が不適応な患者）後であっても 20%～60%であった［Parikh et al, 2019; FDA, 2018］。ペムブロリズマブ及びアテゾリズマブのシスプラチン投与が不適応な患者への投与は PD-L1 が高いレベルで発現した患者（約 30%）に限定されている［Balar et al, 2017a; Balar et al, 2017b］。PD-1/PD-L1 阻害薬は持続的な有効性を示すが，ベネフィットがある患者は少数である。白金製剤の投与が不適応な患者での治療選択肢は，PD-L1 の発現レベルに関わらず，単剤での化学療法，ペムブロリズマブ又はアテゾリズマブに限られている。単剤での化学療法，PD-1/PD-L1 阻害薬で奏効がみられる患者は少数であることから，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。

### 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。アベルマブの追加適応は，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の維持療法であり［バベンチオ®米国添付文書, 2020］，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］。

#### 2.7.3.1.1.2.2　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 に対する治療選択肢はほとんどない。

2016 年及び 2017 年に，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最初のサルベージ療法として米国で承認された。この 2 剤は米国で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，2017 年に米国で迅速承認された。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受けた［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 による治療群の 7.4 カ月に対し，ペムブロリズマブ群で 10.3 カ月であった。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）に関して，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］。

米国では，erdafitinib が，白金製剤を含む化学療法歴を 1 ライン以上有し，線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）3 又は FGFR2 変異を有する転移性 UC 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，erdafitinib を使用できるのは，FGFR 変異がみられる 10%～20%の患者に限られている［Siefker-Radtke et al, 2018］。

#### 2.7.3.1.1.2.3　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おり，米国で現在販売されている［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［NCCN, 2020］。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ラインの治療選択肢として，米国

［NCCN, 2020］及びカナダ［Alberta Health Services, 2020; Black et al, 2020］で推奨されている。PD-1/PD-L1 阻害薬及び白金製剤による治療後の患者での化学療法のデータは限られている。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第 3 相試験 2 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 7.3 カ月及び 8.0 カ月であった［Fradet et al, 2019; Powles et al, 2018］。各試験の化学療法群の PFS の中央値は 3.3 カ月（95%信頼区間：2.4，3.6）及び 4.0 カ月（95%信頼区間：3.4，4.2）であった［Fradet et al, 2019; Powles et al, 2018］。白金製剤による治療後の患者で報告された奏効率と一致するデータとして，最近の第 3 相試験の小規模サブグループ解析では，白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後にプラセボ／ドセタキセルを投与された患者での全奏効率は 7.1%（28 例中 2 例）であり，DOR は 3.5 カ月（95%信頼区間：2.8，4.2）であることが示された。PFS の中央値は 2.7 カ月（95%信頼区間：1.6，2.8）であり，OS の中央値は 8.1 カ月（95%信頼区間：5.0，12.9）であった［Drakaki et al, 2020］。タキサン系薬剤による化学療法が予後不良であったことは，進行性 UC 患者に対して有効性がより高い治療法を開発することの重要性を示している。

#### 2.7.3.1.1.2.4　シスプラチン不適応の患者での 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シスプラチン不適応の患者は，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解析では，予後が不良であり，OS の中央値は 5.0 カ月であった［Gomez de Liano Lista et al, 2020］。この結果は，ゲムシタビン／カルボプラチンによる一次治療患者でのヒストリカルデータの OS の中央値（9.3 カ月）と比較して不良であった［De Santis et al, 2012］。高腫瘍量の患者及び，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，次ラインの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限られている。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］。

したがって，承認されている治療選択肢が尽きた場合，重大なアンメットニーズが存在すると考えられた。

#### 2.7.3.1.1.2.5　日本での治療選択肢

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［NCCN, 2020; 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，シスプラチンを含む併用療法であり，MVAC やゲムシタビン／シスプラチンを用いる。しかし，UC 患者のほぼ半数は，PS 不良，腎機能障害又は他の併存疾患のため，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］。シスプラチン不適応の患者には，カルボプラチンベースの治療を施行できるが，腎機能障害に加えて PS 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］。

欧米ではシスプラチン不適応の患者に対する一次単剤治療として PD-1/PD-L1 阻害薬が承認されているが，日本ではその適応を有さず，申請時点で免疫チェックポイント阻害薬（CPI）を一次治療として用いる確立した治療選択肢は存在しない。白金製剤ベースの一次化学療法により病勢コントロール又は客観的奏効が得られた患者では，その維持療法として，PD-L1 阻害薬のアベルマブが米国で承認されており，日本でも最近承認が得られている。

従来，白金製剤を含む化学療法後に再発又は進行した局所進行性又は転移性 UC 患者に対して確立された二次治療は限定的であり，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，2017 年 12 月に，PD-1 を標的とするキイトルーダ（ペムブロリズマブ）のみが，化学療法後に増悪した切除不能な UC 患者を対象とする二次治療として承認を得ている。最新の膀胱癌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，あるいは白金製剤ベースの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局所進行性又は転移性膀胱癌に対して，ペムブロリズマブの使用が推奨されている［膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版］。しかし，患者の約 80%は治療効果がみられない［Nishiyama et al, 2020］。

また，ペムブロリズマブが無効の場合の治療法は確立されておらず，新たな治療法の開発が望まれている。なお，米国で白金製剤を含む化学療法施行歴を有する FGFR2/3 変異患者に対して 2019 年に erdafitinib が承認されているが（ORR が 32.2%，DOR の中央値が 5.4 カ月［2.7.3.1.1.2.2］），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化学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。

#### 2.7.3.1.1.3　転移性 UC の治療標的としての Nectin-4

Nectin-4 は，接着分子 Nectin ファミリーに属する 66 kDa の I 型膜貫通タンパク質である［Challita-Eid et al, 2016; Fabre-Lafay et al, 2005］。Nectin-4 は，3 つの免疫グロブリン様サブドメインで構成される細胞外ドメイン，膜貫通ヘリックス及び細胞内領域からなる［Takai et al, 2008］。

Nectin-4 は様々な癌，特に UC，乳癌，肺癌，膵臓癌又は卵巣癌等に発現している［Challita-Eid et al, 2016］。一部の癌では，Nectin-4 の高発現と病勢進行及び／又は予後不良との間の関連が報告されている［Zhang et al, 2018; Nishiwada et al, 2015; Takano et al, 2009; Fabre-Lafay et al, 2007］。UC 細胞は Nectin-4 を高発現しており，Nectin-4 は UC の理想的な治療ターゲットといえる。

#### 2.7.3.1.1.4　エンホルツマブ　ベドチン

エンホルツマブ　ベドチン（ASG-22CE）は，タンパク質分解酵素で切断されるマレイミドカプロイルバリン-シトルリン（vc）リンカーを介して，完全ヒト型免疫グロブリン（Ig）G1κ 抗体（AGS-22C3）と微小管阻害薬モノメチルアウリスタチン E（MMAE）を結合させた，Nectin-4 を標的とする抗体薬物複合体（ADC）である。

エンホルツマブ　ベドチンは，細胞表面の標的分子 Nectin-4 に結合し ADC-Nectin-4 複合体を形成することにより，癌細胞に細胞傷害性を誘導する［Challita-Eid et al, 2016］。この複合体は細胞内に移行し，リソソーム小胞に輸送される。小胞内で vc リンカーがタンパク質分解酵素で切断されて MMAE が放出される［Doronina et al, 2003］。細胞内に放出された MMAE はチューブリン重合を阻害し，G2/M 期での細胞周期停止とアポトーシスを引き起こす［Francisco et al, 2003］。

#### 2.7.3.1.1.5　試験データの登録

エンホルツマブ　ベドチンは，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴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 成人患者を対象とした国際共同第 2 相試験［EV-201］（以下，EV-201 試験）コホート 1 のデータを根拠として，米国で迅速承認されている。エンホルツマブ　ベドチンは，同様の患者集団を対象とした補助的試験である海外第 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）でも有効性を示す結果が得られている。

本申請では，以下の 2 つの主要な試験の臨床的な根拠を示す。

- 国際共同第 3 相試験［EV-301］（以下，EV-301 試験）：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 患者を対象としたエンホルツマブ　ベドチンの第 3 相検証試験
- EV-201 試験コホート 2：PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，白金製剤による化学療法歴がなく，かつシスプラチン不適応である局所進行性又は転移性 UC 患者を対象とした試験

エンホルツマブ　ベドチンは米国以外では販売されていない。本データパッケージは 2021 年に予定されている日本及び欧州に加えて Project Orbis に含まれる特定の国々でのグローバルでの製造販売承認申請に用いられる。

### 2.7.3.1.2　臨床試験の概略

EV-301 試験，EV-201 試験コホート 2 及び補助的な試験のデザイン，対象集団及び有効性の評価項目の概要表を表 2.7.3- 1 に示す。

EV-301 試験の詳細を 2.7.3.2.1，有効性の結果を 2.7.3.2.1.1.5 及び 2.7.3.2.1.1.6，EV-201 試験コホート 2 の詳細を 2.7.3.2.2，有効性の結果を 2.7.3.2.2.1.5 及び 2.7.3.2.2.1.6 に示す。補助的な試験のデザインの詳細及び重要な有効性の結果を 2.7.3.2.3 に示す。

#### 2.7.3.1.2.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］

EV-301 試験は，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疾患が進行又は再発した局所進行性又は転移性 UC 患者に対する有効性の主要な根拠となる。被験者を 1：1 の比でエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg（エンホルツマブ　ベドチン群）又は化学療法（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$^2$］のいずれかをランダム化前に治験担当医師の判断で選択）（化学療法群）に無作為に割り付けた。主要評価項目は OS である。副次評価項目は，PFS，ORR，病勢コントロール率（DCR），DOR，安全性，忍容性，生活の質（QOL）及び患者報告アウトカム（PRO）パラメータである。

#### 2.7.3.1.2.2　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 は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有するが，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の局所進行性又は転移性 UC 患者に対する有効性の主要な根拠となる。

EV-201 試験の有効性の主要評価項目は，盲検下独立中央判定（BICR）による確定 ORR である。ORR は，固形がんの治療効果判定基準（RECIST）version 1.1［Eisenhauer et al, 2009］に基づく確定 CR と部分奏効（PR）の合計である。有効性の副次評価項目は，DOR，PFS 及び OS である。

#### 2.7.3.1.2.3　補助的な試験

有効性の補助的根拠は，EV-201 試験コホート 1 及び第 1 相試験 2 試験（EV-101 試験及び EV-102 試験）のデータで示す。

- EV-201 試験は，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 患者を対象としてエンホルツマブ　ベドチンの有効性及び安全性を評価する継続中の単群，非盲検の複数のコホートからなる試験であり，白金製剤による化学療法歴を有する局所進行例又は転移例の患者をコホート 1 に組み入れている。コホート 1 のデータに基づき，エンホルツマブ　ベドチンは米国で迅速承認を取得した。
- EV-101 試験は，用量漸増及び拡大コホートを設定し，3 つのパートで構成された非盲検試験であり，転移性 UC 及び Nectin-4 を発現するその他の悪性固形癌患者を対象としてエンホルツマブ　ベドチンの安全性及び薬物動態を検討した。パート A は初回用量漸増及び拡大コホートであり，最大耐用量（MTD）及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）を検討した。パート B は，転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者，転移性卵巣癌患者又は腎機能障害を有する転移性 UC 患者の 3 種類の拡大コホートで構成された。パート C は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する転移性 UC 患者の拡大コホートであった。
- 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て安全性及び薬物動態を評価する非盲検，無作為化，2 群試験であった。

#### 2.7.3.1.2.4　計画された全試験を通しての有効性の比較

EV-301 試験の主な評価項目の結果を EV-201 試験（コホート 1 及びコホート 2）及び EV-101 試験パート C のデータを併記して 2.7.3.3 に示す。この比較の対象としたコホート又はパートは，組み入れられた患者集団及び有効性の評価項目が類似していることに基づいて選択した。

### 2.7.3.2　個々の試験結果の要約

エンホルツマブ　ベドチンの臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧を（表 2.7.3- 1）に要約する。

表 2.7.3- 1　　臨床的有効性を評価した臨床試験の一覧

| Study No./CTD Module | Study Title | Phase | Region/ Study Population | Regimen | No. of Subjects Enrolled/Dosed | Study/Analysis Status | Efficacy Endpoints |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Pivotal Efficacy Study** | | | | | | | |
| EV-301<br>(7465-CL-0301) †† | An open-label, randomized phase 3 study to evaluate enfortumab vedotin vs chemotherapy in subjects with previously treated locally advanced or metastatic urothelial cancer | 3 | Global/<br>Adults with locally advanced or metastatic UC previously treated with platinum-based chemotherapy and PD-1/PD-L1 inhibitors | Arm A:<br>Enfortumab vedotin<br>**1.25 mg/kg;**<br>iv infusion over approximately 30 min on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle<br><br>Arm B:<br>One of the following chemotherapy regimens on day 1 of every 3-week cycle:<br><br>docetaxel 75 mg/m$^2$, iv infusion over approximately 1 hr<br><br>paclitaxel 175 mg/m$^2$ iv infusion over 3 hr<br><br>vinflunine 320 mg/m$^2$ iv infusion | Total: 608/587<br>Arm A: 301/296<br>Arm B: 307/291 | Ongoing<br><br>Primary analysis completed with data cutoff of 15 Jul 2020 | **Primary:** OS<br>**Secondary:** PFS§<br>ORR†,§<br>DCR§<br>DOR§<br>QOL<br>PRO |

| Study No./CTD Module | Study Title | Phase | Region/ Study Population | Regimen | No. of Subjects Enrolled/Dosed | Study/Analysis Status | Efficacy Endpoints |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Supporting Efficacy Studies** | | | | | | | |
| EV-201 (SGN22E-001) ‡‡ | A single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) for treatment of subjects with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor (CPI) therapy | 2 | Global/ Adults with locally advanced or metastatic UC with prior PD-1/PD-L1 inhibitor<br><br>Cohort 1: Prior treatment with platinum-containing chemotherapy<br><br>Cohort 2: No prior platinum-containing chemotherapy for locally advanced or metastatic UC and cisplatin ineligible at the time of enrollment | Enfortumab vedotin **1.25 mg/kg;** iv infusion over approximately 30 min on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle | Total: 219/214<br>Cohort 1: 128/125<br>Cohort 2: 91/89 | Ongoing<br><br>Cohort 1 primary analysis completed with data cutoff of 01 Mar 2019. OS data was updated with data cutoff of 08 Sep 2020.<br><br>Cohort 2 primary analysis completed with data cutoff of 08 Sep 2020. ORR and DOR were updated with data cutoff of 04 Dec 2020. | **Primary:** ORR†,‡<br>**Secondary:** DOR‡,§<br>$DCR_{16}$‡,§<br>PFS‡,§<br>ORR§<br>OS |
| EV-101 (ASG-22CE-13-2) §§ | A phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of escalating doses of ASG-22CE given as monotherapy in subjects with metastatic urothelial cancer and other malignant solid tumors that express Nectin-4 | 1 | US and Canada/<br><br>Part A: Adults with resistant or recurrent histologically confirmed malignant solid tumors expressing Nectin-4<br><br>Part B: Adults with metastatic NSCLC, ovarian cancer or UC with severe renal insufficiency<br><br>Part C: Adults with metastatic UC previously treated with a PD-1/PD-L1 inhibitor | Enfortumab vedotin **0.5, 0.75, 1.0, or 1.25 mg/kg;** iv infusion over approximately 30 min on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle | Total: 213/213<br>Part A: 87/87<br>Part B: 52/52<br>Part C: 74/74 | Ongoing<br><br>Parts A and C primary analysis completed with data cutoff of 25 Oct 2018. Part B primary analyses for NSCLC and ovarian cohorts completed with data cutoff of 25 Oct 2018. Part B primary analysis for renal insufficiency cohort completed with data cutoff of 17 Feb 2020. | ORR§,¶<br>DOR§,¶<br>DCR§,¶<br>PFS§,¶<br>OS |

| Study No./CTD Module | Study Title | Phase | Region/ Study Population | Regimen | No. of Subjects Enrolled/Dosed | Study/Analysis Status | Efficacy Endpoints |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| EV-102 (7465-CL-0101) ¶¶ | An open-label, randomized, phase 1 safety and pharmacokinetic study of enfortumab vedotin (ASG-22CE) in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma | 1 | Japan/Adults with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma for both arms, differing by dose received | Enfortumab vedotin **1.0 mg/kg (Arm A) or 1.25 mg/kg (Arm B);** iv infusion over approximately 30 min on days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle | Total: 19/17<br>Arm A: 10/9<br>Arm B: 9/8 | Completed<br><br>Primary analysis completed with data cutoff of 08 Jun 2018.<br>Final analysis completed based on last evaluation date of 25 Feb 2019. | ORR§<br>DCR<br>DOR<br>PFS§ |

BICR: blinded independent central review; CSR: clinical study report; DCR: disease control rate; DCR16: disease control rate at 16 weeks; DOR: duration of response; iv: intravenous; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-1/PD-L1: programmed death receptor-1/programmed death ligand 1; PFS: progression free survival; PRO: patient-reported outcome; QOL: quality of life; UC: urothelial cancer.

† ORR is called overall response rate in EV-301 and objective response rate in EV-201; the endpoint is defined the same in both studies (proportion of subjects with a best overall response of confirmed complete response or partial response).

‡ Assessed per BICR

§ Assessed per investigator

¶ Assessed per BICR in Part C only

†† Primary analysis CSR for EV-301 is located in [Module 5.3.5.1].

‡‡ Primary analysis CSR for Cohort 1 and primary analysis CSR for Cohort 2 is located in [Module 5.3.5.2].

§§ Primary analysis CSR and addendum to primary CSR for part B (renal insufficiency) is located in [Module 5.3.3.2].

¶¶ Primary analysis CSR and final analysis CSR is located in [Module 5.3.3.2].

## 2.7.3.2.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］

### 2.7.3.2.1.1　試験デザイン及び方法

EV-301 試験は，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疾患が進行又は再発した局所進行性又は転移性 UC の成人患者を対象とする継続中の非盲検，無作為化試験である。PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を毒性により中止した患者のうち，投与中止後に病勢進行の所見が認められた患者は，本試験への組み入れ適格とした。本試験の全ての適格性基準は総括報告書に詳述する（EV-301 試験　総括報告書，5.2 項）。本試験の組み入れは 2020 年 1 月に終了しており，計 608 例がランダム化された。

主要目的は，局所進行性又は転移性 UC 患者のエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群との間で OS を比較することであった。副次目的は，エンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群との間で，PFS，ORR 及び DCR（全て RECIST version 1.1 に基づき判定）を比較することであった。追加の副次目的は，エンホルツマブ　ベドチンの DOR，安全性及び忍容性を評価することと，QOL 及び PRO パラメータを評価することであった。

地理的地域，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS 及び肝転移の有無により患者を層別化し，1：1 の比で 2 つの投与群に無作為に割り付けた。A 群（エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg）では各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に投与及び評価を行った。B 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$^2$］をランダム化前に治験担当医師の判断で選択）では，各 21 日サイクルの 1 日目に投与及び評価を行った。治験薬の投与期間は，画像診断上の病勢進行（治験担当医師の判定による）又はその他の中止基準に該当した時点，試験終了時点又は試験完了時点のうち，いずれか最も早い時点までとした。試験期間中のクロスオーバーは不可とした。治験薬投与期間中，化学療法群の治療を別の化学療法に切り替えることは不可とした。

有効性の主要評価項目は OS とした。OS とは，無作為割り付け日から原因を問わない死亡が記録された日までの期間と定義した。有効性の副次評価項目は以下のものとした。

- PFS：無作為割り付け日から，原因を問わない死亡又は画像診断上の病勢進行（RECIST version 1.1 に従って治験担当医師が判定）のうち，いずれか早い日までの期間と定義した。
- ORR：最良総合効果（BOR）が，治験担当医師により RECIST version 1.1 に従って確定 CR 又は確定 PR と判定された患者の割合と定義した。
- DCR：BOR が，治験担当医師により RECIST version 1.1 に従って確定 CR，確定 PR 又は安定（SD）と判定された患者の割合と定義した。
- DOR：治験担当医師による判定で CR/PR が確定した患者で，最初に CR/PR が記録された日（いずれか早い日）から，病勢進行又は原因を問わない死亡が記録された日（いずれか早い日）までの期間と定義した。
- QOL 及び PRO パラメータ（EORTC Quality of Life Questionnaire［QLQ-C30］及び EuroQOL 5-dimension 5-level Questionnaire［EQ-5D-5L］）

本試験は，約 285 件の OS イベント（予定イベント数 439 件の約 65.0%）が観察された後，有効性の中間解析を実施する計画であった。データカットオフ（2020 年 7 月 15 日）時点で，計 301 件（68.6%）の OS イベントが観察され，中間解析を予定通り行った。事前に設定した有効性の基準を満たし，エンホルツマブ　ベドチン投与による OS のベネフィットが認められたことから，独立データモニタリング委員会（IDMC）は試験の中止を勧告した。この中間解析を最終解析とすることとした。

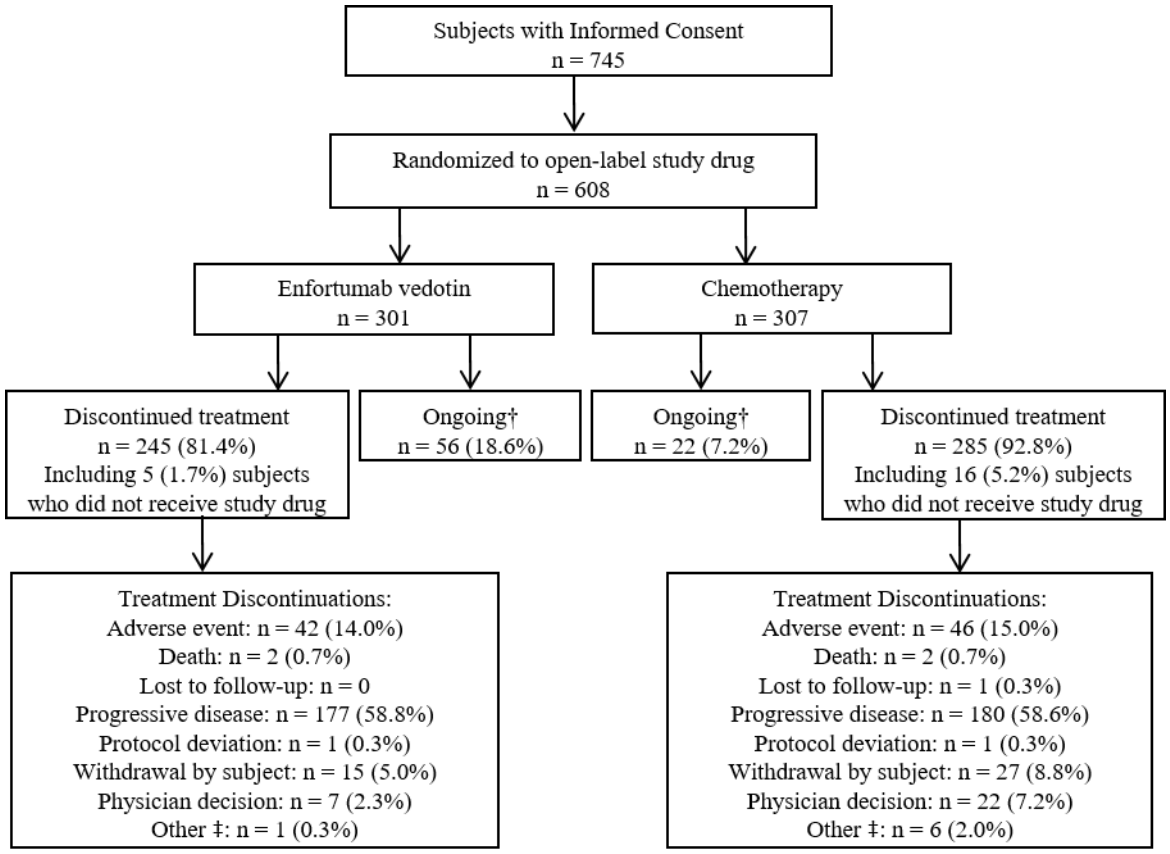
有効性の解析に用いた解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）及び治療効果評価可能集団（RES）であった。FAS は無作為に割り付けられた全ての患者で構成され，OS 及び PFS の解析に使用した。RES は FAS を構成する患者のうち，ベースライン時に測定可能病変（治験担当医師の判定による）を有していた全ての患者で構成され，ORR，DCR 及び DOR の解析に使用した。

#### 2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳

EV-301 試験の組み入れは 2020 年 1 月に終了し，計 608 例が無作為に割り付けられた。301 例がエンホルツマブ　ベドチン群（A 群），307 例が化学療法群（B 群）に割り付けられた。無作為に割り付けられた 608 例のうち，587 例（エンホルツマブ　ベドチン群 296 例及び化学療法群 291 例）に治験薬が投与された。

被験者の内訳を図 2.7.3- 1 に要約する。データカットオフ時点で，78 例が治験薬投与を継続しており（エンホルツマブ　ベドチン群 56 例［18.6%］及び化学療法群 22 例［7.2%］），530 例が治験薬投与を中止していた（エンホルツマブ　ベドチン群 245 例［81.4%］及び化学療法群 285 例［92.8%］）。治験薬投与中止の理由に投与群間で明らかな差はなかった。全体として，治験薬投与中止の主な理由は，両群ともに病勢進行であり，次いで多かった順に AE，患者の同意撤回，医師の判断であった。

図 2.7.3- 1　　被験者の内訳：EV-301 試験（FAS）




Data cutoff date: 15 Jul 2020.

All subjects who were randomized (FAS).

COVID-19: coronavirus disease 2019; FAS: full analysis set.

† Subjects were still on-treatment by the data cutoff date (or no documentation of treatment discontinuation was received).

‡ Reasons for Other – enfortumab vedotin arm: because of COVID-19 travel restrictions; chemotherapy arm: hospitalization; 2 subjects received standard number of cycles of chemotherapy consistent with standard of care; chose weekly paclitaxel; subject had known sensitivity to alcohol confirmed after randomization; surgery.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.3 and Appendix 13.2.1.2

### 2.7.3.2.1.1.2　被験者背景及びその他のベースライン

被験者背景及びベースラインの疾患特性は投与群間で明らかな差はなかった。

年齢の中央値は 68 歳であった（範囲：30～88 歳）。多くの患者は，男性（77.3%），白人（51.6%）であった。地域は，その他の地域（266 例［43.8%］；南北アメリカ［米国を除く］，東欧及びアジア太平洋）で多く組み入れられ，次いで欧州で 255 例（41.9%），米国で 87 例（14.3%）が組み入れられた（EV-301 試験　総括報告書，Table 12.1.2.1.1 及び Table 12.1.2.1.2.1）。大部分の患者（579 例［95.2%］）は転移性 UC 患者であり，残りの 29 例（4.8%）は局所進行性 UC 患者であった。無作為割り付け時の ECOG PS は 0（40.1%）又は 1（59.9%）であった。腫瘍原発巣は，上部尿路が 205 例（33.7%），膀胱又はその他が 403 例（66.3%）であった。多くの患者は内臓転移があり（484 例［79.7%］），うち 188 例（30.9%）は肝転移があった。転移が診断さ

れてから組み入れまでの期間の中央値（範囲）は 14.00 カ月（0.2～118.4）であった（EV-301 試験 総括報告書，Table 12.1.2.1.2.1 及び Table 12.1.2.1.4）。

H-score の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 250 及び 270（範囲：0～300）と高値で，Nectin-4 は両投与群で高いレベルで発現していた。Nectin-4 の H-score の分布は，過去の臨床試験と一致していた。約 70%の患者で PD-L1 の免疫組織化学（IHC）combined positive score（CPS）＜10 であり，PD-L1 発現レベルが低く，この患者集団で報告されている発現状況と一致していた。

#### 2.7.3.2.1.1.3　前治療歴

無作為化された全 608 例が局所進行性又は転移性 UC に対する前治療歴を有していた。多くの患者（75.8%）は前治療数が 2 ラインで，76 例（12.5%）で前治療数が 3 ライン以上であった。607 例（99.8%）が白金製剤による治療歴を有していた（エンホルツマブ　ベドチン群 301 例［100%］及び化学療法群 306 例［99.7%］）。607 例が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有していた（エンホルツマブ　ベドチン群 300 例［99.7%］及び化学療法群 307 例［100%］）。PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療で，多くの患者（50.7%）の BOR が病勢進行（PD）であり，約 20%で CR 又は PR であった（EV-301 試験 総括報告書，Table 12.1.4.2）。

#### 2.7.3.2.1.1.4　治験薬の曝露状況

投与期間の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 4.99 カ月（範囲：0.5～19.4），化学療法群で 3.45 カ月（範囲：0.2～15.0）であった（EV-301 試験 総括報告書，Table 12.2.1）。治験薬の投与サイクル数の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 5.0 サイクル（範囲：1.0～18.0），化学療法群で 4.0 サイクル（範囲：1.0～21.0）であった。相対用量強度（RDI）の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 80.73%，化学療法群で 97.36%であり，患者にはおおむね計画どおりに治験薬が投与されたことが示された。

#### 2.7.3.2.1.1.5　主要評価項目：OS

OS の解析は，FAS で死亡イベント数が 301 件（68.6%）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（ハザード比［HR］＝0.702，95%信頼区間：0.556，0.886；片側検定で P＝0.00142［観測された死亡イベント数に基づき事前設定した片側有意水準は 0.00679］）（表 2.7.3-2）。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 2.7.3- 2）。

表 2.7.3- 2　　OS に基づく主要有効性解析：EV-301 試験（FAS）

| **Category**<br>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.

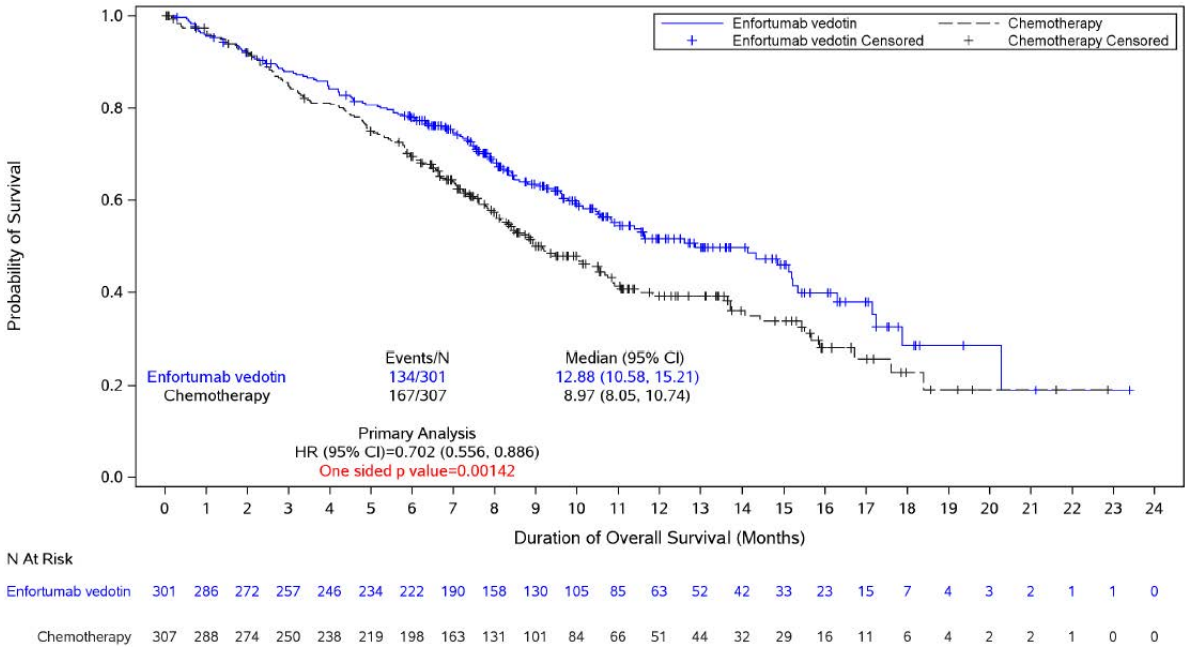
¶ Based on log-rank test.　Note: * indicates that the P value of OS is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.00679 based on the number of observed deaths.

†† 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 2.7.3- 2　　OS 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; OS: overall survival.
Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1

OS の主要解析で得られた結果の頑健性は，事前に計画した感度分析で示された。次ラインの抗悪性腫瘍治療の使用が OS に与える影響を評価するために，The rank-preserving structural failure time（RPSFT）法（表 2.7.3- 3）及び inverse probability of censoring weights（IPCW）法（表 2.7.3- 4）が用いられた。

感度分析で得られた HR は主要解析で得られた HR と一致した。HR は 0.630～0.705 の範囲であった。

表 2.7.3- 3　　RPSFT 法での OS の感度分析：EV-301 試験（FAS）

| | **Enfortumab Vedotin (n = 301)** | **Chemotherapy (n = 307)** |
|---|---|---|
| **Overall Survival** | | |
| Deaths, n (%) | 134 (44.5%) | 167 (54.4%) |
| Censored, n (%) | 167 (55.5%) | 140 (45.6%) |
| **Adjusting in Chemotherapy Arm Based on the RPSFT Method** | | |
| Duration of Overall Survival (months) † | | |
| Median (95% CI) | 12.88 (10.58, 15.21) | 8.94 (8.05, NE) |
| Range ‡ | 0.30, 23.39+ | 0.03+, 12.55+ |
| Hazard Ratio (95% CI) § | 0.705 (0.516, 0.853) | |
| 1-sided P value ¶ | 0.001 | |

All subjects who were randomized (FAS).
Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NE: not evaluable; RPSFT: Rank Preserving Structural Failure Time.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Stratified Cox proportional hazards model was analyzed on 1000 bootstrapping simulated datasets.　The CI was from 2.5 percentile and 97.5 percentile of 1000 simulations.

¶ The P value was calculated from 1000 simulations.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.2.1

表 2.7.3- 4　　IPCW 法での OS の感度分析：EV-301 試験（FAS）

| | **Enfortumab Vedotin (n = 301)** | **Chemotherapy (n = 307)** |
|---|---|---|
| **Overall Survival** | | |
| Deaths, n (%) | 134 (44.5) | 167 (54.4) |
| Censored, n (%) | 167 (55.5) | 140 (45.6) |
| **Adjusting in Chemotherapy Arm Based on the IPCW Method** | | |
| Duration of Overall Survival (months) † | | |
| Median (95% CI) | 17.87 (11.63, NE) | 10.32 (8.31, 15.67) |
| Range ‡ | 0.30, 21.13+ | 0.03+, 19.58+ |
| Hazard Ratio (95% CI) § | 0.630 (0.435, 0.912) | |
| 1-sided P value ¶ | 0.001 | |

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: full analysis set; IPCW: inverse probability of censoring weights; IRT: interactive response technology; NE: not estimable.

† Based on weighted Kaplan-Meier estimate.

‡ + indicates censoring.

§ Based on weighted stratified Cox proportional hazards model with treatment as the explanatory variables.　Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT.　The weight was calculated from 2 logistic models. One model included only baseline covariates (age group, primary site of tumor and prior lines of therapy in locally advanced or metastatic setting.　The other model included both baseline covariates and time dependent variables (sum of diameter and ECOG assessments).

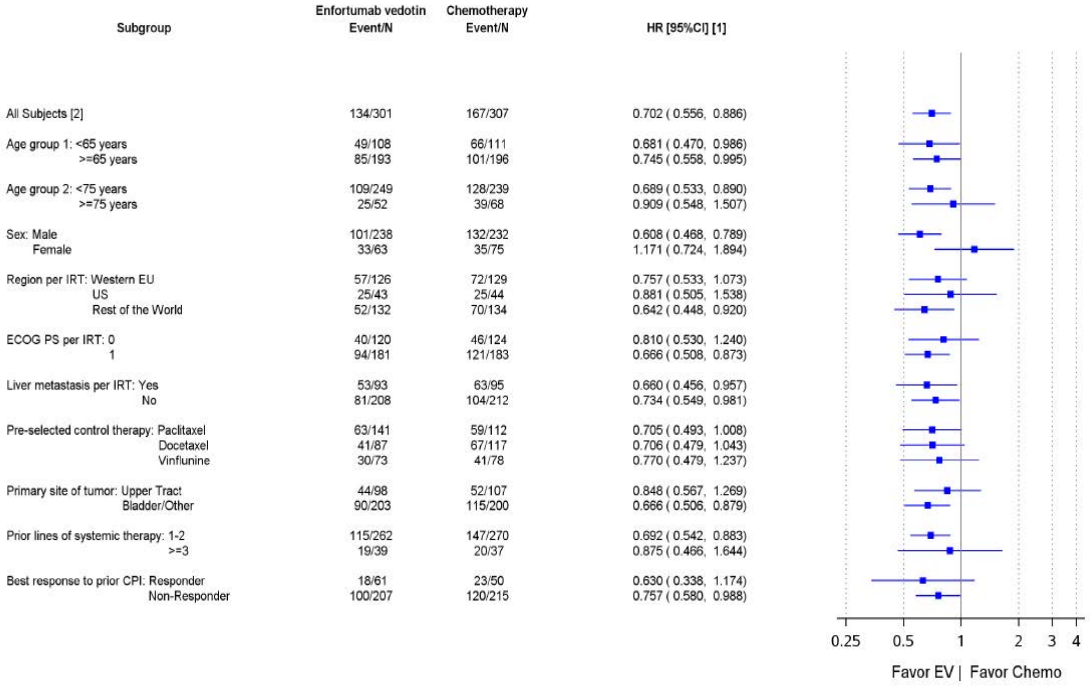
¶ Based on weighted stratified log-rank test.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.2.2

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，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（図 2.7.3- 3）。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。

エンホルツマブ　ベドチンは事前に選択した対照治療（パクリタキセル，ドセタキセル及び vinflunine）と比較して，治療効果が高かった（図 2.7.3- 3，EV-301 試験　総括報告書 Table 12.3.1.3）。

図 2.7.3- 3　　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, 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

### 2.7.3.2.1.1.6　副次評価項目

#### PFS

データカットオフ（2020 年 7 月 15 日）時点で，エンホルツマブ　ベドチン群の 201 例（66.8%）及び化学療法群の 231 例（75.2%）が病勢進行又は死亡していた（表 2.7.3- 5）。

PFS は，層別解析による評価ではエンホルツマブ　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 2.7.3- 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 2.7.3- 4）。

表 2.7.3- 5　　治験担当医師の判定による PFS：EV-301 試験（FAS）

| **Category**<br>**Parameter/Statistics** | **Enfortumab Vedotin**<br>**(n = 301)** | **Chemotherapy**<br>**(n = 307)** |
|---|---|---|
| **PFS events, n (%)** | 201 (66.8) | 231 (75.2) |
| Radiographic 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, region and liver metastasis per IRT.

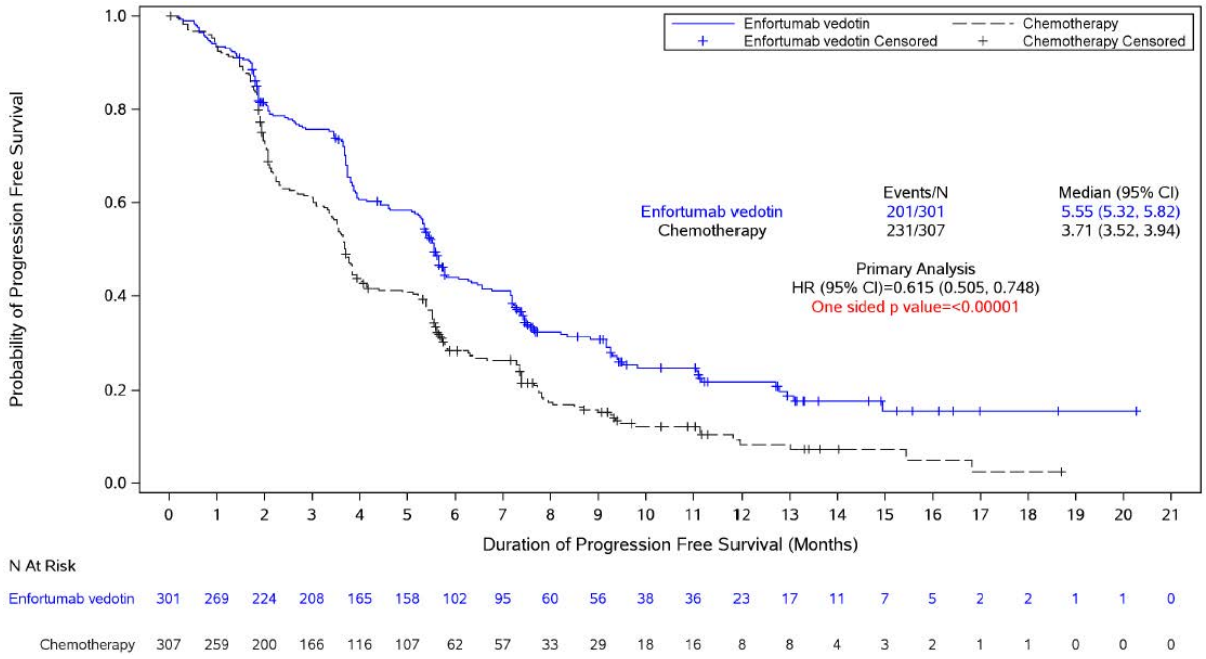
¶ Based on log-rank test.　For stratified analysis, * indicates that the P value of PFS is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.02189 based on the number of observed PFS events.

†† Based on Cox proportional hazards model with treatment, ECOG PS, region and liver metastasis as the explanatory variables.　Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1 indicates a reduction in hazard rate in favor of 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 2.7.3- 4　　PFS の Kaplan-Meier プロット：EV-301 試験（FAS）

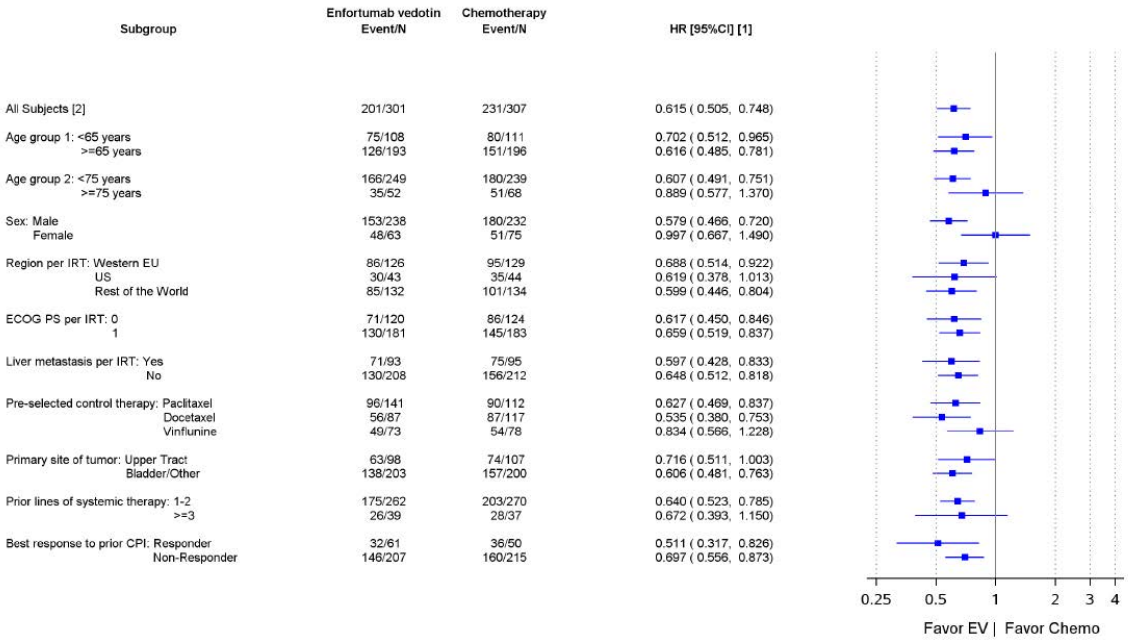



All subjects who were randomized (FAS).
Data cutoff date was 15 Jul 2020.
CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio; PFS: progression-free survival.
Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.2

事前に規定した感度分析で，PFS の結果の頑健性が確認された。病勢評価が 2 回以上欠測となった後に病勢進行又は死亡した患者を打ち切らない条件で実施した感度分析でも，エンホルツマブ　ベドチン群の PFS は主要解析の結果と一致した（HR = 0.616，95%信頼区間：0.507，0.749；P < 0.001）（EV-301 試験　総括報告書，Table 12.3.2.2）。

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（図 2.7.3- 5）。

図 2.7.3- 5　　治験担当医師の判定による PFS 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, 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; PFS: progression-free survival.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.5

## 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），片側 P < 0.001 であった（表 2.7.3- 6）。エンホルツマブ　ベドチン群の 14 例（4.9%）及び化学療法群の 8 例（2.7%）が CR と判定された。層別解析による評価では，確定 CR 又は PR が認められた患者は，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多かった。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（117 例）で 1.87 カ月（範囲：1.1，5.7），化学療法群（53 例）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 2.7.3- 6）。層別解析による評価では，DCR 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高かった。

表 2.7.3- 6　　治験担当医師の判定による最良総合効果の要約：EV-301 試験（RES）

| Category<br>Parameter/Statistics | Enfortumab Vedotin<br>(n = 288) | Chemotherapy<br>(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 overall response rate (%) ‡ | (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 disease control rate (%) ‡ | (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 PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: full analysis set; IRT: interactive response technology; ORR: overall 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].

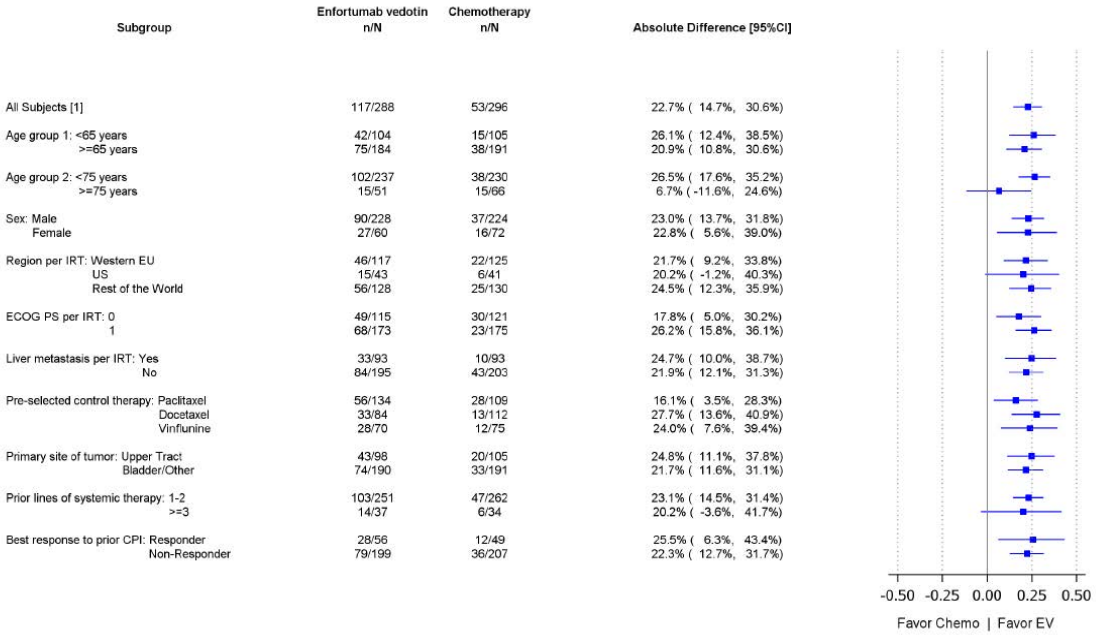
§ Based on Cochran-Mantel-Haenszel test. Stratification factors were ECOG PS, Region and Liver Metastasis per IRT.　For the P value of ORR and DCR, * indicates that the P values of endpoints are ≤ the predetermined efficacy boundary of 0.025, 1-sided (adjusted by 100% information fraction).

¶ 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

化学療法に対するエンホルツマブ　ベドチンの ORR での治療効果を奏効率の差で比較したところ，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，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）。

図 2.7.3- 6　　治験担当医師の判定による ORR 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（RES）




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.
The “all subjects” analysis was based on an unstratified analysis [1].
Chemo: chemotherapy; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EV: enfortumab vedotin; IRT: interactive response technology; ORR: overall response rate; RES: response evaluable set.
Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.6

## 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 2.7.3- 7）。

表 2.7.3- 7　　治験担当医師の判定による DOR：EV-301 試験（RES）

| **Category**<br>Parameter/Statistics | **Enfortumab Vedotin**<br>**(n = 117)** | **Chemotherapy**<br>**(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 died, % (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 death 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

### 2.7.3.2.1.1.7　PRO の結果

PRO の評価は，全てのランダム化された患者から治験実施計画書で決められた時点で集められた EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L の質問票を用いて行われた。あらかじめ計画された QOL 解析のウィンドウでは，データ入力と来院スケジュールの間に齟齬がみられた。そのため，遵守率と，時間に基づいて計算する変数は，質問票の実際の活用状況を正確に反映できなかった。この齟齬を他のデータの調整なしで解決するために，追加解析が行われた。

ベースライン時の遵守率は，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群で EORTC QLQ-C30（エンホルツマブ　ベドチン群 90.7%及び化学療法群 88.6%，以下同順）及び EQ-5D-5L（91.0%及び 89.9%）ともに明らかな差はなかった（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.1.3.0）。EORTC QLQ-C30 及び EQ-5D-5L ともに，各 visit で利用可能なデータが得られた患者数は減少したが（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Figure 12.3.7.4.0 及び Table 12.3.8.1.2.0），遵守率及び完遂率は試験期間を通して投与群間に明らかな差はなく，12 週以降で減少がみられた（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Figure 12.3.7.5.0 及び Table 12.3.8.1.3.0）。

EORTC QLQ-C30

全般的健康状態／QOL サブスケールに関して，ベースラインの平均値の評価から 12 週目の平均値の評価までは，副次評価項目として治験実施計画書及び統計解析計画書（SAP）に事前に決められていた。

ベースラインのスコアの平均値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 63.83（標準偏差：19.89），化学療法群で 64.58（標準偏差：19.19）であった（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.2.1.1.0）。QL2 スコアの mixed model for repeated measures（MMRM）解析より，QOL はベースラインから投与 12 週まで維持されており，統計学的に有意な差はない（P＝0.2429）ものの，エンホルツマブ　ベドチン群での低下量（-2.825［標準誤差：1.348］）は，化学療法群の低下量（-4.996［標準誤差：1.479］）と比較して小さかった（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.2.3.1.0）。

EORTC QLQ-C30 のスコアの平均値（標準偏差）にはほとんど悪化はみられず，エンホルツマブ　ベドチン群の何例かで 12 週とベースラインと比較して自己評価での機能の改善がみられ，認知機能（-0.92［標準偏差：15.76］）や社会機能（-5.12［標準偏差：23.80］）などのスコアに減少がみられた。化学療法群では，認知機能（-0.49［標準偏差：16.66］），役割機能（-9.15［標準偏差：26.29］）であり，スコアの平均値は機能領域間で同様であった（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.2.1.1.0）。追加解析で最初の 12 週の投与以降，エンホルツマブ　ベドチン群の患者ではベースラインと比較して全般的な QOL が維持されており，化学療法と比較して変動が少なかったことが示唆された。

エンホルツマブ　ベドチン群の患者では 12 週とベースラインを比較して，症状の軽減がみられた（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.2.2.1.0）。ベースラインから 12 週までにみられた最も大きな数値上の改善は，自己申告の疼痛であった（-6.96［標準偏差：26.26］）。悪心及び嘔吐で僅かな変化が報告され（-0.39［標準偏差：16.73］），疲労（3.94［標準偏差：23.32］），呼吸困難（4.20［標準偏差：20.14］），食欲不振（5.77［標準偏差：32.56］）及び下痢（3.94［標準偏差：24.35］）で数値上の僅かな増加がみられた。化学療法群の患者では 12 週とベースラインを比較して，疼痛（1.96［標準偏差：24.07］），下痢（3.27［標準偏差：19.63］），食欲不振（3.92［標準偏差：27.87］），呼吸困難（4.90［標準偏差：20.66］）及び疲労（6.64［標準偏差：22.56］）のスコアが増加した。悪心及び嘔吐（0.16［標準偏差：14.55］）及び便秘（-0.98［標準偏差：24.13］）で僅かな変化がみられ，不眠症（-1.63［標準偏差：27.90］）で僅かな改善がみられた（EV-301 試験 総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.2.2.1.0）。

奏効例を対象とした追加解析で，12 週時点でのベースラインからの変化量の平均値の群間差は-5.73 であり，エンホルツマブ　ベドチン群では化学療法群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（両側 P＜0.05）。エンホルツマブ　ベドチン群の 52%，化学療法群の 29%で試験期間を通して疼痛のスコアに臨床的に意味のある改善が確認された（オッズ比 2.76；95%信頼区間：1.81，4.22）。これらの統計的解析は非盲検試験であること及び多重性の調整を行っていないことを踏まえて解釈が必要である。

### EQ-5D

EQ-5D-5L で得られた結果は EORTC QLQ-C30 で得られた結果とおおむね一致していた。ベースライン時の視覚アナログスケール（VAS）スコアの平均値はエンホルツマブ　ベドチン群で 68.2（標準偏差：18.1）（中央値 70.0；範囲：0，100），化学療法群で 68.3（標準偏差：18.8）（中央値 71.0；範囲：0，100）であった。エンホルツマブ　ベドチン群ではベースラインと 12 週時点の VAS スコアを比較して，ほとんど悪化はみられなかった（-1.8［標準偏差：16.6］）。化学療法群ではエンホルツマブ　ベドチン群と比較して，より大きな減少がみられた（-5.3［標準偏差：14.5］）（EV-301 試験　総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.3.2.1.0）。移動の程度，身の回りの管理，ふだんの活動，疼痛及び不安／うつ病での問題の発現頻度はおおむね EORTC QLQ-C30 で得られた結果と同じであった（EV-301 試験　総括報告書，追加解析 Table 12.3.8.3.1.1.0）。

### PRO の結論

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。追加解析，奏効例を対象とした解析及び悪化までの期間の解析でみられた，個々の PRO 領域での化学療法に対するエンホルツマブ　ベドチンのベネフィットを EV-301 試験 PRO 解析報告書に示す。

## 2.7.3.2.1.1.8　探索的評価項目 – Nectin-4 及び PD-L1 の発現状況

ベースライン時の Nectin-4 及び PD-L1 の発現状況の評価結果を表 2.7.3- 8 に示す。全体として，527 例中 516 例（98%）で，Nectin-4 が IHC により検出可能（H-score > 0）であった（H-score の範囲：0～300）。H-score の中央値がエンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 250 及び 270 と高値であったことが示すように，Nectin-4 は両群で高いレベルで発現していた。Nectin-4 の H-score の分布は高発現に偏っており，Nectin-4 が IHC により評価可能であった患者のうち，84%で H-score が 150（H-score の範囲の中央点）以上であった。ベースライン時の腫瘍細胞及び免疫細胞での PD-L1 の発現状況は，CPS を用いて評価した。両群の約 70%は，PD-L1 低発現と定義される CPS < 10 であり，この結果は，この患者集団で報告されている PD-L1 の発現状況と同じであった。

Nectin-4 の発現と臨床効果との間の関係は，ベースライン時の Nectin-4 の IHC による H-score 及び最良総合効果の箱ひげ図を作成することにより評価した（図 2.7.3- 7）。いずれの群でも，Nectin-4 の H-score の第 1 四分位群（Q1）から第 3 四分位群（Q3）までの分布は，全ての奏効カテゴリーで重なりがみられた。Nectin-4 の H-score の中央値は，最良効果が CR であった患者と，PR 又は SD であった患者で同程度であった。なお，H-score が低かった患者でも奏効がみられた。同様に，H-score が高かった患者は，最良総合効果の全カテゴリー（CR，PR，SD 及び PD）に分布していた。以上のことから Nectin-4 発現を用いた患者選択を必要としないことが示

されている。EV-301 試験の Nectin-4 の高い発現割合及び発現レベルは，EV-201 試験コホート 1，EV-101 試験及び EV-102 試験と同様であった。

表 2.7.3- 8　　Nectin-4 及び PD-L1 の発現状況の要約（FAS）

| Parameter | Enfortumab Vedotin (n = 301) | Chemotherapy (n = 307) |
|---|---|---|
| **Nectin-4 IHC H-score (tissue)** | | |
| n † | 271 | 256 |
| Mean (standard deviation) | 222.8 (84.61) | 234.8 (75.22) |
| Median (min, max) | 250.0 (0, 300) | 270.0 (0, 300) |
| **Nectin-4 IHC H-score category (tissue), n (%)** | | |
| < 150 | 47 (17.3) | 36 (14.1) |
| ≥ 150 to ≤ 225 | 66 (24.4) | 57 (22.3) |
| > 225 | 158 (58.3) | 163 (63.7) |
| Missing | 30 | 51 |
| **PD-L1 IHC ‡ CPS (tissue), n (%) †** | | |
| CPS < 10 | 180 (70.9) | 170 (70.0) |
| CPS ≥ 10 | 74 (29.1) | 73 (30.0) |
| Missing | 47 | 64 |

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

Baseline tumor tissue biomarker results were obtained from validated IHC assays run at Quest Diagnostics/Q2 Solutions.

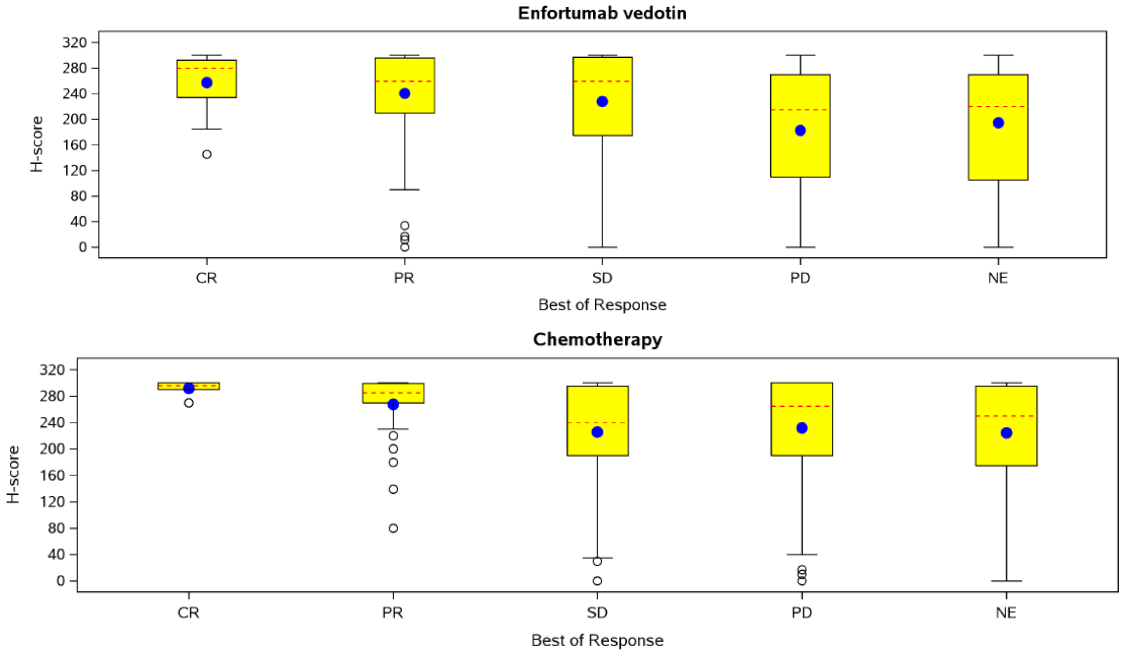
CPS: combined positive score; FAS: full analysis set; H-score: histoscore; IHC: immunohistochemistry; max: maximum; min: minimum; PD-L1: programmed death ligand 1.

† Number of subjects with evaluable data.　Data was not available for some subjects due to unavailable tissue, or inadequate tissue quality or quantity.

‡ A validated IHC assay with monoclonal mouse anti-PD-L1, clone 22C3 was used.　A CPS ≥ 10 is interpreted as PD-L1 high.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.3.1

図 2.7.3- 7　　ベースラインの H-score の最良効果別の箱ひげ図（FAS）




All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

Subjects without any post-baseline images are also included in NE.

CR: complete response; FAS: full analysis set; H-score: histoscore; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.9

### 2.7.3.2.1.2　有効性の結論

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化学療法，又は局所進行例又は転移例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統計学的に有意かつ臨床的に意味のある延長を示した。

追跡調査期間の中央値が 11.1 カ月で，中間解析のタイミングで行った主要解析で，エンホルツマブ　ベドチンは化学療法に対する優越性を示し，エンホルツマブ　ベドチン投与で死亡リスクが 30.0%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，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。事前に規定したサブグループ解析では，事前に規定したほとんどのサブグループで，OS は化学療法と比較してエンホルツマブ　ベドチンで一貫して良好であった。

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）。事前に規定した感度分析及びサ

ブグループ解析では，PFS の結果の頑健性が確認され，評価したサブグループで化学療法と比較して，エンホルツマブ　ベドチンで一貫して良好であった。

確定 ORR はエンホルツマブ　ベドチン群で 40.6%に対し化学療法群で 17.9%であり（片側 P＜0.001），DCR はエンホルツマブ　ベドチン群で 71.9%に対し化学療法群で 53.4%であった（P＜0.001）。確定 ORR は，他の臨床試験（EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験）のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 群で認められた確定 ORR と一致した。

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被験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。

QOL の評価結果は投与群間でおおむね同様であった。治験薬投与期間中はエンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群ともに QOL は維持された。エンホルツマブ　ベドチン群では化学療法群と比較して投与期間の中央値が長いにも関わらず QOL が維持された。

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。

以上のデータから，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化学療法，又は局所進行例又は転移例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 患者で，化学療法と比較して，エンホルツマブ　ベドチンは統計学的に有意かつ，臨床的に意義のある延命効果を示した。本試験の患者は概して転移例で 3 次治療をうける段階であり，多くの患者で前治療である PD-1/PD-L1 阻害薬で奏効がみられなかった。ベースラインの時点で約 30%の患者に肝転移がみられ，約 80%の患者に内臓転移がみられた。エンホルツマブ　ベドチン群の確定 ORR は，EV-201 試験コホート 1（2.7.3.2.3.1）及び EV-101 試験（2.7.3.2.3.2）で一致していた。これらの結果より，エンホルツマブ　ベドチンの対象集団での臨床的ベネフィットが確認された。

## 2.7.3.2.2　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 2

### 2.7.3.2.2.1　試験デザイン及び方法

EV-201 試験は，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 患者に単剤療法として投与したときのエンホルツマブ　ベドチンの有効性及び安全性を評価する継続中の第 2 相，単群，非盲検，複数のコホートからなる多施設共同試験である。

主要目的は，ORR に基づき有効性を評価することであった。副次目的は，DOR，16 週時の DCR（$DCR_{16}$），PFS，OS，安全性及び忍容性，薬物動態（PK）及び抗薬物抗体（ATA）の発現割合を評価することであった。その他の目的は，バイオマーカーと臨床成績との間の相関性を探索的に評価することと，QOL に対するエンホルツマブ　ベドチンの治療効果を評価することであった。

試験対象集団は，PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があり，ベースラインで RECIST version 1.1 に基づき治験担当医師が測定可能病変を有すると判定した局所進行性又は転移性 UC 患者であった。術前又は術後補助療法として PD-1/PD-L1 阻害薬の投与を受け，治療中又は治療完了後 3 カ月以内に再発又は進行が認められた患者は適格とした。この試験では以下の 2 コホートを設定した。

- コホート 1：術前又は術後補助療法として白金製剤を含む化学療法を受け，完了後 12 カ月以内に再発又は進行が認められた患者，又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を受けた患者（このコホートの結果は［2.7.3.2.3.1］に示す）。
- コホート 2：局所進行例又は転移例に対して白金製剤を含む化学療法歴又は他の化学療法歴がなく，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 未満の場合と定義）又はグレード 2 以上の難聴のいずれかに該当するため，組み入れ時点でシスプラチン投与が不適応であった患者。なお，術前又は術後補助療法として白金製剤の投与を受け，完了後 12 カ月以内に進行が認められなかった患者は白金製剤による治療歴なしとし，このコホートに適格とした。

本試験のその他の適格性基準は総括報告書に詳述する（EV-201 試験　総括報告書，5.2 項）。

十分なデータを確実に収集するため，約 200 例の患者を組み入れる計画であった。そのうち，コホート 1 には白金製剤投与歴を有する患者を約 100 例以上組み入れ，コホート 2 には局所進行例又は転移例に対する白金製剤投与歴を有さないシスプラチン不適応の患者を最大で約 100 例組み入れる計画であった。

各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン（1.25 mg/kg）を 30 分点滴静注した。病勢進行，許容できない毒性，治験担当医師の判断，同意撤回，次の抗悪性腫瘍療法の開始，妊娠，治験依頼者による試験終了のいずれかまで，治験薬投与を継続することとした。

有効性の主要評価項目は確定 ORR とした。確定 ORR は，BICR により RECIST version1.1 に従って BOR が確定 CR 又は PR と判定された患者の割合と定義した。ORR は抗腫瘍効果の直接

的な評価基準であり，FDA の業界向けガイダンス「Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics（2018 年 12 月）」では，単群試験で ORR を代替評価項目として受け入れ可能としている。

有効性の副次評価項目は以下とした。

- BICR 及び治験担当医師の判定による DOR
- 治験担当医師の判定による確定 ORR
- BICR 及び治験担当医師の判定による $DCR_{16}$
- BICR 及び治験担当医師の判定による PFS
- OS

EV-201 試験コホート 2 の，主要解析に用いたデータカットオフ日は 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 例が奏効期間の評価のために 6 カ月以上追跡調査を行っていたか，若しくは既に病勢進行又は死亡しているかであった。2020 年 11 月 24 日に行われた pre-Biologics License Application (BLA) clinical meeting での FDA の要求に従い，奏効例全例を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 日で変更になった ORR 及び DOR の結果をそれぞれ 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。

有効性の解析対象集団は FAS とした。FAS は，本試験に組み入れられ，投与量にかかわらずエンホルツマブ　ベドチンを投与された全ての患者で構成された。

#### 2.7.3.2.2.1.1　被験者の内訳

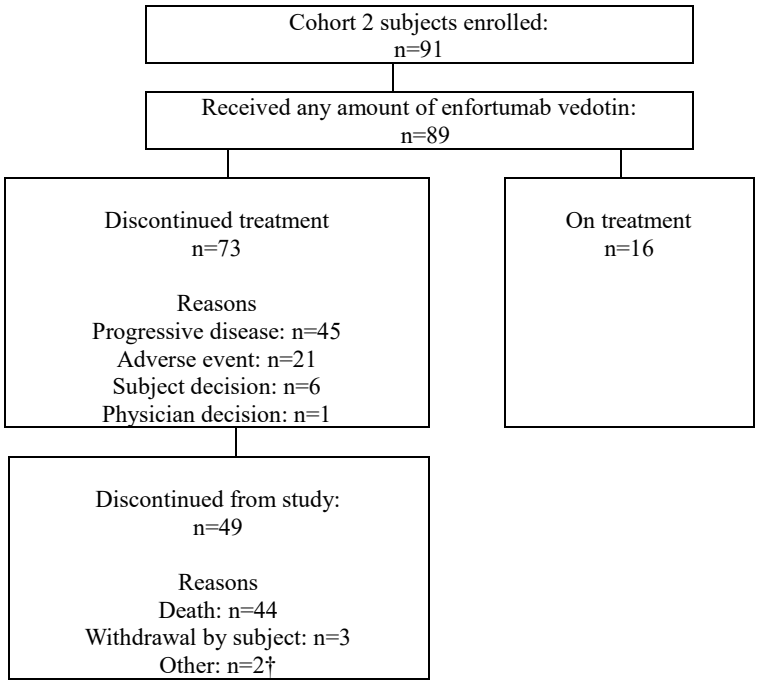
コホート 2 の組み入れは 2020 年 4 月に終了しており，計 91 例が組み入れられた（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.1.1.1）。これらの患者のうち，89 例（97.8%）にエンホルツマブ　ベドチンが投与された。2 例は治験薬投与前に試験を中止した。試験中止の理由は，1 例が病勢進行による入院，もう 1 例がホスピスケアの追求であった。

被験者の内訳を図 2.7.3- 8 に要約する。データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で，73 例（82.0%）が治験薬投与を中止していた。治験薬投与の中止理由は，45 例（50.6%）が病勢進行，21 例（23.6%）が有害事象，6 例（6.7%）が患者の判断，1 例（1.1%）が医師の判断であった。

データカットオフ時点で，26 例（28.6%）が治療を受けておらず，長期追跡調査を受けていた。

試験を中止した 49 例のうち，44 例は死亡しており，3 例は患者の判断で試験を中止した。2 例は治験薬の投与開始前に試験を中止した（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.1.1.1）。

図 2.7.3- 8　　被験者の内訳：EV-201 試験コホート 2




Data cutoff date: 08 Sep 2020.

† Includes 2 subjects who were enrolled and never received study treatment due admission to hospital for disease progression and pursuing hospice care, respectively.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.1.1.1

### 2.7.3.2.2.1.2　被験者背景及びその他のベースライン

コホート 2 の被験者背景及びベースラインの疾患特性は，実臨床で典型的にみられる，アンメットメディカルニーズの高いシスプラチン不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者集団をおおむね代表するものであった［Balar et al, 2017a; Balar et al, 2017b; De Santis et al, 2012］。

コホート 2 の年齢の中央値は 75.0 歳（範囲：49～90 歳）であった。多くの患者は，男性（74.2%），白人（69.7%）であり，組み入れ地域が北米（64.0%）であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.1.2.1）。多くの患者は ECOG PS が 0 又は 1（87.6 %）であり，ECOG PS が 2 の患者は少数（12.4%）であった。多くの患者（67.4%）が中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有し，2.2%の患者が重度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有していた。ベースラインのヘモグロビン A1c が 5.7%未満の患者が 40 例（44.9%），5.7%以上 6.5%未満の患者が 34 例（38.2%），6.5%以上であった患者は 13 例（14.6%）であった。

腫瘍原発巣は，上部尿路の患者が 42.7%，膀胱又はその他の部位の患者が 57.3%であった。多くの患者では内臓転移があり（78.7%），うち 46.1%は肺転移であった。肝転移が報告された患者の割合は 23.6%であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.1.2.2）。

Nectin-4 は高いレベルで発現しており，H-score の中央値は 275.0 であった（H-score の範囲：0～300）（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.5.1）。66.3%の患者で CPS < 10（PD-L1 低発現）であった（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.5.2）。

#### 2.7.3.2.2.1.3　前治療歴

局所進行例又は転移例に対する全身療法歴数の中央値は 1.0（範囲：1～4）であり，患者全体のうち，13 例（14.6%）は局所進行例又は転移例に対する全身療法歴数が 2 以上であった（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.2.2.1）。コホート 2 の全 89 例が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有しており，87 例（97.8%）が一次治療として，PD-1/PD-L1 阻害薬による単剤療法歴又は非白金製剤との併用療法歴を有していた。患者全体の 75.3%では，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療で奏効がみられなかった。この結果は，過去に報告されている PD-1/PD-L1 阻害薬による治療成績と一致するものであり，組み入れの際，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療の効果に基づくバイアスが生じなかったことが示された。多くの患者は，PD-1/PD-L1 を局所進行例又は転移例に対する一次治療として投与されていたため，この結果から，患者の 3/4 では EV-201 試験への組み入れ前の一次治療中に意味のある病勢コントロールが得られなかったことが示唆された。

#### 2.7.3.2.2.1.4　治験薬の曝露状況

データカットオフ時点で，コホート 2 の投与期間の中央値は 5.98 カ月（範囲：0.3～24.6）であり，投与回数の中央値は 16.0 回（範囲：1～60 回）であった（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.2.1.1 及び Table 12.2.1.2）。RDI の中央値は 79.0%であり，患者にはおおむね計画どおりに治験薬が投与されたことが示された。

#### 2.7.3.2.2.1.5　主要評価項目：BICR の判定による ORR

コホート 2 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）であり，うち 18 例（20.2%）が CR と判定された（表 2.7.3- 9）。

これらのデータは，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 1 次治療としてのゲムシタビン／カルボプラチン併用療法（確定 ORR 36.1%）と比較して，改善がみられた［De Santis et al, 2012］。

表 2.7.3- 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 2（FAS）（データカットオフ：2020 年 9 月 8 日）

| Parameter | Cohort 2 (N = 89) n (%) |
|---|---|
| **Best overall response†** | |
| CR | 18 (20.2) |
| PR | 28 (31.5) |
| Stable disease | 27 (30.3) |
| Progressive disease | 8 (9.0) |
| Not evaluable‡ | 8 (9.0) |
| **Confirmed ORR (CR or PR)** | 46 (51.7) |
| 95% CI§ for ORR | (40.8, 62.4) |

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; 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（5.3.3.2-3）Table 12.3.1.1.b

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（EV-201 試験 総括報告書 補遺 Table 12.3.1.1.b）。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（EV-201 試験 総括報告書 補遺 Table 12.3.1.1.b）。CR 率の変化（20.2%から 22.5%）は，2 例の患者が追加で CR を達成したためであった（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3- 10　　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）（データカットオフ：2020 年 12 月 4 日）

| Parameter | Cohort 2 (N = 89) n (%) |
|---|---|
| **Best overall response†** | |
| CR | 20 (22.5) |
| PR | 25 (28.1) |
| Stable disease | 27 (30.3) |
| Progressive disease | 9 (10.1) |
| Not evaluable‡ | 8 (9.0) |
| **Confirmed ORR (CR or PR)** | 45 (50.6) |
| 95% CI§ for ORR | (39.8, 61.3) |

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

Data cutoff date was 04 Dec 2020.

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.

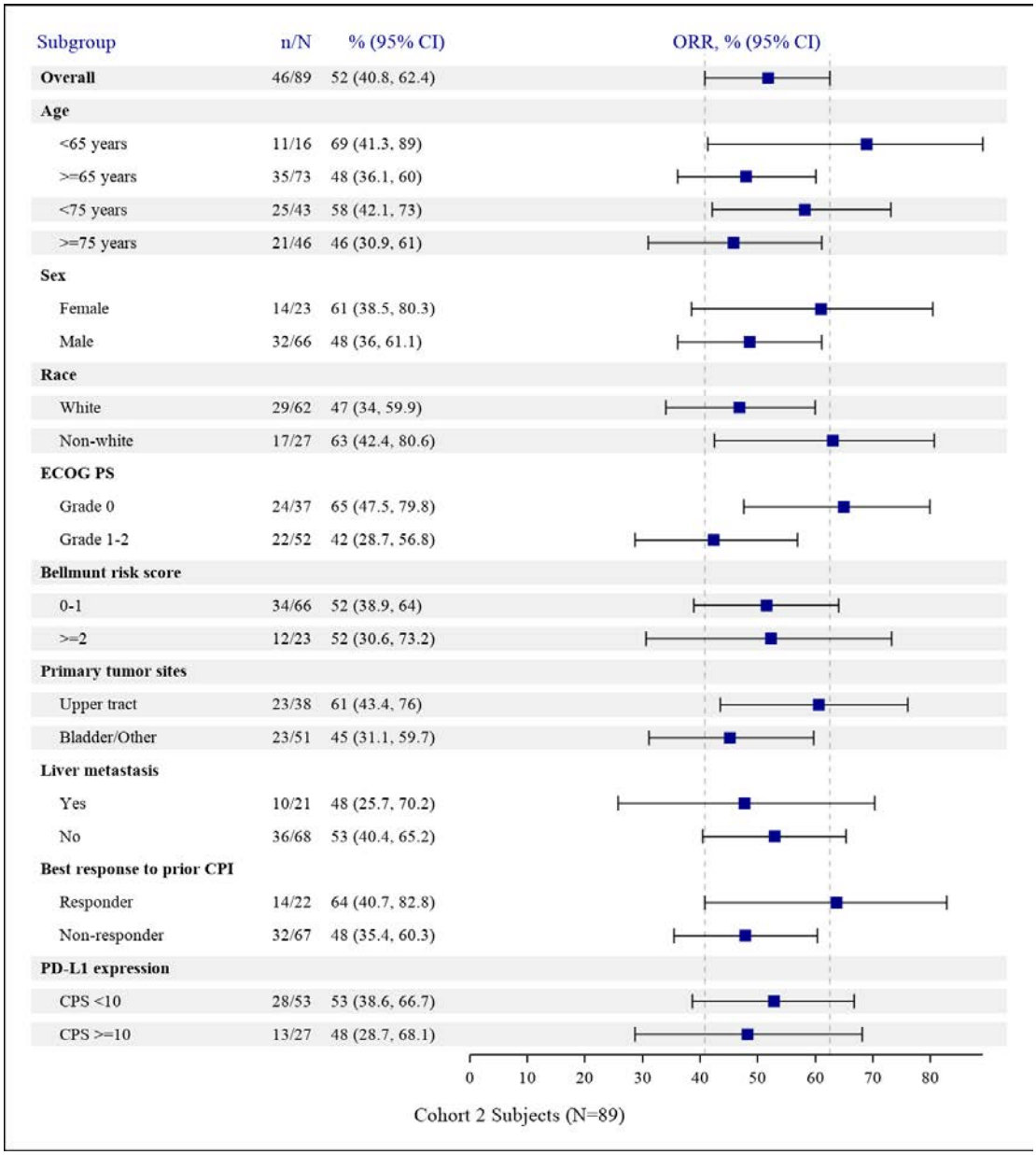
‡ Includes 5 subjects who did not have response assessment postbaseline, 2 subjects whose postbaseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease and 1 subject whose response could not be assessed due to incomplete anatomy.

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

Source: EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）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を行った結果（データカットオフ：2020 年 9 月 8 日）をフォレストプロットで示す（図 2.7.3- 9）。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 2.7.3- 9　　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).

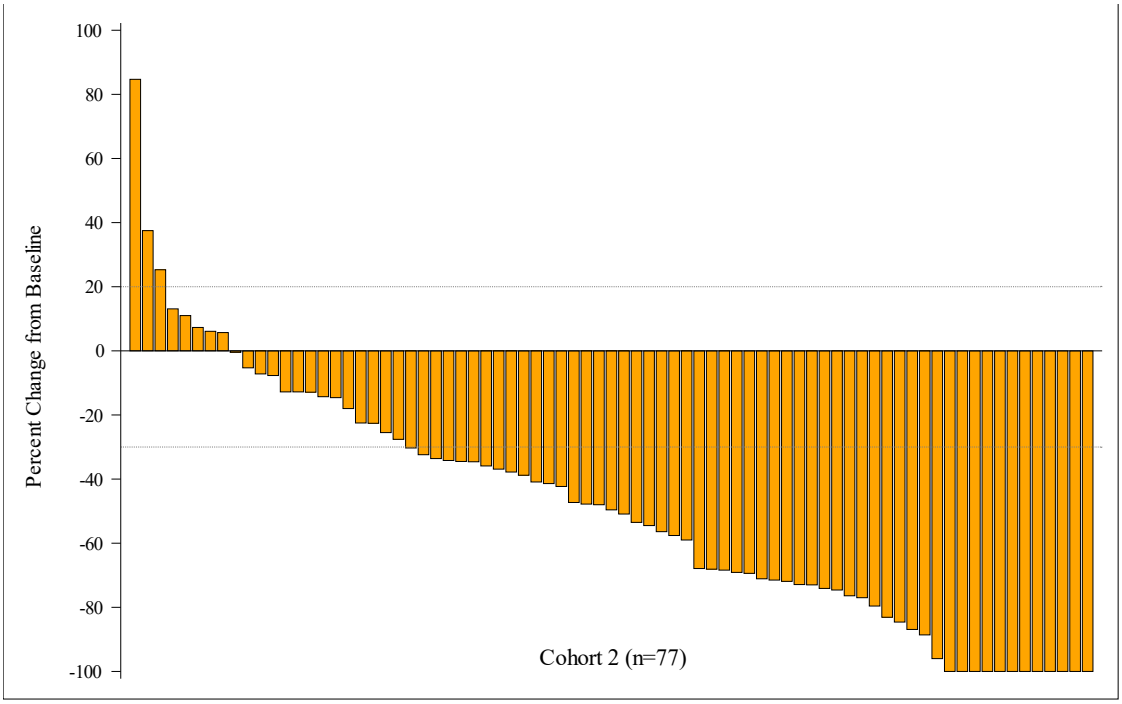
Data cutoff date was 08 Sep 2020.

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（5.3.3.2-3）Figure 12.3.2.b

ベースライン時に測定可能病変が BICR により評価され，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 2.7.3- 10 に示す。

**図 2.7.3- 10　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 post-baseline (n = 5), incomplete assessment of target lesions post-baseline (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（5.3.3.2-3）Figure 12.3.1.b

コホート 2 のうち，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，Table 12.3.1.4.b），39/46 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）。前治療の PD-1/PD-L1 阻害薬の奏効例と非奏効例では，奏効までの期間（TTR）の中央値に意味のある差は認められなかった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.1.4.1.b）。

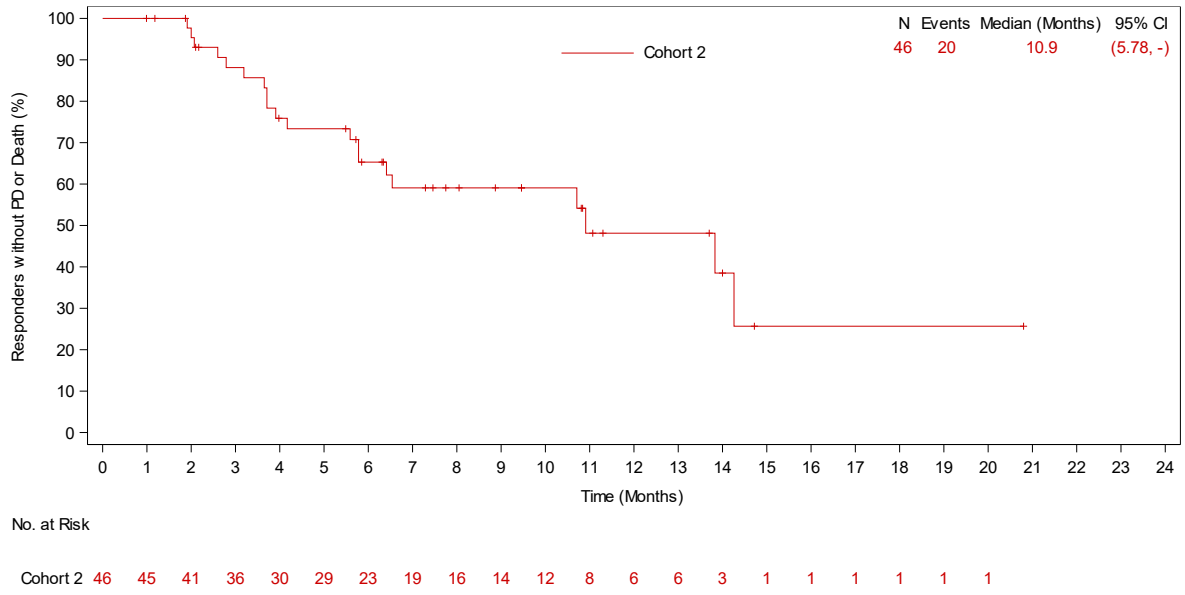
コホート 2 では，治験担当医師の判定による確定 ORR は 50.6%（89 例中 45 例；95%信頼区間：39.8，61.3）であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.5.1.b）。治験担当医師と独立効果判定による BOR の一致率は 84.5%であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.5.5.b）。

### 2.7.3.2.2.1.6　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 の判定による確定 CR 又は PR が認められた 46 例の 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 2.7.3- 11）（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.3.2.1.b）。全体では，データカットオフ時点で奏効例 46 例のうち 18 例（39.1%）で奏効が持続しており，追跡を継続した（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.3.2.1.1.b）。

図 2.7.3- 11　　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）



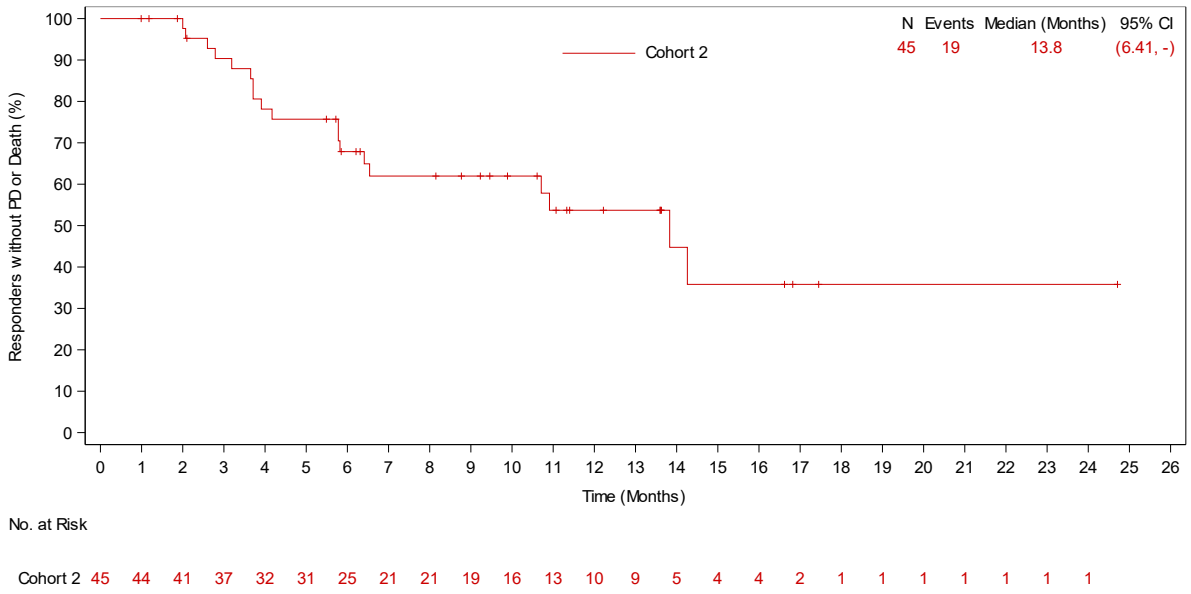

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).
Data cutoff date was 08 Sep 2020.
BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; PD: progressive disease.
Source: EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 12.3.3.b

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 1 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。

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（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（EV-201 試

験 総括報告書 補遺，Table 12.3.2.2.1.b）（図 2.7.3- 12）。BICR の判定による DOR の中央値は，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 2.7.3- 12　　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).
Data cutoff date was 04 Dec 2020.
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

## $DCR_{16}$

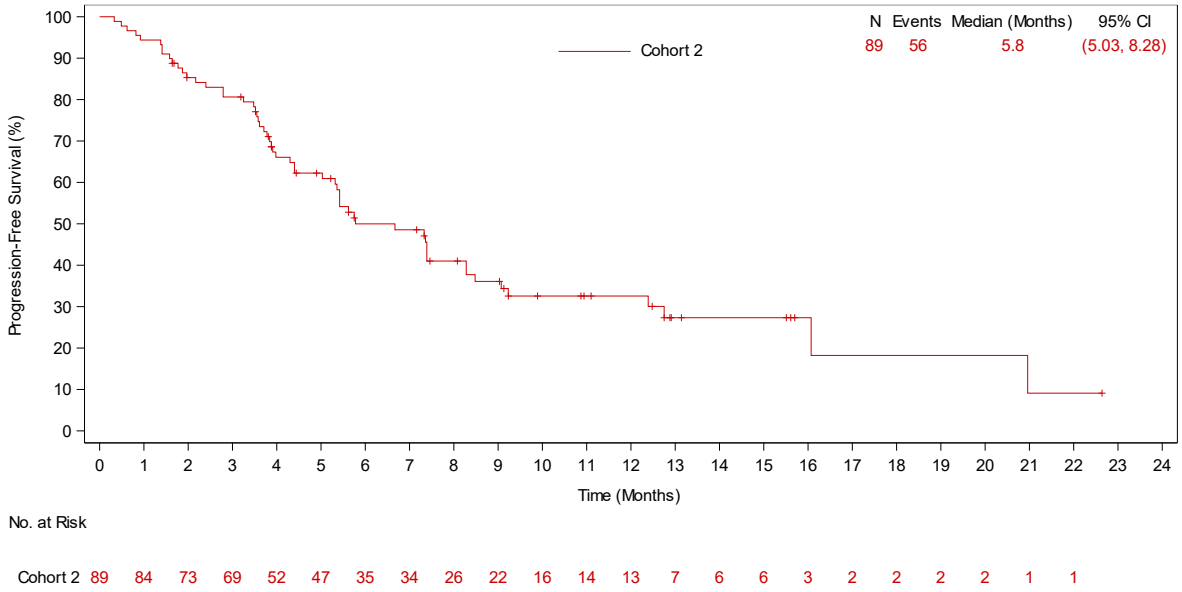
BICR の判定による $DCR_{16}$ は 58.4%（89 例中 52 例）（95%信頼区間：47.5，68.8）であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.3.3.1.b）。

## PFS

データカットオフ時点で，コホート 2 の 56 例（62.9%）が BICR の判定による病勢進行を来していたか死亡していた（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，他の単剤療法の試験（EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1）の結果とおおむね一致した。

BICR の判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3- 13 に示す。

図 2.7.3- 13　　BICR の判定による PFS：EV-201 試験コホート 2（FAS）



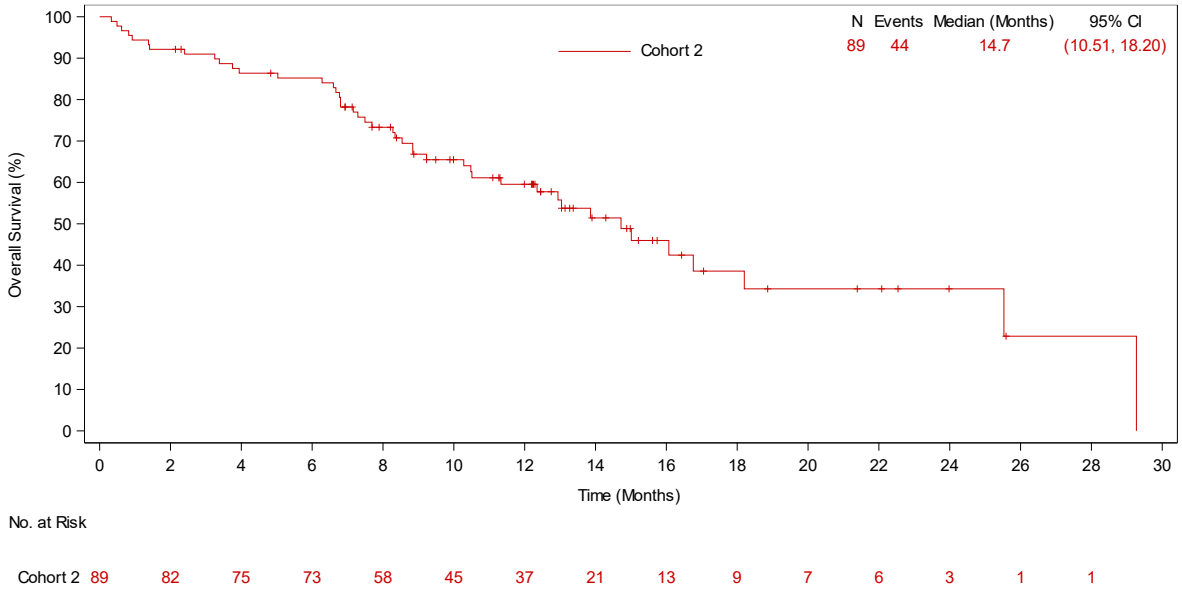

All subjects enrolled in the study who received any amount of enfortumab vedotin (FAS).
Data cutoff date was 08 Sep 2020.
BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; PFS: progression-free survival.
Source: EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 12.3.4.b

## 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。

コホート 2 の OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3- 14 に示す。

図 2.7.3- 14　　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（5.3.3.2-3）Figure 12.3.9.b

### 2.7.3.2.2.1.7　その他の有効性 – Nectin-4 の発現状況

89 例中 80 例（89.9%）の患者でベースライン時に評価に十分な腫瘍組織検体が得られた。多くの患者（80 例中 79 例［98.8%］）で Nectin-4 が IHC により検出可能（H-score > 0）であった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.5.1）。Nectin-4 は高いレベルで発現しており，H-score の中央値は 275.0（H-score の範囲：0～300）であった。ベースライン時の H-score の中央値には，奏効例（BOR が CR 又は PR）と非奏効例（BOR が SD，PD 又は評価不能）との間で差が認められなかった（EV-201 試験 総括報告書，Figure 12.5.2.b）。これらのことから 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。EV-201 試験コホート 2 での Nectin-4 の高い発現率は，EV-201 試験コホート 1，EV-301 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験と一致していた。

多くの患者（80 例中 53 例，66.3%）は，CPS < 10 で PD-L1 の発現レベルが低く，27 例（33.8%）は，CPS ≥ 10 で PD-L1 の発現レベルが高かった（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.5.2）。エンホルツマブ　ベドチンの抗腫瘍効果は，PD-L1 高発現及び低発現双方の患者でも認められた（図 2.7.3- 9）。

#### 2.7.3.2.2.2　有効性の結論

PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があり，シスプラチンを含む化学療法が不適応の局所進行性又は転移性 UC 患者にエンホルツマブ　ベドチンを投与したところ，臨床的に意義のある有効性の成績が得られた。

これらの結果から，現在推奨されているゲムシタビン／カルボプラチン併用療法［NCCN, 2020］と比較して，腎機能障害を有し，高齢者が多くを占めるシスプラチン投与が不適応の患者集団で，エンホルツマブ　ベドチンが意義のある臨床ベネフィットを有することが示された。

### 2.7.3.2.3　補助的な試験

補助的な試験のデザイン及び主な結果を示す。これらの試験の追加データの参照箇所を表 2.7.3- 11 に示す。

**表 2.7.3- 11　　補助的試験の追加情報の参照箇所**

| Study | Clinical Study Report |
|---|---|
| 国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1 | ［m5.3.5.2 国際共同第 2 相試験［EV-201］ 総括報告書］ |
| 海外第 1 相試験［EV-101］ | ［m5.3.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］ 総括報告書］ |
| 海外第 1 相試験［EV-101］補遺 | ［m5.3.3.2 海外第 1 相試験［EV-101］ 総括報告書　補遺］ |
| 国内第 1 相試験［EV-102］ | ［m5.3.3.2 国内第 1 相試験［EV-102］総括報告書］ |

#### 2.7.3.2.3.1　国際共同第 2 相試験［EV-201］コホート 1

EV-201 試験は，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継続中の第 2 相，単群，非盲検，複数のコホートからなる多施設共同試験である。コホート 1 には PD-1/PD-L1 阻害薬の投与歴があり，術前又は術後補助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。試験デザイン及び方法を 2.7.3.2.2.1 に示す。

主要目的は，BICR 判定の ORR に基づき有効性を評価することであった。副次目的は，DOR，$DCR_{16}$，PFS 及び OS であった。

各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン（1.25 mg/kg）を投与した。

EV-201 試験コホート 1 の結果の詳細は総括報告書に記載する。

##### 2.7.3.2.3.1.1　結果

コホート 1 の組み入れは 2018 年 7 月 2 日に終了しており，計 128 例が組み入れられた（EV-201 試験 総括報告書，Table 12.1.1.1）。主要解析のデータカットオフ日は 2019 年 3 月 1 日であった。

コホート 1 に組み入れられた 128 例のうち，125 例（97.7%）にエンホルツマブ　ベドチンが 1 回以上投与された。

年齢の中央値は 69.0 歳であった（範囲：40～84 歳）。多くの患者（125 例中 85 例；68.0%）は ECOG PS が 1 であった。約 1/3 の患者（37.6%）が中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.1.2.1）。

コホート 1 の全例が転移性病変を有していた。腫瘍原発巣は，上部尿路が 44 例（35.2%），膀胱又はその他が 81 例（64.8%）で，その他のカテゴリーの 1 例で原発巣が不明であった（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.1.2.2）。多くの患者は内臓転移があり（112 例，89.6%），うち 50 例（40.0%）は肝臓転移であった。

評価に十分な腫瘍組織検体が得られた治験薬投与例 120 例全例で，Nectin-4 の発現が IHC により検出可能（H-score > 0）であった（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.5.1）。Nectin-4 は高いレベルで発現しており，H-score の中央値は 290.0 であった（H-score の範囲：14～300）。

局所進行例又は転移例に対する全身療法歴数の中央値は 3.0（範囲：1～6）であり（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.2.2.1），前治療数が多くアンメットニーズが高い集団であることが示された。

BICR の判定によるコホート 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 2.7.3- 12）。95%信頼区間の下限は，比較対照とする過去のデータとして治験実施計画書で事前に規定したタキサンによる ORR（10%）を上回っていた。これらのデータから，エンホルツマブ　ベドチンでは同条件の転移性 UC で利用可能な治療選択肢と比較して有効性が大幅に改善されたことが示された。

表 2.7.3- 12　　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†** | |
| CR | 15 (12) |
| 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: overall 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（5.3.3.2-3）Table 12.3.1.1

### 2.7.3.2.3.2　海外第 1 相試験［EV-101］

EV-101 試験は，Nectin-4 を発現する固形癌患者（転移性 UC 患者を含む）を対象とし，用量漸増及び拡大コホートを設定した，エンホルツマブ　ベドチンの継続中の非盲検，多施設共同（米国及びカナダ）試験である。主要目的は，エンホルツマブ　ベドチンの安全性及び薬物動態を評価することであった。副次目的はエンホルツマブ　ベドチンの免疫原性及び抗腫瘍効果を評価することであった。本試験の用量漸増コホート及び全ての拡大コホートの組み入れは終了した。EV-101 試験の詳細は総括報告書に示す（EV-101 試験 総括報告書）。

本試験は，以下の 3 つのパートで構成され，固形癌の種類別にコホートを設定した。

- **パート A**：Nectin-4 を発現する治療抵抗性又は再発性の悪性固形癌（肉腫を除く）であることが組織学的に確定診断された患者を対象として，最初の用量漸増及び拡大パートを実施した。用量漸増コホートではエンホルツマブ　ベドチン 0.5，0.75，1.0 及び 1.25 mg/kg が評価された。用量漸増コホートで MTD に到達しなかったため，1.25 mg/kg を RP2D に設定した。

- **パート B**：パート B は，以下の 3 種類の拡大コホートで構成された。
  - 転移性 NSCLC コホート
  - 転移性卵巣癌コホート
  - 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 コホート

転移性 NSCLC 及び転移性卵巣癌患者コホートに，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した。その後，腎機能障害を有する転移性 UC 患者を 0.75 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群に順番に組み入れた。

- **パート C**：パート C の CPI 既治療拡大コホートには，転移に対して PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する転移性 UC 患者 74 例を組み入れ，投与した。本コホートの全例にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与した。

いずれのパートでも，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　ベドチンを点滴静注した。

腫瘍縮小効果は，全ての患者について，治験担当医師が RECIST version 1.1 に従って判定し，パート C の CPI 既治療拡大コホートについては，BICR による判定も行った。有効性評価項目は，ORR，DOR，PFS，OS 等とした。

本章の概要は，EV-201 試験の被験者との類似性が最も高い患者である転移性 UC 患者で得られた有効性成績を要約する。これらの患者には，パート A 及び C の患者のうち，エンホルツマ

ブ　ベドチンの推奨臨床用量 1.25 mg/kg を投与された患者が含まれ，以下の解析対象集団により規定された。

- **パート C の CPI 既治療拡大コホート**：この集団には，パート C に組み入れられ，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された全ての転移性 UC 患者 74 例が含まれた。このコホートについては，BICR の判定による有効性の結果を報告する。
- **転移性 UC（mUC）1.25 mg/kg 解析対象集団**：この集団には，パート A 及びパート C でエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を投与された全ての転移性 UC 患者 112 例が含まれた。112 例の内訳は，パート C の 74 例全例及びパート A の 38 例であった。パート A の 38 例のうち，15 例は PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴があった。この集団については，治験担当医師の判定による有効性の結果を報告する。

#### 2.7.3.2.3.2.1　パート C 及び mUC 1.25 mg/kg 解析対象集団の結果

EV-101 試験で計画された主要解析は，2018 年 10 月 25 日をデータカットオフ日として行った。

被験者背景及びベースラインの疾患特性は転移性 UC 患者集団全体を代表するものであり，EV-201 試験コホート 1 及び EV-301 試験と同様であった。

パート C の CPI 既治療拡大コホートは，年齢の中央値が 65.5 歳（範囲：35～86）であった。多くの患者（68.9%）は ECOG PS が 1 であった（EV-101 試験　総括報告書，Table 9）。約 1/3 の患者（35.1%）が中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満）を有していた。腫瘍原発巣は 77.0%で膀胱であり，多くの患者は内臓転移があり（79.7%），患者の 39.2%に肝転移がみられた（EV-101 試験　総括報告書，Table 10）。Nectin-4 の H-score の中央値は 290.0（範囲：0～300）であった。

mUC 1.25 mg/kg 解析対象集団の被験者背景及びベースラインの疾患特性は，パート C の CPI 既治療拡大コホートと同様であった（EV-101 試験　総括報告書，Table 8～Table 10）。年齢の中央値は 67.0 歳（範囲：24～86 歳）であった。ECOG PS が 1 であった患者の割合は 67.9%で，中等度腎機能障害を有する患者の割合は 39.3%であった。

パート C の 71 例（95.9%）が白金製剤による治療歴を有しており，74 例全例が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有していた。多くの患者（71.6%）では，転移例に対する前治療数が 2 ライン以上であった（EV-101 試験　総括報告書，Table 12）。患者全体の 81.1%では，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療が奏効しなかった。この結果は，過去に報告されている PD-1/PD-L1 阻害薬による治療成績と一致するものであり，組み入れの際，PD-1/PD-L1 阻害薬による前治療の効果に基づくバイアスが生じなかったことを示している。

mUC 1.25 mg/kg 解析対象集団の 95.5%が白金製剤による治療歴を有しており，79.5%が PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有していた。35.5%の患者は転移例に対する前治療数が 2 ライン

であり，29.1%は転移例に対する前治療数が 3 ライン以上であった（EV-101 試験 総括報告書, Table 12）。

BOR を表 2.7.3- 13 に示す。パート C の CPI 既治療拡大コホートでは，BICR の判定による確定 ORR は 44.6%（74 例中 33 例）（95%信頼区間：33.02，56.61）であり，うち 8 例（10.8%）が CR と判定された。

mUC 1.25 mg/kg 解析対象集団 112 例の治験担当医師の判定による ORR は，パート C の CPI 既治療拡大コホートと同程度の 42.9%（112 例中 48 例）（95%信頼区間：33.55，52.55）であり，CR 率は 4.5%であった。

パート C の CPI による治療歴のない患者集団での治験担当医師の判定による確定 ORR は 43.5%（23 例中 10 例）（95%信頼区間：23.19，65.51）であり，CPI による治療歴のある患者集団の ORR（42.7%［89 例中 38 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 2.7.3- 13　　最良総合効果の要約：EV-101 試験パート C（FAS）

| | mUC 1.25 mg/kg Part C CPI-treated (BICR) (n = 74) | mUC 1.25 mg/kg (Investigator) (n = 112) |
|---|---|---|
| **Best Overall Response, Confirmed, n (%)** | | |
| CR | 8 (10.8) | 5 (4.5) |
| PR | 25 (33.8) | 43 (38.4) |
| SD | 27 (36.5) | 32 (28.6) |
| PD | 8 (10.8) | 20 (17.9) |
| NE† | 6 (8.1) | 12 (10.7) |
| **ORR, Confirmed, n (%)** | | |
| CR + PR | 33 (44.6) | 48 (42.9) |
| 95% CI‡ | (33.02, 56.61) | (33.55, 52.55) |

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

Data cutoff date 25 Oct 2018.

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; CR: complete response; FAS: full analysis set; mUC: metastatic urothelial cancer; NE: not evaluable; ORR: overall response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

† 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 SD.　Among the 6 additional subjects in the mUC 1.25 mg/kg population who were not evaluable, 4 subjects did not have a response assessment postbaseline, 1 subject had an uninterpretable postbaseline assessment and 1 subject 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 and Table 12.3.1.1.2

### 2.7.3.2.3.2.2　パート B 腎機能障害 UC コホートの結果

安全性及び忍容性の結果のベネフィット／リスク比に基づき，重度腎機能障害を有さない患者でのエンホルツマブ　ベドチンの RP2D を，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目の

1.25 mg/kg 投与と設定した。重度腎機能障害を有する 18 例を対象としたエンホルツマブ　ベドチンの評価（3 例に 0.75 mg/kg，15 例に 1.25 mg/kg 投与）は，本試験のパート B で実施した。パート B の詳細は総括報告書に示す（EV-101 試験　総括報告書，補遺）。

パート B の腎機能障害 UC コホートの患者の年齢の中央値は 76.5 歳（範囲：61～89 歳）であった。多くの患者（88.9%）はベースライン時の ECOG PS が 1 であった。中等度腎機能障害を有する患者が 2 例（11.1%），重度腎機能障害を有する患者が 15 例（83.3%）及び末期腎機能障害を有する患者が 1 例（5.6%）であった。腫瘍原発巣は，膀胱が 18 例中 12 例（66.7%）であった（EV-101 試験　総括報告書　補遺，Table 12.1.2.1.4.1）。ベースライン時に肝転移を有していた患者は，4 例（22.2%）であった（EV-101 試験　総括報告書　補遺，Table 12.1.2.1.3.1.1）。

組織検体を用いて評価した Nectin-4 の H-score の中央値は 300.0（H-score の範囲：200～300）であった（EV-101 試験　総括報告書　補遺，Table 12.1.2.1.2.1）。

多くの患者（57.1%）が転移例に対して，2 ラインの治療歴を有していた（EV-101 試験　総括報告書　補遺，Table 12.1.4.1）。

パート B の腎機能障害 UC コホート全体では，ORR は 44.4%（95%信頼区間：21.53，69.24）であった（表 2.7.3- 14）。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 全体の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 2.7.3- 14　　腫瘍縮小効果の評価結果の要約：EV-101 試験パート B 腎機能障害コホート（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 (%)†** | | | |
| CR | 0 | 0 | 0 |
| 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 17 Feb 2020.

ORR per investigator assessment for FAS.　Subjects without any postbaseline images were also included in nonevaluable.

CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CR: complete response; CSR: clinical study report; FAS: full analysis set; NE: not evaluable; ORR: overall 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

### 2.7.3.2.3.3　国内第 1 相試験［EV-102］

EV-102 試験は完了済みの第 1 相，非盲検，無作為化試験であり，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者を対象として，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した。PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を組み入れの条件としなかったが，シスプラチン投与が不適応の患者でない限り，化学療法による前治療歴を組み入れの条件とした。本試験の組み入れは終了しており，17 例にエンホルツマブ　ベドチンが投与された。

試験デザイン，組み入れ及び結果の詳細は総括報告書に示す（EV-102 試験　総括報告書）。簡潔に説明すると，本試験では，各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に 1.0 mg/kg を投与する群（A 群，9 例）又は 1.25 mg/kg を投与する群（B 群，8 例）に患者を無作為に割り付けた。1.0 mg/kg に割り付けられ，なおかつサイクル 1 の投与を全て受け，治験薬と関連のあるグレード 2 以上の有害事象が発現しなかった患者では，サイクル 1 の投与終了後，毒性により増量できない場合を除き，1.25 mg/kg に増量可とした。

主要評価項目は，有害事象，臨床検査値の変化等の安全性評価項目，エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態等であった。副次評価項目は，ORR 及び DCR（治験担当医師の判定による）により定義されるエンホルツマブ　ベドチンの抗腫瘍効果，ATA の発現により定義される免疫原性等であった。有効性の評価では，TTR，DOR，PFS 及び腫瘍縮小の解析も実施した。SAP に規定したように，両群の結果を併合した。

#### 2.7.3.2.3.3.1　国内第 1 相試験［EV-102］の結果

EV-102 試験で計画された主要解析は，データカットオフ日を 2019 年 2 月 25 日として完了した。

年齢の中央値は 67.0 歳であった（範囲：57～82 歳）（EV-102 試験　総括報告書，Table 16）。多くの患者（76.5%）はベースラインの ECOG PS が 0 であった（EV-102 試験　総括報告書，Table 17）。約半数の患者（47.1%）が中等度腎機能障害（推算糸球体濾過量 45 mL/min/1.73 $m^2$ 以上 60 mL/min/1.73 $m^2$ 未満）を有していた。

組み入れ例 17 例のうち，診断時に転移性 UC 及び局所進行性 UC であった患者はそれぞれ 15 例（88.2%）及び 2 例（11.8%）であった。腫瘍原発巣は多くの患者で膀胱（12 例［70.6%］）であった。8 例（47.1%）はベースライン時に内臓転移があり，肝転移が 2 例（11.8%）にみられた（EV-102 試験　総括報告書，Table 18）。Nectin-4 の H-score の中央値は 290.0（H-score の範囲：6～300）であった（EV-102 試験　総括報告書，Table 16）。

全例が白金製剤を含む化学療法歴を有しており，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する患者は 1 例（5.9%）であった（EV-102 試験　総括報告書，Table 19）。

確定 ORR は 35.3%（17 例中 6 例）であり，このうち 1 例が CR と判定された（EV-102 試験　総括報告書，Table 22）。全体として，奏効例の 50.0%（6 例中 3 例）では，初回治療効果判定の

時点までに奏効が認められた。その他の奏効例のうち，2 例（33.3%）では 2 回目の治療効果判定時点までに奏効が認められた（EV-102 試験 総括報告書，Appendix 13.2.6.6.1）。

以上のデータから，局所進行性又は転移性 UC の日本人患者でエンホルツマブ　ベドチンの投与により良好な有効性が認められた。

### 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

EV-301 試験のデータは，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疾患が進行又は再発した局所進行性又は転移性 UC の成人患者でのエンホルツマブ　ベドチンの有効性の主要な根拠となる。EV-301 試験は 2 群で構成され，エンホルツマブ　ベドチン群に無作為に割り付けた 301 例にはエンホルツマブ　ベドチン（1.25 mg/kg）を投与し，化学療法群に無作為に割り付けた 307 例にはドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine を投与した（化学療法群として併合）。

これらの投与群を，EV-201 試験のコホート 1 及び 2，並びに EV-101 試験パート C の患者群と比較検討した。EV-201 試験のコホート 1 は，PD-1/PD-L1 阻害薬及び白金製剤を含む化学療法による全身療法歴を有する 125 例で構成され，コホート 2 は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し，白金製剤による治療歴を有さず，組み入れ時にシスプラチン不適応であった患者 89 例で構成された。EV-101 試験パート C は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する 74 例で構成され，このうちほぼ全例が白金製剤を含む化学療法歴を有していた。

これらは同様の患者集団を代表しているとともに，同様の有効性評価項目を用いて，同様の方法で試験が実施されており，全試験をまとめて解析することには意味がある。

主な類似点を以下に示す。

- 被験者が，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 患者であったこと
- 患者に対し，推奨される臨床用法・用量（各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目に 1.25 mg/kg 投与）でエンホルツマブ　ベドチンが投与されたこと
- 奏効の確定が行われ，病勢進行，死亡又は試験中止まで患者が追跡調査されたこと
- 3 試験ともに，OS，ORR，PFS 及び DOR を評価項目としたこと

主な相違点を以下に示す。

前治療に関する要件

- EV-301 試験及び EV-201 試験コホート 1 の被験者は，局所進行性又は転移例に対する白金製剤を含む化学療法歴（シスプラチン又はカルボプラチン）を有していなければならない，又は術前又は術後補助療法としての白金製剤を含む化学療法終了後 12 カ月以内に疾患の進行又は再発が認められていなければならないとした。
- EV-201 試験コホート 2 の被験者は，組み入れ時にシスプラチン不適応であり，局所進行例又は転移例に対して白金製剤を含む化学療法歴を有していてはならなかった。

- EV-101 試験パート C の被験者は，シスプラチン不適応でない限り，化学療法歴を有していなければならなかった。化学療法が施行された状況は問わなかった（術前又は術後補助療法としての化学療法［再発又は進行が認められるまでの期間は問わない］，若しくは局所進行例又は転移例に対する化学療法）。

解析対象集団

- EV-301 試験では，OS 及び PFS の有効性解析は無作為に割り付けられた全ての患者を解析対象として実施し，ORR，DCR 及び DOR の解析は無作為に割り付けられた患者のうち，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）を有していた患者で実施した。
- EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の有効性解析は，1 回以上エンホルツマブ　ベドチンを投与された患者を対象とした。

効果判定

- EV-301 試験では，治験担当医師判定で抗腫瘍効果を判定した。
- EV-201 試験及び EV-101 試験パート C では，BICR 及び治験担当医師判定で抗腫瘍効果を判定した。

## 2.7.3.3.1　試験対象集団

### 2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

全試験でエンホルツマブ　ベドチンを投与された被験者の内訳を表 2.7.3- 15 に要約する。

各試験のデータカットオフ時点で，多くの患者が治験薬投与を中止していた。治験薬投与中止の理由のうち最も多かったのは，全試験ともに病勢進行であり，次いで多かったのは有害事象であった。試験中止の理由のうち最も多かったのは，全試験ともに死亡であった。

表 2.7.3- 15　　被験者の内訳の要約：全試験を通しての比較（FAS）

| Parameter, n (%) | 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) |
| **Number of subjects on treatment¶** | 56 (18.6) | 22 (7.2) | 4 (3.2) | 16 (18.0) | 10 (13.5) |
| **Number of subjects off treatment¶** | 245 (81.4) | 285 (92.8) | 121 (96.8) | 73 (82.0) | 64 (86.5) |
| **Reason for treatment discontinuation** | | | | | |
| Progressive disease | 177 (58.8) | 180 (58.6) | 77 (61.6) | 45 (50.6) | 48 (64.9) |
| Adverse event | 42 (14.0) | 46 (15.0) | 24 (19.2) | 21 (23.6) | 9 (12.2) |
| Physician decision | 7 (2.3) | 22 (7.2) | 6 (4.8) | 1 (1.1) | 1 (1.4) |
| Subject decision | 15 (5.0) | 27 (8.8) | 14 (11.2) | 6 (6.7) | 1 (1.4) |
| **Number of subjects on study††** | 134 (44.5) | 96 (31.3) | 23 (18.0) | 42 (46.2) | 29 (39.2) |
| **Number of subjects off study††** | 167 (55.5) | 211 (68.7) | 105 (82.0) | 49 (53.8) | 45 (60.8) |
| **Reason for study discontinuation††** | | | | | |
| Death | 100 (33.2) | 134 (43.6) | 94 (73.4) | 44 (48.4) | 43 (58.1) |
| Withdrawal by subject‡‡ | 20 (6.6) | 19 (6.2) | 8 (6.3) | 3 (3.3) | 2 (2.7) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Other§§ | 7 (2.3) | 13 (4.2) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 0 |

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).

FAS: full analysis set; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1.

† 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.

¶ At the time of the data cutoff date for each study.

†† EV-201 is based on n = 128 (Cohort 1) and n = 91 (Cohort 2) and includes subjects who were enrolled but not treated.

‡‡ Includes 1 subject in EV-201 Cohort 1 who was enrolled and never received study treatment.

§§ EV-201: Includes 4 subjects who were enrolled and never received study treatment due to clinical deterioration (Cohort 1), low hemoglobin (Cohort 1), admission to hospital for disease progression (Cohort 2) or pursuing hospice care (Cohort 2).

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.3 and Table 12.1.1.6; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.1.1.1; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.3.1 and Table 12.1.1.5.1

#### 2.7.3.3.1.2　被験者背景及びその他のベースライン

全試験での被験者背景及び主なその他のベースラインを，表 2.7.3- 16 に要約する。

人口統計学的特性及びその他のベースラインは，局所進行性又は転移性 UC 患者集団をおおむね代表していた。全体として，年齢，腫瘍原発巣，ECOG PS，腎機能障害等の特性は，EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1，EV-101 試験パート C の間で同様であった。EV-201 試験コホート 2 は概して比較的高齢であり，中等度腎機能障害を有する患者の割合が高く，多くの患者で化学療法歴がなかった。Nectin-4 の発現は全試験で高かった。

表 2.7.3- 16　　被験者背景及びその他のベースラインの要約：全試験を通しての比較（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) |
| **Age category (years), n (%)** | | | | | |
| < 65 | 108 (35.9) | 111 (36.2) | 45 (36.0) | 16 (18.0) | 35 (47.3) |
| 65 to < 75 | 141 (46.8) | 128 (41.7) | 46 (36.8) | 27 (30.3) | 26 (35.1) |
| ≥ 75 | 52 (17.3) | 68 (22.1) | 34 (27.2) | 46 (51.7) | 13 (17.6) |
| **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) |
| **Race, n (%)** | | | | | |
| Asian | 97 (32.2) | 103 (33.6) | 11 (8.8) | 20 (22.5) | 3 (4.1) |
| Black or African American | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 0 | 2 (2.7) |
| White | 159 (52.8) | 155 (50.5) | 106 (84.8) | 62 (69.7) | 68 (93.2) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Not reported | 43 (14.3) | 46 (15.0) | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 1 (1.4) |
| **Region, n (%)** | | | | | |
| North America¶ | 43 (14.3) | 44 (14.3) | 117 (93.6) | 57 (64.0) | 74 (100.0) |
| European Union | 126 (41.9) | 129 (42.0) | 0 | 14 (15.7) | - |
| Rest of world†† | 132 (43.9) | 134 (43.6) | 8 (6.4) | 18 (20.2) | - |
| **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) | - |

*Table continued on next page*

| 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) |
| **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; H-score: histoscore; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; UC: urothelial cancer.

† 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 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.

¶ Includes the United States and Canada (EV-101 only).

†† Includes Canada (EV-301).

§§ 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（5.3.3.2-3）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

### 2.7.3.3.1.3　治験薬の曝露状況

全試験のエンホルツマブ　ベドチンの曝露状況及び EV-301 試験の化学療法の曝露状況を表 2.7.3- 17 に要約する。EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C のエンホルツマブ　ベドチン投与例の投与期間の中央値は約 5 カ月であり，最長投与期間は EV-201 試験コホート 1 で 29.4 カ月であった。EV-301 試験では，化学療法群の曝露期間がエンホルツマブ　ベドチン群と比較して僅かに短かった。

EV-201 試験コホート 2 のエンホルツマブ　ベドチンの投与期間の中央値は約 6 カ月であり，最長で 24 カ月超であった。

3 試験を通して，エンホルツマブ　ベドチンを投与された患者の多くで 4 サイクル以上の投与を受けており，曝露状況は同様だった。全体として，エンホルツマブ　ベドチンを投与された患者の方が EV-301 試験の化学療法群と比較して，治療期間が長かった。

個々の化学療法薬への曝露状況の詳細な要約を，（EV-301 試験　総括報告書，7 項）に示す。

表 2.7.3- 17　　治験薬の曝露状況：全試験を通しての比較（SAF）

| Parameter Statistics/Criteria | EV-301† | | EV-201‡ | | EV-101 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 296) | Chemotherapy (n = 291) | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74) |
| **Duration of exposure¶（months）** | | | | | |
| Mean (SD) | 5.36 (3.72) | 3.96 (2.95) | 5.98 (5.73) | 6.36 (4.63) | 6.2 (4.66) |
| Median (range) | 4.99 (0.5, 19.4) | 3.45 (0.2, 15.0) | 4.60 (0.5, 29.4) | 5.98 (0.3, 24.6) | 5.58 (0.7, 18.7) |
| **Number of cycles (%)††** | | | | | |
| ≤ 1 | 43 (14.5) | 37 (12.7) | 14 (11.2) | 13 (14.6) | 9 (12.1) |
| ≥ 2 to < 4 | 59 (19.9) | 88 (30.2) | 32 (25.6) | 14 (15.7) | 16 (21.6) |
| ≥ 4 to < 6 | 56 (18.9) | 41 (14.1) | 34 (27.2) | 14 (15.7) | 11 (14.9) |
| ≥ 6 | 138 (46.6) | 125 (43.0) | 45 (36.0) | 48 (53.9) | 38 (51.4) |

In EV-301, SAF was defined as all subjects who received any amount of study drug; in EV-201 and EV-101, SAF 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).

PD-1: programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1; SAF: safety analysis 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.

¶ Duration of exposure was the time from the first dose of study drug to the earliest of the following: day 21 (EV-301 chemotherapy arm) or day 28 (EV-301 enfortumab vedotin arm, EV-201, EV-101) of the last treatment cycle, date of death, or analysis data cutoff date if the subject was still on treatment at the time of the analysis.

†† Cycles with any amount (> 0) of study drug received.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.2.1; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.2.1.2; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.2.1.1.1 and Appendix 13.2.5.1.2

## 2.7.3.3.2　全試験の有効性の結果の比較検討

### 2.7.3.3.2.1　有効性の概要

EV-301 試験，EV-201 試験及び EV-101 試験パート C の間での有効性の比較解析の概要を表 2.7.3- 18 に示す。

治療歴に関わらず，有効性の成績は 3 試験間でおおむね同様であった。これらのデータは，エンホルツマブ　ベドチンが転移性 UC で有効であり，複数の独立した臨床試験で再現性が認められたことを示している。

表 2.7.3- 18　　試験間での有効性の比較解析の要約

| 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) |
| **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 cutoffs: 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: overall 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（5.3.3.2-3）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

#### 2.7.3.3.2.2　OS

データカットオフ時点での OS の追跡調査期間の長さには，試験間で差異があった（表 2.7.3-19）。EV-301 試験では，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 の中央値は化学療法群と比較して有意に延長した（HR = 0.702，95%信頼区間：0.556，0.886；片側検定で P = 0.00142）。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。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 試験のコホート 2 では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一貫していた。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，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 2.7.3- 19　　全試験の OS（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) |
| **Number of subjects who died, n (%)** | 134 (44.5) | 167 (54.4) | 94 (75.2) | 44 (49.4) | 43 (58.1) |
| **OS¶ (months)** | | | | | |
| Median (95% CI)†† | 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) |
| 25th percentile | 7.00 | 4.96 | 7.1 | 7.5 | 6.1 |
| 75th percentile | 20.27 | 17.61 | 23.0 | 25.5 | NE |
| Observed min, max | 0.30, 23.39+ | 0.03, 22.87+ | 0.49, 32.62+ | 0.33, 29.27 | 0.69, 19.91+ |
| **Median follow-up‡‡ (months)** | 11.10 | 11.07 | 28.4 | 13.4 | 15.3 |

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 Cohort 1 and Cohort 2); 25 Oct 2018 (EV-101).

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NE: not estimable; OS: overall survival; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1.

† 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 the primary endpoint in EV-301 and a secondary efficacy endpoint in EV-201 and EV-101.　OS was estimated using Kaplan-Meier method.

†† Calculated using the complementary log-log transformation method [Collett, 1994] for EV-201 and the Greenwood formula for EV-301 and EV-101.

‡‡ Calculated based on the reverse Kaplan-Meier method for all studies.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.3.9.a and Table 12.3.9.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.4.1.1

### 2.7.3.3.2.3　PFS

EV-301 試験では，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；P < 0.00001）。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（表 2.7.3- 20）。

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の PFS の中央値は，EV-201 試験コホート 1 及び 2，並びに EV-101 試験パート C の PFS の中央値と同程度であった。

表 2.7.3- 20　　全試験の PFS（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) |
| **Number of subjects who progressed or died, n (%)** | 201 (66.8) | 231 (75.2) | 81 (65) | 56 (62.9) | 52 (70.3) |
| **PFS¶ (months)** | | | | | |
| Median (95% CI)†† | 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) |
| 25th percentile | 3.45 | 1.97 | 2.7 | 3.6 | 3.7 |
| 75th percentile | 9.82 | 7.36 | 9.4 | 16.1 | 10.3 |
| Observed min, max | 0.03+, 20.27+ | 0.03+, 18.69+ | 0.03, 13.57+ | 0.33, 22.64+ | 0.10, 18.07+ |

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.　EV-301 PFS was assessed per investigator.　EV-201 and EV-101 Part C PFS was assessed per BICR.

Data cutoffs: 15 Jul 2020 (EV-301); 01 Mar 2019 (EV-201 Cohort 1); 08 Sep 2020 (EV-201 Cohort 2); 25 Oct 2018 (EV-101).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; FAS: full analysis set; PFS: progression-free survival; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1.

† 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.

¶ PFS was estimated using the Kaplan-Meier method for all studies.

†† Calculated using the complementary log-log transformation method for EV-201 [Collett, 1994] and the Greenwood formula for EV-301 and EV-101.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Tables 12.3.4.1 and Table 12.3.4.1.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.2.2

### 2.7.3.3.2.4　ORR

EV-301 試験の治験担当医師の判定による 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。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 と同程度であった（それぞれ 44%及び 44.6%）（表 2.7.3- 21）。EV-201 試験コホート 2 の ORR は 51.7%であった。

CR 率は，EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C でそれぞれ 4.9%，12%及び 10.8%であった。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。

以上の結果から，複数の独立した臨床試験でエンホルツマブ　ベドチンの一貫した有効性が認められた。EV-301 試験の ORR 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高かった（片側 P < 0.001）。EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の ORR は EV-301 試験の化学療法群の ORR よりも高かった。

EV-201 試験コホート 2 の ORR は 1 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。

表 2.7.3- 21　　全試験の ORR

| Parameter Statistics/Criteria | EV-301† | | EV-201‡ | | EV-101 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 288) | Chemotherapy (n = 296) | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74) |
| **Best overall response¶, n (%)** | | | | | |
| CR | 14 (4.9) | 8 (2.7) | 15 (12) | 18 (20.2) | 8 (10.8) |
| PR | 103 (35.8) | 45 (15.2) | 40 (32) | 28 (31.5) | 25 (33.8) |
| SD | 90 (31.3) | 105 (35.5) | 35 (28) | 27 (30.3) | 27 (36.5) |
| PD | 44 (15.3) | 83 (28.0) | 23 (18) | 8 (9.0) | 8 (10.8) |
| NE | 37 (12.8) | 55 (18.6) | 12 (10) | 8 (9.0) | 6 (8.1) |
| **Confirmed ORR (CR or PR)††, (%)** | 117 (40.6) | 53 (17.9) | 55 (44) | 46 (51.7) | 33 (44.6) |
| 95% CI‡‡ | 34.90, 46.54 | 13.71, 22.76 | 35.1, 53.2 | 40.8, 62.4 | 33.02, 56.61 |

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 cutoffs: 15 Jul 2020 (EV-301); 01 Mar 2019 (EV-201 Cohort 1); 08 Sep 2020 (EV-201 Cohort 2); 25 Oct 2018 (EV-101).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CR: complete response; FAS: full analysis set; NE: not evaluable; ORR: overall response rate; PD: progressive disease; PD-1: programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1; PR: partial response; SD: stable disease; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; 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.

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

†† ORR was based on investigator assessment in EV-301 and BICR assessment in EV-201 and EV-101.　ORR analysis was conducted on the RES in EV-301 and on the FAS in EV-201 and EV-101.

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

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.1; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.3.1.1 and Table 12.3.1.1.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.1.2

### 2.7.3.3.2.5　DOR

全試験を通して，エンホルツマブ　ベドチンの持続的な効果が認められた（表 2.7.3- 22）。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群 DOR と，EV-201 試験及び EV-101 試験の DOR は同程度であった。EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C では，DOR の中央値は約 7.5 カ月であった。

EV-201 試験コホート 2 では，DOR の中央値は 10.9 カ月であり，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 1 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。

表 2.7.3- 22　　全試験の DOR

| Parameter Statistics/Criteria | EV-301† | | EV-201‡ | | EV-101 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 288) | Chemotherapy (n = 296) | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74) |
| **Number of responders (CR or PR), n (%)** | 117 (40.6) | 53 (17.9) | 55 (44) | 46 (51.6) | 33 (44.6) |
| **Number of responders who progressed or died, n/N (%)** | 63/117 (53.8) | 29/53 (54.7) | 23/55 (42) | 20/46 (43.5) | 19/33 (57.6) |
| **DOR¶ (months)** | | | | | |
| Median (95% CI)†† | 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) |
| 25th percentile | 4.07 | 4.76 | 5.6 | 4.2 | 5.7 |
| 75th percentile | NE | 10.09 | NE | NE | NE |
| Observed min, max‡‡ | 1.84+, 18.23+ | 3.48, 16.89+ | 0.95, 11.30+ | 0.99+, 20.80+ | 2.96, 14.78+ |

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 cutoffs: 15 Jul 2020 (EV-301); 01 Mar 2019 (EV-201 Cohort 1); 08 Sep 2020 (EV-201 Cohort 2); 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; PD-1: programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1; 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.

¶ DOR in EV-301 was based on the investigator's assessment and conducted on the RES.　DOR was based on BICR in studies EV-201 and EV-101 and the analysis was conducted on the FAS.　DOR was estimated using Kaplan-Meier method.

†† Calculated using the complementary log-log transformation method for EV-201 [Collett, 1994] and the Greenwood formula for EV-301 and EV-101.

‡‡ + indicates censoring.

Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.1 and Table 12.3.4; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Table 12.3.2.1 and Table 12.3.2.1.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.3.2

### 2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

#### 2.7.3.3.3.1　全試験を通しての ORR のサブグループ解析

EV-301 試験の治験担当医師の判定による ORR，並びに EV-201 試験及び EV-101 試験の BICR の判定による ORR について，被験者背景及びベースラインの疾患特性に基づく事前に規定したサブグループ解析を実施した（表 2.7.3- 23）。サブグループ解析の結果では，試験間で一貫性がみられ，95%信頼区間が全試験間で重なっていたことが示すように，評価したいずれのサブグループでも ORR の意味のある差は認められなかった。いずれの試験でも，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でも奏効が認められた。

表 2.7.3- 23　　ORR のサブグループ解析：全試験を通しての比較

| Parameter<br>Statistics/Criteria | EV-301† | | EV-201‡ | | EV-101 |
|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 288) | Chemotherapy (n = 296) | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Part C§ Enfortumab Vedotin (n = 74) |
| | ORR (%)¶ (95% CI) | ORR (%)¶ (95% CI) | ORR (%)†† (95% CI) | ORR (%)†† (95% CI) | ORR (%)†† (95% CI) |
| **Age category (years)** | | | | | |
| < 65 | 40.4 (30.87, 50.46) | 14.3 (8.22, 22.47) | 51 (35.8, 66.3) | 69 (41.3, 89) | 37.1 (21.47, 55.08) |
| ≥ 65 | 40.8 (33.59, 48.23) | 19.9 (14.48, 26.27) | 40 (29.2, 51.6) | 48 (36.1, 60) | 51.3 (34.78, 67.58) |
| < 75 | 43.0 (36.65, 49.61) | 16.5 (11.96, 21.96) | 47 (36.7, 58) | 58 (42.1, 73) | 44.3 (31.55, 57.55) |
| ≥ 75 | 29.4 (17.49, 43.83) | 22.7 (13.31, 34.70) | 35 (19.7, 53.5) | 46 (30.9, 61) | 46.2 (19.22, 74.87) |
| **Sex** | | | | | |
| Male | 39.5 (33.08, 46.14) | 16.5 (11.90, 22.04) | 45 (34.8, 56.4) | 48 (36, 61.1) | 46.3 (32.62, 60.39) |
| Female | 45.0 (32.12, 58.39) | 22.2 (13.27, 33.56) | 41 (24.8, 57.9) | 61 (38.5, 80.3) | 40.0 (19.12, 63.95) |
| **ECOG performance status‡‡** | | | | | |
| 0 | 42.6 (33.44, 52.17) | 24.8 (17.40, 33.46) | 60 (43.3, 75.1) | 65 (47.5, 79.8) | 60.9 (38.54, 80.29) |
| 1-2 | 39.3 (31.98, 47.01) | 13.1 (8.52, 19.07) | 36 (26.3, 47.6) | 42 (28.7, 56.8) | 37.3 (24.13, 51.92) |
| **Best response to prior CPI** | | | | | |
| Responder | 50.0 (36.34, 63.66) | 24.5 (13.34, 38.87) | 56 (34.9, 75.6) | 64 (40.7, 82.8) | 50.0 (21.09, 78.91) |
| Nonresponder | 39.7 (32.85, 46.86) | 17.4 (12.49, 23.25) | 41 (31.3, 51.3) | 48 (35.4, 60.3) | 45.0 (32.12, 58.39) |
| **Primary tumor site** | | | | | |
| Upper tract | 43.9 (33.87, 54.27) | 19.0 (12.04, 27.87) | 39 (24.4, 54.5) | 61 (43.4, 76.0) | 46.2 (19.22, 74.87) |
| Bladder/other | 38.9 (31.97, 46.27) | 17.3 (12.20, 23.40) | 47 (35.7, 58.3) | 45 (31.1, 59.7) | 44.3 (31.55, 57.55) |
| **Liver metastasis** | | | | | |
| Yes | 35.5 (25.83, 46.09) | 10.8 (5.28, 18.89) | 38 (24.7, 52.8) | 48 (25.7, 70.2) | 41.4 (23.52, 61.06) |
| No | 43.1 (36.02, 50.34) | 21.2 (15.77, 27.45) | 48 (36.3, 59.8) | 53 (40.4, 65.2) | 46.7 (31.66, 62.13) |

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 cutoffs: 15 Jul 2020 (EV-301); 01 Mar 2019 (EV-201 Cohort 1); 08 Sep 2020 (EV-201 Cohort 2); 25 Oct 2018 (EV-101).

BICR: blinded independent central review; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; ORR: overall response rate; PD-1 programmed death receptor-1; PD-L1: programmed death ligand 1; 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.

¶ The ORR in EV-301 was based on the investigator's assessment and was conducted on the RES.

†† ORR was based on BICR in studies EV-201 and EV-101 and the analysis was conducted on the FAS.

‡‡ EV-301, EV-201 Cohort 1, and EV-101 Part C included subjects with ECOG performance status of 0 or 1.　EV-201 Cohort 2 included subjects with ECOG performance status of 0 or 1 to 2.

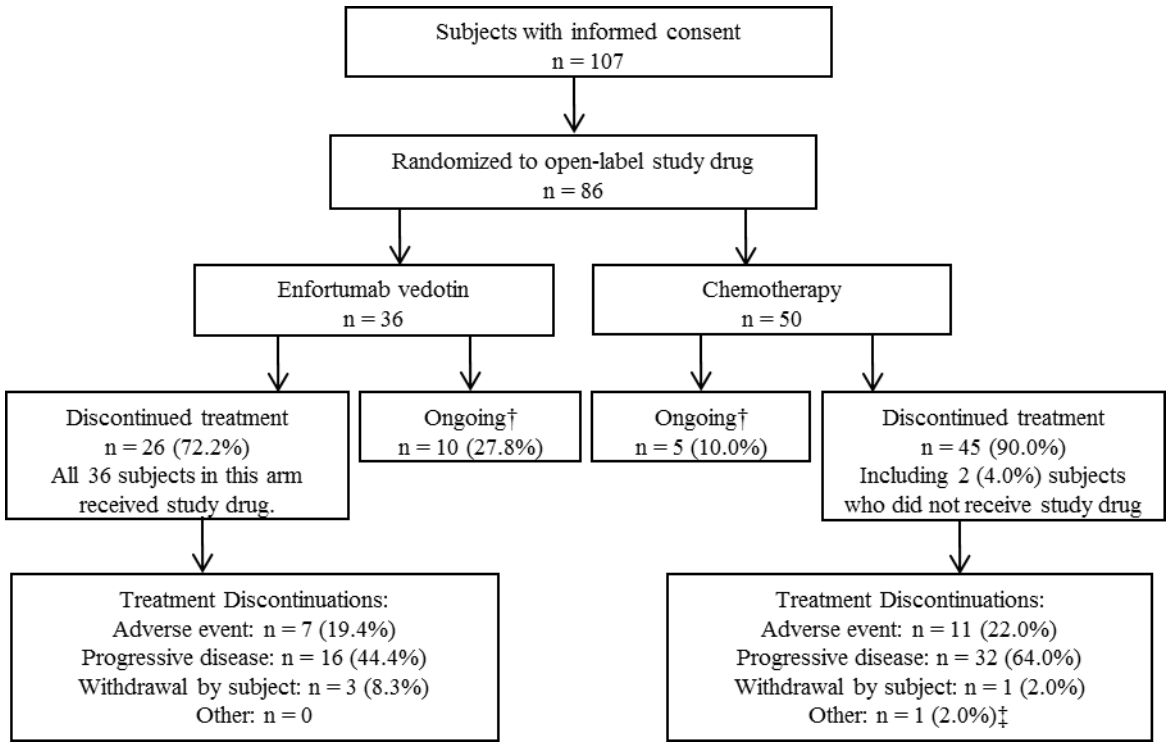
Sources: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.3; EV-201 総括報告書（5.3.3.2-3）Figure 12.3.2 and Figure 12.3.2.b; EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.6.1.3

### 2.7.3.3.3.2　国際共同第 3 相試験［EV-301］の日本人集団の有効性

#### 2.7.3.3.3.2.1　被験者の内訳

日本人サブグループは無作為化された 86 例の患者からなり，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（図 2.7.3- 15）。化学療法群の 2 例は治験薬が投与されなかった。データカットオフ時点で，エンホルツマブ　ベドチン群の 10 例（27.8%）及び化学療法群の 5 例（10.0%）が治験薬を継続中であった。両投与群とも，投与中止理由として最も多かったのは病勢進行（エンホルツマブ　ベドチン群 16 例［44.4%］，化学療法群 32 例［64.0%］）及び有害事象（エンホルツマブ　ベドチン群 7 例［19.4%］，化学療法群 11 例［22.0%］）であった。治験薬投与中止の主な理由は，EV-301 試験の日本人サブグループと全体集団とで同様であった（2.7.3.2.1.1.1 及び EV-301 試験　総括報告書，6.1 項）。

図 2.7.3- 15　　被験者の内訳：EV-301 試験の日本人集団




Percentages are based on all subjects who were randomized (full analysis set).
Data cutoff date: 15 Jul 2020.
† Subjects were still on-treatment by the data cutoff date (or no documentation of treatment discontinuation was received).
‡ Reasons for “Other”: subject had known sensitivity to alcohol confirmed after randomization.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2 and Table 12.1.1.3; Appendix 13.2.1.2

### 2.7.3.3.3.2.2　被験者背景及びその他のベースライン

全体として，日本人サブグループの多くは男性であった（64 例［74.4%］）（表 2.7.3- 24）。年齢の中央値は 68.5 歳であった（範囲：44～87 歳，患者の約 66%が 65 歳以上）。Body mass index（BMI）の中央値は約 23 kg/m$^2$ で，BMI が 30 kg/m$^2$ 以上であったのは 2 例（2.3%）のみであった。全体として，ベースライン時点の腎機能は 5 例（5.8%）が正常であり，23 例（26.7%）がベースライン時点で軽度の腎機能障害を有し，56 例（65.1%）が中等度の腎機能障害を有していた。

日本人患者の被験者背景及びその他のベースラインは投与群間で類似していた（表 2.7.3- 24）。年齢のみ差が認められ，エンホルツマブ　ベドチン群の患者は化学療法群の患者と比べて全般に高齢であった。年齢の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群が 70.0 歳，化学療法群が 66.5 歳で，65 歳未満の患者の割合はエンホルツマブ　ベドチン群が 19.4%，化学療法群では 44.0%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，日本人患者は 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- 16 及び EV-301 試験　総括報告書，6.3 項）。

表 2.7.3- 24　　日本人集団の被験者背景及びその他のベースライン：EV-301 試験（FAS）

| **Parameter**<br>Statistics/Criteria | **EV-301 Japanese Population** | | |
|---|---|---|---|
| | **Enfortumab Vedotin (n = 36)** | **Chemotherapy (n = 50)** | **Total (n = 86)** |
| **Age, years** | | | |
| Mean (SD) | 69.86 (5.93) | 67.06 (9.07) | 68.23 (7.99) |
| Median (range) | 70.00 (58.0, 81.0) | 66.50 (44.0, 87.0) | 68.50 (44.0, 87.0) |
| **Age category (years), n (%)** | | | |
| < 65 | 7 (19.4) | 22 (44.0) | 29 (33.7) |
| 65 to < 75 | 22 (61.1) | 17 (34.0) | 39 (45.3) |
| ≥ 75 | 7 (19.4) | 11 (22.0) | 18 (20.9) |
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 28 (77.8) | 36 (72.0) | 64 (74.4) |
| Female | 8 (22.2) | 14 (28.0) | 22 (25.6) |
| **Body mass index, (kg/m$^2$),** | | | |
| Mean (SD) | 23.13 (3.70) | 22.52 (2.92) | 22.78 (3.26) |
| Median (range) | 22.80 (15.9, 34.2) | 22.68 (14.5, 29.9) | 22.74 (14.5, 34.2) |
| **Body mass index category, n (%)** | | | |
| < 18.5 kg/m$^2$ | 3 (8.3) | 6 (12.0) | 9 (10.5) |
| ≥ 18.5 to < 25 kg/m$^2$ | 24 (66.7) | 33 (66.0) | 57 (66.3) |
| ≥ 25 to < 30 kg/m$^2$ | 7 (19.4) | 11 (22.0) | 18 (20.9) |
| ≥ 30 kg/m$^2$ | 2 (5.6) | 0 | 2 (2.3) |

| Parameter<br>Statistics/Criteria | EV-301 Japanese Population | | |
|---|---|---|---|
| | **Enfortumab Vedotin (n = 36)** | **Chemotherapy (n = 50)** | **Total (n = 86)** |
| **Renal function†, n (%)** | | | |
| Normal | 1 (2.8) | 4 (8.0) | 5 (5.8) |
| Mild | 7 (19.4) | 16 (32.0) | 23 (26.7) |
| Moderate | 28 (77.8) | 28 (56.0) | 56 (65.1) |
| Severe | 0 | 2 (4.0) | 2 (2.3) |
| **ECOG performance status at study entry, n (%)** | | | |
| 0 | 30 (83.3) | 31 (62.0) | 61 (70.9) |
| 1 | 6 (16.7) | 19 (38.0) | 25 (29.1) |
| **Primary tumor site, n (%)** | | | |
| Upper tract (renal pelvis, ureter) | 22 (61.1) | 25 (50.0) | 47 (54.7) |
| Bladder/other | 14 (38.9) | 25 (50.0) | 39 (45.3) |
| **Liver metastasis, n (%)** | **5 (13.9)** | **11 (22.0)** | **16 (18.6)** |
| **Histology type at diagnosis, n (%)** | | | |
| UC/transitional cell | 36 (100.0) | 44 (88.0) | 80 (93.0) |
| UC mixed | 0 | 5 (10.0) | 5 (5.8) |
| Other | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.2) |
| **Nectin-4 IHC H-score** | | | |
| Median (range) | 270.0 (15, 300) | 278.0 (0, 300) | 273.0 (0, 300) |
| **Type of prior platinum-based treatment received, n (%)** | | | |
| Cisplatin-based only | 22 (61.1) | 32 (64.0) | 54 (62.8) |
| Carboplatin-based only | 7 (19.4) | 10 (20.0) | 17 (19.8) |
| Both cisplatin-based and carboplatin-based | 7 (19.4) | 7 (14.0) | 14 (16.3) |

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date: 15 Jul 2020.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; H-score: histoscore; IHC: immunohistochemistry; UC: urothelial cancer.

† The Cockcroft-Gault formula was used to estimate creatinine clearance.　Normal: ≥ 90 mL/min; Mild: ≥ 60 and < 90 mL/min; Moderate: ≥ 30 and < 60 mL/min; Severe: ≥ 15 and < 30 mL/min.

Sources: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）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

### 2.7.3.3.3.2.3　治験薬への曝露

2020 年 7 月 15 日のデータカットオフ時点で，日本人サブグループの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），化学療法群が 4.01 カ月（範囲：0.7～11.7）であった（表 2.7.3- 25）。化学療法群では 48 例中 36 例にドセタキセルが投与され，48 例中 12 例にパクリタキセルが投与された（Japan-specific Analysis for Study EV-301，Table 12.2.1）。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。EV-301 試験の日本人サブグループと全体集団とで治験薬への曝露状況は類似していた（EV-301 試験　総括報告書，7 項）。

表 2.7.3- 25　　日本人集団の治験薬への曝露：EV-301 試験（SAF）

| | EV-301 Japanese Population | |
|---|---|---|
| **Parameter**<br>Statistics/Criteria | **Enfortumab Vedotin (n = 36)** | **Chemotherapy (n = 48)** |
| **Duration of exposure†, months** | | |
| Mean (SD) | 5.78 (4.11) | 4.15 (2.86) |
| Median (range) | 5.59 (0.9, 19.4) | 4.01 (0.7, 11.7) |
| **Number of nonzero dosing cycles** | | |
| Mean (SD) | 5.9 (4.0) | 5.8 (4.0) |
| Median (range) | 6.0 (1, 18) | 5.0 (1, 17) |
| **Number of nonzero dosing cycles (category), n (%)** | | |
| ≤ 1 | 6 (16.7) | 9 (18.8) |
| ≥ 2 to < 4 | 5 (13.9) | 9 (18.8) |
| ≥ 4 to < 6 | 5 (13.9) | 6 (12.5) |
| ≥ 6 | 20 (55.6) | 24 (50.0) |
| **Cumulative actual dose‡, mg** | | |
| Mean (SD) | 1041.62 (713.05) | 898.13 (797.63) |
| Median (range) | 962.92 (74.2, 3040.0) | 655.16 (41.5, 3622.5) |
| **Relative dose intensity§ (%)** | | |
| Mean (SD) | 75.65 (17.19) | 87.72 (14.69) |
| Median (range) | 77.80 (32.9, 101.9) | 91.43 (32.5, 105.0) |
| **Relative dose intensity (category), n (%)** | | |
| < 50% | 4 (11.1) | 1 (2.1) |
| ≥ 50% to ≤ 80% | 15 (41.7) | 11 (22.9) |
| > 80% | 17 (47.2) | 36 (75.0) |
| **Number of dose adjustments** | | |
| Mean (SD) | 0.4 (0.6) | 0.6 (0.9) |
| Median (range) | 0.0 (0, 2) | 0.0 (0, 4) |
| **Reason for dose adjustments, n (%)** | | |
| Adverse event | 15 (41.7) | 16 (33.3) |
| Other | 0 | 2 (4.2) |

All subjects who received any amount of study drug (SAF).

Data cutoff date: 15 Jul 2020.

SAF: safety analysis set.

† Last date of exposure – first dose date + 1.　Enfortumab vedotin cycle length is 28 days, chemotherapy cycle length is 21 days.

‡ Sum of (total dose administered) across all days.

§ (dose intensity/planned dose intensity)*100.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.2.1

### 2.7.3.3.3.2.4　有効性の結果

#### 日本人集団の OS

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 Kaplan-Meier プロットでは，エンホルツマブ　ベドチン群の OS が化学療法群の OS 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 2.7.3- 16）。

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（EV-301 試験 総括報告書，8.1.1.2 項）。両投与群とも，OS の中央値が全体集団で報告された値よりも若干高かったものの，投与群間差は日本人サブグループ（4.63 カ月）と EV-301 試験の全体集団（3.91 カ月）とで同程度であった。

表 2.7.3- 26　　日本人集団の OS：EV-301 試験（FAS）

| | EV-301 Japanese Population | |
|---|---|---|
| **Category**<br>Parameter/Statistic | **Enfortumab Vedotin (n = 36)** | **Chemotherapy (n = 50)** |
| **OS** | | |
| Deaths, n (%) | 10 (27.8) | 25 (50.0) |
| **Duration of OS (months) †** | | |
| Median (95% CI) | 15.18 (11.56, NE) | 10.55 (7.82, 11.83) |
| Range ‡ | 0.95, 19.35+ | 0.03+, 21.62+ |
| **Unstratified Analysis** | | |
| 1-sided P value § | 0.012 | |
| Hazard ratio (95% CI) ¶ | 0.437 (0.209, 0.914) | |
| **OS Rate, % (95% CI) ††** | | |
| At 6 months | 94.4 (79.57, 98.58) | 81.3 (67.12, 89.79) |
| At 12 months | 67.4 (43.63, 82.85) | 30.9 (14.99, 48.25) |

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NE: not estimable; OS: overall survival.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ "+" indicates censoring.

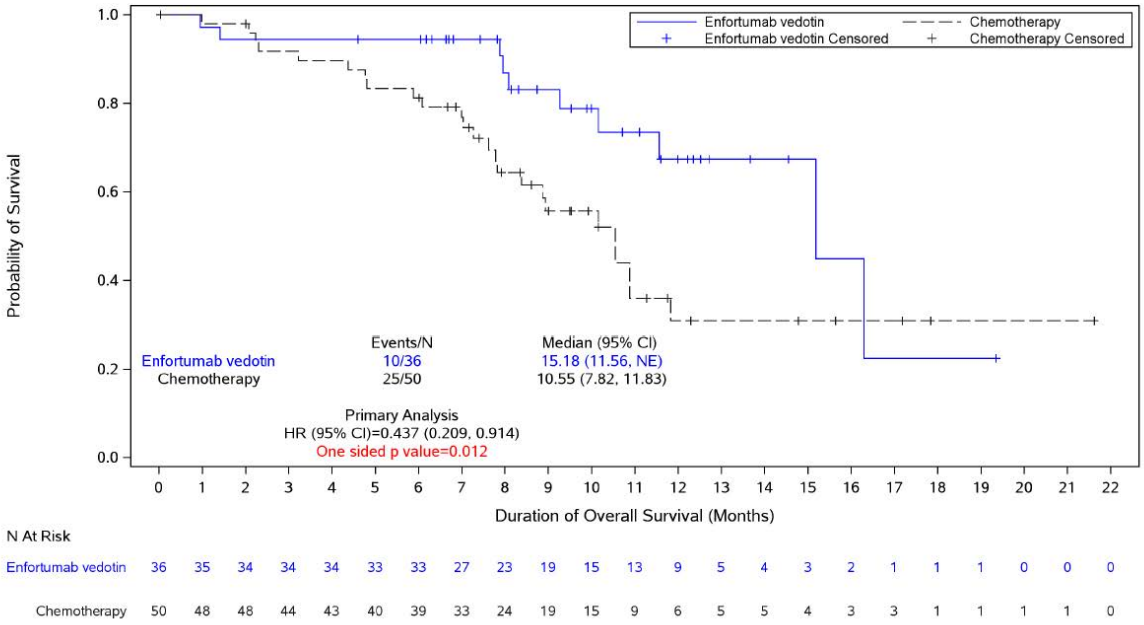
§ Based on log-rank test.

¶ Based on Cox proportional hazards model with treatment as the explanatory variable.　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: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.3.1.1

図 2.7.3- 16　　日本人集団の OS の Kaplan-Meier 曲線：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; NE: not estimable; OS: overall survival.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Figure 12.3.1

### 日本人集団の PFS

データカットオフ（2020 年 7 月 15 日）の時点で，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人患者 19 例（52.8%）及び化学療法群の日本人患者 35 例（70.0%）が病勢進行又は死亡に至っていた（表 2.7.3- 27）。エンホルツマブ　ベドチン群では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）。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。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 53.8%及び 30.9%であり，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 Kaplan-Meier プロットでは，エンホルツマブ　ベドチン群の PFS が化学療法群の PFS 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 2.7.3- 17）。

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（EV-301 試験 総括報告書，8.1.2.1 項）。

表 2.7.3- 27　　日本人集団の PFS，治験担当医師の判定：EV-301 試験（FAS）

| **Category**<br>Parameter/Statistic | **Enfortumab Vedotin (n = 36)** | **Chemotherapy (n = 50)** |
|---|---|---|
| **PFS events, n (%)** | 19 (52.8) | 35 (70.0) |
| Radiographical progression | 18 (50.0) | 31 (62.0) |
| Death without documented progression | 1 (2.8) | 4 (8.0) |
| **Censored, n (%)** | 17 (47.2) | 15 (30.0) |
| No PFS event | 16 (44.4) | 13 (26.0) |
| PFS event after new anticancer therapy | 1 (2.8) | 2 (4.0) |
| **Duration of PFS, months** | | |
| Median (95% CI)†, months | 6.47 (5.39, 12.94) | 5.39 (3.52, 5.75) |
| Range ‡ | 0.23, 18.63+ | 0.03+, 11.04+ |
| **Unstratified Analysis** | | |
| 1-sided P value § | 0.005 | |
| Hazard ratio (95% CI) ¶ | 0.464 (0.258, 0.835) | |
| **PFS Rate, % (95% CI)** †† | | |
| At 6 months | 53.8 (34.35, 69.79) | 30.9 (17.27, 45.59) |
| At 12 months | 31.9 (13.17, 52.45) | NE |

All subjects who were randomized (FAS).

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

PFS was defined as the time from randomization until death from any cause or radiographic disease progression assessed according to RECIST 1.1, whichever occurred first.　For a subject with none of these events, PFS was censored based on rules defined in the EV-301 statistical analysis plan.

CI: confidence interval; FAS: full analysis set; NE: not evaluable; PFS: progression-free survival.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ "+" indicates censoring.

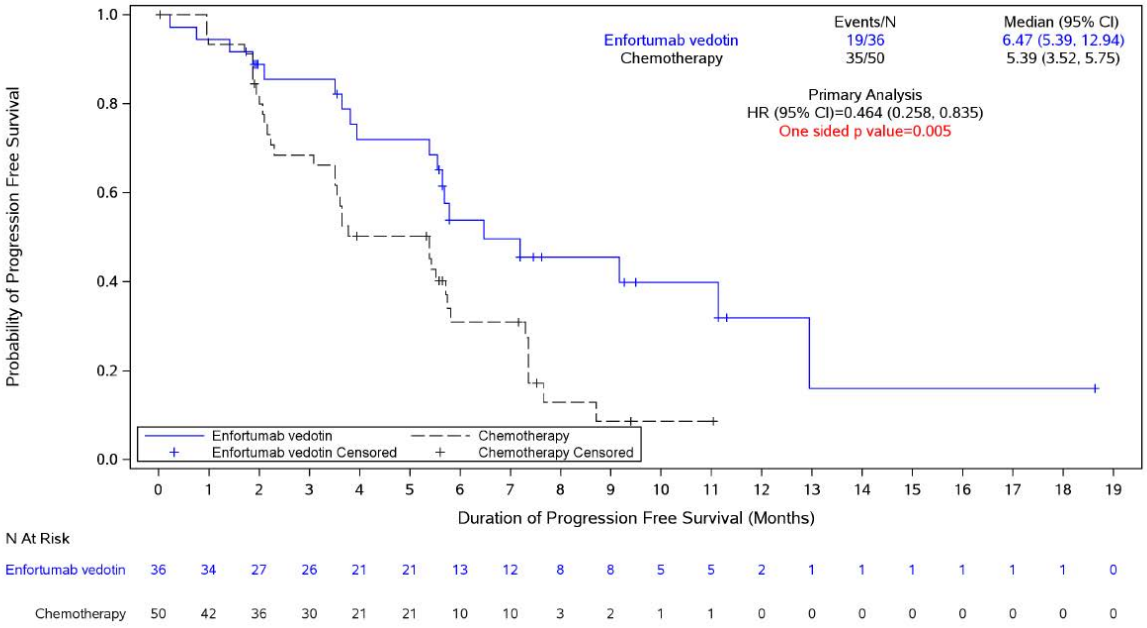
§ Based on log-rank test.

¶ Based on Cox proportional hazards model with treatment as the explanatory variable.　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: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.3.2.1

図 2.7.3- 17　　日本人集団の PFS の Kaplan-Meier 曲線：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: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Figure 12.3.2

### 日本人集団の確定 ORR 及び確定 DCR

日本人患者集団での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 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）。日本人集団での確定 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（EV-301 試験　総括報告書，8.1.2.2 項）。

表 2.7.3- 28　　日本人集団の ORR 及び DCR の要約，治験担当医師の判定：EV-301 試験（RES）

| **Category**<br>Parameter/Statistic | **Enfortumab Vedotin (n = 32)** | **Chemotherapy (n = 47)** |
|---|---|---|
| **Best overall response, confirmed†, n (%)** | | |
| CR | 2 (6.3) | 0 |
| PR | 9 (28.1) | 10 (21.3) |
| Stable disease | 16 (50.0) | 20 (42.6) |
| Progressive disease | 4 (12.5) | 10 (21.3) |
| Not evaluable | 1 (3.1) | 7 (14.9) |
| **ORR, confirmed (CR or PR), n (%)** | 11 (34.4) | 10 (21.3) |
| 95% CI for ORR‡, (%) | (18.57, 53.19) | (10.70, 35.66) |
| Unstratified 1-sided P value§ | 0.099 | |
| **DCR, confirmed¶, n (%)** | 27 (84.4) | 30 (63.8) |
| 95% CI§ for DCR‡, (%) | (67.21, 94.72) | (48.52, 77.33) |
| Unstratified 1-sided P value§ | 0.023 | |

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

Data cutoff date was 15 Jul 2020.

Subjects without any postbaseline images were included in “Not evaluable.”

CI: confidence interval; CR; complete response; DCR: disease control rate; FAS: full analysis set; ORR: overall response rate; PR: partial response; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RES: response evaluable set.

† The definition of best overall response followed RECIST v1.1.　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).

§ Based on Cochran-Mantel-Haenszel test.

¶ 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: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.3.3.1

### 日本人集団の DOR

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。両投与群の 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（EV-301 試験　総括報告書，8.1.2.3 項）。

表 2.7.3- 29　　日本人集団の DOR，治験担当医師の判定：EV-301 試験（RES-CR 又は PR が確定した患者）

| **Category**<br>Parameter/Statistic | **Enfortumab Vedotin (n = 11)** | **Chemotherapy (n = 10)** |
|---|---|---|
| **Events, n (%)** | 6 (54.5) | 5 (50.0) |
| Radiographical progression | 6 (54.5) | 5 (50.0) |
| Death without documented progression | 0 | 0 |
| **Censored, n (%)** | 5 (45.5) | 5 (50.0) |
| No event | 5 (45.5) | 4 (40.0) |
| Event after new anticancer therapy | 0 | 1 (10.0) |
| **DOR†, months** | | |
| Median (95% CI), months | 5.59 (3.71, 9.46) | 5.59 (3.48, NE) |
| Range ‡ | 3.52, 9.46 | 3.48, 8.97+ |
| **Rate of subjects with neither progressive disease nor death, % (95% CI)§** | | |
| At 6 months | 46.8 (14.84, 73.86) | 41.1 (10.25, 70.73) |

All subjects in the FAS 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; NE: not estimable; PR: partial response; RES: response evaluable set.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ "+" indicates censoring.

§ Rate of subjects who had neither progressive disease nor had died since they achieved the first confirmed CR or PR.　The rate = 100% when all subjects achieved the first confirmed CR or PR (i.e., time zero of DOR).　Rates at other timepoints and the 95% CIs were estimated based on DOR using Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301（5.3.5.3-2）Table 12.3.4

## 2.7.3.3.4　有効性の結論

### 2.7.3.3.4.1　白金製剤及び PD-1/PD-L1 阻害薬による治療後の集団

EV-301 試験では，局所進行性又は転移性 UC 患者の 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；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；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 の中央値の結果は同程度であり，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）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，3 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は，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抗腫瘍効果が認められた。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。

Nectin-4 の H-score の高い中央値及び Nectin-4 の発現と臨床効果との間に関連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。

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。

#### 2.7.3.3.4.2　シスプラチン不適応の集団

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は，エンホルツマブ　ベドチン投与により，ORR 及び DOR は総じて臨床的に意義のある改善を示した。同コホートの結果は，EV-301 試験，EV-201 試験コホート 1 及び EV-101 試験パート C の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。また，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］。

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，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 ORR（36.1%）と比較しても高かった［De Santis et al, 2012］。EV-201 試験コホート 2 の客観的奏効率の 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。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でも奏効がみられた。

2020 年 12 月 4 日カットオフデータの更新された確定 ORR は 50.6%（95%信頼区間：39.8，61.3），CR 率が 22.5%であった。追跡期間を 3 カ月追加しても，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 ORR よりも高かった［De Santis et al, 2012］。

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 10.9 カ月（95%信頼区間：5.78，推定不能）であった。EV-201 試験コホート 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）と比較して若干長かった。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 1 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。

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，2020 年 9 月 8 日データカットオフ時点（10.9 カ月）から，12 月 4 日時点（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。

多くの患者（83.6%）で初回の効果判定までに奏効がみられた。

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あった。EV-201 試験コホート 2 の PFS は，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 は，ゲムシタビン／カルボプラチン併用療法で報告されている OS の中央値（9.3 カ月）と比較して長かった［De Santis et al, 2012］。

Nectin-4 の H-score の高い中央値及び Nectin-4 の発現と臨床効果との間に関連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。

#### 2.7.3.3.4.3　有効性の全般的結論

以上の有効性データを総合すると，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴及び白金製剤を含む化学療法歴を有するか，シスプラチン不適応で白金製剤による治療歴のない局所進行性又は転移性 UC 患者で，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し，持続的な効果が認められた。

### 2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

#### 2.7.3.4.1　推奨臨床用量

各 28 日サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を点滴静注する用法・用量が用いられた。この用法・用量は，幅広い用量を検討した第 1 相臨床試験で

認められたベネフィット／リスク比に基づいて設定した。全ての用量で効果は認められたが，1.25 mg/kg はそれより低い用量と比較して抗腫瘍効果が高かった。

エンホルツマブ　ベドチンを体重換算用量で投与する妥当性は母集団薬物動態解析及びそれに基づくシミュレーション結果により示されている［2.7.2.2.6.1 母集団薬物動態解析［PK-0009］］。EV-101 試験では，比較的低用量の患者でみられた減量の発生率の上昇及び治験薬と関連性のある発疹及び下痢を理由に，エンホルツマブ　ベドチンは 1.25 mg/kg より高い用量では評価しなかった。用量と減量の必要性の相関関係から，用量が高くなるほど減量の発生率が上昇する可能性があると示唆された。以上のデータから，多くの患者にとってエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が妥当であったことを裏付けられた。さらに，エンホルツマブ　ベドチン及び非結合 MMAE の曝露量と有効性及び安全性の評価項目の反応との関係からも，進行性 UC 患者に対してこの用法・用量の設定が妥当であると考えられた［2.7.2.3.6.4 用量に関する臨床薬理学的知見］。

軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：60～89 mL/min），中等度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30～59 mL/min），重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：15～29 mL/min）又は軽度肝機能障害を有する患者については，用量調節は不要である［2.7.2.3.6.1 内因性要因］。

### 2.7.3.4.2　用量調節

RDI の推定値の中央値は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群の患者で 80.73%（EV-301 試験　総括報告書，Table 12.2.1），EV-201 試験コホート 1 の患者で 78.7%（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.2.1.1），EV-201 試験コホート 2 の患者で 79.0%（EV-201 試験　総括報告書，Table 12.2.1.1），及び EV-101 試験パート C の患者で 82.463%であり（EV-101 試験　総括報告書，Table 12.2.1.1.1），いずれの試験でも患者はおおむね計画どおり治験薬投与を受けることが可能であった。EV-101 試験の用量漸増コホートでは，最低用量の 0.5 mg/kg を含め，全ての用量でエンホルツマブ　ベドチンの効果が認められた。以上の結果より，減量した場合でも有効性が維持される可能性が高いと考えられた。

### 2.7.3.4.3　曝露-応答解析

#### 2.7.3.4.3.1　国際共同第 3 相試験［EV-301］

PD-1/PD-L1 阻害薬投与歴及び白金製剤を含む化学療法歴を有する転移性 UC 患者を対象とし，エンホルツマブ　ベドチンの有効性を評価した。主要評価項目の OS について曝露量と有効性の関係を評価した。

COX 比例ハザードモデルでエンホルツマブ　ベドチン群の OS と曝露量との関連性を解析した結果，エンホルツマブ　ベドチンの $C_{avg}$ は，統計学的に有意な予測因子ではなかった（HR = 0.910; 95%信頼区間: 0.724，1.137; P = 0.4124）［Module 5.3.4.2-2］。Kaplan-Meier 生存解析を用い

たさらなる評価の結果，$C_{avg}$の全ての四分位群でのエンホルツマブ　ベドチン群のOS（中央値：11.0～15.2カ月）は，化学療法のOS（中央値：8.97カ月）と比較して長かった。

#### 2.7.3.4.3.2　国際共同第2相試験［EV-201］コホート2

PD-1/PD-L1阻害薬の投与歴を有し，シスプラチンを含む化学療法に不適応な転移性UC患者を対象とし，エンホルツマブ　ベドチンの有効性を評価した。曝露量と有効性反応の関係を主要評価項目の客観的奏効（BORがCR又はPR）について評価した［Module 5.3.4.2-2］。

ロジスティック回帰分析の結果，エンホルツマブ　ベドチンの$C_{avg}$は，奏効の発現確率の統計学的に有意な予測因子ではなかった（P = 0.0525）。四分位群上位3群での奏効率が55%～64%，第1四分位群の奏効率が32%で，$C_{avg}$の増加に伴う奏効率の増加傾向がみられた。標準治療としてゲムシタビン／カルボプラチン併用療法を受けたシスプラチン投与が不適応な転移性UC患者でのORR（36.1%）［De Santis et al, 2012］と比較した結果，シスプラチン投与が不適応な患者にエンホルツマブ　ベドチン1.25 mg/kgを投与した際，最も低い四分位群でも同程度の奏効がみられ，より高い曝露量の四分位群ではより高い奏効率がみられた。

#### 2.7.3.4.3.3　曝露-応答解析の結論

エンホルツマブ　ベドチンの曝露量と有効性評価項目の関連性から，エンホルツマブ　ベドチンの1.25 mg/kg投与で得られる曝露で，PD-1/PD-L1阻害薬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，及び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な局所進行性又は転移性UC患者で，臨床的に意義のある有効性がみられた。

### 2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

EV-301試験及びEV-201試験では，各28日サイクルの1日目，8日目及び15日目にエンホルツマブ　ベドチン（1.25 mg/kg）を点滴静注した。

EV-301試験で，この用法・用量で局所進行性又は転移性UC患者に対して，頑健性のある有効性がみられた。EV-301試験の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，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。

# 目次

2.7.4　臨床的安全性 ..... 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 ..... 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 8
2.7.4.1.1.1　臨床開発計画の概要 ..... 8
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 ..... 24
2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 25
2.7.4.2　有害事象 ..... 35
2.7.4.2.1　有害事象の解析 ..... 35
2.7.4.2.1.1　有害事象の概要 ..... 35
2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象 ..... 37
2.7.4.2.1.3　死亡 ..... 47
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 ..... 51
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 ..... 56
2.7.4.2.1.6　注目すべき有害事象の解析 ..... 66
2.7.4.2.2　個別有害事象の叙述 ..... 100
2.7.4.3　臨床検査値の評価 ..... 101
2.7.4.3.1　血液学的検査 ..... 101
2.7.4.3.1.1　血液学的検査結果 ..... 101
2.7.4.3.2　血液生化学的検査 ..... 102
2.7.4.3.2.1　血液生化学的検査結果 ..... 102
2.7.4.3.2.2　肝酵素及び総ビリルビン ..... 102
2.7.4.3.3　尿検査 ..... 104
2.7.4.3.4　凝固系検査 ..... 104
2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 104
2.7.4.4.1　バイタルサイン ..... 104
2.7.4.4.2　心電図 ..... 104
2.7.4.4.2.1　標準 12 誘導心電図 ..... 104
2.7.4.4.2.2　濃度-QTcF モデリング解析 ..... 105
2.7.4.4.3　眼科検査 ..... 105

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 106
2.7.4.5.1　安全性のサブグループ解析 ..... 106
2.7.4.5.1.1　内因性要因 ..... 106
2.7.4.5.1.2　ベースライン特性 ..... 110
2.7.4.5.1.3　外因性要因 ..... 111
2.7.4.5.1.4　日本人集団 ..... 112
2.7.4.5.1.5　結論：サブグループ解析 ..... 135
2.7.4.5.2　薬物相互作用 ..... 135
2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用 ..... 136
2.7.4.5.4　過量投与 ..... 136
2.7.4.5.5　薬物乱用 ..... 137
2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象 ..... 137
2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 137
2.7.4.6　市販後データ ..... 137
2.7.4.7　要約及び結論 ..... 138
2.7.4.7.1　要約 ..... 138
2.7.4.7.2　結論 ..... 140
2.7.4.8　付録 ..... 141
2.7.4.8.1　付録 1 注目すべき有害事象の検索方法 ..... 141

# 表

表 2.7.4- 1　エンホルツマブ　ベドチンの安全性を評価した臨床試験 ..... 9
表 2.7.4- 2　UC の治療を目的としたエンホルツマブ　ベドチンの計画中又は実施中の他の臨床試験 ..... 11
表 2.7.4- 3　安全性併合解析の対象集団 ..... 15
表 2.7.4- 4　NCI-CTCAE グレードのベースラインからの変化の要約の対象とする特定の臨床検査項目（及び NCI-CTCAE グレード判定での変化の方向） ..... 19
表 2.7.4- 5　眼科評価の実施時点 ..... 21
表 2.7.4- 6　サブグループ解析の対象としたサブグループ ..... 22
表 2.7.4- 7　個々の試験及び併合解析で使用した MedDRA のバージョン ..... 23
表 2.7.4- 8　治験薬への曝露（安全性解析対象集団） ..... 25
表 2.7.4- 9　人口統計学的特性（安全性解析対象集団） ..... 27
表 2.7.4- 10　特定のベースライン特性（安全性解析対象集団） ..... 29
表 2.7.4- 11　対象疾患のベースラインの状態（安全性解析対象集団） ..... 31
表 2.7.4- 12　病歴（1.25 mg/kg 群の患者の 25%超に認められたもの）（安全性解析対象集団） ..... 32
表 2.7.4- 13　癌治療歴（安全性解析対象集団） ..... 34
表 2.7.4- 14　有害事象発現状況の概要（安全性解析対象集団） ..... 36
表 2.7.4- 15　主な有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団） ..... 38
表 2.7.4- 16　グレード 3 又は 4 の有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 3%以上）（安全性解析対象集団） ..... 41
表 2.7.4- 17　副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 5%以上）（安全性解析対象集団） ..... 43
表 2.7.4- 18　グレード 3 又は 4 の副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団） ..... 46
表 2.7.4- 19　死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団） ..... 48
表 2.7.4- 20　死亡に至った副作用（安全性解析対象集団） ..... 50
表 2.7.4- 21　死亡に至った副作用の要約 ..... 51
表 2.7.4- 22　重篤な有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団） ..... 53
表 2.7.4- 23　重篤な副作用（1.25 mg/kg 群の 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団） ..... 55
表 2.7.4- 24　投与中止に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団） ..... 58
表 2.7.4- 25　減量に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群の 2 例以上に発現）（安全性解析対象集団） ..... 61

表 2.7.4- 26　休薬に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 2%以上）（安全性解析対象集団）.....64
表 2.7.4- 27　皮膚反応の発現時期 - グローバル検索（安全性解析対象集団）.....67
表 2.7.4- 28　皮膚反応の回復時期（安全性解析対象集団）.....68
表 2.7.4- 29　重症皮膚副作用の概要 - グローバル検索（安全性解析対象集団）.....70
表 2.7.4- 30　発疹の概要 – グローバル検索（安全性解析対象集団）.....72
表 2.7.4- 31　末梢性ニューロパチーの有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....75
表 2.7.4- 32　末梢性ニューロパチーの発現時期（安全性解析対象集団）.....76
表 2.7.4- 33　末梢性ニューロパチーの回復時期（安全性解析対象集団）.....77
表 2.7.4- 34　EV-301 試験におけるベースラインの BMI 別の高血糖（安全性解析対象集団）.....79
表 2.7.4- 35　高血糖の概要（安全性解析対象集団）.....81
表 2.7.4- 36　高血糖の発現時期（安全性解析対象集団）.....82
表 2.7.4- 37　高血糖の回復時期（安全性解析対象集団）.....82
表 2.7.4- 38　血管外漏出の概要（安全性解析対象集団）.....83
表 2.7.4- 39　インフュージョンリアクションの概要（安全性解析対象集団）.....85
表 2.7.4- 40　貧血の概要（安全性解析対象集団）.....87
表 2.7.4- 41　好中球減少症の概要（安全性解析対象集団）.....89
表 2.7.4- 42　胃腸障害の概要（安全性解析対象集団）.....91
表 2.7.4- 43　眼障害の概要（安全性解析対象集団）.....94
表 2.7.4- 44　ドライアイの SSQ/CMQ のカテゴリの概要（安全性解析対象集団）.....95
表 2.7.4- 45　ドライアイの発現時期（安全性解析対象集団）.....96
表 2.7.4- 46　角膜障害の概要（安全性解析対象集団）.....97
表 2.7.4- 47　角膜障害の発現時期（安全性解析対象集団）.....97
表 2.7.4- 48　霧視の概要（安全性解析対象集団）.....98
表 2.7.4- 49　霧視の発現時期（安全性解析対象集団）.....99
表 2.7.4- 50　抗薬物抗体の要約（安全性解析対象集団）.....100
表 2.7.4- 51　臨床的に重要である可能性がある肝酵素値及び総ビリルビン値（安全性解析対象集団）.....103
表 2.7.4- 52　人口統計学的特性 – 日本人集団［EV-301］.....113
表 2.7.4- 53　病歴及びベースライン特性 – 日本人集団［EV-301］.....114
表 2.7.4- 54　治験薬の曝露 – 日本人集団［EV-301］.....115
表 2.7.4- 55　有害事象及び死亡の概要［EV-301］.....116
表 2.7.4- 56　有害事象（日本人集団のいずれかの群での発現割合が 10%以上）[EV-301].....117

表 2.7.4- 57　グレード 3 以上の有害事象（日本人集団のいずれかの群の発現割合が 5%以上）［EV-301］ ..... 119
表 2.7.4- 58　副作用（日本人集団のいずれかの群の発現割合が 10%以上）［EV-301］ ...120
表 2.7.4- 59　死亡に至った有害事象［EV-301］ ..... 122
表 2.7.4- 60　重篤な有害事象及び重篤な副作用（日本人患者の 1 例以上に発現）[EV-301] ..... 124
表 2.7.4- 61　投与中止に至った有害事象及び副作用（日本人患者の 1 例以上に発現）［EV-301］ ..... 128
表 2.7.4- 62　注目すべき有害事象の要約［EV-301］ ..... 130
表 2.7.4- 63　末梢性ニューロパチーの要約［EV-301］ ..... 131
表 2.7.4- 64　皮膚反応の要約［EV-301］ ..... 132
表 2.7.4- 65　高血糖の要約［EV-301］ ..... 133
表 2.7.4- 66　眼障害の要約［EV-301］ ..... 134
表 2.7.4- 67　インフュージョンリアクションの要約［EV-301］ ..... 135

## 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 |
| AEOI | AE of interest：注目すべき有害事象 |
| 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 |
| 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 |
| AUC | area under the concentration-time curve：濃度–時間曲線下面積 |
| BCRP | breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白 |
| BLA | Biologics License Application：生物学的製剤承認申請 |
| BMI | body mass index |
| $C_{max}$ | maximum plasma concentration：最大濃度 |
| CMQ | customized MedDRA query：個別対応 MedDRA 検索式 |
| CrCl | creatinine clearance：クレアチニンクリアランス |
| CSR | clinical study report：総括報告書 |
| CYP | cytochrome P450：チトクロム P450 |
| ECG | electrocardiogram：心電図 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ECOG PS | ECOG Performance Status |
| EOT | end of treatment：治験薬投与終了時 |
| hERG | human ether-a-go-go related gene：ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子 |
| HLT | high level term：高位語 |
| IDMC | Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会 |
| ISS | integrated summary of safety：安全性に関する統合概要 |
| LLOQ | lower limit of quantification：検出限界未満 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities：国際医薬用語集 |
| MMAE | monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E |
| MRP2 | multidrug resistance-associated protein 2：多剤耐性関連タンパク質 2 |
| NCI-CTCAE | National Cancer Institute-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 |
| OAT | organic anion transporter：有機アニオントランスポーター |
| OATP | organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド |
| OCT | organic cation transporter：有機カチオントランスポーター |
| PAER | Periodic Adverse Experience Report：定期副作用報告 |
| PD-1 | programmed cell death protein-1：プログラム細胞死タンパク質 1 |
| PD-L1 | programmed death-ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1 |
| P-gp | P-glycoprotein：P-糖タンパク |
| PT | preferred term：基本語 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s method：Fridericia の式で補正した QT 間隔 |
| RDI | relative dose intensity：相対用量強度 |
| SAP | statistical analysis plan：統計解析計画書 |
| SCS | summary of clinical safety：臨床的安全性の概要 |
| SD | standard deviation：標準偏差 |
| SMQ | standardized MedDRA query：MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class：器官別大分類 |

| 略語及び用語 | 定義 |
|---|---|
| SSQ | sponsor-specific queries：治験依頼者固有の検索式 |
| SUSAR | suspected unexpected serious adverse reaction |
| TEAE | treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象 |
| UC | urothelial cancer：尿路上皮癌 |
| ULN | upper limit of normal：基準値上限 |
| ULOQ | upper limit of quantification：定量限界超 |

# 2.7.4　臨床的安全性

## 2.7.4.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

安全性併合解析の表及び一覧は複数の試験成績を併せて解析した報告書（モジュール 5.3.5.3）に記載している。

#### 2.7.4.1.1.1　臨床開発計画の概要

本申請の時点で，局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）の治療薬としてのエンホルツマブ　ベドチンの単剤療法を実施した以下の試験が実施中又は完了している。

- 国際共同第 3 相試験［EV-301］
- 国際共同第 2 相試験［EV-201］
- 海外第 1 相試験［EV-101］
- 国内第 1 相試験［EV-102］
- 薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］

以上の試験の実施にあたっては「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の各種ガイドライン及び関係法令を遵守した。エンホルツマブ　ベドチンの安全性を評価した各試験のデザインの概要を表 2.7.4- 1 及び臨床試験一覧表（モジュール 5.2）に示す。計画中又は実施中の他の単剤療法試験，及び UC の治療を目的としたエンホルツマブ　ベドチンの併用療法を評価する試験を表 2.7.4- 2 に示す。

上記試験の一部は，COVID-19 パンデミックの発生時期と重なっていた。参加者の安全性への影響はなかった。COVID-19 パンデミックにより，治験実施計画書，データ収集，モニタリング及び統計解析計画書（SAP）に大幅な変更の必要は生じなかった。

COVID-19 パンデミック及びそれに伴う混乱の結果として，予期せぬ潜在的バイアスは恐らく生じていないと考えられる。これには集団の潜在的バイアス，治験手順の変更に起因するバイアス，投与に関連するバイアスなどが含まれる。COVID-19 パンデミックによる試験の結果，タイムライン又はマイルストーンへの影響はなく，主要目的及び副次目的は達成された。

表 2.7.4- 1　　エンホルツマブ　ベドチンの安全性を評価した臨床試験

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

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

CHO: Chinese hamster ovary; CSR: clinical study report; $DCR_{16}$: disease control rate at 16 weeks; DOR: duration of response; iv: intravenous; NSCLC: non-small cell lung carcinoma; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-1: programmed cell death protein-1; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PK: pharmacokinetics; UC: urothelial carcinoma.

† EV-301 data cutoff date is 15 Jul 2020.

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

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

¶ EV-102 date last evaluation is 25 Feb 2019.

†† AGS-22M6E-11-1 date last evaluation is 27 Apr 2015.

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

*CSR previously submitted to FDA in BLA 761137

表 2.7.4- 2　　UC の治療を目的としたエンホルツマブ　ベドチンの計画中又は実施中の他の臨床試験

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

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

| Type of Study | Study Identifier | Objective(s) of the Study | Study Design and Type of Control | Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration | Number of Subjects Enrolled | Diagnosis of Subjects | Duration of Treatment | Study Status |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Combination Therapy Studies (continued)** | | | | | | | | |
| Safety, Efficacy | EV-302 (SGN22E-003) | Primary: PFS (by BICR) and OS<br>Secondary: ORR, DOR, DCR, PFS (investigator), QOL, and safety | Phase 3 randomized, open-label, global study of enfortumab vedotin in combination with either pembrolizumab or pembrolizumab and chemotherapy versus chemotherapy alone in previously untreated locally advanced or metastatic UC | Arm A:<br>enfortumab vedotin at 1.25 mg/kg on days 1 and 8 of a 21 day cycle; pembrolizumab 200 mg on day 1 of each cycle<br>Arm B:<br>gemcitabine 1000 mg/m$^2$ on days 1 and 8 of a 3 week cycle; either cisplatin (70 mg/m$^2$) or carboplatin (AUC 5 or 4.5 mg/mL/min) on day 1 of each cycle<br>An amendment resulted in there being only two of the initial three arms being assessed. | 45 | Subject with previously untreated locally advanced or metastatic UC | Enfortumab vedotin is administered for an unlimited number of cycles until a protocol-defined reason for study discontinuation occurs.<br>Pembrolizumab is administered for a maximum of 35 cycles.<br>Gemcitabine and cisplatin or carboplatin are administered for a maximum of 6 cycles | Ongoing (enrolling) |
| Safety, Efficacy | Morpheus-metastatic UC (WO39613)† | Primary: efficacy (ORR), safety, PK and immunogenicity<br>Secondary: efficacy (PFS, OS, DOR, DCR) | Phase 1b/2, randomized umbrella study evaluating efficacy and safety of multiple immunotherapy- containing treatment combinations compared to monotherapy immunotherapy (enfortumab vedotin in combination with atezolizumab and atezolizumab alone) | Enfortumab vedotin:<br>1.25 mg/kg 30-min iv infusion on days 1 and 8 of a 21 day cycle and/or atezolizumab 1200 mg on day 1 of a 21 day cycle | - | Locally advanced or metastatic UC previously treated with platinum-containing chemotherapy | Until predefined discontinuation criteria are met; in addition, subjects who experience loss of clinical benefit or unacceptable toxicity may be eligible for a different treatment combination. | Ongoing (enrolling) |

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

† Morpheus study is conducted and operationalized under a Genentech/Roche IND (136754).

#### 2.7.4.1.1.1.1　安全性解析対象集団の概要

本項に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 試験からなる。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（表 2.7.4- 1）。エンホルツマブ　ベドチンの安全性は，以下の集団ごとに併合した結果を用いて評価した。各集団の対象となる試験を表 2.7.4-3 に示す。

- EV-301 Enfortumab Vedotin Population: EV-301 試験でエンホルツマブ　ベドチンを投与された患者
- EV-301 Chemotherapy Population: EV-301 試験で化学療法を受けた患者
- EV-201 Cohort 1 Population: EV-201 試験のコホート 1 でエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者
- EV-201 Cohort 2 Population（シスプラチン不適応）: EV-201 試験のコホート 2 でエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者
- Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg Population: 腫瘍の種類にかかわらず，EV-101 試験，EV-102 試験，EV-201 試験及び EV-301 試験で実際に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

**表 2.7.4- 3　　安全性併合解析の対象集団**

| **Population** | **Included Studies†** |
|---|---|
| EV-301 Enfortumab Vedotin Population (n = 296) | EV-301 (7465-CL-0301) |
| EV-301 Chemotherapy Population (n = 291) | EV-301 (7465-CL-0301) |
| EV-201 Cohort 1 Population (n = 125) | EV-201 (SGN22E-001) |
| EV-201 Cohort 2 Population (n = 89) | EV-201 (SGN22E-001) |
| Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg Population (n = 680) | EV-101 (ASG-22CE-13-2)<br>EV-102 (7465-CL-0101)<br>EV-201 (SGN22E-001)<br>EV-301 (7465-CL-0301) |

† Included studies does not mean all subjects in those studies belong to that population.

患者の投与群は，実際に投与された開始治療に基づいて決定した。1.25 mg/kg 群で用量に上限のある患者（例：体重 100 kg 超の患者）は，体重で調整した実際の用量が 1.25 mg/kg 未満（用量上限のため）であっても，1.25 mg/kg 群とした。

EV-301 試験は無作為化比較第 3 相試験であり，適応症の主たる根拠となるため，EV-301 試験の詳細な結果を示す。EV-301 試験の対象患者は第 2 相試験である EV-201 試験コホート 1 と類似している。EV-201 試験コホート 2 はシスプラチン不適応患者という若干異なる集団を代表しているため，コホート 2 の結果も詳細に示す。

併合解析の図表及び一覧表には以下の 3 集団についても記載しているが，本項には記述していない。

- EV-201 Combined Population: EV-201 試験のいずれかのコホートでエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者
- Enfortumab vedotin 1.25 mg/kg excluding EV-301 Population: 腫瘍の種類にかかわらず，EV-101 試験，EV-102 試験及び EV-201 試験で開始用量 1.25 mg/kg でエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者
- All enfortumab vedotin Population: 腫瘍の種類にかかわらず, EV-101 試験, EV-102 試験, EV-201 試験，AGS-22M6E-11-1 試験及び EV-301 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

#### 2.7.4.1.1.1.2　一般的な評価方法

本項では以下の変数を評価した。

- 患者の内訳
- 人口統計学的特性及び他の基準値
- 病歴
- 治験薬への曝露
- 有害事象（AE）
- 注目すべき有害事象
- 臨床検査項目
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図（ECG）
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）
- 抗薬物抗体（ATA）

ベースラインからの変化率を要約する際，ベースライン値が 0 の場合は対応するベースラインからの変化率は欠測値とみなした。カテゴリ変数の要約では，解析対象集団ごとに各カテゴリの患者の例数とその割合を示した。人口統計学的特性及び他の基準値の要約では，カテゴリごとの割合は欠測値のない患者数に基づいて算出した。特定のカテゴリ変数のベースラインからの変化はシフトテーブルを用いて要約した。変数のベースライン値及びベースライン後の値のクロス集計の各レベルで各解析対象集団の患者の例数とその割合を要約した。ベースライン後の値は，特定の時点の値である場合も，経時的な（例：ベースライン後の期間全体）関心のある方向における最小値／最大値である場合もある。

**有害事象**

有害事象とは，治験薬を投与された患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり，治験薬投与開始から最終投与後 30 日以内に発現した事象と定義した。有害事象が認められた患者の例数とその割合を示し，有害事象の発現件数及び治験薬投与期間（患者年［P-Y］）で調整した有害事象の発現率を基本語（PT）のみで分類して別々に要約した。

以下の有害事象について，発現した患者の例数とその割合を器官別大分類（SOC）及び PT 別に分類して要約した。

- 有害事象
- 副作用（治験薬と関連のある有害事象）
- 重篤な有害事象
- 重篤な副作用
- 死亡に至った有害事象
- 死亡に至った副作用
- 投与中止に至った有害事象
- 投与中止に至った副作用
- 治験薬との関連性別の有害事象
- 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）グレード 3 以上の有害事象
- NCI-CTCAE グレード 3 以上の副作用
- NCI-CTCAE グレード 3 又は 4 の有害事象
- NCI-CTCAE グレード 3 又は 4 の副作用
- NCI-CTCAE グレード別の有害事象
- NCI-CTCAE グレード別の副作用
- 減量に至った有害事象
- 減量に至った副作用
- 休薬に至った有害事象
- 休薬に至った副作用

以下の有害事象について，発現した患者の例数とその割合，並びに発現件数及び治験薬投与期間（P-Y）で調整した発現率を，PT のみで分類して要約した。

- 有害事象
- 副作用
- 重篤な有害事象
- 重篤な副作用
- 死亡に至った有害事象
- 投与中止に至った有害事象
- NCI-CTCAE グレード 3 以上の有害事象
- 減量に至った有害事象
- 休薬に至った有害事象

**注目すべき有害事象**

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述べる。アステラス製薬株式会社及び Seagen 社は，エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルを確認

し，さらに評価するため，エンホルツマブ　ベドチンの注目すべき有害事象を特定した。注目すべき有害事象のカテゴリは以下の基準に基づいて作成した。

- エンホルツマブ　ベドチンの非臨床薬理試験及び／又は毒性試験に基づく潜在的リスク又は理論上のリスク
- 臨床データ又は臨床検査値に認められた所見

皮膚反応（重症皮膚副作用，発疹），末梢性ニューロパチー，高血糖，血管外漏出，インフュージョンリアクション（血管外漏出を除く），貧血，好中球減少症，胃腸障害（下痢，悪心，嘔吐），眼障害（ドライアイ，角膜障害，霧視）及び ATA をエンホルツマブ　ベドチンの注目すべき有害事象とした。

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。

なお，好中球減少性感染の検索方法に加えて，「感染症および寄生虫症」の SOC に属する有害事象と，グレード 3 以上の好中球減少症又はグレード 3～4 の好中球数減少の臨床検査値の有害事象のいずれかが認められた患者の一覧を作成した。この一覧では，臨床試験全体で潜在的な好中球減少性感染を 48 例特定している（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Ad hoc Listing 13.2.7.2; EV-301, Ad hoc Listing 13.2.7.2）。「感染症および寄生虫症」の SOC に属する有害事象と，グレード 3～4 のリンパ球減少の臨床検査値の有害事象との両方が認められた患者の一覧も作成した（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Ad hoc Table 12.6.1.8.1.1; EV-301, Ad hoc Table 12.6.1.8.1.1）。

### 臨床検査値の評価

ベースライン値は，個々の試験で定義したベースライン値（通常，治験薬初回投与前の最後の測定値）とした。規定の安全性評価に中央検査機関を用いた試験（例：EV-301 試験）と，治験実施医療機関による検査のみを用いた試験（例：EV-102 試験）があったため，臨床検査値の要約では，中央検査機関の検査結果と治験実施医療機関の検査結果の両方を示した。併合解析で用いた臨床検査値とそれぞれの基準範囲は，個々の試験で用いたものと同一のものとした。

臨床検査値のグレード判定には，可能な限り NCI-CTCAE（v4.03）を用いた。低値及び高値の両方に基準が設けられている臨床検査項目は，両方の基準について要約した。同一患者の異なる臨床検査値がそれぞれの基準に該当する場合は，その患者を両方の基準で集計することを可能とした。NCI-CTCAE グレードのベースラインからベースライン後の最も悪化した値への変化を示すシフトテーブルを臨床検査項目ごとに示した。NCI-CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値が認められた患者の例数とその割合を臨床検査項目ごとに示した。臨床検査項目ごとに，ベースライン及びベースライン後の少なくとも 1 時点の臨床検査値が得られている患者のみ集計した。

「NCI-CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値」は，該当患者の臨床検査項目のベースライン後の NCI-CTCAE グレードの最も悪化した値が 3 又は 4 であり，かつ該当患者のベースラインのグレー

ドを上回る場合と定義した。個々の患者のベースライン後の最も悪化した値は，規定された臨床検査値及び規定外の臨床検査値を対象とした。同様に，NCI-CTCAE グレード 2～4 の臨床検査値が認められた患者の例数とその割合，NCI-CTCAE グレード 1～4 の臨床検査値が認められた患者の例数とその割合も臨床検査項目ごとに示した。

表 2.7.4- 4 に示す特定の定量的な臨床検査項目は，NCI-CTCAE グレードを用いてシフトテーブルで要約した。

**表 2.7.4- 4　　NCI-CTCAE グレードのベースラインからの変化の要約の対象とする特定の臨床検査項目（及び NCI-CTCAE グレード判定での変化の方向）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Chemistry** | | | |
| Alanine Aminotransferase (U/L) (hyper) | Albumin (g/L) (hypo) | Alkaline Phosphatase (U/L) (hyper) | Aspartate Aminotransferase (U/L) (hyper) |
| Calcium (mmol/L) (both) | Creatinine (µmol/L) (hyper) | Glucose (mmol/L) (both) | Lipase (U/L) (hyper) |
| Phosphorus/ Phosphate (mmol/L) (hypo) | Total Bilirubin (µmol/L) (hyper) | Potassium (mmol/L) (both) | Sodium (mmol/L) (both) |
| Uric Acid (hyper) | Amylase (U/L) (hyper) | | |
| **Hematology** | | | |
| Absolute Neutrophil Count ($10^6$/L) (hypo) | Hemoglobin (g/L) (both) | WBC ($10^9$/L) (both) | Lymphocyte ($10^6$/L) (both) |
| Platelets ($10^9$/L) (hypo) | | | |

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; WBC: white blood count.

臨床検査値が検出限界未満（< LLOQ）又は定量限界超（> ULOQ）と記録された場合，分析値は LLOQ 値又は ULOQ 値と指定される。この規定は上記項目のみに適用される。

収集された臨床検査項目の包括的な一覧は総括報告書（CSR）に記載する（AGS-22M6E-11-1 試験，付録 16.1.1，7.7 項），（EV-101 試験，付録 13.1.1，6.3 項），（EV-102 試験，付録 13.1.1，5.5.3 項），(EV-201 試験, 付録 13.1.1, 7.7.2 項) 及び(EV-301 試験, 9.2 項, 付録 13.2.8.1.1.1～13.2.8.1.2.6)。収集された臨床検査項目は試験間で若干異なっていた（例：リパーゼ及びアミラーゼは EV-201 試験及び EV-301 試験で収集された）。

肝臓に対する安全性は，アルカリホスファターゼ（ALP），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の測定値に基づいて評価した。

検査項目ごとに各患者の規定外来院を含むベースライン後の最高値を用いた。ベースライン後の基準に該当する患者の例数とその割合を安全性解析対象集団ごとに要約した。

### バイタルサイン

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，呼吸数，脈拍数）は，ベースライン値，ベースライン後の最高値及び患者ごとの変化量（ベースライン後の最高測定値 － ベースライン測定値）について，平均値，標準偏差（SD），最小値，最大値，中央値を用いて安全性解析対象集団ごとに要約した。

### 心電図

心電図（ECG）の変数は，ベースライン時点と治験薬投与終了時（EOT）来院又は安全性追跡調査来院の 2 時点で，ベースラインからの変化量を含め，解析対象集団ごとに平均値，SD，最小値，最大値，中央値を用いて要約した。複数回測定した患者については，各時点の複数回の測定の平均値を用いて要約した。

総合的な解釈について治験実施医療機関による結果判定が正常であった患者及び異常であった患者の例数とその割合を時点ごとに表に示した。ベースラインから EOT／安全性追跡調査までの ECG の総合的な解釈の推移を示す解析のシフトテーブルを示した。同じ時点で複数の解釈がある場合，その時点の最も悪い解釈を要約表に用いた。

エンホルツマブ　ベドチンの濃度–QTc 間隔モデリング及び EV-102 試験での局所進行性又は転移性 UC 患者 17 例の ECG データを対象として実施した解析については，7465-PK-0012 試験に詳述する。

### 眼科検査

適切な資格を有する医療者がベースライン時点で詳細な眼科検査を実施した。全ての臨床試験で視力を検査した。投与期間中の眼科評価については表 2.7.4- 5 に要約する。EV-201 試験では，全例を対象とするベースラインの検査，試験期間中に角膜の有害事象が認められた患者を対象とする EOT 時の検査を必須とした。加えて，組み入れ開始から少なくとも最初の 60 例（コホート 1 及び／又は 2）を対象に，サイクル 2 の 22 日目及びサイクル 6 の 22 日目に細隙灯顕微鏡検査を実施することとした。EV-201 試験の独立データモニタリング委員会（IDMC）は，これらの事象の発現割合及び重症度などの同試験の累積データを評価し，また眼科医に相談して意見を得た上で，エンホルツマブ　ベドチンの投与期間中に細隙灯顕微鏡検査によるこれらの事象の定期的なモニタリングは必須ではない旨を，2018 年 7 月 11 日（サイクル 2 の 22 日目の検査が対象）及び 2019 年 10 月 13 日（サイクル 6 の 22 日目の検査が対象）の中間データに基づくレビューの結果，勧告した。

表 2.7.4- 5　　眼科評価の実施時点

| Study | Timepoints | | |
|---|---|---|---|
| | Screening/Baseline | Treatment Period | EOT |
| EV-301 | Complete eye examination required (Ophthalmologic assessment for subjects with recent ocular complaints [within 3 months of screening]) | Ophthalmologic examinations were conducted per standard of care or as clinically indicated. | Slit lamp examination for subjects who experienced corneal AEs |
| EV-201 | Complete eye examination required | Cycle 2 Day 22 and Cycle 6 Day 22 slit lamp examinations on the first 60 enrolled subjects<br>Additional eye examination as clinically indicated | Slit lamp examination for subjects who experienced corneal AEs |
| EV-101 | Complete eye examination required | Cycle 2 Day 22 and as clinically indicated throughout | As clinically indicated |
| EV-102 | Complete eye examination required | Cycle 1 Day 22<br>Cycle 3 Day 1<br>Day 1 of all odd cycles thereafter | - |
| AGS-22M6E-11-1 | Complete eye examination required | Week 7 (Day 43) and as clinically indicated thereafter | - |

AE: adverse event; EOT: end of treatment.

眼科検査に関するその他の詳細については，治験実施計画書に記載している。

### サブグループ解析

サブグループ解析での安全性は，有害事象，治験薬投与期間で調整した有害事象，副作用，重篤な有害事象，重篤な副作用，NCI-CTCAE グレード 3 以上の有害事象， NCI-CTCAE グレード 3 以上の副作用，死亡に至った有害事象，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象について評価した（表 2.7.4- 6）。

表 2.7.4- 6　　サブグループ解析の対象としたサブグループ

| Factor | Subgroup |
|---|---|
| Age | Age category 1 (years):<br>< 65<br>≥ 65<br>Age category 2 (years):<br>< 75<br>≥ 75 |
| Sex | Female<br>Male |
| Race | White<br>Nonwhite |
| Ethnicity (for studies where collected) | Hispanic or Latino<br>Not Hispanic or Latino |
| BMI (kg/m$^2$) | < 30<br>≥ 30 |
| Geographical Region | North America<br>Europe<br>Rest of the world |
| Renal function by CrCl (mL/min) at baseline | Normal: ≥ 90<br>Mild insufficiency: ≥ 60 to < 90<br>Moderate insufficiency: ≥ 30 to < 60<br>Severe insufficiency: ≥ 15 to < 30 |
| Hepatic function at baseline | Normal = (Total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN)<br>Mild dysfunction = (Total bilirubin >1 - ≤ 1.5 x ULN) or (AST > ULN and Total bilirubin ≤ 1 x ULN) |
| ECOG Performance Status at baseline | 0<br>1-2 |
| Prior lines of therapies under locally advanced or metastatic settings | ≤ 2 lines<br>≥ 3 lines |
| Liver metastasis | Yes<br>No |
| Location of urothelial cancer (for urothelial cancer subjects only) | Upper tract<br>Bladder/other |

Hepatic function classification is based on NCI Organ Dysfunction Working Group criteria.

AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index (weight [kg]/height [m$^2$]); CrCl: creatinine clearance; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NCI: National Cancer Institute; ULN: upper limit of normal.

### 曝露–安全性モデリング解析

安全性の曝露–応答関係は，ロジスティック回帰モデルを用い，臨床試験で使用された用量範囲（0.5～1.25 mg/kg）の併合解析集団（n=748）で評価した。主要安全性事象（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 以上の皮膚反応［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及びグレード 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］）の発現割合の予測因子として，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量を検討した。エンホルツマブ　ベドチン又は MMAE の曝露量の四分位群別に各有害事象の発現割合を算出した。

モデリング解析の手法の詳細な説明は，エンホルツマブ　ベドチンの曝露–応答解析報告書（7465-PK-0010 試験）及びモジュール 2.7.2 に記載している。

### 2.7.4.1.1.1.3　データの取扱い／規定

#### 有害事象

本項では治療下で発現した有害事象のみを評価の対象とした。同一患者で特定の有害事象が複数回にわたって発現した場合は，その事象について 1 回のみ集計した。同一患者で同じ PT にコード化された複数の有害事象が発現した場合は，その PT について 1 回のみ集計した。同様に，同一患者で同じ SOC 内に複数の有害事象が発現した場合は，その SOC で 1 回のみ集計した。

有害事象の NCI-CTCAE グレード又は治験薬との関連性が変更となった場合，最も高いグレード及び／又は治験薬との関連性が最も高い評価で 1 回のみ集計した。グレードが記載されていない有害事象は，欠測とした。同一患者に複数回発現した事象について，グレードの記載がないものと記載があるものとがある場合，記載されている最も高いグレードで当該事象を集計した。関連性が記載されていない有害事象は「副作用」とみなした。同じ患者に複数回発現した事象について，関連性の記載がないものと記載があるものとがある場合，「副作用」として当該事象を集計した。

重篤な有害事象には，治験担当医師の判定によるものと，治験依頼者により重篤と判断されたものの両方が含まれる。治験担当医師は NCI-CTCAE version 4.03 を用いて有害事象の重症度を判定した。

#### MedDRA コーディング

本安全性解析のコード辞書は MedDRA（version 23.0）とし，SOC 及び PT 別に有害事象を要約するために使用した。

個々の試験の CSR 及び併合解析で使用した MedDRA のバージョンを下表にまとめる（表 2.7.4-7）。

**表 2.7.4- 7　　個々の試験及び併合解析で使用した MedDRA のバージョン**

| Study | MedDRA Version used in CSR | MedDRA Version used for ISS/SCS |
|---|---|---|
| EV-301/7465-CL-0301 | 23.0 | 23.0 |
| EV-201/SGN22E-001 | 20.0 for Cohort 1 primary analysis CSR,<br>23.0 for Cohort 2 primary analysis CSR | 23.0 |
| EV-102/7465-CL-0101 | 19.0 | 23.0 |
| EV-101/ASG-22CE-13-2 | 20.0 for primary analysis CSR,<br>23.0 for CSR addendum for severe renal insufficiency cohort | 23.0 |
| AGS-22M6E-11-1 | 13.0 | 23.0 |

CSR: clinical study report; ISS: integrated summary of safety; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAP: statistical analytical plan; SCS: summary of clinical safety.

### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

エンホルツマブ　ベドチンの用量は患者の体重に基づいて決定したが，EV-301 試験，EV-201 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験における体重 100 kg 超の患者は例外とした（この体重による用量上限は，試験開始当初から治験実施計画書で体重 100 kg の上限を設定していた EV-301 試験を除き，各試験で治験実施計画書の改訂により導入した）。EV-101 試験では，この改訂（2017 年 11 月 27 日付）の前に体重 100 kg 超の患者 14 例に投与していたため，これらの患者には 125 mg を超える用量でエンホルツマブ　ベドチンが投与された。EV-301 試験では，1 例に 125 mg を超える用量でエンホルツマブ　ベドチンが投与され，治験実施計画書からの逸脱として報告された。EV-102 試験及び EV-201 試験では 125 mg を超える用量でエンホルツマブ　ベドチンが投与された患者はいなかった。これらの患者は，実際の開始用量が体重による用量上限のため 1.25 mg/kg 未満であっても，エンホルツマブ　ベドチンを 1.25 mg/kg の用量で投与されたものとした。

安全性解析対象集団別のエンホルツマブ　ベドチンの投与及び曝露状況を表 2.7.4- 8 に要約する。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，エンホルツマブ　ベドチン 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。相対用量強度（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た。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，患者の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　ベドチンが投与された患者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。

表 2.7.4- 8　　治験薬への曝露（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) |
| **Duration of exposure (months) ‡** | | | | | |
| N | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 5.36 (3.72) | 3.96 (2.95) | 6.00 (5.73) | 6.38 (4.62) | 5.77 (5.06) |
| Min, max | 0.5, 19.4 | 0.2, 15.0 | 0.5, 29.4 | 0.3, 24.6 | 0.3, 34.8 |
| Median | 4.99 | 3.45 | 4.60 | 5.98 | 4.67 |
| **Duration of exposure (months), n (%)** | | | | | |
| < 1 | 43 (14.5) | 38 (13.1) | 14 (11.2) | 13 (14.6) | 99 (14.6) |
| ≥ 1 and < 6 | 143 (48.3) | 189 (64.9) | 71 (56.8) | 32 (36.0) | 333 (49.0) |
| ≥ 6 and < 12 | 92 (31.1) | 59 (20.3) | 27 (21.6) | 32 (36.0) | 184 (27.1) |
| ≥ 12 | 18 (6.1) | 5 (1.7) | 13 (10.4) | 12 (13.5) | 64 (9.4) |
| **Planned dose intensity ¶** | | | | | |
| N | 296 | N/A* | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 3.750 (0) | N/A | 3.750 (0) | 3.750 (0) | 3.750 (0) |
| Min, max | 3.75, 3.75 | N/A | 3.75, 3.75 | 3.75, 3.75 | 3.75, 3.75 |
| Median | 3.750 | N/A | 3.750 | 3.750 | 3.750 |
| **Dose intensity ††** | | | | | |
| N | 296 | N/A* | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 2.98 (0.66) | N/A | 2.92 (0.66) | 2.90 (0.67) | 2.94 (0.70) |
| Min, max | 1.1, 3.9 | N/A | 1.0, 3.8 | 1.3, 3.8 | 1.0, 4.5 |
| Median | 3.03 | N/A | 2.95 | 2.96 | 3.02 |
| **Relative dose intensity (%)‡‡** | | | | | |
| n | 296 | 290 | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 79.35 (17.52) | 91.76 (11.61) | 77.81 (17.60) | 77.24 (18.00) | 78.46 (18.55) |
| Min, max | 30.6, 104.9 | 32.5, 114.2 | 26.2, 101.8 | 33.3, 102.2 | 26.2, 120.0 |
| Median | 80.73 | 97.36 | 78.67 | 78.95 | 80.40 |

Max: maximum; Min: minimum; RDI: relative dose intensity; SD: standard deviation.

† 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.

‡ Duration of exposure = (min (initial dose date of the last cycle + 27, cutoff date, death date)- first dose date + 1) / 30.4375 for enfortumab vedotin and duration of exposure = (min (initial dose date of the last cycle + 20, cutoff date, death date)- first dose date + 1) / 30.4375 for chemotherapy.

¶ Initial dose multiplied by planned number of dosing days per cycle.　Unit for enfortumab vedotin is mg/kg/cycle.

†† Actual weight adjusted total dose per cycle.　Unit for enfortumab vedotin is mg/kg/cycle.

‡‡ (Dose intensity/Planned dose intensity) x 100%.　RDI calculation uses subject weight capped at 100 kg for enfortumab vedotin.　At dose administration, some enfortumab vedotin subjects were not weight capped at 100 kg and as a result, their RDI may be greater than 100%.

* Due to differences between docetaxel, vinflunine and paclitaxel, dose intensity for the chemotherapy arm was not summarized.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.2.1.1; EV-301, Table 12.2.1.1

## 2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性を安全性解析対象集団別に表 2.7.4- 9 に要約する。

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。

上記以外の患者のベースライン特性は安全性解析対象集団全体で類似していた。内因性要因に基づく安全性のサブグループ解析を 2.7.4.5.1.1 内因性要因に，外因性要因に基づく解析を 2.7.4.5.1.3 外因性要因に示す。

表 2.7.4- 9　　人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

| Parameter<br>Category/Statistic | Study EV-301<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 296) | Study EV-301<br>Chemotherapy<br>(n = 291) | Study EV-201<br>Cohort 1<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 125) | Study EV-201<br>Cohort 2<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 89) | Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Sex, n (%)** | | | | | |
| Male | 234 (79.1) | 219 (75.3) | 88 (70.4) | 66 (74.2) | 497 (73.1) |
| Female | 62 (20.9) | 72 (24.7) | 37 (29.6) | 23 (25.8) | 183 (26.9) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 229 (77.4) | 224 (77.0) | 118 (94.4) | 83 (93.3) | 593 (87.2) |
| Hispanic or Latino | 28 (9.5) | 24 (8.2) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 40 (5.9) |
| Not reportable | 39 (13.2) | 43 (14.8) | 2 (1.6) | 5 (5.6) | 46 (6.8) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Race, n (%)** | | | | | |
| White | 157 (53.0) | 145 (49.8) | 106 (84.8) | 62 (69.7) | 472 (69.5) |
| Black or African American | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 0 | 7 (1.0) |
| Asian | 97 (32.8) | 98 (33.7) | 11 (8.8) | 20 (22.5) | 145 (21.4) |
| Other | 40 (13.5) | 46 (15.8) | 6 (4.8) | 7 (7.9) | 55 (8.1) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| **Region, n (%)** | | | | | |
| North America | 70 (23.6) | 63 (21.6) | 117 (93.6) | 57 (64.0) | 406 (59.7) |
| Europe | 125 (42.2) | 125 (43.0) | 0 | 14 (15.7) | 139 (20.4) |
| Rest of world | 101 (34.1) | 103 (35.4) | 8 (6.4) | 18 (20.2) | 135 (19.9) |
| **Age, years** | | | | | |
| n | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 66.5 (9.1) | 66.9 (10.0) | 67.4 (10.0) | 73.2 (8.8) | 67.5 (9.8) |
| Min, max | 34, 85 | 30, 88 | 40, 84 | 49, 90 | 24, 90 |
| Median | 68.0 | 68.0 | 69.0 | 75.0 | 69.0 |
| **Age group (years), n (%)** | | | | | |
| < 65 | 106 (35.8) | 103 (35.4) | 45 (36.0) | 16 (18.0) | 240 (35.3) |
| ≥ 65 to < 75 | 139 (47.0) | 123 (42.3) | 46 (36.8) | 27 (30.3) | 272 (40.0) |
| ≥ 75 | 51 (17.2) | 65 (22.3) | 34 (27.2) | 46 (51.7) | 168 (24.7) |
| **EudraCT age group (years), n (%)** | | | | | |
| ≥ 18 to ≤ 64 | 106 (35.8) | 103 (35.4) | 45 (36.0) | 16 (18.0) | 240 (35.3) |
| ≥ 65 to ≤ 84 | 189 (63.9) | 184 (63.2) | 80 (64.0) | 63 (70.8) | 425 (62.5) |
| ≥ 85 | 1 (0.3) | 4 (1.4) | 0 | 10 (11.2) | 15 (2.2) |
| **Weight (kg)** | | | | | |
| n | 296 | 291 | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 74.36 (16.75) | 73.21 (15.79) | 76.53 (14.00) | 75.88 (18.40) | 76.01 (16.89) |
| Min, max | 40.0, 146.5 | 37.3, 148.3 | 45.3, 114.5 | 40.0, 128.8 | 36.9, 146.5 |
| Median | 74.00 | 72.20 | 76.10 | 73.80 | 75.00 |
| **Weight group (kg), n (%)** | | | | | |
| ≤ 100 | 275 (92.9) | 278 (95.5) | 121 (96.8) | 81 (91.0) | 632 (92.9) |
| > 100 to ≤ 120 | 20 (6.8) | 12 (4.1) | 4 (3.2) | 6 (6.7) | 40 (5.9) |
| > 120 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 8 (1.2) |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | | | |
| n | 296 | 290 | 125 | 89 | 680 |
| Mean (SD) | 25.66 (4.49) | 25.59 (4.88) | 25.97 (4.25) | 25.93 (4.58) | 26.11 (4.65) |
| Min, max | 15.9, 43.0 | 14.5, 47.9 | 17.3, 39.8 | 17.8, 39.1 | 15.9, 43.0 |
| Median | 25.37 | 25.05 | 25.25 | 25.26 | 25.56 |
| **BMI category ($kg/m^2$), n (%)** | | | | | |
| < 25 | 134 (45.3) | 143 (49.3) | 58 (46.4) | 43 (48.3) | 295 (43.4) |
| ≥ 25 to < 30 | 121 (40.9) | 101 (34.8) | 46 (36.8) | 33 (37.1) | 272 (40.0) |
| ≥ 30 | 41 (13.9) | 46 (15.9) | 21 (16.8) | 13 (14.6) | 113 (16.6) |
| Missing‡ | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Missing row is not included in the denominator for the percentages.
Race category 'Other' included subjects with multiracial, other race(s), or race 'Unknown' or 'Not Reported'.
BMI: body mass index (weight [kg]/height [$m^2$]); max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation.
† 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.
‡ Missing values are not presented in EV-201 ISS Table 12.1.2.1, so zeros were added for Study EV-201 as all the numbers in each category add up to the total n.
Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.2.1; EV-301, Table 12.1.2.1

特定のベースライン特性を安全性解析対象集団別に表 2.7.4- 10 に要約する。

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ベースライン特性は類似していた。エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群のいずれも，患者の大部分は ECOG PS が 1 であり，軽度（エンホルツマブ　ベドチン群 36.2%，化学療法群 34.7%）又は中等度（エンホルツマブ　ベドチン群 45.9%，化学療法群 46.4%）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%の患者が肝機能障害を有し，肝機能障害の大部分は軽度であった。

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。ベースラインの患者背景は，健康状態が不良なシスプラチン不適応の EV-201 試験コホート 2 の患者集団を反映しているといえる。患者の 69.7%が中等度から重度の腎機能障害を有していた。コホート 2 では，患者の 10.1%が肝機能障害を有していた。

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で ECOG PS が 2 の患者が多かった。

以上のベースライン特性は，上述の点を除いて安全性解析対象集団全体で類似していた。内因性要因及びベースライン特性に基づく安全性のサブグループ解析を 2.7.4.5.1.1 内因性要因及び 2.7.4.5.1.2 ベースライン特性に示す。

表 2.7.4- 10　　特定のベースライン特性（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **ECOG performance status at baseline ‡, n (%)** | | | | | |
| 0 | 112 (37.8) | 109 (37.5) | 40 (32.0) | 37 (41.6) | 246 (36.2) |
| 1 | 182 (61.5) | 182 (62.5) | 85 (68.0) | 41 (46.1) | 420 (61.8) |
| 2 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 11 (12.4) | 14 (2.1) |
| **Hemoglobin, g/dL** | | | | | |
| n | 286 | 289 | 124 | 89 | 669 |
| Mean (SD) | 11.33 (1.62) | 11.29 (1.60) | 10.85 (1.39) | 11.37 (1.72) | 11.28 (1.61) |
| Min, max | 7.9, 17.2 | 7.7, 16.2 | 8.1, 13.9 | 8.1, 16.4 | 7.9, 17.2 |
| Median | 11.20 | 11.10 | 10.75 | 11.40 | 11.20 |
| **Hemoglobin level (g/dL), § n (%)** | | | | | |
| < 10 | 67 (23.4) | 61 (21.1) | 35 (28.2) | 18 (20.2) | 157 (23.5) |
| ≥ 10 | 219 (76.6) | 228 (78.9) | 89 (71.8) | 71 (79.8) | 512 (76.5) |
| Missing | 10 | 2 | 1 | 0 | 11 |
| **Estimated creatinine clearance, mL/min** | | | | | |
| n | 290 | 291 | 125 | 89 | 674 |
| Mean (SD) | 67.84 (27.44) | 67.24 (29.70) | 70.33 (25.74) | 55.63 (21.20) | 66.87 (27.26) |
| Min, max | 25.6, 213.7 | 23.9, 277.5 | 22.8, 161.5 | 25.2, 132.5 | 11.9, 213.7 |
| Median | 61.83 | 61.03 | 66.40 | 50.64 | 61.74 |
| **Renal function based on estimated creatinine clearance, n (%)** | | | | | |
| Normal | 48 (16.6) | 50 (17.2) | 26 (20.8) | 5 (5.6) | 112 (16.6) |
| Mild | 105 (36.2) | 101 (34.7) | 51 (40.8) | 22 (24.7) | 245 (36.4) |
| Moderate | 133 (45.9) | 135 (46.4) | 47 (37.6) | 60 (67.4) | 295 (43.8) |
| Severe | 4 (1.4) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 21 (3.1) |
| ESRD | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Missing | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| **Hepatic dysfunction group, ††, n (%)** | | | | | |
| Normal | 256 (86.5) | 253 (86.9) | 110 (88.0) | 80 (89.9) | 603 (88.7) |
| Mild | 28 (9.5) | 33 (11.3) | 14 (11.2) | 8 (9.0) | 63 (9.3) |
| Moderate | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| Severe* | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| Unknown‡‡ | 10 (3.4) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 0 | 11 (1.6) |
| **Tobacco history, n (%)** | | | | | |
| Never | 89 (30.4) | 99 (34.4) | 43 (34.4) | 36 (40.4) | 220 (32.5) |
| Former | 164 (56.0) | 153 (53.1) | 71 (56.8) | 50 (56.2) | 389 (57.5) |
| Current | 29 (9.9) | 30 (10.4) | 11 (8.8) | 3 (3.4) | 57 (8.4) |
| Unknown | 11 (3.8) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 11 (1.6) |
| Missing | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| **Medical history of diabetes / hyperglycemia ‡‡, n (%)** | | | | | |
| Yes | 55 (18.6) | 56 (19.2) | 21 (16.8) | 20 (22.5) | 153 (22.5) |
| No | 241 (81.4) | 235 (80.8) | 104 (83.2) | 69 (77.5) | 527 (77.5) |
| **Medical history of peripheral neuropathy, §§, n (%)** | | | | | |
| Yes | 55 (18.6) | 58 (19.9) | 49 (39.2) | 15 (16.9) | 210 (30.9) |
| No | 241 (81.4) | 233 (80.1) | 76 (60.8) | 74 (83.1) | 470 (69.1) |
| **Bellmunt Risk Score, ¶¶, n (%)** | | | | | |
| 0 to 1 | 194 (67.8) | 198 (68.5) | 72 (58.1) | 66 (74.2) | 438 (65.5) |
| ≥ 2 | 92 (32.2) | 91 (31.5) | 52 (41.9) | 23 (25.8) | 231 (34.5) |
| Missing | 10 | 2 | 1 | 0 | 11 |
| **HbA1c at baseline, †††, n (%)** | | | | | |
| Normal | 116 (41.1) | 125 (44.2) | 65 (54.6) | 40 (46.0) | 231 (45.7) |
| Prediabetes | 129 (45.7) | 125 (44.2) | 45 (37.8) | 34 (39.1) | 213 (42.1) |
| Diabetes | 37 (13.1) | 33 (11.7) | 9 (7.6) | 13 (14.9) | 62 (12.3) |
| Missing | 14 | 8 | 6 | 2 | 174 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

AST: aspartate aminotransferase; CMQ: customized MedDRA query; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESRD: end-stage renal disease; max: maximum; min: minimum; NCI: National Cancer Institute; SD: standard deviation; SMQ: standardized MedDRA query; SSQ: sponsor-specific queries; ULN: upper limit of normal.

† 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.

‡ One EV-101 and 2 EV-301 subjects have ECOG=0, 1 at screening but ECOG=2 just before the first dosing.　Other subjects with ECOG=2 are from EV-201 Cohort 2.

§ Central lab hemoglobin value was not available for 1 subject from EV-201; 10 enfortumab vedotin subjects and 2 chemotherapy subjects from EV-301.

†† Hepatic dysfunction group per NCI criteria: Normal (total bilirubin ≤ ULN and AST ≤ ULN), Mild (total bilirubin > 1 - 1.5 x ULN or (AST > ULN and total bilirubin ≤ 1 x ULN)), Moderate (total bilirubin >1.5 - 3 x ULN), Severe (total bilirubin >3 x ULN).

‡‡ Hyperglycemia SSQ/CMQ.

§§ Peripheral neuropathy SMQ (broad scope).

¶¶ Number of 3 baseline criteria met: ECOG performance status > 0, hemoglobin < 10 g/dL, and presence of liver metastasis.　Missing if any of the 3 is missing.

††† Normal: < 5.7%; Prediabetes: ≥ 5.7% to < 6.5%; Diabetes: ≥ 6.5%.　Baseline HbA1C was not collected in studies AGS-22M6E-11-1, EV-102 and EV-101 prior to protocol amendment 5.

* Severe values were not presented in Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.2.2, so zeros were added as all the numbers in each category add up to the total N.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.2.2; EV-301, Table 12.1.2.2

対象疾患のベースラインの状態を安全性解析対象集団別に表 2.7.4- 11 に要約する。

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でも，腫瘍原発巣は患者の大部分が膀胱／その他であった。ベースライン時点で肝転移を有する患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群とで同様であった。

EV-201 試験ではコホート 2（42.7%）でコホート 1（35.2%）と比較して，腫瘍原発巣が上部尿路の患者が多かったものの，この点以外はコホート 1 の対象疾患のベースラインの状態はコホート 2 と同様であった。

1.25 mg/kg 群では，対象疾患のベースラインの状態は全般に EV-301 試験エンホルツマブ　ベドチン群及び EV-201 試験コホート 2 と同様であった。

EV-201 試験コホート 2 では他の安全性解析対象集団と比較して，上部尿路の腫瘍原発巣を有し，診断から組み入れまでの期間がより短い患者が多かった。

肝転移の有無に基づく安全性のサブグループ解析を 2.7.4.5.1.2.1 肝転移に示す。

表 2.7.4- 11　　対象疾患のベースラインの状態（安全性解析対象集団）

| Parameter Category, 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Time since locally advanced or metastatic disease diagnosis categories‡** | | | | | |
| < 12 months | 110 (37.7) | 133 (46.2) | 47 (37.9) | 56 (62.9) | 264 (39.1) |
| ≥ 12 months | 182 (62.3) | 155 (53.8) | 77 (62.1) | 33 (37.1) | 411 (60.9) |
| Missing | 4 | 3 | 1 | 0 | 5 |
| **Type of solid tumor cancer** | | | | | |
| Urothelial | 296 (100.0) | 290 (99.7) | 125 (100.0) | 89 (100.0) | 645 (94.9) |
| Other | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 35 (5.1) |
| **Location of primary urothelial cancer** | | | | | |
| Upper tract§ | 96 (32.4) | 102 (35.1) | 44 (35.2) | 38 (42.7) | 210 (30.9) |
| Bladder/other | 200 (67.6) | 188 (64.6) | 81 (64.8) | 51 (57.3) | 435 (64.0) |
| Not applicable | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 35 (5.1) |
| **Liver metastasis at baseline** | | | | | |
| Yes | 90 (30.4) | 92 (31.6) | 50 (40.0) | 21 (23.6) | 221 (32.5) |
| No | 206 (69.6) | 199 (68.4) | 75 (60.0) | 68 (76.4) | 459 (67.5) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

† 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.

‡ Time from metastatic disease for all subjects except subjects who have only locally advanced diagnosis at enrollment to first dose day.

§ Upper tract includes renal pelvis, ureter, and kidney.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.2.3; EV-301, Table 12.1.2.3

病歴（1.25 mg/kg 群の患者の 25%超に認められたもの）を安全性解析対象集団別に表 2.7.4- 12 に要約する。安全性解析対象集団全体で病歴は類似していた。ベースライン時点で腎障害を有する患者の割合は，EV-201 試験のいずれのコホートでも高かった。

表 2.7.4- 12　　病歴（1.25 mg/kg 群の患者の 25%超に認められたもの）（安全性解析対象集団）

| 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** | **295 (99.7)** | **289 (99.3)** | **125 (100.0)** | **89 (100.0)** | **677 (99.6)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **67 (22.6)** | **59 (20.3)** | **55 (44.0)** | **26 (29.2)** | **235 (34.6)** |
| 貧血 | 54 (18.2) | 52 (17.9) | 52 (41.6) | 24 (27.0) | 204 (30.0) |
| **眼障害** | **38 (12.8)** | **44 (15.1)** | **105 (84.0)** | **73 (82.0)** | **296 (43.5)** |
| 白内障 | 14 (4.7) | 19 (6.5) | 73 (58.4) | 55 (61.8) | 184 (27.1) |
| **胃腸障害** | **167 (56.4)** | **163 (56.0)** | **90 (72.0)** | **58 (65.2)** | **449 (66.0)** |
| 便秘 | 84 (28.4) | 82 (28.2) | 51 (40.8) | 24 (27.0) | 239 (35.1) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **110 (37.2)** | **101 (34.7)** | **67 (53.6)** | **49 (55.1)** | **332 (48.8)** |
| 疲労 | 67 (22.6) | 68 (23.4) | 57 (45.6) | 36 (40.4) | 240 (35.3) |
| **臨床検査** | **58 (19.6)** | **44 (15.1)** | **41 (32.8)** | **15 (16.9)** | **188 (27.6)** |
| **代謝および栄養障害** | **152 (51.4)** | **149 (51.2)** | **70 (56.0)** | **62 (69.7)** | **402 (59.1)** |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **120 (40.5)** | **134 (46.0)** | **77 (61.6)** | **45 (50.6)** | **361 (53.1)** |
| **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）** | **72 (24.3)** | **80 (27.5)** | **42 (33.6)** | **30 (33.7)** | **192 (28.2)** |
| **神経系障害** | **99 (33.4)** | **95 (32.6)** | **60 (48.0)** | **21 (23.6)** | **292 (42.9)** |
| **精神障害** | **71 (24.0)** | **73 (25.1)** | **61 (48.8)** | **22 (24.7)** | **232 (34.1)** |
| **腎および尿路障害** | **118 (39.9)** | **99 (34.0)** | **65 (52.0)** | **45 (50.6)** | **324 (47.6)** |
| **呼吸器, 胸郭および縦隔障害** | **88 (29.7)** | **86 (29.6)** | **43 (34.4)** | **44 (49.4)** | **281 (41.3)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **67 (22.6)** | **73 (25.1)** | **43 (34.4)** | **29 (32.6)** | **195 (28.7)** |
| **外科および内科処置** | **66 (22.3)** | **71 (24.4)** | **34 (27.2)** | **32 (36.0)** | **182 (26.8)** |
| **血管障害** | **165 (55.7)** | **172 (59.1)** | **76 (60.8)** | **63 (70.8)** | **409 (60.1)** |
| 高血圧 | 137 (46.3) | 145 (49.8) | 57 (45.6) | 56 (62.9) | 335 (49.3) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.3; EV-301, Table 12.1.3

癌治療歴を安全性解析対象集団別に表 2.7.4- 13 に要約する。

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，プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）／プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害薬の投与歴があった。

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，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。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。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（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.2.2.1）。

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おり，52.4%がシスプラチンによる化学療法歴を，22.2%がカルボプラチンによる化学療法歴を，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（83.3%）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。

表 2.7.4- 13　　癌治療歴（安全性解析対象集団）

| Parameter Category, 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) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Prior cystectomy ‡** | | | | | |
| Yes | 109 (36.8) | 99 (34.0) | 43 (34.4) | 25 (28.1) | 229 (33.7) |
| **Prior nephrectomy‡** | | | | | |
| Yes | 67 (22.6) | 78 (26.8) | 36 (28.8) | 35 (39.3) | 171 (25.1) |
| **Prior radiation therapy** | | | | | |
| Yes | 93 (31.4) | 98 (33.7) | 44 (35.2) | 18 (20.2) | 211 (31.0) |
| **Prior systemic therapy** | | | | | |
| Yes | 296 (100.0) | 291 (100.0) | 125 (100.0) | 89 (100.0) | 676 (99.4) |
| **Number of prior systemic therapies under all settings** | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| 1 | 32 (10.8) | 28 (9.6) | 3 (2.4) | 56 (62.9) | 109 (16.0) |
| 2 | 212 (71.6) | 206 (70.8) | 58 (46.4) | 26 (29.2) | 358 (52.6) |
| ≥ 3 | 52 (17.6) | 57 (19.6) | 64 (51.2) | 7 (7.9) | 209 (30.7) |
| Undetermined§ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Number of prior systemic therapies under metastatic settings** | | | | | |
| 0 | 0 | 0 | 3 (2.4) | 8 (9.0) | 15 (2.2) |
| 1 | 31 (10.5) | 27 (9.3) | 30 (24.0) | 69 (77.5) | 174 (25.6) |
| 2 | 200 (67.6) | 187 (64.3) | 49 (39.2) | 11 (12.4) | 311 (45.7) |
| ≥ 3 | 50 (16.9) | 56 (19.2) | 43 (34.4) | 1 (1.1) | 153 (22.5) |
| Undetermined§ | 15 (5.1) | 21 (7.2) | 0 | 0 | 27 (4.0) |
| **Prior platinum treatment received** | | | | | |
| Yes | 296 (100.0) | 291 (100.0) | 125 (100.0) | 1 (1.1) | 580 (85.3) |
| **Type of prior platinum-containing therapy** | | | | | |
| Cisplatin-containing therapy | 192 (64.9) | 181 (62.2) | 82 (65.6) | 1 (1.1) | 356 (52.4) |
| Carboplatin-containing therapy | 71 (24.0) | 81 (27.8) | 33 (26.4) | 0 | 151 (22.2) |
| Cisplatin and carboplatin-containing therapy | 33 (11.1) | 29 (10.0) | 10 (8.0) | 0 | 73 (10.7) |
| **Prior CPI treatment received (at any time) ¶** | | | | | |
| Yes | 295 (99.7) | 291 (100.0) | 125 (100.0) | 89 (100.0) | 627 (92.2) |
| **CPI most recent treatment received ¶** | | | | | |
| Yes | 257 (86.8) | 257 (88.3) | 86 (68.8) | 84 (94.4) | 508 (74.7) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

CPI: immune checkpoint inhibitor; PD-1: programmed cell death protein-1; PD-L1: programmed death-ligand 1.

† 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.

‡ Including partial and full procedures.

§ Includes subjects who have 'Yes' for 'prior systemic therapy' but number of prior systemic therapies not collected.

¶ CPI is defined as a PD-1 or PD-L1 inhibitor as monotherapy or part of a combination therapy.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.1.4; EV-301, Table 12.1.4

併用治療及び前治療を解析対象集団別に Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-301, Table 12.2.2.1 及び Table 12.2.2.2 並びに Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.2.2.1 及び Table 12.2.2.2 に要約する。

## 2.7.4.2　有害事象

### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.1　有害事象の概要

安全性解析対象集団全体の有害事象の概要を表 2.7.4- 14 に示す。ほぼ全例に 1 件以上の有害事象がみられたものの，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，エンホルツマブ　ベドチン群の 98.0%，化学療法群の 99.0%の患者に 1 件以上の有害事象がみられた。全体として，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 試験での有害事象の発現割合は，いずれのコホートも 100.0%であった。休薬に至った副作用の発現割合はコホート 2 とコホート 1 で同程度であった。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 2（9.0%）でコホート 1（5.6%）と比較して数値的に高かった。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 2.7.4- 14　　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 = 132.3E (E/P-Y) | (n = 291) n (%) | P-Y = 96.1E (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) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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 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

#### 2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

1.25 mg/kg 群での発現割合が 10%以上であった有害事象を表 2.7.4- 15 に示す。

EV-301 試験では，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（98.0%）と化学療法群（99.0%）で同程度であった。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，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。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群とで発現割合の差が 10%を超えた有害事象は，下痢（34.8% vs 22.7%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（12.2% vs 1.7%），食欲減退（40.9% vs 26.8%），末梢性感覚ニューロパチー（34.5% vs 22.7%），味覚不全（25.0% vs 7.9%），そう痒症（34.5% vs 6.9%），斑状丘疹状皮疹（16.9% vs 2.1%），皮膚乾燥（16.9% vs 3.8%），発疹（16.9% vs 5.5%）であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.1）。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。

EV-201 試験では，いずれのコホートでも全例に有害事象がみられた。コホート 2 で発現割合が 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。発現割合が 20%以上であった有害事象はコホート 1 とコホート 2 で類似していた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.2.1）。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 2.7.4- 15　　主な有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 10%以上）（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 296) | Study EV-301<br>Chemotherapy<br>(n = 291) | Study EV-201<br>Cohort 1<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 125) | Study EV-201<br>Cohort 2<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 89) | Enfortumab Vedotin<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** | **290 (98.0)** | **288 (99.0)** | **125 (100.0)** | **89 (100.0)** | **673 (99.0)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **84 (28.4)** | **123 (42.3)** | **58 (46.4)** | **41 (46.1)** | **238 (35.0)** |
| 貧血 | 59 (19.9) | 87 (29.9) | 44 (35.2) | 34 (38.2) | 180 (26.5) |
| **心臓障害** | **22 (7.4)** | **14 (4.8)** | **15 (12.0)** | **14 (15.7)** | **77 (11.3)** |
| **眼障害** | **80 (27.0)** | **26 (8.9)** | **64 (51.2)** | **35 (39.3)** | **253 (37.2)** |
| 流涙増加 | 30 (10.1) | 12 (4.1) | 21 (16.8) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| ドライアイ | 19 (6.4) | 3 (1.0) | 30 (24.0) | 17 (19.1) | 87 (12.8) |
| **胃腸障害** | **206 (69.6)** | **182 (62.5)** | **109 (87.2)** | **63 (70.8)** | **516 (75.9)** |
| 下痢 | 103 (34.8) | 66 (22.7) | 53 (42.4) | 31 (34.8) | 256 (37.6) |
| 悪心 | 89 (30.1) | 74 (25.4) | 57 (45.6) | 27 (30.3) | 245 (36.0) |
| 便秘 | 82 (27.7) | 73 (25.1) | 35 (28.0) | 18 (20.2) | 179 (26.3) |
| 嘔吐 | 42 (14.2) | 44 (15.1) | 25 (20.0) | 12 (13.5) | 125 (18.4) |
| 腹痛 | 39 (13.2) | 27 (9.3) | 26 (20.8) | 6 (6.7) | 106 (15.6) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **209 (70.6)** | **186 (63.9)** | **92 (73.6)** | **63 (70.8)** | **494 (72.6)** |
| 疲労 | 107 (36.1) | 78 (26.8) | 69 (55.2) | 40 (44.9) | 318 (46.8) |
| 発熱 | 65 (22.0) | 41 (14.1) | 17 (13.6) | 15 (16.9) | 121 (17.8) |
| 末梢性浮腫 | 27 (9.1) | 39 (13.4) | 31 (24.8) | 20 (22.5) | 105 (15.4) |
| **感染症および寄生虫症** | **152 (51.4)** | **102 (35.1)** | **66 (52.8)** | **38 (42.7)** | **350 (51.5)** |
| 尿路感染 | 26 (8.8) | 18 (6.2) | 24 (19.2) | 13 (14.6) | 101 (14.9) |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **38 (12.8)** | **32 (11.0)** | **32 (25.6)** | **20 (22.5)** | **128 (18.8)** |
| **臨床検査** | **133 (44.9)** | **119 (40.9)** | **69 (55.2)** | **56 (62.9)** | **367 (54.0)** |
| 体重減少 | 47 (15.9) | 20 (6.9) | 40 (32.0) | 31 (34.8) | 159 (23.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 36 (12.2) | 5 (1.7) | 19 (15.2) | 11 (12.4) | 104 (15.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 27 (9.1) | 4 (1.4) | 15 (12.0) | 9 (10.1) | 82 (12.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 26 (8.8) | 7 (2.4) | 10 (8.0) | 5 (5.6) | 68 (10.0) |
| **代謝および栄養障害** | **174 (58.8)** | **124 (42.6)** | **94 (75.2)** | **58 (65.2)** | **455 (66.9)** |
| 食欲減退 | 121 (40.9) | 78 (26.8) | 65 (52.0) | 36 (40.4) | 305 (44.9) |
| 高血糖 | 31 (10.5) | 6 (2.1) | 19 (15.2) | 14 (15.7) | 89 (13.1) |
| 低ナトリウム血症 | 19 (6.4) | 13 (4.5) | 18 (14.4) | 9 (10.1) | 69 (10.1) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **99 (33.4)** | **119 (40.9)** | **62 (49.6)** | **35 (39.3)** | **285 (41.9)** |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 296) | Study EV-301<br>Chemotherapy<br>(n = 291) | Study EV-201<br>Cohort 1<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 125) | Study EV-201<br>Cohort 2<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 89) | Enfortumab Vedotin<br>1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| 背部痛 | 26 (8.8) | 26 (8.9) | 20 (16.0) | 4 (4.5) | 72 (10.6) |
| **神経系障害** | **189 (63.9)** | **137 (47.1)** | **88 (70.4)** | **64 (71.9)** | **464 (68.2)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 102 (34.5) | 66 (22.7) | 54 (43.2) | 44 (49.4) | 263 (38.7) |
| 味覚不全 | 74 (25.0) | 23 (7.9) | 49 (39.2) | 26 (29.2) | 203 (29.9) |
| 浮動性めまい | 26 (8.8) | 16 (5.5) | 20 (16.0) | 10 (11.2) | 78 (11.5) |
| **精神障害** | **54 (18.2)** | **46 (15.8)** | **32 (25.6)** | **22 (24.7)** | **147 (21.6)** |
| 不眠症 | 31 (10.5) | 23 (7.9) | 18 (14.4) | 13 (14.6) | 84 (12.4) |
| **腎および尿路障害** | **75 (25.3)** | **50 (17.2)** | **32 (25.6)** | **33 (37.1)** | **194 (28.5)** |
| 血尿 | 33 (11.1) | 25 (8.6) | 12 (9.6) | 10 (11.2) | 77 (11.3) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **101 (34.1)** | **67 (23.0)** | **60 (48.0)** | **41 (46.1)** | **295 (43.4)** |
| 呼吸困難 | 28 (9.5) | 28 (9.6) | 20 (16.0) | 14 (15.7) | 93 (13.7) |
| 咳嗽 | 24 (8.1) | 18 (6.2) | 22 (17.6) | 12 (13.5) | 84 (12.4) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **237 (80.1)** | **149 (51.2)** | **101 (80.8)** | **75 (84.3)** | **547 (80.4)** |
| 脱毛症 | 139 (47.0) | 110 (37.8) | 64 (51.2) | 47 (52.8) | 332 (48.8) |
| そう痒症 | 102 (34.5) | 20 (6.9) | 34 (27.2) | 31 (34.8) | 227 (33.4) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 50 (16.9) | 6 (2.1) | 29 (23.2) | 29 (32.6) | 156 (22.9) |
| 皮膚乾燥 | 50 (16.9) | 11 (3.8) | 35 (28.0) | 17 (19.1) | 147 (21.6) |
| 発疹 | 50 (16.9) | 16 (5.5) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 71 (10.4) |
| **血管障害** | **43 (14.5)** | **37 (12.7)** | **26 (20.8)** | **12 (13.5)** | **124 (18.2)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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

†　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 12.6.1.2.1; EV-301, Table 12.6.1.2.1

### グレード 3 又は 4 の有害事象

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 の有害事象を表 2.7.4- 16 に示す。

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。エンホルツマブ　ベドチン群では，PT 別で発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象は，貧血，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った。化学療法群では，PT 別で発現割合が 5%以上であったグレード 3 又は 4 の有害事象は，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った（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.4.1）。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　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

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。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った。コホート 1 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，疲労，高血糖及び低ナトリウム血症であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.2.4.1）。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%）とで類似していた。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 2.7.4- 10，表 2.7.4- 13 及び表 2.7.4- 16）。

表 2.7.4- 16　グレード 3 又は 4 の有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 3%以上）（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) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **10 (3.4)** | **15 (5.2)** | **6 (4.8)** | **4 (4.5)** | **27 (4.0)** |
| **神経系障害** | **21 (7.1)** | **12 (4.1)** | **8 (6.4)** | **8 (9.0)** | **47 (6.9)** |
| **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) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **14 (4.7)** | **10 (3.4)** | **11 (8.8)** | **5 (5.6)** | **43 (6.3)** |
| **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) |
| **血管障害** | **9 (3.0)** | **7 (2.4)** | **8 (6.4)** | **8 (9.0)** | **36 (5.3)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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

† 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

## 副作用

1.25 mg/kg 群での発現割合が 5%以上であった副作用を表 2.7.4- 17 に示す。

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。エンホルツマブ　ベドチン群では，発現割合が 10%以上であっ

た PT 別の副作用は，貧血，悪心，下痢，疲労，便秘，無力症，体重減少，好中球数減少，食欲減退，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，脱毛症，斑状丘疹状皮疹，皮膚乾燥，発疹及びそう痒症であった。化学療法群では，発現割合が 10%以上であった PT 別の副作用は，貧血，悪心，下痢，嘔吐，便秘，無力症，疲労，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。いずれかの群で患者の 10%以上にみられた副作用のうち，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全，そう痒症，発疹，皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.1）。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。コホート 2 で，発現割合が 10%以上であった PT 別の副作用は，貧血，好中球減少症，流涙増加，ドライアイ，末梢性浮腫，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，皮膚乾燥及び斑状丘疹状皮疹であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.1）。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。

表 2.7.4- 17　副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 5%以上）（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** | **278 (93.9)** | **267 (91.8)** | **117 (93.6)** | **86 (96.6)** | **639 (94.0)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **58 (19.6)** | **95 (32.6)** | **41 (32.8)** | **29 (32.6)** | **165 (24.3)** |
| 貧血 | 34 (11.5) | 59 (20.3) | 27 (21.6) | 22 (24.7) | 110 (16.2) |
| 好中球減少症 | 20 (6.8) | 24 (8.2) | 13 (10.4) | 11 (12.4) | 51 (7.5) |
| **眼障害** | **58 (19.6)** | **16 (5.5)** | **48 (38.4)** | **23 (25.8)** | **180 (26.5)** |
| 流涙増加 | 23 (7.8) | 8 (2.7) | 21 (16.8) | 9 (10.1) | 73 (10.7) |
| ドライアイ | 15 (5.1) | 0 | 25 (20.0) | 11 (12.4) | 66 (9.7) |
| 霧視 | 12 (4.1) | 4 (1.4) | 16 (12.8) | 5 (5.6) | 45 (6.6) |
| **胃腸障害** | **156 (52.7)** | **148 (50.9)** | **88 (70.4)** | **42 (47.2)** | **392 (57.6)** |
| 悪心 | 67 (22.6) | 63 (21.6) | 50 (40.0) | 20 (22.5) | 193 (28.4) |
| 下痢 | 72 (24.3) | 48 (16.5) | 41 (32.8) | 20 (22.5) | 186 (27.4) |
| 嘔吐 | 26 (8.8) | 31 (10.7) | 19 (15.2) | 7 (7.9) | 84 (12.4) |
| 便秘 | 37 (12.5) | 48 (16.5) | 15 (12.0) | 4 (4.5) | 76 (11.2) |
| 口内炎 | 21 (7.1) | 19 (6.5) | 10 (8.0) | 5 (5.6) | 45 (6.6) |
| 口内乾燥 | 19 (6.4) | 5 (1.7) | 6 (4.8) | 5 (5.6) | 40 (5.9) |
| 腹痛 | 18 (6.1) | 16 (5.5) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 38 (5.6) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **156 (52.7)** | **134 (46.0)** | **77 (61.6)** | **44 (49.4)** | **375 (55.1)** |
| 疲労 | 92 (31.1) | 66 (22.7) | 62 (49.6) | 30 (33.7) | 271 (39.9) |
| 無力症 | 31 (10.5) | 32 (11.0) | 5 (4.0) | 6 (6.7) | 45 (6.6) |
| 末梢性浮腫 | 7 (2.4) | 16 (5.5) | 15 (12.0) | 10 (11.2) | 43 (6.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **43 (14.5)** | **29 (10.0)** | **14 (11.2)** | **9 (10.1)** | **91 (13.4)** |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **11 (3.7)** | **11 (3.8)** | **10 (8.0)** | **7 (7.9)** | **35 (5.1)** |
| **臨床検査** | **95 (32.1)** | **87 (29.9)** | **59 (47.2)** | **42 (47.2)** | **275 (40.4)** |
| 体重減少 | 35 (11.8) | 11 (3.8) | 29 (23.2) | 23 (25.8) | 109 (16.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 26 (8.8) | 3 (1.0) | 17 (13.6) | 7 (7.9) | 85 (12.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 20 (6.8) | 4 (1.4) | 14 (11.2) | 6 (6.7) | 68 (10.0) |
| 好中球数減少 | 30 (10.1) | 49 (16.8) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 42 (6.2) |
| 白血球数減少 | 16 (5.4) | 31 (10.7) | 5 (4.0) | 4 (4.5) | 36 (5.3) |
| **代謝および栄養障害** | **118 (39.9)** | **85 (29.2)** | **72 (57.6)** | **39 (43.8)** | **322 (47.4)** |
| 食欲減退 | 91 (30.7) | 68 (23.4) | 55 (44.0) | 29 (32.6) | 238 (35.0) |
| 高血糖 | 15 (5.1) | 1 (0.3) | 12 (9.6) | 8 (9.0) | 46 (6.8) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **32 (10.8)** | **59 (20.3)** | **30 (24.0)** | **12 (13.5)** | **109 (16.0)** |
| **神経系障害** | **169 (57.1)** | **113 (38.8)** | **77 (61.6)** | **56 (62.9)** | **408 (60.0)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 100 (33.8) | 62 (21.3) | 50 (40.0) | 42 (47.2) | 249 (36.6) |
| 味覚不全 | 72 (24.3) | 21 (7.2) | 47 (37.6) | 24 (27.0) | 196 (28.8) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 10 (3.4) | 0 | 12 (9.6) | 8 (9.0) | 38 (5.6) |
| **腎および尿路障害** | **13 (4.4)** | **8 (2.7)** | **5 (4.0)** | **7 (7.9)** | **37 (5.4)** |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | Study EV-201 | | Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† |
|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin | Chemotherapy | Cohort 1 Enfortumab Vedotin | Cohort 2 Enfortumab Vedotin | |
| | (n = 296) | (n = 291) | (n = 125) | (n = 89) | (n = 680) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **40 (13.5)** | **23 (7.9)** | **22 (17.6)** | **17 (19.1)** | **111 (16.3)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **228 (77.0)** | **135 (46.4)** | **96 (76.8)** | **72 (80.9)** | **520 (76.5)** |
| 脱毛症 | 134 (45.3) | 106 (36.4) | 62 (49.6) | 45 (50.6) | 321 (47.2) |
| そう痒症 | 95 (32.1) | 13 (4.5) | 32 (25.6) | 27 (30.3) | 209 (30.7) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 48 (16.2) | 5 (1.7) | 28 (22.4) | 27 (30.3) | 147 (21.6) |
| 皮膚乾燥 | 42 (14.2) | 2 (0.7) | 30 (24.0) | 16 (18.0) | 120 (17.6) |
| 発疹 | 45 (15.2) | 11 (3.8) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 64 (9.4) |
| 皮膚色素過剰 | 18 (6.1) | 1 (0.3) | 10 (8.0) | 2 (2.2) | 41 (6.0) |
| **血管障害** | **16 (5.4)** | **15 (5.2)** | **9 (7.2)** | **5 (5.6)** | **45 (6.6)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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.

Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

† 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 12.6.1.4.1; EV-301, Table 12.6.1.4.1

### グレード 3 又は 4 の副作用

1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上であったグレード 3 又は 4 の副作用を表 2.7.4- 18 に示す。

EV-301 試験では，グレード 3 又は 4 の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（50.7%）と化学療法群（48.8%）で同程度であった。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 の副作用は，疲労，好中球数減少及び斑状丘疹状皮疹であった。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 の副作用は，好中球減少症，貧血，発熱性好中球減少症，好中球数減少及び白血球数減少であった。いずれかの群で患者の 5%以上にみられたグレード 3 又は 4 の副作用のうち，疲労及び斑状丘疹状皮疹以外の全ての事象の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群の方が低かった。グレード 3 又は 4 の副作用のうち，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群の間で発現割合の差が 10%を超えたものはなかった。グレード 3 又は 4 の副作用のうち, EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群の間で発現割合の差が 5%以上のものはなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.3.1）。

EV-201 試験では，グレード 3 又は 4 の副作用がみられた患者の割合は，コホート 2（55.1%）とコホート 1（56.0%）で同程度であった。発現割合が 5%以上であった PT 別グレード 3 又は 4 の副作用は，好中球減少症，貧血，下痢，疲労，リパーゼ増加，高血糖，食欲減退及び斑状丘疹状皮疹であった。グレード 3 又は 4 の副作用の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（55.1%）と 1.25 mg/kg 群（48.5%）で同程度であった。グレード 3 又は 4 の副作用のうち, EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg

群の間で発現割合の差が 5%以上のものはなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.3.1）。

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，グレード 3 以上の副作用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，MMAE いずれも $P < 0.0001$）。

表 2.7.4- 18　グレード 3 又は 4 の副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上）（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 | Chemotherapy | Cohort 1 Enfortumab Vedotin | Cohort 2 Enfortumab Vedotin | |
| | (n = 296) | (n = 291) | (n = 125) | (n = 89) | (n = 680) |
| **Overall** | **150 (50.7)** | **142 (48.8)** | **70 (56.0)** | **49 (55.1)** | **330 (48.5)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **22 (7.4)** | **55 (18.9)** | **24 (19.2)** | **14 (15.7)** | **73 (10.7)** |
| 好中球減少症 | 14 (4.7) | 18 (6.2) | 10 (8.0) | 8 (9.0) | 38 (5.6) |
| 貧血 | 8 (2.7) | 22 (7.6) | 9 (7.2) | 5 (5.6) | 28 (4.1) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (0.7) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **胃腸障害** | **16 (5.4)** | **25 (8.6)** | **13 (10.4)** | **7 (7.9)** | **44 (6.5)** |
| 下痢 | 10 (3.4) | 5 (1.7) | 3 (2.4) | 5 (5.6) | 19 (2.8) |
| 悪心 | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 嘔吐 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 9 (1.3) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **25 (8.4)** | **23 (7.9)** | **11 (8.8)** | **10 (11.2)** | **55 (8.1)** |
| 疲労 | 19 (6.4) | 13 (4.5) | 8 (6.4) | 6 (6.7) | 40 (5.9) |
| 無力症 | 4 (1.4) | 7 (2.4) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 8 (1.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **15 (5.1)** | **9 (3.1)** | **4 (3.2)** | **2 (2.2)** | **30 (4.4)** |
| **臨床検査** | **34 (11.5)** | **53 (18.2)** | **15 (12.0)** | **15 (16.9)** | **72 (10.6)** |
| 好中球数減少 | 18 (6.1) | 39 (13.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 26 (3.8) |
| リパーゼ増加 | 6 (2.0) | 3 (1.0) | 5 (4.0) | 5 (5.6) | 16 (2.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.7) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 8 (1.2) |
| 白血球数減少 | 4 (1.4) | 20 (6.9) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| **代謝および栄養障害** | **34 (11.5)** | **14 (4.8)** | **15 (12.0)** | **13 (14.6)** | **81 (11.9)** |
| 高血糖 | 10 (3.4) | 0 | 5 (4.0) | 5 (5.6) | 28 (4.1) |
| 食欲減退 | 9 (3.0) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 5 (5.6) | 19 (2.8) |
| 低ナトリウム血症 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 15 (2.2) |
| 脱水 | 5 (1.7) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 0 | 9 (1.3) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **4 (1.4)** | **6 (2.1)** | **1 (0.8)** | **2 (2.2)** | **7 (1.0)** |
| **神経系障害** | **17 (5.7)** | **9 (3.1)** | **4 (3.2)** | **6 (6.7)** | **31 (4.6)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 9 (3.0) | 6 (2.1) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| **腎および尿路障害** | **4 (1.4)** | **2 (0.7)** | **2 (1.6)** | **3 (3.4)** | **12 (1.8)** |
| 急性腎障害 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 8 (1.2) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **5 (1.7)** | **2 (0.7)** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **13 (1.9)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **50 (16.9)** | **1 (0.3)** | **16 (12.8)** | **14 (15.7)** | **92 (13.5)** |
| 斑状丘疹状皮疹 | 22 (7.4) | 0 | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 38 (5.6) |
| 紅斑性皮疹 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 13 (1.9) |
| そう痒症 | 4 (1.4) | 0 | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 10 (1.5) |
| 薬疹 | 8 (2.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 9 (1.3) |
| 発疹 | 5 (1.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| **血管障害** | **2 (0.7)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **4 (4.5)** | **11 (1.6)** |
| 高血圧 | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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.

Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Subjects are counted once under the maximum CTCAE grade.

† 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 12.6.1.4.3.1; EV-301, Table 12.6.1.4.3.1

### 2.7.4.2.1.3　死亡

#### 2.7.4.2.1.3.1　死亡に至った有害事象

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 2.7.4- 19 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。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%）にみられた（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）。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-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，コホート 2 の 3 例（3.4%）及びコホート 1 の 2 例（1.6%）にみられ，最も発現割合の高い死亡に至った有害事象であった。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さらに 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。遠隔転移を伴う移行上皮癌及び急性腎障害以外には，コホート 2 で 2 例以上にみられた死亡に至った他の有害事象はなく，コホート 1 との著しい差は認められなかった。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。

死亡に至った有害事象がみられた全例の有害事象の叙述は，試験ごとの CSR の付録 1 に記載している（2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述）。

表 2.7.4- 19　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 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** | **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)** |
| 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) |

| 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) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸窮迫 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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.

† 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

### 2.7.4.2.1.3.2　死亡に至った副作用

安全性解析対象集団全体における死亡に至った副作用を表 2.7.4- 20 に示す。

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。エンホルツマブ　ベドチン群では，PT 別で 2 例以上にみられた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（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，3.4%に死亡に至った副作用がみられた。コホート 2 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。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。

表 2.7.4- 20　　死亡に至った副作用（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 | Chemotherapy | Cohort 1 Enfortumab Vedotin | Cohort 2 Enfortumab Vedotin | |
| | (n = 296) | (n = 291) | (n = 125) | (n = 89) | (n = 680) |
| **Overall** | **7 (2.4)** | **3 (1.0)** | **0** | **3 (3.4)** | **14 (2.1)** |
| **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 |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **1 (1.1)** | **4 (0.6)** |
| 多臓器機能不全症候群 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| **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** | **3 (1.0)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **3 (0.4)** |
| 骨盤膿瘍 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 肺炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 敗血症性ショック | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 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) |
| **腎および尿路障害** | **0** | **0** | **0** | **1 (1.1)** | **2 (0.3)** |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 尿路閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.1)** |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: alphabetical order by SOCand 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.

Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

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.

† 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 12.6.1.4.7; EV-301, Table 12.6.1.4.7

表 2.7.4- 21　　死亡に至った副作用の要約

| Study | Treatment Arm/Cohort | Cause of Death |
|---|---|---|
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 多臓器機能不全症候群 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 骨盤膿瘍 |
| EV-301 | Arm B: chemotherapy | 敗血症 |
| EV-301 | Arm B: chemotherapy | 汎血球減少症 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 多臓器機能不全症候群 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 高血糖 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 敗血症性ショック |
| EV-301 | Arm B: chemotherapy | 好中球減少性敗血症 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 肝機能異常 |
| EV-301 | Arm A: enfortumab vedotin | 肺炎 |
| EV-101 | Part C | 多臓器機能不全症候群 |
| EV-101 | Part C | 呼吸不全 |
| EV-101 | Part C | 糖尿病性ケトアシドーシス |
| EV-101 | Part C | 尿路閉塞 |
| EV-201 | Cohort 2: enfortumab vedotin | 代謝性アシドーシス |
| EV-201 | Cohort 2: enfortumab vedotin | 急性腎障害 |
| EV-201 | Cohort 2: enfortumab vedotin | 多臓器機能不全症候群 |

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Listing 13.2.7.1; EV-301, Listing 13.2.7.1

### 2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上であった重篤な有害事象を表 2.7.4- 22 に示す。

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，重篤な有害事象の発現割合は 2 群間で同程度であった。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（6.4%），肺炎（4.1%），悪性新生物進行（4.1%）及び細菌性尿路感染（3.0%）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（5.5%）及び発熱（3.1%）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%）で同程度であった。

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。コホート 2 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（10.1%），敗血症（4.5%），肺炎（3.4%），尿路感染（3.4%），遠隔転移を伴う移行上皮癌（3.4%）及び下痢（3.4%）であった。コホート 2 でコホート 1 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

（70%）が高かったことに起因する可能性が高い（表 2.7.4- 10）。また, EV-201 試験のコホート 2（39.3%）は，コホート 1（28.8%）と比べて腎摘除の手術歴を有する患者が多かった点にも留意すべきである（表 2.7.4- 13）。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。

重篤な有害事象がみられた全例の有害事象の叙述は，試験ごとの CSR の付録 1 に記載している（2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述）。

表 2.7.4- 22　　重篤な有害事象（1.25 mg/kg 群での発現割合が 1%以上）（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 296) | Study EV-301<br>Chemotherapy<br>(n = 291) | Study EV-201<br>Cohort 1 Enfortumab Vedotin<br>(n = 125) | Study EV-201<br>Cohort 2 Enfortumab Vedotin<br>(n = 89) | Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** | **138 (46.6)** | **128 (44.0)** | **59 (47.2)** | **35 (39.3)** | **306 (45.0)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **12 (4.1)** | **32 (11.0)** | **7 (5.6)** | **3 (3.4)** | **25 (3.7)** |
| 発熱性好中球減少症 | 4 (1.4) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 好中球減少症 | 4 (1.4) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| **心臓障害** | **7 (2.4)** | **9 (3.1)** | **1 (0.8)** | **6 (6.7)** | **22 (3.2)** |
| 心房細動 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 0 | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| **胃腸障害** | **21 (7.1)** | **27 (9.3)** | **14 (11.2)** | **7 (7.9)** | **65 (9.6)** |
| 下痢 | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 15 (2.2) |
| 嘔吐 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 13 (1.9) |
| 腹痛 | 3 (1.0) | 6 (2.1) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 悪心 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **24 (8.1)** | **24 (8.2)** | **8 (6.4)** | **3 (3.4)** | **44 (6.5)** |
| 発熱 | 6 (2.0) | 9 (3.1) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| 疲労 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 0 | 7 (1.0) |
| **感染症および寄生虫症** | **52 (17.6)** | **34 (11.7)** | **19 (15.2)** | **13 (14.6)** | **109 (16.0)** |
| 肺炎 | 12 (4.1) | 7 (2.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 24 (3.5) |
| 尿路感染 | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 6 (4.8) | 3 (3.4) | 23 (3.4) |
| 敗血症 | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 21 (3.1) |
| 蜂巣炎 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 6 (4.8) | 0 | 10 (1.5) |
| 細菌性尿路感染 | 9 (3.0) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 10 (1.5) |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **3 (1.0)** | **5 (1.7)** | **3 (2.4)** | **0** | **10 (1.5)** |
| **臨床検査** | **5 (1.7)** | **7 (2.4)** | **1 (0.8)** | **3 (3.4)** | **12 (1.8)** |
| **代謝および栄養障害** | **18 (6.1)** | **15 (5.2)** | **10 (8.0)** | **8 (9.0)** | **51 (7.5)** |
| 高血糖 | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 14 (2.1) |
| 食欲減退 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| 脱水 | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.7) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **6 (2.0)** | **6 (2.1)** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **15 (2.2)** |
| **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）** | **17 (5.7)** | **9 (3.1)** | **5 (4.0)** | **4 (4.5)** | **29 (4.3)** |
| 悪性新生物進行 | 12 (4.1) | 7 (2.4) | 0 | 0 | 12 (1.8) |
| **神経系障害** | **10 (3.4)** | **4 (1.4)** | **3 (2.4)** | **3 (3.4)** | **22 (3.2)** |
| **精神障害** | **3 (1.0)** | **5 (1.7)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **7 (1.0)** |
| **腎および尿路障害** | **28 (9.5)** | **15 (5.2)** | **9 (7.2)** | **11 (12.4)** | **63 (9.3)** |
| 急性腎障害 | 19 (6.4) | 7 (2.4) | 4 (3.2) | 9 (10.1) | 43 (6.3) |
| 血尿 | 5 (1.7) | 3 (1.0) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 13 (1.9) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **10 (3.4)** | **10 (3.4)** | **9 (7.2)** | **3 (3.4)** | **36 (5.3)** |
| 呼吸困難 | 4 (1.4) | 3 (1.0) | 4 (3.2) | 0 | 13 (1.9) |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 3 (2.4) | 0 | 7 (1.0) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **14 (4.7)** | **1 (0.3)** | **4 (3.2)** | **3 (3.4)** | **25 (3.7)** |
| **血管障害** | **2 (0.7)** | **6 (2.1)** | **5 (4.0)** | **3 (3.4)** | **14 (2.1)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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.

† 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 12.6.1.3.1; EV-301, Table 12.6.1.3.1

### 2.7.4.2.1.4.1　重篤な副作用

1.25 mg/kg 群で 3 例以上にみられた重篤な副作用を表 2.7.4- 23 に示す。

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。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（2.4%）及び急性腎障害（2.0%）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（5.5%）及び好中球減少症（2.7%）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（22.6%）と 1.25 mg/kg 群（19.4%）で同程度であった。1.25 mg/kg 群で発現割合が 2%以上であった PT 別の重篤な副作用は，急性腎障害（2.1%）であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.8）。

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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.8）。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。

重篤な副作用がみられた全例の有害事象の叙述は, 試験ごとの CSR の付録に記載している（2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述）。

表 2.7.4- 23　　重篤な副作用（1.25 mg/kg 群の 3 例以上に発現）（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301<br>Enfortumab Vedotin<br>(n = 296) | Study EV-301<br>Chemotherapy<br>(n = 291) | Study EV-201<br>Cohort 1 Enfortumab Vedotin<br>(n = 125) | Study EV-201<br>Cohort 2 Enfortumab Vedotin<br>(n = 89) | Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg†<br>(n = 680) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Overall** | **67 (22.6)** | **68 (23.4)** | **24 (19.2)** | **15 (16.9)** | **132 (19.4)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **8 (2.7)** | **28 (9.6)** | **7 (5.6)** | **3 (3.4)** | **20 (2.9)** |
| 好中球減少症 | 4 (1.4) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (0.7) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **心臓障害** | **0** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **3 (0.4)** |
| **胃腸障害** | **11 (3.7)** | **17 (5.8)** | **8 (6.4)** | **3 (3.4)** | **26 (3.8)** |
| 下痢 | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 11 (1.6) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| 悪心 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **9 (3.0)** | **12 (4.1)** | **5 (4.0)** | **3 (3.4)** | **19 (2.8)** |
| 疲労 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 0 | 6 (0.9) |
| 多臓器機能不全症候群 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0 | 3 (0.4) |
| **肝胆道系障害** | **4 (1.4)** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **4 (0.6)** |
| **感染症および寄生虫症** | **16 (5.4)** | **13 (4.5)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **26 (3.8)** |
| 肺炎 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 蜂巣炎 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 0 | 5 (0.7) |
| 敗血症 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.6) |
| 尿路感染 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| **臨床検査** | **4 (1.4)** | **6 (2.1)** | **1 (0.8)** | **2 (2.2)** | **10 (1.5)** |
| 好中球数減少 | 2 (0.7) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **代謝および栄養障害** | **10 (3.4)** | **9 (3.1)** | **3 (2.4)** | **5 (5.6)** | **26 (3.8)** |
| 高血糖 | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 12 (1.8) |
| 食欲減退 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 6 (0.9) |
| 脱水 | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **神経系障害** | **6 (2.0)** | **1 (0.3)** | **0** | **2 (2.2)** | **9 (1.3)** |
| **腎および尿路障害** | **7 (2.4)** | **3 (1.0)** | **1 (0.8)** | **3 (3.4)** | **16 (2.4)** |
| 急性腎障害 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 14 (2.1) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **3 (1.0)** | **3 (1.0)** | **1 (0.8)** | **1 (1.1)** | **11 (1.6)** |
| 呼吸不全 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **13 (4.4)** | **0** | **4 (3.2)** | **3 (3.4)** | **24 (3.5)** |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4 (1.4) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 発疹 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 4 (0.6) |
| 水疱性皮膚炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 薬疹 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| **血管障害** | **1 (0.3)** | **2 (0.7)** | **1 (0.8)** | **3 (3.4)** | **5 (0.7)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%), are shown.

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.

Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

† 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 12.6.1.4.8; EV-301, Table 12.6.1.4.8

### 2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.2.1.5.1　用量調整に至った有害事象

**投与中止に至った有害事象**

1.25 mg/kg 群で 2 例以上にみら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を表 2.7.4- 24 に示す。

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。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.6）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.4）。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 群で同程度であった。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（エンホルツマブ　ベドチン群 2.4%, 1.25 mg/kg 群 3.7%）を除き，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群及び 1.25 mg/kg 群の患者の 2%以下にみられた。

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（4.5%），急性腎障害（3.4%）及びリパーゼ増加（2.2%）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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.4）。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ことと比較して，コホート 2 では 3.4%（2.2%は関連性が否定できない）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 群で同程度であった。PT 別の投与中止に至った有害事象の発現割合は，EV-201 試験コホート 2 のリパーゼ増加，末梢性感覚ニューロパチー，急性腎障害及び 1.25 mg/kg 群の末梢性感覚ニューロパチーを除き，いずれの群でも 2%未満であった。

投与中止に至った有害事象がみられた全例の有害事象の叙述は，試験ごとの CSR の付録 1 に記載している（2.7.4.2.2 個別有害事象の叙述）。

表 2.7.4- 24　　投与中止に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群の 2 例以上に発現）（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† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 296) | | Chemotherapy (n = 291) | | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| **Overall** | **51 (17.2)** | **40 (13.5)** | **51 (17.5)** | **33 (11.3)** | **21 (16.8)** | **15 (12.0)** | **18 (20.2)** | **14 (15.7)** | **126 (18.5)** | **84 (12.4)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **8 (2.7)** | **6 (2.1)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** | **2 (0.3)** |
| **胃腸障害** | **0** | **0** | **4 (1.4)** | **4 (1.4)** | **1 (0.8)** | **1 (0.8)** | **0** | **0** | **5 (0.7)** | **1 (0.1)** |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **7 (2.4)** | **4 (1.4)** | **2 (1.6)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **10 (1.5)** | **7 (1.0)** |
| 疲労 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **肝胆道系障害** | **2 (0.7)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** | **1 (0.1)** |
| 肝機能異常 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **感染症および寄生虫症** | **6 (2.0)** | **4 (1.4)** | **7 (2.4)** | **2 (0.7)** | **1 (0.8)** | **0** | **2 (2.2)** | **0** | **11 (1.6)** | **5 (0.7)** |
| 肺炎 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 3 (0.4) | 1 (0.1) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 3 (0.4) | 0 |
| **臨床検査** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **3 (3.4)** | **2 (2.2)** | **8 (1.2)** | **5 (0.7)** |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| リパーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **代謝および栄養障害** | **6 (2.0)** | **4 (1.4)** | **3 (1.0)** | **2 (0.7)** | **1 (0.8)** | **1 (0.8)** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **11 (1.6)** | **7 (1.0)** |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 0 |
| 高血糖 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **2 (0.7)** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **2 (0.3)** | **2 (0.3)** |
| 筋力低下 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **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）** | **5 (1.7)** | **0** | **5 (1.7)** | **1 (0.3)** | **1 (0.8)** | **0** | **0** | **0** | **6 (0.9)** | **0** |
| 悪性新生物進行 | 5 (1.7) | 0 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.7) | 0 |
| **神経系障害** | **17 (5.7)** | **16 (5.4)** | **8 (2.7)** | **8 (2.7)** | **9 (7.2)** | **8 (6.4)** | **5 (5.6)** | **5 (5.6)** | **37 (5.4)** | **33 (4.9)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 7 (2.4) | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 6 (2.1) | 9 (7.2) | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 4 (4.5) | 25 (3.7) | 23 (3.4) |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, 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) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| 末梢性運動ニューロパチー | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **腎および尿路障害** | **4 (1.4)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **3 (3.4)** | **2 (2.2)** | **8 (1.2)** | **5 (0.7)** |
| 急性腎障害 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 3 (0.4) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **0** | **0** | **3 (1.0)** | **2 (0.7)** | **3 (2.4)** | **1 (0.8)** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **12 (1.8)** | **4 (0.6)** |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **12 (4.1)** | **12 (4.1)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **18 (2.6)** | **18 (2.6)** |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| 水疱性皮膚炎 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 4 (0.6) |
| 薬疹 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Events are sorted in alphabetical order by SOC and descending order by the number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group by preferred term. In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

† 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.

‡ Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Tables 12.6.1.2.6 and 12.6.1.4.4; EV-301, Tables 12.6.1.2.6 and 12.6.1.4.4

### 減量に至った有害事象

1.25 mg/kg 群で 2 例以上にみられた減量に至った有害事象及び減量に至った副作用を表 2.7.4-25 に示す。

EV-301 試験では，減量に至った有害事象の発現割合は 2 群間で同程度であった。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みられ, それぞれ 32.4%, 27.5%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。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。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.7）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.5）。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。1.25 mg/kg 群での発現割合が 2%以上の PT 別の減量に至った有害事象は, 疲労, 食欲減退, 末梢性感覚ニューロパチー及び斑状丘疹状皮疹であり, これらの事象の発現割合は 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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.5）。

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。1.25 mg/kg 群での発現割合が 2%以上であった PT 別の減量に至った有害事象は, 疲労, 食欲減退, 末梢性感覚ニューロパチー及び斑状丘疹状皮疹であった。

表 2.7.4- 25　減量に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群の 2 例以上に発現）（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† (n = 680) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 296) | | Chemotherapy (n = 291) | | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| **Overall** | **101 (34.1)** | **96 (32.4)** | **81 (27.8)** | **80 (27.5)** | **42 (33.6)** | **39 (31.2)** | **44 (49.4)** | **41 (46.1)** | **238 (35.0)** | **225 (33.1)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **6 (2.0)** | **6 (2.0)** | **19 (6.5)** | **18 (6.2)** | **6 (4.8)** | **6 (4.8)** | **2 (2.2)** | **1 (1.1)** | **15 (2.2)** | **14 (2.1)** |
| 好中球減少症 | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 7 (2.4) | 6 (2.1) | 4 (3.2) | 4 (3.2) | 0 | 0 | 9 (1.3) | 9 (1.3) |
| 貧血 | 0 | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 血小板減少症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **眼障害** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **1 (1.1)** | **1 (1.1)** | **3 (0.4)** | **3 (0.4)** |
| **胃腸障害** | **11 (3.7)** | **11 (3.7)** | **15 (5.2)** | **14 (4.8)** | **1 (0.8)** | **1 (0.8)** | **3 (3.4)** | **3 (3.4)** | **19 (2.8)** | **19 (2.8)** |
| 下痢 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 悪心 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 腹痛 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **12 (4.1)** | **12 (4.1)** | **22 (7.6)** | **21 (7.2)** | **7 (5.6)** | **6 (4.8)** | **6 (6.7)** | **5 (5.6)** | **39 (5.7)** | **36 (5.3)** |
| 疲労 | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 12 (4.1) | 11 (3.8) | 6 (4.8) | 6 (4.8) | 5 (5.6) | 4 (4.5) | 31 (4.6) | 29 (4.3) |
| 粘膜の炎症 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 無力症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **肝胆道系障害** | **3 (1.0)** | **3 (1.0)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **3 (0.4)** | **3 (0.4)** |
| **感染症および寄生虫症** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **1 (0.8)** | **0** | **0** | **0** | **3 (0.4)** | **2 (0.3)** |
| **傷害，中毒および処置合併症** | **3 (1.0)** | **3 (1.0)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **4 (0.6)** | **4 (0.6)** |
| **臨床検査** | **14 (4.7)** | **13 (4.4)** | **9 (3.1)** | **9 (3.1)** | **2 (1.6)** | **2 (1.6)** | **10 (11.2)** | **10 (11.2)** | **34 (5.0)** | **32 (4.7)** |
| 好中球数減少 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 8 (1.2) | 8 (1.2) |
| 体重減少 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3)) | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 5 (0.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| リパーゼ増加 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 5 (0.7) | 4 (0.6) |
| γ-グルタミルトランス | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, 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) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| フェラーゼ増加 | | | | | | | | | | |
| **代謝および栄養障害** | **14 (4.7)** | **14 (4.7)** | **3 (1.0)** | **3 (1.0)** | **3 (2.4)** | **2 (1.6)** | **3 (3.4)** | **2 (2.2)** | **21 (3.1)** | **19 (2.8)** |
| 食欲減退 | 10 (3.4) | 10 (3.4) | 3 (1.0) | 3 (1.0) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 1 (1.1) | 14 (2.1) | 13 (1.9) |
| 高血糖 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.1) |
| **神経系障害** | **32 (10.8)** | **30 (10.1)** | **24 (8.2)** | **23 (7.9)** | **17 (13.6)** | **17 (13.6)** | **17 (19.1)** | **17 (19.1)** | **89 (13.1)** | **87 (12.8)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 22 (7.4) | 21 (7.1) | 18 (6.2) | 18 (6.2) | 13 (10.4) | 13 (10.4) | 15 (16.9) | 15 (16.9) | 68 (10.0) | 67 (9.9) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 6 (0.9) | 6 (0.9) |
| 末梢性ニューロパチー | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (0.9) | 5 (0.7) |
| 浮動性めまい | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **精神障害** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** | **2 (0.3)** |
| **腎および尿路障害** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** | **0** | **2 (2.2)** | **1 (1.1)** | **4 (0.6)** | **3 (0.4)** |
| 急性腎障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **28 (9.5)** | **27 (9.1)** | **1 (0.3)** | **0** | **9 (7.2)** | **9 (7.2)** | **10 (11.2)** | **10 (11.2)** | **56 (8.2)** | **55 (8.1)** |
| 斑状丘疹状皮疹 | 13 (4.4) | 13 (4.4) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 6 (6.7) | 6 (6.7) | 24 (3.5) | 24 (3.5) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 7 (1.0) | 7 (1.0) |
| そう痒症 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.7) | 5 (0.7) |
| 薬疹 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 4 (0.6) |
| 発疹 | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 4 (0.6) | 3 (0.4) |
| 湿疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.4) | 3 (0.4) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **血管障害** | **0** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.8)** | **1 (0.8)** | **0** | **0** | **2 (0.3)** | **2 (0.3)** |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Events are sorted in alphabetical order by SOC and descending order by the number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group by preferred term. In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

† 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.

‡ Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Tables 12.6.1.2.7 and 12.6.1.4.5; EV-301, Tables 12.6.1.2.7 and 12.6.1.4.5

### 休薬に至った有害事象

1.25 mg/kg 群で発現割合が 2%以上であった休薬（投与スキップ又は延期）に至った有害事象及び休薬に至った副作用を表 2.7.4- 26 に示す。

EV-301 試験では，休薬に至った有害事象の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群で化学療法群と比較して高かった。エンホルツマブ　ベドチン群の 60.8%に休薬に至った有害事象がみられ，51.0%に休薬に至った副作用がみられた。化学療法群の 29.2%に休薬に至った有害事象がみられ，18.9%に休薬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 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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.8）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.4.6）。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。PT 別で休薬に至った有害事象の発現割合は，疲労及び末梢性感覚ニューロパチーを除き，いずれの群でも 5%以下であった。

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（65.6%）でコホート 2（59.6%）と比較して数値的に高かった。一方，休薬に至った副作用の発現割合は，2 群間で同程度であった。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.2.8）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.4.6）。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認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.2.8）。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。PT 別で休薬に至った有害事象は，疲労及び末梢性感覚ニューロパチーを除き，いずれの群でも患者の 5%以下にみられた。

表 2.7.4- 26　　休薬に至った有害事象及び副作用（1.25 mg/kg 群での発現割合が 2%以上）（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, 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) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| **Overall** | **180 (60.8)** | **151 (51.0)** | **85 (29.2)** | **55 (18.9)** | **82 (65.6)** | **62 (49.6)** | **53 (59.6)** | **45 (50.6)** | **424 (62.4)** | **344 (50.6)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **16 (5.4)** | **15 (5.1)** | **17 (5.8)** | **13 (4.5)** | **9 (7.2)** | **8 (6.4)** | **4 (4.5)** | **4 (4.5)** | **41 (6.0)** | **35 (5.1)** |
| 貧血 | 8 (2.7) | 8 (2.7) | 10 (3.4) | 6 (2.1) | 3 (2.4) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 2 (2.2) | 20 (2.9) | 16 (2.4) |
| **眼障害** | **7 (2.4)** | **4 (1.4)** | **1 (0.3)** | **1 (0.3)** | **3 (2.4)** | **1 (0.8)** | **2 (2.2)** | **1 (1.1)** | **16 (2.4)** | **9 (1.3)** |
| **胃腸障害** | **17 (5.7)** | **14 (4.7)** | **5 (1.7)** | **2 (0.7)** | **8 (6.4)** | **6 (4.8)** | **7 (7.9)** | **4 (4.5)** | **53 (7.8)** | **34 (5.0)** |
| 下痢 | 7 (2.4) | 6 (2.0) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 3 (3.4) | 18 (2.6) | 15 (2.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **38 (12.8)** | **25 (8.4)** | **20 (6.9)** | **16 (5.5)** | **16 (12.8)** | **14 (11.2)** | **12 (13.5)** | **9 (10.1)** | **89 (13.1)** | **69 (10.1)** |
| 疲労 | 18 (6.1) | 16 (5.4) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 8 (6.4) | 8 (6.4) | 5 (5.6) | 5 (5.6) | 48 (7.1) | 46 (6.8) |
| **感染症および寄生虫症** | **37 (12.5)** | **10 (3.4)** | **12 (4.1)** | **3 (1.0)** | **8 (6.4)** | **1 (0.8)** | **8 (9.0)** | **1 (1.1)** | **78 (11.5)** | **17 (2.5)** |
| 尿路感染 | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 3 (2.4) | 0 | 1 (1.1) | 0 | 15 (2.2) | 4 (0.6) |
| **臨床検査** | **35 (11.8)** | **29 (9.8)** | **19 (6.5)** | **15 (5.2)** | **12 (9.6)** | **10 (8.0)** | **13 (14.6)** | **9 (10.1)** | **94 (13.8)** | **78 (11.5)** |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 27 (4.0) | 24 (3.5) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (2.0) | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 0 | 0 | 25 (3.7) | 23 (3.4) |
| 好中球数減少 | 15 (5.1) | 15 (5.1) | 11 (3.8) | 10 (3.4) | 2 (1.6) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 1 (1.1) | 20 (2.9) | 20 (2.9) |
| **代謝および栄養障害** | **21 (7.1)** | **13 (4.4)** | **3 (1.0)** | **0** | **10 (8.0)** | **6 (4.8)** | **9 (10.1)** | **6 (6.7)** | **56 (8.2)** | **36 (5.3)** |
| 高血糖 | 11 (3.7) | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 0 | 5 (4.0) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 2 (2.2) | 23 (3.4) | 13 (1.9) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **6 (2.0)** | **2 (0.7)** | **4 (1.4)** | **2 (0.7)** | **5 (4.0)** | **1 (0.8)** | **0** | **0** | **19 (2.8)** | **6 (0.9)** |
| **神経系障害** | **73 (24.7)** | **71 (24.0)** | **6 (2.1)** | **5 (1.7)** | **25 (20.0)** | **23 (18.4)** | **16 (18.0)** | **16 (18.0)** | **147 (21.6)** | **138 (20.3)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 46 (15.5) | 46 (15.5) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 21 (16.8) | 20 (16.0) | 15 (16.9) | 15 (16.9) | 102 (15.0) | 100 (14.7) |
| **腎および尿路障害** | **14 (4.7)** | **3 (1.0)** | **4 (1.4)** | **1 (0.3)** | **7 (5.6)** | **2 (1.6)** | **6 (6.7)** | **1 (1.1)** | **39 (5.7)** | **11 (1.6)** |
| 急性腎障害 | 7 (2.4) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 4 (3.2) | 1 (0.8) | 4 (4.5) | 1 (1.1) | 23 (3.4) | 7 (1.0) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **8 (2.7)** | **4 (1.4)** | **3 (1.0)** | **1 (0.3)** | **7 (5.6)** | **2 (1.6)** | **3 (3.4)** | **1 (1.1)** | **27 (4.0)** | **14 (2.1)** |
| **皮膚および皮下組織障** | **42 (14.2)** | **42 (14.2)** | **3 (1.0)** | **2 (0.7)** | **14 (11.2)** | **12 (9.6)** | **9 (10.1)** | **9 (10.1)** | **80 (11.8)** | **78 (11.5)** |

| MedDRA (v23.0) SOC<br>Preferred term, 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) | | | |
| | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ | All | Drug-related‡ |
| **害** | | | | | | | | | | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 13 (4.4) | 13 (4.4) | 0 | 0 | 5 (4.0) | 4 (3.2) | 4 (4.5) | 4 (4.5) | 28 (4.1) | 27 (4.0) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Events are sorted in alphabetical order by SOC and descending order by the number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group by preferred term. In case of ties, alphabetical order by preferred term is applied.

† 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.

‡ Adverse events related to study drug as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Tables 12.6.1.2.8 and 12.6.1.4.6; EV-301, Tables 12.6.1.2.8 and 12.6.1.4.6

### 用量調整

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 $P = 0.0054$）。

## 2.7.4.2.1.6　注目すべき有害事象の解析

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抗体薬物複合体（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。特定されたリスク及び潜在的なリスクはエンホルツマブ　ベドチンの注目すべき有害事象とみなす。

注目すべき有害事象は，医学的概念／複合用語に基づく検索基準（SMQ及びSSQ/CMQ）を用いて解析した（2.7.4.8.1 付録1 注目すべき有害事象の検索方法）。エンホルツマブ　ベドチンの各注目すべき有害事象について以下に述べる。

### 2.7.4.2.1.6.1　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。検索方法として，MedDRA v23.0の「水疱形成」，「皮膚炎および湿疹」，「発疹および皮疹NEC」，「紅斑」及び「特定の物質による皮膚炎」の5個のHLTを用いて発疹の事象を収集している。加えて，重症皮膚副作用のSMQを用いて重度の皮膚事象を収集した。これらの検索方法を合わせて使用し，皮膚反応の医学的概念に一致する事象を収集した。

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$C_{avg}$がグレード3以上の発疹又は重症皮膚副作用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 $P = 0.0288$）。

EV-301試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の53.7%及び化学療法群の19.9%に「皮膚反応」がみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.1.2）。投与期間で調整した「皮膚反応」の発現件数は，エンホルツマブ　ベドチン群でP-Yあたり2.849件，化学療法群でP-Yあたり0.760件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.3.2）。全グレードの「皮膚反応」の初回発現までの期間の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で0.46カ月（範囲：0～12.7カ月），化学療法群で0.66カ月（範囲：0.1～9.6カ月）であった（表 2.7.4- 27）。「皮膚反応」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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301,Table 12.6.1.5.3.1.1）。

EV-201 試験では，コホート 2 の 66.3%及びコホート 1 の 53.6%に「皮膚反応」が認められた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.3.2.2）。EV-201 試験コホート 2 では，全グレードの「皮膚反応」の初回発現までの期間の中央値は 0.49 カ月（範囲：0.1～5.8 カ月）で，コホート 1 及び 1.25 mg/kg 群と同程度であった（表 2.7.4- 27）。

「皮膚反応」の注目すべき有害事象として最もよくみられた有害事象は，斑状丘疹状皮疹，皮疹，紅斑性皮疹及び口内炎であった。「皮膚反応」の大部分は用量調整を必要とせず，患者の多くは「皮膚反応」が発現しても投与を継続することができた。

**表 2.7.4- 27　　皮膚反応の発現時期 - グローバル検索（安全性解析対象集団）**

| Parameter Category/Statistic | 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) |
| **Time to first onset of first event (any grade) (months)** | | | | | |
| n | 159 | 58 | 67 | 59 | 375 |
| Median | 0.46 | 0.66 | 0.49 | 0.49 | 0.49 |
| Min, Max | 0, 12.7 | 0.1, 9.6 | 0, 13.1 | 0.1, 5.8 | 0, 13.1 |
| **Time to first onset of any ≥ Grade 3 event (months)** | | | | | |
| n | 43 | 2 | 15 | 15 | 85 |
| Median | 0.53 | 0.21 | 1.18 | 0.59 | 0.62 |
| Min, Max | 0.1, 6.0 | 0.2, 0.2 | 0.2, 5.3 | 0.2, 5.8 | 0.1, 6.4 |

Note: This table includes rash and severe cutaneous adverse reactions events.

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.3.10.2; EV-301, Table 12.6.1.5.3.10.2

EV-201 試験のコホート 2 では，最後の追跡調査の時点で，患者の 68%で「皮膚反応」は回復していた。加えて 8 例（14%）に一定の回復／改善が認められた。

回復までの期間の中央値は 0.920 カ月（範囲：0. 07～19.58 カ月），改善までの期間の中央値は 0.559 カ月（範囲：0. 53～1.64 カ月）であった（表 2.7.4- 28）。最後の追跡調査の時点で事象が継続中の患者は，大部分がグレード 1 の事象であった（59 例中 12 例，20.3%）（表 2.7.4- 28 及び EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.6.1.15.9）。患者の大部分で全ての「皮膚反応」は完全に回復していた（59 例中 40 例，67.8%）（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.6.1.15.9）。EV-301 試験については，回復／改善までの期間のデータはなかった。

表 2.7.4- 28　　皮膚反応の回復時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | Study EV-201 | | |
|---|---|---|---|
| | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Total (n = 214) |
| **Time to resolution (months)** | | | |
| Number of events with resolution† | 126 | 76 | 202 |
| Median | 0.723 | 0.920 | 0.821 |
| Min, Max | 0.03, 14.65 | 0.07, 19.58 | 0.03, 19.58 |
| **Time to improvement (months)** | | | |
| Number of events with improvement‡ | 3 | 3 | 6 |
| Median | 0.821 | 0.559 | 0.690 |
| Min, Max | 0.16, 2.20 | 0.53, 1.64 | 0.16, 2.20 |

max: maximum; min: minimum.

† Resolution is defined as events outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae', or returning to baseline grade as of the last assessment for conditions that are ongoing at baseline.

‡ For events that are not resolved, improvement is defined as at least 1 grade improvement from the worst grade at the last assessment.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.15.9

### 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 2.7.4- 29）。投与期間で調整した「重症皮膚副作用」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 1.050 件，化学療法群では P-Y あたり 0.375 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.3.2）。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（表 2.7.4- 29 及び Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.2.2）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.2.2）。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（表 2.7.4- 29）。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。「重症皮膚副作用」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。1.25 mg/kg 群では，大部分の事象はグレード 1 又は 2（19.8%）であった（表 2.7.4- 29）。

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。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（15.7%），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（表 2.7.4- 29）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.3.2.2）。「重症皮膚副作用」の全体的な発現割合は，コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった（表 2.7.4- 29）。

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。

表 2.7.4- 29　　重症皮膚副作用の概要 - グローバル検索（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any Severe Cutaneous Adverse Reactions** | **77 (26.0)** | **27 (9.3)** | **33 (26.4)** | **18 (20.2)** | **161 (23.7)** |
| Grade 1 | 33 (11.1) | 16 (5.5) | 25 (20.0) | 7 (7.9) | 90 (13.2) |
| Grade 2 | 28 (9.5) | 9 (3.1) | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 45 (6.6) |
| Grade 3 | 15 (5.1) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 4 (4.5) | 24 (3.5) |
| Grade 4 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| **Severe Cutaneous Adverse Reactions by PT occurring in ≥5% of Subjects in the Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 口内炎 | 27 (9.1) | 19 (6.5) | 10 (8.0) | 7 (7.9) | 55 (8.1) |
| Grade 1 | 14 (4.7) | 11 (3.8) | 7 (5.6) | 3 (3.4) | 33 (4.9) |
| Grade 2 | 11 (3.7) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 17 (2.5) |
| Grade 3 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Subjects with any Drug-related Severe Cutaneous Adverse Reactions** | **60 (20.3)** | **22 (7.6)** | **27 (21.6)** | **13 (14.6)** | **124 (18.2)** |
| **Subjects with any Serious Severe Cutaneous Adverse Reactions** | **6 (2.0)** | **0** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **11 (1.6)** |
| **Subjects with any Drug-related Serious Severe Cutaneous Adverse Reactions** | **6 (2.0)** | **0** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **11 (1.6)** |
| 水疱性皮膚炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 薬疹 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| 水疱 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 結膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| スティーヴンス・ジョンソン症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 中毒性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Subjects with any Severe Cutaneous Adverse Reactions leading to withdrawal of study drug** | **6 (2.0)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **10 (1.5)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.

A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug-related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: 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 12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.3.2.2, Table 12.6.1.5.3.3.2, Table 12.6.1.5.3.4.2, Table 12.6.1.5.3.5.2 and Table 12.6.1.5.3.6.2; EV-301, Table12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.3.2.2, Table 12.6.1.5.3.3.2, Table 12.6.1.5.3.4.2, Table 12.6.1.5.3.5.2 and Table 12.6.1.5.3.6.2

### 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「水疱形成」，「皮膚炎および湿疹」，「発疹および皮疹 NEC」，「紅斑」及び「特定の物質による皮膚炎」）。

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 2.7.4- 30）。投与期間で調整した「発疹」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 2.320 件，化学療法群では P-Y あたり 0.448 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.3.2）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.2.2）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.1.2）。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.3.1.2）。「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 群で同程度であった（表 2.7.4- 30）。

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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.3.1.2）。「発疹」の全体的な発現割合は，コホート 2 で 1.25 mg/kg 群と比べて高かった（表 2.7.4- 30）。

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。

表 2.7.4- 30　　発疹の概要 – グローバル検索（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any rash event** | **142 (48.0)** | **38 (13.1)** | **62 (49.6)** | **57 (64.0)** | **343 (50.4)** |
| Grade 1 | 50 (16.9) | 30 (10.3) | 25 (20.0) | 31 (34.8) | 148 (21.8) |
| Grade 2 | 49 (16.6) | 7 (2.4) | 23 (18.4) | 13 (14.6) | 115 (16.9) |
| Grade 3 | 42 (14.2) | 1 (0.3) | 14 (11.2) | 12 (13.5) | 77 (11.3) |
| Grade 4 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| **Rash events by PT occurring in ≥5% of Subjects in the Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 斑状丘疹状皮疹 | 50 (16.9) | 6 (2.1) | 29 (23.2) | 29 (32.6) | 156 (22.9) |
| Grade 1 | 15 (5.1) | 5 (1.7) | 11 (8.8) | 13 (14.6) | 64 (9.4) |
| Grade 2 | 13 (4.4) | 1 (0.3) | 13 (10.4) | 9 (10.1) | 54 (7.9) |
| Grade 3 | 22 (7.4) | 0 | 5 (4.0) | 7 (7.9) | 38 (5.6) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 50 (16.9) | 16 (5.5) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 71 (10.4) |
| Grade 1 | 27 (9.1) | 14 (4.8) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 42 (6.2) |
| Grade 2 | 18 (6.1) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 22 (3.2) |
| Grade 3 | 5 (1.7) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 紅斑性皮疹 | 10 (3.4) | 1 (0.3) | 15 (12.0) | 6 (6.7) | 37 (5.4) |
| Grade 1 | 3 (1.0) | 0 | 8 (6.4) | 3 (3.4) | 17 (2.5) |
| Grade 2 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |
| Grade 3 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 13 (1.9) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Subjects with any Drug-related rash events** | **130 (43.9)** | **28 (9.6)** | **57 (45.6)** | **52 (58.4)** | **312 (45.9)** |
| **Subjects with any Serious rash events** | **13 (4.4)** | **0** | **4 (3.2)** | **3 (3.4)** | **24 (3.5)** |
| **Subjects with any Drug-related Serious rash events** | **13 (4.4)** | **0** | **4 (3.2)** | **3 (3.4)** | **24 (3.5)** |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4 (1.4) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| 発疹 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 2 (1.6) | 0 | 4 (0.6) |
| 水疱性皮膚炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (1.1) | 3 (0.4) |
| 薬疹 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| 水疱 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| スティーヴンス・ジョンソン症候群 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (0.1) |
| 中毒性皮疹 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Subjects with any Rash events leading to withdrawal of study drug** | **11 (3.7)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **1 (1.1)** | **17 (2.5)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Table includes preferred terms pertaining to the rash SSQ/CMQ.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug-related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: 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 12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.3.2.2, Table 12.6.1.5.3.3.2, Table 12.6.1.5.3.4.2, Table 12.6.1.5.3.5.2 and Table 12.6.1.5.3.6.2; EV-301, Table 12.6.1.5.3.1.2, Table 12.6.1.5.3.2.2, Table 12.6.1.5.3.3.2, Table 12.6.1.5.3.4.2, Table 12.6.1.5.3.5.2 and Table 12.6.1.5.3.6.2

### 2.7.4.2.1.6.2　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］。

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 $C_{avg}$ がグレード 2 以上の末梢性ニューロパチー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 $P = 0.0300$）。グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーの発現割合は，エンホルツマブ　ベドチンの $C_{avg}$ が増加すると上昇する一方，　MMAE の $C_{avg}$ とは負の関係を示した。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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.1.6; EV-301, Table 12.6.1.5.1.6）。

EV-301 試験では，「末梢性ニューロパチー」の全事象を発現した患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（50.3%）で化学療法群（34.4%）と比較して高かった（表 2.7.4- 31）。投与期間で調整した「末梢性ニューロパチー」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 3.537 件，化学療法群では P-Y あたり 1.666 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.1）。事象が発現した患者では，初回発現までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 2.46 カ月（範囲：0～12 カ月），化学療法群で 0.84 カ月（範囲：0～9.1 カ月）であった。グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 5.19 カ月（範囲：1.9～12 カ月），化学療法群で 3.71 カ月（範囲：0.1～6.9 カ月）であった（表 2.7.4- 32）。「末梢性ニューロパチー」のうち感覚性事象を発現した患者の割合はエンホルツマブ　ベドチン群で 47.0%，化学療法群で 33.3%であった。「末梢性ニューロパチー」のうち運動性事象を発現した患者の割合はエンホルツマブ　ベドチン群で 11.1%，化学療法群で 3.1%であった（表 2.7.4- 31）。「末梢性ニューロパチー」の大部分はグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 の事象はエンホルツマブ　ベドチン群の 15 例（5.1%），化学療法群の 8 例（2.7%）にみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.1.2）。投与中止に至った「末梢性

ニューロパチー」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 14 例（4.7%），化学療法群の 8 例（2.7%）にみられた。重篤と判定された「末梢性ニューロパチー」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 6 例（2%），化学療法群の 2 例（0.7%）にみられた（表 2.7.4- 31）。

いずれの投与群でも，末梢性ニューロパチーの病歴を有する患者と有しない患者とで，「末梢性ニューロパチー」の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.1.11）。ベースライン時点で，エンホルツマブ　ベドチン群の 19%，化学療法群の 20%が末梢性ニューロパチーの病歴を有することが確認されていた。エンホルツマブ　ベドチン群で末梢性ニューロパチーの病歴を有する 55 例中 27 例（49.1%）に，末梢性ニューロパチーの病歴を有しない 241 例中 122 例（50.6%）に，「末梢性ニューロパチー」が認められた（EV-301 CSR, Ad hoc Table 12.6.1.20.5.4）。

「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　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。事象が発現した患者における初回発現までの期間の中央値は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群では 2.46 カ月，1.25 mg/kg 群では 2.33 カ月であり，グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はいずれの群も 5.19 カ月であった（表 2.7.4- 32）。「末梢性ニューロパチー」のうち感覚性及び運動性の事象は大部分がグレード 1 又は 2 であった。治験薬と関連のある「末梢性ニューロパチー」の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　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で類似していた。

EV-201 試験では，「末梢性ニューロパチー」の全事象を発現した患者の割合は，コホート 1 及び 2 で同程度であった。コホート 2 では，58.4%に「末梢性ニューロパチー」の事象がみられた（表 2.7.4- 31）。事象が発現した患者における初回発現までの期間の中央値は 2.51 カ月であり，グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は 7.62 カ月であった（表 2.7.4- 32）。コホート 2 ではコホート 1 と比較して，「末梢性ニューロパチー」のうち感覚性事象を発現した患者の割合は数値的に高く（55.1% vs 48.0%），「末梢性ニューロパチー」のうち運動性事象の発現割合は 2 コホート間で同程度であった（表 2.7.4- 31）。コホート 2 では，「末梢性ニューロパチー」は大部分がグレード 1 又は 2 であり，グレード 3 の事象が 6 例，グレード 4 の事象が 1 例にみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.1.2）。投与中止に至った「末梢性ニューロパチー」は 6 例に報告された。重篤と判定された「末梢性ニューロパチー」は 2 例にみられた。

「末梢性ニューロパチー」のうち感覚性事象を発現した患者の全体的な割合は，EV-201 試験コホート 2（55.1%）で 1.25 mg/kg 群（47.4%）と比較して数値的に高かった。「末梢性ニューロパチー」の全事象を発現した患者の全体的な割合は，EV-201 試験のコホート 2（58.4%）で 1.25 mg/kg 群（51.8%）と比較して数値的に高かった。「末梢性ニューロパチー」のうち運動性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 群で同程度であった（表 2.7.4- 31）。事象が発現した患者における初回発現までの期間の中央値は，EV-201 試験コホート 2 で 2.51 カ月，1.25 mg/kg 群で 2.33 カ月であり，グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は，EV-201 試験コホート 2 で 7.62 カ月，1.25 mg/kg 群で 5.19 カ月であった（表 2.7.4- 32）。「末梢性ニューロ

パチー」のうち感覚性及び運動性の事象は大部分がグレード 1 又は 2 であった。治験薬と関連のある「末梢性ニューロパチー」の感覚性及び運動性の事象の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2 で 1.25 mg/kg 群と比較して数値的に高かった。

表 2.7.4- 31　　末梢性ニューロパチーの有害事象の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any peripheral neuropathy event** | **149 (50.3)** | **100 (34.4)** | **70 (56.0)** | **52 (58.4)** | **352 (51.8)** |
| **Subjects with any peripheral neuropathy sensory events** | **139 (47.0)** | **97 (33.3)** | **60 (48.0)** | **49 (55.1)** | **322 (47.4)** |
| **Subjects with any peripheral neuropathy motor events** | **33 (11.1)** | **9 (3.1)** | **24 (19.2)** | **16 (18.0)** | **99 (14.6)** |
| **Peripheral neuropathy events by PT occurring in ≥5% of Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 102 (34.5) | 66 (22.7) | 54 (43.2) | 44 (49.4) | 263 (38.7) |
| Grade 1 | 36 (12.2) | 34 (11.7) | 18 (14.4) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| Grade 2 | 57 (19.3) | 26 (8.9) | 34 (27.2) | 29 (32.6) | 158 (23.2) |
| Grade 3 | 9 (3.0) | 6 (2.1) | 2 (1.6) | 3 (3.4) | 16 (2.4) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 16 (5.4) | 7 (2.4) | 10 (8.0) | 8 (9.0) | 50 (7.4) |
| Grade 1 | 7 (2.4) | 5 (1.7) | 5 (4.0) | 2 (2.2) | 27 (4.0) |
| Grade 2 | 7 (2.4) | 2 (0.7) | 4 (3.2) | 5 (5.6) | 19 (2.8) |
| Grade 3 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 11 (3.7) | 0 | 13 (10.4) | 8 (9.0) | 41 (6.0) |
| Grade 1 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 14 (2.1) |
| Grade 2 | 4 (1.4) | 0 | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 21 (3.1) |
| Grade 3 | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 6 (0.9) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 8 (2.7) | 0 | 7 (5.6) | 9 (10.1) | 35 (5.1) |
| Grade 1 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 6 (6.7) | 22 (3.2) |
| Grade 2 | 4 (1.4) | 0 | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 2 (2.2) | 2 (0.3) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | **137 (46.3)** | **89 (30.6)** | **63 (50.4)** | **48 (53.9)** | **318 (46.8)** |
| **Subjects with any Serious TEAE** | **6 (2.0)** | **2 (0.7)** | **1 (0.8)** | **2 (2.2)** | **10 (1.5)** |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | **4 (1.4)** | **1 (0.3)** | **0** | **2 (2.2)** | **6 (0.9)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) | 1 (0.1) |
| 多発ニューロパチー | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any TEAE leading to withdrawal of study drug** | **14 (4.7)** | **8 (2.7)** | **9 (7.2)** | **6 (6.7)** | **34 (5.0)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade. Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade. A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator. If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; 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, Tables 12.6.1.5.1.1 to 12.6.1.5.1.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.1.1 to 12.6.1.5.1.6

表 2.7.4- 32　　末梢性ニューロパチーの発現時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) | |
| **Time to first onset of first event (any grade) (months)** | | | | | |
| n | 149 | 100 | 70 | 52 | 352 |
| Median | 2.46 | 0.84 | 2.12 | 2.51 | 2.33 |
| Min, Max | 0, 12.0 | 0, 9.1 | 0, 7.9 | 0.1, 11.1 | 0, 13.8 |
| **Time to first onset of any ≥ Grade 2 event (months)** | | | | | |
| n | 98 | 47 | 44 | 38 | 227 |
| Median | 4.32 | 1.81 | 4.24 | 5.17 | 4.60 |
| Min, Max | 0.4, 12.0 | 0.1, 8.1 | 0.6, 15.0 | 0.8, 12.2 | 0.1, 15.8 |
| **Time to first onset of any ≥ Grade 3 event (months)** | | | | | |
| n | 15 | 8 | 5 | 7 | 29 |
| Median | 5.19 | 3.71 | 3.81 | 7.62 | 5.19 |
| Min, Max | 1.9, 12.0 | 0.1, 6.9 | 2.1, 10.1 | 0.8, 12.9 | 0.8, 12.9 |

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.1.10; EV-301, Table 12.6.1.5.1.10

EV-201 試験における「末梢性ニューロパチー」の回復時期についても評価した（表 2.7.4- 33）。コホート 2 では，最後の追跡調査の時点で，患者の 15.4%で全事象が回復しており，加えて 44.2%に回復又は改善が認められた。回復までの期間の中央値は 1.396 カ月（範囲：0.03～12.45 カ月），改善までの期間の中央値は 1.183 カ月（範囲：0.16～7.66 カ月）であった（表 2.7.4- 33）。コホート 2 では，最後の追跡調査の時点で「末梢性ニューロパチー」が継続中の患者（52 例）は，大部分がグレード 1 の事象であった（48.1%）（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.6.1.10.9）。多く

の患者で回復又はグレードの低下が認められ，「末梢性ニューロパチー」が管理可能であることを示していた。

**表 2.7.4- 33　　末梢性ニューロパチーの回復時期（安全性解析対象集団）**

| Parameter Category/Statistic | Study EV-201 | | |
|---|---|---|---|
| | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Total (n = 214) |
| **Time to resolution (months)** | | | |
| n | 31 | 26 | 57 |
| Median | 1.478 | 1.396 | 1.478 |
| Min, Max | 0.03, 11.93 | 0.03, 12.45 | 0.03, 12.45 |
| **Time to improvement (months)** | | | |
| n | 21 | 27 | 48 |
| Median | 2.366 | 1.183 | 1.495 |
| Min, Max | 0.07, 24.64 | 0.16, 7.66 | 0.07, 24.64 |

max: maximum; min: minimum.
Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.10.9

### 2.7.4.2.1.6.3　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，Nectin-4 を標的とすることの生物学及び潜在的リスクに関する包括的な文献レビュー，Nectin-4 の発現と ADC の組織交差反応性を検討した試験，in vivo 毒性試験の徹底的なレビュー，並びにグルコース恒常性に関わるヒト組織に対する ADC 及び MMAE の影響を検討した in vitro 試験から得られたデータによっても，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。そのため，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。本申請資料に記載しているいずれの試験でも，治験実施計画書の規定で空腹時血糖値を必要としなかった。

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%にみられている。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。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。

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（有害事象の叙述は各試験の CSR 付録 1 に記載している）。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。

EV-301 試験では，「高血糖」の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群（11.8%）で化学療法群（2.7%）と比較して数値的に高かった（表 2.7.4- 35）。投与期間で調整した「高血糖」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.589 件，化学療法群では P-Y あたり 0.104 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.4）。グレードを問わず事象が発現した患者では，初回発現までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 0.62 カ月，化学療法群で 1.07 カ月であった。グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 0.59 カ月，化学療法群で 0.39 カ月であった（表 2.7.4- 36）。治験薬と関連のある「高血糖」の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群（6.4%）で化学療法群（0.3%）と比較して数値的に高かった。投与中止に至った「高血糖」は 2 例（0.7%）にみられ，いずれもエンホルツマブ　ベドチン群であった。エンホルツマブ　ベドチン群で「高血糖」が発現した 35 例のうち，19 例（6.4%）がグレード 3，1 例（0.3%）がグレード 4，1 例（0.3%）がグレード 5 であった（2.7.4.2.1.3 死亡）。化学療法群で「高血糖」がみられた 8 例のうち，1 例（0.3%）がグレード 3，1 例（0.3%）がグレード 4 であった。重篤と判定された「高血糖」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 5 例（1.7%），化学療法群の 1 例（0.3%）にみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.4.2）。

ベースラインの body mass index（BMI）が 30 kg/m$^2$ 以上の患者の数は，エンホルツマブ　ベドチン群で 296 例中 41 例（14%），化学療法群で 291 例中 46 例（16%）であり，2 群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群で，ベースラインの BMI が 30 kg/m$^2$ 以上であった 41 例中 12 例（29.3%）及びベースラインの BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった 255 例中 23 例（9.0%）に「高血糖」が発現した（EV-301 総括報告書［5.3.5.1-1］Ad hoc Table 12.6.1.20.4.5 及び表 2.7.4- 34）。以上のデータより，ベースラインの BMI が 30 kg/m$^2$ 以上のエンホルツマブ　ベドチン投与例で，「高血糖」がより多く発現したことが示唆される。

表 2.7.4- 34　　EV-301 試験におけるベースラインの BMI 別の高血糖（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | Study EV-301 | | |
|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 296) | Chemotherapy (n = 291) | Total (n = 587) |
| **Baseline BMI < 30 kg/m²** | | | |
| Any hyperglycemia | 23/255 (9.0) | 7/244 (2.9) | 30/499 (6.0) |
| **Baseline BMI ≥ 30 kg/m²** | | | |
| Any hyperglycemia | 12/41 (29.3) | 1/46 (2.2) | 13/87 (14.9) |

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m²]).

Source: EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Ad hoc Table 12.6.1.20.4.5

高血糖の病歴を有する患者の数は，エンホルツマブ　ベドチン群 55 例（19%），化学療法群 56 例（19%）であり，2 群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群では，高血糖の病歴を有する 55 例中 21 例（38.2%）及び高血糖の病歴を有しない 241 例中 14 例（5.8%）に「高血糖」が発現した（EV-301 総括報告書［5.3.5.1-1］Ad hoc Table 12.6.1.20.4.4）。以上のデータより，高血糖の病歴を有するエンホルツマブ　ベドチン投与例で，「高血糖」がより多く発現したことが示唆される。

「高血糖」の発現割合をベースラインの HbA1c 別に評価したところ，エンホルツマブ　ベドチン群における発現割合は，HbA1c が 5.7%未満（正常）の患者で 2.6%，HbA1c が 5.7%～6.5%（前糖尿病）の患者で 11.6%，HbA1c が 6.5%以上（糖尿病）の患者で 37.8%であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.4.13）。以上のデータより，「高血糖」はベースラインの HbA1c が高い患者により多く発現したことが示唆される。

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群で「高血糖」が発現した患者において，グレードを問わない「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 0.62 カ月（範囲：0.3～5.8 カ月）であった。グレード 3 以上の「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 0.59 カ月（範囲：0.3～3.3 カ月）であった。EV-301 試験の化学療法群において，グレードを問わない「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 1.07 カ月（範囲：0.2～2.8 カ月）であった（表 2.7.4- 36）。

「高血糖」の全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 群で同程度であった。EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群及び 1.25 mg/kg 群のいずれも，「高血糖」の多くはグレード 3 を超えていた。いずれの群でも，「高血糖」がみられた患者における初回発現までの期間の中央値及びグレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は同じ（約 0.6 カ月）であった（表 2.7.4- 36）。治験薬と関連のある「高血糖」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 群とで類似していた。

EV-201 試験では，「高血糖」がみられた患者の割合は，コホート 2（18.0%）とコホート 1（16.0%）とで同程度であった（表 2.7.4- 35）。EV-201 試験における「高血糖」の発現時期及び回復時期についても評価した。「高血糖」が発現した患者において，コホート 1 における全グレードの「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 0.64 カ月（範囲：0.26～9.23 カ月），グレード 3 以上の「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 1.13 カ月（範囲：0.3～2.3 カ月）であった。コホート 2 における全グレードの「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 0.56 カ月（範囲：0.26～3.75

カ月），グレード 3 以上の「高血糖」の初回発現までの期間の中央値は 0.49 カ月（範囲：0.3～1.8 カ月）であった（表 2.7.4- 36）。コホート 2 で「高血糖」がみられた 16 例のうち，7 例（7.9%）がグレード 3，1 例（1.1%）がグレード 4 であった。2 例に重篤と判定された「高血糖」がみられ，このうち 1 件は死亡に至った代謝性アシドーシスを伴っていた。コホート 2 における全ての「高血糖」の発現割合はコホート 1 と同程度であった（表 2.7.4- 35）。

「高血糖」の全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 群で同程度であった。「高血糖」の多くはいずれの群でもグレード 3 であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.4.2）。「高血糖」がみられた患者における初回発現までの期間の中央値は 2 群で同じであり（約 0.6 カ月），グレード 3 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は，EV-201 試験コホート 2 で 0.49 カ月，1.25 mg/kg 群で 0.59 カ月であった（表 2.7.4- 36）。治験薬と関連のある「高血糖」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 2.7.4- 35）。

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　ベドチンの $C_{avg}$ はグレード 3 以上の「高血糖」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（$P < 0.0001$）。MMAE の $C_{avg}$ は，グレード 3 以上の「高血糖」の発現割合に対して統計学的に有意な予測因子ではなかった。

表 2.7.4- 35　　高血糖の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any hyperglycemia event** | **35 (11.8)** | **8 (2.7)** | **20 (16.0)** | **16 (18.0)** | **98 (14.4)** |
| **Hyperglycemia event by PT occurring in ≥ 5% of Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 高血糖 | 31 (10.5) | 6 (2.1) | 19 (15.2) | 14 (15.7) | 89 (13.1) |
| Grade 1 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 20 (2.9) |
| Grade 2 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 6 (4.8) | 4 (4.5) | 22 (3.2) |
| Grade 3 | 19 (6.4) | 1 (0.3) | 8 (6.4) | 7 (7.9) | 42 (6.2) |
| Grade 4 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 4 (0.6) |
| Grade 5 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | **19 (6.4)** | **1 (0.3)** | **14 (11.2)** | **9 (10.1)** | **55 (8.1)** |
| **Subjects with any Serious TEAE** | **5 (1.7)** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **2 (2.2)** | **15 (2.2)** |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | **4 (1.4)** | **0** | **1 (0.8)** | **2 (2.2)** | **13 (1.9)** |
| 高血糖 | 3 (1.0) | 0 | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 12 (1.8) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 2 型糖尿病 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Subjects with any TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | **2 (0.7)** | **0** | **1 (0.8)** | **0** | **4 (0.6)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade. Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade. A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator. If relationship was missing, then it was considered drug-related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; 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, Tables 12.6.1.5.4.1 to 12.6.1.5.4.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.4.1 to 12.6.1.5.4.6

表 2.7.4- 36　　高血糖の発現時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) | |
| **Time to first onset of first event (any grade) (months)** | | | | | |
| n | 35 | 8 | 20 | 16 | 98 |
| Median | 0.62 | 1.07 | 0.64 | 0.56 | 0.57 |
| Min, Max | 0.3, 5.8 | 0.2, 2.8 | 0.3, 9.2 | 0.3, 3.7 | 0.1, 20.3 |
| **Time to first onset of any ≥ Grade 3 event (months)** | | | | | |
| n | 21 | 3 | 10 | 8 | 48 |
| Median | 0.59 | 0.39 | 1.13 | 0.49 | 0.59 |
| Min, Max | 0.3, 3.3 | 0.2, 1.5 | 0.3, 2.3 | 0.3, 1.8 | 0.1, 3.3 |

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.4.10; EV-301, Table 12.6.1.5.4.10

コホート 2 における「高血糖」の回復までの期間の中央値は 0.953 カ月（範囲：0.26～6.70 カ月），改善までの期間の中央値は 0.394 カ月であった（範囲：0.23～4.04 カ月）（表 2.7.4- 37）。

表 2.7.4- 37　　高血糖の回復時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | Study EV-201 | | |
|---|---|---|---|
| | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | Total (n = 214) |
| **Time to resolution (months)** | | | |
| n | 18 | 9 | 27 |
| Median | 0.854 | 0.953 | 0.953 |
| Min, Max | 0.10, 13.67 | 0.26, 6.70 | 0.10, 13.67 |
| **Time to improvement (months)** | | | |
| n | 1 | 5 | 6 |
| Median | 0.591 | 0.394 | 0.476 |
| Min, Max | 0.59, 0.59 | 0.23, 4.04 | 0.23, 4.04 |

max: maximum; min: minimum.

Source: EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.13.9

### 2.7.4.2.1.6.4　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。「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（表 2.7.4- 38）。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 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群で 3 例（1.0%）及び化学療法群で 7 例（2.4%）に「血管外漏出」がみられ，これらの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった（表 2.7.4- 38）。

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，投与中止に至った「血管外漏出」がみられた患者はおらず，化学療法群の 1 件のみが重篤（溢出）と判定された。

「血管外漏出」の全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 群で同程度であった。いずれの群でも「血管外漏出」の多くはグレード 2 であり，グレード 4 の事象は報告されなかった。いずれの群でも投与中止に至った「血管外漏出」はみられなかった。

EV-201 試験コホート 2 では，1.1%にグレード 2 の「血管外漏出」がみられた（表 2.7.4- 38）。コホート 2 における事象の発現割合はコホート 1 と同程度であった。コホート 2 では，投与中止に至った事象及び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。

「血管外漏出」の全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 群で同程度であった。いずれの群でも「血管外漏出」の多くはグレード 2 であった。いずれの群でも投与中止に至った事象はみられなかった。

**表 2.7.4- 38　　血管外漏出の概要（安全性解析対象集団）**

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any extravasation events** | **3 (1.0)** | **7 (2.4)** | **3 (2.4)** | **1 (1.1)** | **8 (1.2)** |
| Grade 1 | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| Grade 2 | 2 (0.7) | 4 (1.4) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 2 (0.3) |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | **3 (1.0)** | **4 (1.4)** | **3 (2.4)** | **1 (1.1)** | **8 (1.2)** |
| **Subjects with any Serious TEAE** | **0** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **0** | **3 (0.4)** |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | **0** | **1 (0.3)** | **2 (1.6)** | **0** | **3 (0.4)** |
| **Subjects with any TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug-related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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, Tables 12.6.1.5.5.1 to 12.6.1.5.5.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.5.1 to 12.6.1.5.5.6

### 2.7.4.2.1.6.5　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（「血管外漏出」については 2.7.4.2.1.6.4 血管外漏出に述べる）。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（表 2.7.4- 39）。1.25 mg/kg 群では，6.3%に「インフュージョンリアクション」が認められ，1.0%にグレード 3 の「インフュージョンリアクション」が認められた。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 9.1%，化学療法群の 5.8%に「インフュージョンリアクション」がみられた（表 2.7.4- 39）。投与期間で調整した「インフュージョンリアクション」の発現件数は，エンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.212 件，化学療法群では P-Y あたり 0.219 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.5）。「インフュージョンリアクション」は大部分がグレード 1 又は 2 であり，エンホルツマブ　ベドチン群では 4 例にグレード 3 の事象がみられ，化学療法群ではグレード 3 の事象がみられた患者はいなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.5.2）。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（表 2.7.4- 39）。

「インフュージョンリアクション」の全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 群で同程度であった。「インフュージョンリアクション」の多くはいずれの群でもグレード 1 又は 2 であった。治験薬と関連のある重篤な「インフュージョンリアクション」の発現割合は 2 群間で同程度であった。

EV-201 試験コホート 2 では，6.7%に「インフュージョンリアクション」がみられた。「インフュージョンリアクション」の大部分はグレード 1 であり，1 例にグレード 2 の事象が報告され，1 例にグレード 3 の事象がみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.5.2）。投与中止に至った「インフュージョンリアクション」がみられた患者はおらず，重篤と判定された患者もいなかった。コホート 2 における「インフュージョンリアクション」の全事象の発現割合はコホート 1 と同程度であった（表 2.7.4- 39）。

「インフュージョンリアクション」の全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 群で同程度であった。「インフュージョンリアクション」の多くはいずれの群でもグレード 1 又は 2 であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.5.2）。治験薬と関連のある重篤な「インフュージョンリアクション」の発現割合はいずれの群でも同程度であった。投与中止に至った「インフュージョンリアクション」は，1.25 mg/kg 群で 1 例のみにみられた（表 2.7.4- 39）。

表 2.7.4- 39　　インフュージョンリアクションの概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| Subjects with any infusion-related reaction | 27 (9.1) | 17 (5.8) | 8 (6.4) | 6 (6.7) | 43 (6.3) |
| Subjects with any systemic infusion-related reactions | 23 (7.8) | 11 (3.8) | 4 (3.2) | 5 (5.6) | 32 (4.7) |
| Subjects with any local infusion-related reaction | 4 (1.4) | 9 (3.1) | 4 (3.2) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| Subjects with any Drug-related TEAE | 26 (8.8) | 13 (4.5) | 8 (6.4) | 6 (6.7) | 42 (6.2) |
| Subjects with any Serious TEAE | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 2 (1.6) | 0 | 4 (0.6) |
| Subjects with any Serious drug-related TEAE | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 0 | 4 (0.6) |
| Subjects with any TEAE leading to permanent withdrawal of study drug | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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, Tables 12.6.1.5.5.1 to 12.6.1.5.5.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.5.1 to 12.6.1.5.5.6

### 2.7.4.2.1.6.6　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。

貧血及び好中球減少症に関連する臨床検査値の変化については 2.7.4.3.1 血液学的検査に述べる。

**貧血**

貧血は「造血障害による赤血球減少症」SMQ（broad）を用いて評価した。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。「貧血」の多くは重症度がグレード 2 又は 3 であったが，重篤な有害事象はまれであった。

EV-301 試験では，「貧血」が認められた患者の割合は，化学療法群（30.2%）でエンホルツマブ　ベドチン群（19.9%）と比較して高かった（表 2.7.4- 40）。投与期間で調整した「貧血」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.771 件，化学療法群では P-Y あたり 1.499 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.6）。いずれの群でも最も発現割合の高かった PT の一つである貧血の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群が 19.9%，化学療法群が 29.9%であった。両群でグレード 1 の事象はグレード 2 又は 3 の事象よりも発現割合が低かった。投与中止に至った「貧血」はエンホルツマブ　ベドチン群の患者ではみられず，化学療法群では 2 例にみられた。重篤と判定された「貧血」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 4 例，化学療法群の 6 例にみられた（表 2.7.4- 40）。

「貧血」の全事象の全体的な発現割合は，1.25 mg/kg 群（26.5%）で EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（19.9%）と比較して数値的に高かった。「貧血」の多くはいずれの群でもグレード 2 又は 3 であった。重篤な「貧血」又は治験薬と関連のある重篤な「貧血」の発現割合はいずれの群でも同程度であった（表 2.7.4- 40）。

EV-201 試験コホート 2 では 38.2%に「貧血」が発現し（表 2.7.4- 40），その全てが貧血であった。グレード 1 の事象はグレード 2 又は 3 の事象よりも発現割合が低かった。投与中止に至った「貧血」及び重篤と判定された「貧血」がみられた患者はいなかった。コホート 2 における「貧血」の全事象の発現割合はコホート 1 と同程度であった。

貧血の全事象の全体的な発現割合は，EV-201 試験コホート 2（38.2%）で 1.25 mg/kg 群（26.5%）と比較して高かった。「貧血」の多くはいずれの群でもグレード 2 又は 3 であった。治験薬と関連のある「貧血」の発現割合は，EV-201 試験コホート 2（24.7%）で 1.25 mg/kg 群（16.2%）と比較して高かった。貧血は腎機能低下の結果として生じるため，EV-201 試験コホート 2 ではベースライン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かったことが，この差に反映されている可能性がある。EV-201 試験コホート 2 では重篤と判定された「貧血」はなかったが，1.25 mg/kg 群では重篤と判定された「貧血」が 5 例にみられた。いずれの群でも，投与中止に至った「貧血」がみられた患者はいなかった（表 2.7.4- 40）。

UC 患者及び腎機能障害患者では貧血はよく認められるため，エンホルツマブ　ベドチンの臨床試験でみられた事象には基礎疾患が強く交絡している。

表 2.7.4- 40　　貧血の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any anaemia event** | **59 (19.9)** | **88 (30.2)** | **44 (35.2)** | **34 (38.2)** | **180 (26.5)** |
| **Anaemia events by PT occurring in ≥ 5% of Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 貧血 | 59 (19.9) | 87 (29.9) | 44 (35.2) | 34 (38.2) | 180 (26.5) |
| Grade 1 | 12 (4.1) | 12 (4.1) | 11 (8.8) | 6 (6.7) | 34 (5.0) |
| Grade 2 | 28 (9.5) | 41 (14.1) | 16 (12.8) | 18 (20.2) | 85 (12.5) |
| Grade 3 | 19 (6.4) | 34 (11.7) | 17 (13.6) | 10 (11.2) | 61 (9.0) |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | **34 (11.5)** | **59 (20.3)** | **27 (21.6)** | **22 (24.7)** | **110 (16.2)** |
| **Subjects with any Serious TEAE** | **4 (1.4)** | **6 (2.1)** | **0** | **0** | **5 (0.7)** |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | **2 (0.7)** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **2 (0.3)** |
| 貧血 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| **Subjects with any TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | **0** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; 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, Tables 12.6.1.5.6.1 to 12.6.1.5.6.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.6.1 to 12.6.1.5.6.6

### 好中球減少症

全体として，「好中球減少症」はよくみられ，「好中球減少症」の大部分は治験薬と関連があると判定された。「好中球減少症」の多くは重症度がグレード 3 以上であった（表 2.7.4- 41）。

EV-301 試験では，「好中球減少症」がみられた患者の割合は，化学療法群（29.6%）でエンホルツマブ　ベドチン群（18.2%）と比較して高かった（表 2.7.4- 41）。投与期間で調整した「好中球減少症」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.839 件，化学療法群では P-Y あたり 2.384 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.7）。いずれの群でも最も発現割合の高かった PT の一つである好中球減少症の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群が 6.8%，化学療法群が 9.6%であった。「好中球減少症」は，エンホルツマブ　ベドチン群では大部分がグレード 3 であり，化学療法群ではグレード 3 又はグレード 4 であった

（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.7.2）。投与中止に至った「好中球減少症」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 1 例（0.3%）及び化学療法群の 6 例（2.1%）にみられた。重篤と判定された「好中球減少症」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 9 例（3.0%），化学療法群の 29 例（10.0%）にみられた（表 2.7.4- 41）。コロニー形成刺激因子を投与された患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群で 7.1%であり，化学療法群では 30.6%であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.2.2.1）。

「好中球減少症」の全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 群で同程度であった。「好中球減少症」の多くはいずれの群でもグレード 3 であった。治験薬と関連のある重篤な「好中球減少症」の発現割合はいずれの群でも同程度であった。投与中止に至った「好中球減少症」は，いずれの群でも 1 例にみられた。

EV-201 試験コホート 2 では，18.0%に「好中球減少症」がみられ，発現割合は 13.5%であった（表 2.7.4- 41）。「好中球減少症」の多くはグレード 3 及びグレード 4 であった。投与中止に至った「好中球減少症」はみられなかった。重篤と判定された「好中球減少症」は 3 例にみられた。コホート 2 における「好中球減少症」の発現割合はコホート 1 と同程度であった。

「好中球減少症」の全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 群で同程度であった。「好中球減少症」の多くは 1.25 mg/kg 群でグレード 3 であった。治験薬と関連のある重篤な「好中球減少症」の発現割合はいずれの群でも同程度であった。投与中止に至った「好中球減少症」は，1.25 mg/kg 群で 1 例のみにみられた。

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 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。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に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合も，エンホルツマブ ベドチン群（2.4%）と化学療法群（1.7%）で同程度であり，1.25 mg/kg 群（1.9%）とも同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Ad hoc Table 12.6.1.8.2.1 及び Table 12.6.1.8.2.2）。

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。同期間内に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合は，コホート 2（4.5%）でコホート 1（1.6%）と比較しても，1.25 mg/kg 群（1.9%）と比較しても同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Ad hoc Table 12.6.1.8.2.1 及び Table 12.6.1.8.2.2）。

表 2.7.4- 41　　好中球減少症の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any neutropenia event** | **54 (18.2)** | **86 (29.6)** | **21 (16.8)** | **16 (18.0)** | **104 (15.3)** |
| **Neutropenia event by PT occurring in ≥ 5% of Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 好中球減少症 | 20 (6.8) | 28 (9.6) | 14 (11.2) | 12 (13.5) | 53 (7.8) |
| Grade 1 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 6 (0.9) |
| Grade 2 | 4 (1.4) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 7 (1.0) |
| Grade 3 | 11 (3.7) | 12 (4.1) | 8 (6.4) | 5 (5.6) | 29 (4.3) |
| Grade 4 | 3 (1.0) | 10 (3.4) | 3 (2.4) | 4 (4.5) | 11 (1.6) |
| 好中球数減少 | 33 (11.1) | 54 (18.6) | 5 (4.0) | 3 (3.4) | 47 (6.9) |
| Grade 1 | 4 (1.4) | 1 (0.3) | 1 (0.8) | 0 | 8 (1.2) |
| Grade 2 | 8 (2.7) | 10 (3.4) | 0 | 0 | 9 (1.3) |
| Grade 3 | 16 (5.4) | 18 (6.2) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 22 (3.2) |
| Grade 4 | 5 (1.7) | 25 (8.6) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | **49 (16.6)** | **80 (27.5)** | **19 (15.2)** | **15 (16.9)** | **96 (14.1)** |
| **Subjects with any Serious TEAE** | **9 (3.0)** | **29 (10.0)** | **7 (5.6)** | **3 (3.4)** | **20 (2.9)** |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | **7 (2.4)** | **29 (10.0)** | **7 (5.6)** | **3 (3.4)** | **18 (2.6)** |
| 好中球減少症 | 4 (1.4) | 8 (2.7) | 2 (1.6) | 2 (2.2) | 9 (1.3) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (0.7) | 16 (5.5) | 5 (4.0) | 1 (1.1) | 8 (1.2) |
| 好中球数減少 | 2 (0.7) | 5 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 3 (0.4) |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | 1(0.3) | - | - | 0 |
| **Subjects with any TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | **1 (0.3)** | **6 (2.1)** | **0** | **0** | **1 (0.1)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; 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, Tables 12.6.1.5.7.1 to 12.6.1.5.7.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.7.1 to 12.6.1.5.7.6

### 2.7.4.2.1.6.7　胃腸障害

胃腸障害は，「消化管の非特異的症状および処置」の SMQ を用いて評価した。Nectin-4 は食道及び胃に発現することが ES10-001 試験で確認されており，小腸，結腸，直腸など胃腸管の他の器官の粘液腺に弱い染色が認められた。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。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。

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。

EV-301 試験では，下痢の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（34.8%）で化学療法群（22.7%）と比較して高かった。嘔吐の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群で 14.2%，化学療法群で 15.1%であり，2 群間で同程度であった。悪心の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（30.1%）と化学療法群（25.4%）で同程度であった（表 2.7.4- 42）。「胃腸障害」は大部分がグレード 1 又は 2 であり，エンホルツマブ　ベドチン群の 19 例（6.4%）にグレード 3 の事象，1 例（0.3%）にグレード 4 の事象がみられ，化学療法群の 24 例（8.2%）にグレード 3 の事象がみられた。治験薬と関連のある「胃腸障害」は，合計でエンホルツマブ　ベドチン群の 131 例（44.3%）及び化学療法群の 134 例（46.0%）にみられた。重篤と判定された「胃腸障害」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 16 例（5.4%）及び化学療法群の 18 例（6.2%）にみられた（表 2.7.4- 42）。

EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で，「胃腸障害」の発現割合は同程度であった。

EV-201 試験では，「胃腸障害」の発現割合は，コホート 1（82.4%）でコホート 2（62.9%）と比較して高かった（表 2.7.4- 42）。コホート 2 では，「胃腸障害」の大部分はグレード 1 又は 2 で，9 例にグレード 3 の事象がみられた（表 2.7.4- 42）。投与中止に至った「胃腸障害」がみられた患者はいなかった。コホート 2 では，重篤と判定された「胃腸障害」は 4 例にみられた。

表 2.7.4- 42　　胃腸障害の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ** | **186 (62.8)** | **167 (57.4)** | **103 (82.4)** | **56 (62.9)** | **472 (69.4)** |
| Grade 1 | 93 (31.4) | 82 (28.2) | 58 (46.4) | 28 (31.5) | 246 (36.2) |
| Grade 2 | 73 (24.7) | 61 (21.0) | 34 (27.2) | 19 (21.3) | 173 (25.4) |
| Grade 3 | 19 (6.4) | 24 (8.2) | 11 (8.8) | 9 (10.1) | 52 (7.6) |
| Grade 4 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| **Subjects with any Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ by preferred term by ≥ 20% of subjects in the Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg†** | | | | | |
| 下痢 | 103 (34.8) | 66 (22.7) | 53 (42.4) | 31 (34.8) | 256 (37.6) |
| Grade 1 | 62 (20.9) | 45 (15.5) | 37 (29.6) | 19 (21.3) | 169 (24.9) |
| Grade 2 | 30 (10.1) | 16 (5.5) | 11 (8.8) | 6 (6.7) | 61 (9.0) |
| Grade 3 | 10 (3.4) | 5 (1.7) | 5 (4.0) | 6 (6.7) | 25 (3.7) |
| Grade 4 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 悪心 | 89 (30.1) | 74 (25.4) | 57 (45.6) | 27 (30.3) | 245 (36.0) |
| Grade 1 | 56 (18.9) | 52 (17.9) | 40 (32.0) | 19 (21.3) | 161 (23.7) |
| Grade 2 | 30 (10.1) | 17 (5.8) | 13 (10.4) | 7 (7.9) | 72 (10.6) |
| Grade 3 | 3 (1.0) | 5 (1.7) | 4 (3.2) | 1 (1.1) | 12 (1.8) |
| 便秘 | 82 (27.7) | 73 (25.1) | 35 (28.0) | 18 (20.2) | 179 (26.3) |
| Grade 1 | 46 (15.5) | 35 (12.0) | 25 (20.0) | 11 (12.4) | 109 (16.0) |
| Grade 2 | 33 (11.1) | 32 (11.0) | 9 (7.2) | 6 (6.7) | 65 (9.6) |
| Grade 3 | 3 (1.0) | 6 (2.1) | 1 (0.8) | 1 (1.1) | 5 (0.7) |
| **Subjects with any Drug-related TEAE** | | | | | |
| Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ | 131 (44.3) | 134 (46.0) | 80 (64.0) | 37 (41.6) | 345 (50.7) |
| 悪心 | 67 (22.6) | 63 (21.6) | 50 (40.0) | 20 (22.5) | 193 (28.4) |
| 下痢 | 72 (24.3) | 48 (16.5) | 41 (32.8) | 20 (22.5) | 186 (27.4) |
| 嘔吐 | 26 (8.8) | 31 (10.7) | 19 (15.2) | 7 (7.9) | 84 (12.4) |
| **Subjects with any Serious TEAE** | | | | | |
| Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ | 16 (5.4) | 18 (6.2) | 8 (6.4) | 4 (4.5) | 36 (5.3) |
| 悪心 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 2 (2.2) | 10 (1.5) |
| 下痢 | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 3 (2.4) | 3 (3.4) | 15 (2.2) |
| 嘔吐 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 13 (1.9) |
| **Subjects with any Serious drug-related TEAE** | | | | | |
| Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ | 9 (3.0) | 13 (4.5) | 4 (3.2) | 2 (2.2) | 19 (2.8) |
| 悪心 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 7 (1.0) |
| 下痢 | 7 (2.4) | 4 (1.4) | 1 (0.8) | 2 (2.2) | 11 (1.6) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 3 (2.4) | 1 (1.1) | 10 (1.5) |
| **TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | | | | | |

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| Gastrointestinal Nonspecific Symptoms and Therapeutic Procedure SMQ | 0 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; SMQ: standardized MedDRA query; 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, Tables 12.6.1.5.8.1 to 12.6.1.5.8.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.8.1 to 12.6.1.5.8.6

### 2.7.4.2.1.6.8　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。2013 年の National Health and Wellness Survey に基づく推定値によると，米国の成人集団の 6.8%がドライアイ疾患と診断されていると推定される。有病率は年齢とともに上昇し，若年成人（18～34 歳）の 2.7%から，高齢者（75 歳以上）では 18.6%となる［Farrand, et al, 2017］。ドライアイは，マイボーム腺機能不全や涙腺機能不全など，涙液層の質に影響を及ぼす様々な病因によって発症しうる。また，コンタクトレンズの装着もリスク因子である。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］。

ヒト組織交差反応性試験では角膜上皮における Nectin-4 の発現が特定された。しかし，ラット（4 週間反復投与試験及び 13 週間反復投与試験）及びカニクイザル（4 週間反復投与試験）では，薬剤と関連のある眼の所見は認められなかった。ラット 13 週間反復投与試験においてのみ組織学的所見が認められたものの，認められた所見は角膜上皮の有糸分裂像の軽微な増加に限られた。

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，「眼障害」がみられた患者の割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（28.0%）で化学療法群（7.9%）と比較して高かった（表 2.7.4- 43）。「眼障害」は大部分がグレード 1 又は 2 であり，エンホルツマブ　ベドチン群の 2 例及び化学療法群の 1 例でグレード 3 の事象がみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.2.2）。投与中止に至った「眼障害」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 1 例に報告され，化学療法群ではいなかった。重篤と判定された「眼障害」は，エンホルツマブ　ベドチン群の 2 例にみられ，化学療法群ではいなかった。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「眼障害」は，流涙増加，ドライアイ，霧視及び結膜炎であった。化学療法群では，5%以上にみられた「眼障害」はなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.2.1）。

「眼障害」の発現割合は，1.25 mg/kg 群（35.0%）で EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群（28.0%）と比較して数値的に高かった。1.25 mg/kg 群における「眼障害」の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であった。

EV-201 試験では，「眼障害」がみられた患者の割合は，コホート 1（47.2%）でコホート 2（34.8%）と比較して高かった（表 2.7.4- 43）。投与期間中の必須の眼科評価の中止を IDMC が勧告し，この勧告の影響を受けたのは主にコホート 2 の患者であったことが，この差の原因であったと考えられる。コホート 2 では，「眼障害」の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.2.2）。両コホートで投与中止に至った「眼障害」がみられた患者はおらず，重篤と判定された患者もいなかった。両コホートで，発現割合が 5%以上であった PT 別の「眼障害」は，流涙増加，ドライアイ及び霧視であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.2.1）。

「眼障害」の発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。

表 2.7.4- 43　　眼障害の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| **Subjects with any Ocular Disorders** | **83 (28.0)** | **23 (7.9)** | **59 (47.2)** | **31 (34.8)** | **238 (35.0)** |
| **Ocular Disorders event by PT occurring in ≥ 5% of subjects in the Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg group** | | | | | |
| 流涙増加 | 30 (10.1) | 12 (4.1) | 21 (16.8) | 12 (13.5) | 89 (13.1) |
| Grade 1 | 24 (8.1) | 10 (3.4) | 19 (15.2) | 11 (12.4) | 77 (11.3) |
| Grade 2 | 6 (2.0) | 1 (0.3) | 2 (1.6) | 1 (1.1) | 11 (1.6) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ドライアイ | 19 (6.4) | 3 (1.0) | 30 (24.0) | 17 (19.1) | 87 (12.8) |
| Grade 1 | 15 (5.1) | 3 (1.0) | 26 (20.8) | 14 (15.7) | 75 (11.0) |
| Grade 2 | 4 (1.4) | 0 | 4 (3.2) | 3 (3.4) | 12 (1.8) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 16 (5.4) | 5 (1.7) | 20 (16.0) | 9 (10.1) | 63 (9.3) |
| Grade 1 | 13 (4.4) | 5 (1.7) | 15 (12.0) | 6 (6.7) | 49 (7.2) |
| Grade 2 | 3 (1.0) | 0 | 5 (4.0) | 3 (3.4) | 14 (2.1) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Drug-related ocular TEAEs** | **55 (18.6)** | **14 (4.8)** | **46 (36.8)** | **20 (22.5)** | **168 (24.7)** |
| **Serious ocular TEAEs** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** |
| **Serious drug-related ocular TEAE** | **2 (0.7)** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** |
| **Ocular TEAE leading to permanent withdrawal of study drug** | **1 (0.3)** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.1)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Events are sorted by descending number of subjects in the enfortumab vedotin 1.25 mg/kg group.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: preferred term; 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, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6

## ドライアイ

15 個の PT からなる SSQ/CMQ により収集した「ドライアイ」の事象はエンホルツマブ　ベドチンのプログラム全体で高頻度に報告され，EV-301 試験の群間に不均衡が認められたことから特定されたリスクとみなされた。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 2.7.4- 44）。事象が発現した患者での初回発現までの期間の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 1.64 カ月，化学療法群で 3.78 カ月であった。グレード 2 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はエンホル

ツマブ　ベドチン群で 2.58 カ月，化学療法群で 5.03 カ月であった（表 2.7.4- 45）。投与期間で調整したドライアイの発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.181 件，化学療法群では P-Y あたり 0.031 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.2）。

「ドライアイ」の全事象の発現割合は，1.25 mg/kg 群（29.9%）でエンホルツマブ　ベドチン群（24.0%）と比較して数値的に高かった。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 件のみ認められた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.5.2.2）。

EV-201 試験では,「ドライアイ」の全事象の発現割合は, コホート 1（40.8%）でコホート 2（30.3%）と比較して高かった（表 2.7.4- 44）。事象が発現した患者での初回発現までの期間の中央値はコホート 2 で 2.14 カ月，コホート 1 で 1.71 カ月であった。グレード 2 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はコホート 2 で 2.83 カ月，コホート 1 で 1.89 カ月であった（表 2.7.4- 45）。

「ドライアイ」の全事象の発現割合は，EV-201 試験コホート 2 と 1.25 mg/kg 群で同程度であった。1.25 mg/kg 群では，重症度は大部分がグレード 1 又は 2 であり，重篤な事象の発現割合は低く（0.3%），投与中止に至った事象は 1 件のみであった（表 2.7.4- 44）。初回発現までの期間の中央値はコホート 2 で 2.14 カ月，1.25 mg/kg 群で 1.71 カ月であった。グレード 2 以上の事象の初回発現までの期間の中央値はコホート 2 で 2.83 カ月, 1.25 mg/kg 群で 2.56 カ月であった（表 2.7.4- 45）。

**表 2.7.4- 44　　ドライアイの SSQ/CMQ のカテゴリの概要（安全性解析対象集団）**

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| Subjects with any SSQ/CMQ Category of any Dry Eye | 71 (24.0) | 17 (5.8) | 51 (40.8) | 27 (30.3) | 203 (29.9) |
| Drug-related SSQ/CMQ Category of any Dry Eye | 47 (15.9) | 9 (3.1) | 42 (33.6) | 19 (21.3) | 147 (21.6) |
| Serious SSQ/CMQ Category of any Dry Eye | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| Serious drug-related SSQ/CMQ Category of any Dry Eye | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) |
| SSQ/CMQ Category of any Dry Eye leading to permanent withdrawal of study drug | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

Note: Details on the SSQ/CMQ category of any dry eye are now presented in this section as a composite of dry eye and corneal events.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events.

† 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, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6

表 2.7.4- 45　　ドライアイの発現時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) | |
| **Time to first onset of any dry eye event (months)** | | | | | |
| n | 71 | 17 | 51 | 27 | 203 |
| Median | 1.64 | 3.78 | 1.71 | 2.14 | 1.71 |
| Min, Max | 0.1, 9.7 | 0.0, 8.1 | 0.0, 19.1 | 0.1, 8.6 | 0.0, 19.1 |
| **Time to onset of first Grade ≥ 2 any dry eye events (months)** | | | | | |
| n | 22 | 3 | 12 | 7 | 52 |
| Median | 2.58 | 5.03 | 1.89 | 2.83 | 2.56 |
| Min, Max | 0.3, 6.2 | 3.4, 5.1 | 0.6, 19.1 | 0.7, 8.3 | 0.3, 20.3 |

Note: Details on the SSQ/CMQ category of any dry eye are now presented in this section as a composite of dry eye and corneal events.

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.2.10.2; EV-301, Table 12.6.1.5.2.10.2

### 角膜障害

「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（表 2.7.4- 46）。

EV-301 試験では，「角膜障害」の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群（1.0%）と化学療法群（0.3%）で同程度であったが，1.25 mg/kg 群（5.9%）でエンホルツマブ　ベドチン群（1.0%）と比較して数値的に高かった。

EV-201 試験では，「角膜障害」の発現割合は，コホート 1（14.4%）でコホート 2（5.6%）と比較して高かった。眼障害と同様に，投与期間中の必須の眼科評価の中止を IDMC が勧告し，この勧告の影響を受けたのは主にコホート 2 の患者であったことが，この差の原因であったと考えられる。しかし，コホート 2（5.6%）と 1.25 mg/kg 群（5.9%）で同程度であった。

表 2.7.4- 46　　角膜障害の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| Subjects with any corneal disorders | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 18 (14.4) | 5 (5.6) | 40 (5.9) |
| Drug-related corneal TEAE | 2 (0.7) | 0 | 8 (6.4) | 3 (3.4) | 24 (3.5) |
| Serious corneal TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious drug-related corneal TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Corneal TEAE leading to permanent withdrawal of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug-related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6

表 2.7.4- 47　　角膜障害の発現時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) | |
| **Time to first onset of any corneal disorder event (months)** | | | | | |
| n | 3 | 1 | 18 | 5 | 40 |
| Median | 1.91 | 0.46 | 1.84 | 3.94 | 1.84 |
| Min, Max | 1.3, 6.8 | 0.5, 0.5 | 0.6, 5.8 | 2.7, 18.7 | 0.3, 20.3 |
| **Time to onset of first Grade ≥ 2 corneal disorder event (months)** | | | | | |
| n | 0 | 0 | 4 | 2 | 10 |
| Median | - | - | 1.81 | 4.78 | 2.81 |
| Min, Max | - | - | 0.6, 5.8 | 3.9, 5.6 | 0.6, 20.3 |

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.2.10.1; EV-301, Table 12.6.1.5.2.10.1

### 霧視

「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（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.5.2.2 ; EV-301, Table 12.6.1.5.2.2）。

EV-301 試験では，「霧視」の発現割合及び重症度は投与群間で同程度であった（表 2.7.4- 48）。「霧視」が発現した患者での初回発現までの期間の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群では 3.24 カ月，化学療法群では 1.05 カ月であった。グレード 2 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は, エンホルツマブ　ベドチン群と 1.25 mg/kg 群で同程度（3.19 カ月）であった（表 2.7.4- 49）。投与期間で調整した「霧視」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.166 件，化学療法群では P-Y あたり 0.094 件であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-301, Table 12.6.1.7.11.2）。

EV-201 試験では，「霧視」が発現した患者での初回発現までの期間の中央値は，コホート 2 では 2.96 カ月，コホート 1 では 1.41 カ月であった。グレード 2 以上の事象の初回発現までの期間の中央値は，コホート 2 では 3.94 カ月，コホート 1 では 3.88 カ月であった（表 2.7.4- 49）。

表 2.7.4- 48　　霧視の概要（安全性解析対象集団）

| MedDRA (v23.0) 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) | |
| Subjects with any blurred vision | 18 (6.1) | 7 (2.4) | 21 (16.8) | 9 (10.1) | 69 (10.1) |
| Drug-related blurred vision | 12 (4.1) | 6 (2.1) | 16 (12.8) | 5 (5.6) | 48 (7.1) |
| Serious blurred vision TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serious drug-related blurred vision TEAE | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Blurred vision TEAE leading to permanent withdrawal of study drug | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Subjects were counted once under maximum NCI-CTCAE grade.　Highest nonmissing grade was considered as the maximum NCI-CTCAE grade.　A missing NCI-CTCAE grade was considered the maximum NCI-CTCAE grade when all grades for the subject are missing.

Drug-related treatment-emergent adverse events have a reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator.　If relationship was missing, then it was considered drug related.

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6; EV-301, Tables 12.6.1.5.2.1 to 12.6.1.5.2.6

表 2.7.4- 49　　霧視の発現時期（安全性解析対象集団）

| Parameter Category/Statistic | 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) | |
| **Time to first onset of any blurred vision event (months)** | | | | | |
| n | 18 | 7 | 21 | 9 | 69 |
| Median | 3.24 | 1.05 | 1.41 | 2.96 | 2.30 |
| Min, Max | 0.1, 10.0 | 0, 4.1 | 0.3, 12.5 | 0.1, 19.6 | 0.1, 19.6 |
| **Time to onset of first Grade ≥ 2 blurred vision events (months)** | | | | | |
| n | 3 | 1 | 5 | 3 | 15 |
| Median | 3.19 | 4.14 | 3.88 | 3.94 | 3.19 |
| Min, Max | 0.5, 4.4 | 4.1, 4.1 | 1.2, 5.3 | 0.1, 19.6 | 0.1, 19.6 |
| **Time to onset of first Grade ≥ 3 blurred vision events (months)** | | | | | |
| n | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Median | - | 4.14 | - | - | - |
| Min, Max | - | 4.1, 4.1 | - | - | - |

max: maximum; min: minimum.

† 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 12.6.1.5.2.10.3; EV-301, Table 12.6.1.5.2.10.3

### 2.7.4.2.1.6.9　抗薬物抗体

抗体療法は免疫原性応答を生じさせる可能性があるため，エンホルツマブ　ベドチン投与例から採取した血清検体について ATA を評価した。ベースライン後に ATA 陽性が確認された患者で，全身性のインフュージョンリアクションは 1 例もみられなかった。

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になり，1 例（8.3%）のみ持続的に陽性であった。ベースライン後の評価で陰性又は陽性となった患者の割合は，1.25 mg/kg 群と EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群とで同程度であった（表 2.7.4- 50）。

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）。コホート 1 では，114 例からベースライン時の検体及び少なくともベースライン後の 1 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（112 例）。コホート 2 ではベースライン時点で陰性であった患者の 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であった。ベースライン時点で陰性であった患者のうち，ベース

ライン後の評価で陰性又は陽性となった患者の割合は，1.25 mg/kg 群と EV-201 試験コホート 2 とで同程度であった（表 2.7.4- 50）。

表 2.7.4- 50　　抗薬物抗体の要約（安全性解析対象集団）

| Category/Statistic | Study EV-301 | Study EV-201 | | Enfortumab Vedotin 1.25 mg/kg† (n = 680) |
|---|---|---|---|---|
| | Enfortumab Vedotin (n = 296) | Cohort 1 Enfortumab Vedotin (n = 125) | Cohort 2 Enfortumab Vedotin (n = 89) | |
| **Subjects with a baseline and at least 1 postbaseline sample** | **258** | **114** | **81** | **590** |
| **Baseline Negative** | **246** | **112** | **80** | **575** |
| Negative post-baseline, n/N (%) | 238/246 (96.7) | 109/112 (97.3) | 76/80 (95.0) | 559/575 (97.2) |
| Positive post-baseline, n/N (%) | 8/246 (3.3) | 3/112 (2.7) | 4/80 (5.0) | 16/575 (2.8) |
| Transiently positive, n/N (%) | 7/246 (2.8) | 2/112 (1.8) | 3/80 (3.8) | 13/575 (2.3) |
| Persistently positive, n/N (%) | 1/246 (0.4) | 1/112 (0.9) | 1/80 (1.3) | 3/575 (0.5) |
| **Baseline Positive** | **12** | **2** | **1** | **15** |
| Negative post-baseline, n/N (%) | 9/12 (75.0) | 1/2 (50.0) | 1/1 (100) | 11/15 (73.3) |
| Positive post-baseline, n/N (%) | 3/12 (25.0) | 1/2 (50.0) | 0 | 4/15 (26.7) |
| Transiently positive, n/N (%) | 2/12 (16.7) | 1/2 (50.0) | 0 | 3/15 (20.0) |
| Persistently positive, n/N (%) | 1/12 (8.3) | 0 | 0 | 1/15 (6.7) |

† 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 12.4.1; EV-301, Table 12.4.1

### 2.7.4.2.2　個別有害事象の叙述

条件を満たす事象が認められた患者の有害事象の叙述は，個々の試験の CSR の付録として記載している（EV-301 総括報告書［5.3.5.1-1］付録 1；EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］付録 1；EV-101 総括報告書［5.3.3.2-1］付録 1；EV-101 総括報告書［5.3.3.2-1］補遺 1，付録 1；EV-102 総括報告書［5.3.3.2-2］付録 1；AGS-22M6E-11-1 総括報告書［5.3.1.2-1］14.4 項）。「条件を満たす事象」は注目に値する安全性事象と定義し，上述の 4 試験のいずれかで治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者，重篤な有害事象が発現した患者，有害事象により治験薬投与又は試験を中止した患者，注目すべき有害事象である高血糖（グレード 4），末梢性ニューロパチー，角膜障害，発疹，インフュージョンリアクション（いずれもグレード 3 又は 4）が発現した患者，薬物性肝障害の可能性がある患者，若しくは妊娠した患者又は EV-101 試験で用量制限毒性がみられた患者を対象とした。

## 2.7.4.3　臨床検査値の評価

### 2.7.4.3.1　血液学的検査

#### 2.7.4.3.1.1　血液学的検査結果

「貧血」及び「好中球減少症」はエンホルツマブ　ベドチンを投与された患者の潜在的リスクであり，2.7.4.2.1.6.6 貧血及び好中球減少症に詳述している。血液学的検査項目のベースラインからベースライン後の最も悪化した値への変化を Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.2.1.1.1～Table 12.6.2.1.1.5; EV-301, Table 12.6.2.1.1.1～Table 12.6.2.1.1.5 に示す。

EV-301 試験では，化学療法群（9.7%）の方がエンホルツマブ　ベドチン群（1.8%）よりも発現割合が数値的に高かったヘモグロビン減少を除き，グレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常の発現割合は投与群間で同程度であった（EV-301 総括報告書［5.3.5.1-1］Table 12.6.2.4）。エンホルツマブ　ベドチン群では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，好中球数減少（3.9%），リンパ球数減少（9.3%）及び白血球数減少（3.6%）であった。化学療法群では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常は，リンパ球数減少（12.7%）及びヘモグロビン減少（9.7%）であった。EV-301 試験における血液学的検査値異常の発現割合は，1.25 mg/kg 群と同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.2.3.1）。リンパ球減少症の発現割合は低く，エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群で各 1 例にみられた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.2.3）。

EV-201 試験コホート 2 では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液学的検査値異常はヘモグロビン減少（4.5%），白血球数減少（4.5%），リンパ球数減少（14.8%）及び好中球数減少（9.1%）であった。血液学的検査値異常の発現割合はコホート 1 と同程度であった。EV-201 試験でリンパ球減少症がみられた患者はいなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.2.3）。EV-201 試験コホート 2 における血液学的検査値異常の発現割合は，1.25 mg/kg 群と同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.2.3.1）。

グレード 3 以上のリンパ球数減少の前後 14 日以内に発現した感染症および寄生虫症 SOC の事象を収集するため追加解析を実施した。追加解析により，グレード 3 以上のリンパ球数減少の特定の期間内に発現した感染症が全てのコホートで類似していることが示された。EV-301 試験では，発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群で 1.7%，化学療法群で 2.7%であり，1.25 mg/kg 群での発現割合 4.3%と同様であった。EV-201 試験コホート 2 での発現割合は 5.6%であった。EV-301 試験では，特定の期間内に発現したグレード 3 以上の感染症の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン群で 1.4%，化学療法群で 0.7%であり，1.25 mg/kg 群での発現割合 2.5%と同様であった。EV-201 試験での発現割合は 4.5%であった。

## 2.7.4.3.2　血液生化学的検査

### 2.7.4.3.2.1　血液生化学的検査結果

血液生化学的検査項目のベースラインからベースライン後の最も悪化した値への変化を試験EV-201 試験及び EV-301 試験の Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.2.1.2.1～Table 12.6.2.1.2.5 及び Table 12.6.2.1.3.1～Table 12.6.2.1.3.5; EV-301, Table 12.6.2.1.2.1～Table 12.6.2.1.2.5 及び Table 12.6.2.1.3.1～Table 12.6.2.1.3.5 に示す。

EV-301 試験では，グレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常の発現割合は投与群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は，グルコース増加（7.0%），リパーゼ増加（6.4%），尿酸増加（4.3%），ナトリウム減少（6.7%）及びリン酸減少（4.6%）であった。化学療法群では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は，リパーゼ増加（3.9%），リン酸減少（4.4%），カリウム増加（3.3%），グルコース増加（4.8%）及びナトリウム減少（4.1%）であった。

EV-301 試験における血液生化学的検査値異常の発現割合は，1.25 mg/kg 群と同程度であった。

EV-201 試験コホート 2 では，発現割合が 3%以上であったグレード 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常は，アミラーゼ増加（3.4%），補正カルシウム増加（3.4%），クレアチニン増加（3.4%），グルコース増加（12.5%），リパーゼ増加（11.4%），リン酸減少（6.8%），カリウム増加（5.7%），ナトリウム減少（6.8%）及び尿酸増加（9.1%）であった。コホート 1 でも血液生化学的検査値異常が同程度の発現割合でみられた。

EV-201 試験コホート 2 における血液生化学的検査値異常の発現割合は，1.25 mg/kg 群と同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.2.3.1）。

### 2.7.4.3.2.2　肝酵素及び総ビリルビン

臨床的に重要と考えられる肝酵素値及び総ビリルビン値を表 2.7.4- 51 に要約する。

EV-301 試験では，ALT 及び／又は AST の値が基準値上限（ULN）の 10 倍超の患者は，エンホルツマブ　ベドチン群では認められず，化学療法群では 0.4%に認められた。ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の患者は，エンホルツマブ　ベドチン群では認められず，化学療法群では，0.4%に認められた。いずれの群でも，15%以上に発現した臨床的に重要と考えられる肝酵素及び総ビリルビン値は，ULN の 1.5 倍超の ALP であった。

EV-201 試験コホート 2 では, ALT 及び／又は AST の値が ULN の 10 倍超の患者は認められず，ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍超かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超の患者も認められなかった。ULN の 1.5 倍超の ALP 値がコホート 2 で少なかったことを除き，その他全ての臨床的に重要と考えられる肝酵素値及び総ビリルビン値は，コホート 1 とコホート 2 で同様であった。

表 2.7.4- 51　　臨床的に重要である可能性がある肝酵素値及び総ビリルビン値（安全性解析対象集団）

| Parameter, n/N (%) | Criteria | 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) |
| ALT | > 3 x ULN | 2/291 (0.7) | 2/270 (0.7) | 2/123 (1.6) | 2/88 (2.3) | 14/671 (2.1) |
| | > 5 x ULN | 0/291 | 1/270 (0.4) | 1/123 (0.8) | 0/88 | 3/671 (0.4) |
| | > 10 x ULN | 0/291 | 1/270 (0.4) | 0/123 | 0/88 | 1/671 (0.1) |
| AST | > 3 x ULN | 14/291 (4.8) | 9/271 (3.3) | 8/122 (6.6) | 7/88 (8.0) | 40/670 (6.0) |
| | > 5 x ULN | 2/291 (0.7) | 2/271 (0.7) | 3/122 (2.5) | 2/88 (2.3) | 9/670 (1.3) |
| | > 10 x ULN | 0/291 | 0/271 | 0/122 | 0/88 | 1/670 (0.1) |
| ALT or AST | > 3 x ULN | 15/291 (5.2) | 9/271 (3.3) | 8/123 (6.5) | 7/88 (8.0) | 44/671 (6.6) |
| | > 5 x ULN | 2/291 (0.7) | 3/271 (1.1) | 3/123 (2.4) | 2/88 (2.3) | 10/671 (1.5) |
| | > 10 x ULN | 0/291 | 1/271 (0.4) | 0/123 | 0/88 | 1/671 (0.1) |
| Total bilirubin | > 2 x ULN | 1/291 (0.3) | 1/270 (0.4) | 2/123 (1.6) | 0/88 | 6/671 (0.9) |
| ALP | > 1.5 x ULN | 46/291 (15.8) | 42/271 (15.5) | 23/123 (18.7) | 5/88 (5.7) | 105/671 (15.6) |
| ALT and/or AST AND total bilirubin‡ | ALT and/or AST > 3 x ULN Total bilirubin > 2 x ULN | 0/291 | 1/270 (0.4) | 1/123 (0.8) | 0/88 | 2/671 (0.3) |
| ALT and/or AST AND ALP AND total bilirubin‡ | ALT and/or AST > 3 x ULN ALP < 2 x ULN Total bilirubin > 2 x ULN | 0/291 | 0/270 | 1/123 (0.8) | 0/88 | 2/671 (0.3) |

The maximum value postbaseline (including unscheduled visits) is presented for each liver enzyme and total bilirubin.

The denominator was the number of subjects who had at least 1 nonmissing postbaseline value.

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; ULN: upper limit of normal.

† 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 combination of values measured within the same day or within 1 day apart.

Source: Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1), EV-201, Table 12.6.2.2.1; Integrated Analysis of Safety (5.3.5.3-1.1), EV-301, Table 12.6.2.2.1

#### 2.7.4.3.3　尿検査

エンホルツマブ　ベドチンは尿検査項目に対して臨床的に意味のある有害作用を及ぼさないと考えられ，尿検査所見は試験対象疾患を示すものであった。尿検査項目については，AGS-22M6E-11 試験，EV-101 試験及び EV-102 試験の CSR に試験ごとに個別に要約する。

#### 2.7.4.3.4　凝固系検査

エンホルツマブ　ベドチンは凝固系検査項目に対して臨床的に意味のある有害作用を及ぼさないと考えられた。凝固系検査項目については，AGS-22M6E-11 試験，EV-101 試験（CSR 補遺 1 を含む）及び EV-102 試験の CSR に個別に要約する。

### 2.7.4.4　バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

#### 2.7.4.4.1　バイタルサイン

エンホルツマブ　ベドチンは，いずれの臨床試験でも試験期間中に患者のバイタルサインに臨床的に意味のある有害作用を及ぼさないと考えられた。バイタルサイン項目については，AGS-22M6E-11 試験，EV-101 試験（CSR 補遺 1 を含む），EV-102 試験，EV-201 試験及び EV-301 試験の CSR に試験ごとに個別に要約又は一覧を示す。

#### 2.7.4.4.2　心電図

##### 2.7.4.4.2.1　標準 12 誘導心電図

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群において治験担当医師の判定による異常／臨床的に重要な ECG 所見は，ベースライン時点で 294 例中 1 例（0.3%）に認められ，ベースライン後に 133 例中 3 例（2.3%）に認められた。化学療法群では，治験担当医師の判定による異常／臨床的に重要な ECG 所見が認められたのは，ベースライン時点で 288 例中 3 例（1.0%）であり，ベースライン後には 0 例であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.4.2.1）。

EV-201 試験コホート 2 では，治験担当医師の判定による異常／臨床的に重要な ECG 所見は，ベースライン時点では 0 例，ベースライン後には 36 例中 1 例（2.8%）に認められた。ベースライン時点及びベースライン後の治験担当医師の判定による異常／臨床的に重要な ECG 所見の発現割合は，コホート 1 とコホート 2 で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1.1］EV-201, Table 12.6.4.2.1）。

治験担当医師の判定による異常／臨床的に重要な ECG 所見の発現割合は，エンホルツマブ　ベドチン投与例全体で同程度であった。

#### 2.7.4.4.2.2　濃度-QTcF モデリング解析

線形混合効果モデルを用いた Fridericia の式で補正した QT 間隔（ΔQTcF）の濃度-QTc 間隔解析で別々にモデリングしたとき，エンホルツマブ　ベドチン群は正の傾き，MMAE は負の傾きを示した。しかし，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の QTc 間隔に対する影響は統計学的に有意ではなく，臨床的に意味がある可能性は低い。

サイクル 1 の 15 日目における 3 回目の 1.25 mg/kg 投与後のエンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の最大濃度（$C_{max}$）の幾何平均値（20.1 μg/mL 及び 3.94 ng/mL）を用いて予測した ΔQTcF は，それぞれ 6.17 msec（90% CI：1.83，10.5 msec）及び−3.14 msec（90% CI：−15.8，9.52）であった。モデル予測による ΔQTcF 値の片側 95% CI の上限は 20 msec を下回っており，エンホルツマブ　ベドチンを最大 1.25 mg/kg の用量で投与したとき，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE は心室再分極時間に実質的な影響を及ぼさないことが示唆される。

In vitro 試験の結果を考慮すると，臨床的に有効な濃度において MMAE がヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネルを阻害する可能性は低いと考えられる（129-09-0001 試験）。通常の細胞全膜電位固定法を用いて，最大 100 μM の濃度で MMAE の hERG チャネルに対する阻害作用を検討し，$IC_{50}$ は 100 μM 超と確認された。100 μM という $IC_{50}$ 推定値は，患者にエンホルツマブ　ベドチンを 1.25 mg/kg の用量で 3 回目に投与した後の MMAE の最大濃度の平均値（0.002 μM，1.26 ng/mL，非結合型分率：0.32）の約 50000 倍である（EV-102 試験）。

ΔQTcF 間隔と血漿中 MMAE 濃度の関係については過去に，MMAE と結合させた別の ADC（ブレンツキシマブ　ベドチン）の第 1 相試験で患者（52 例，ECG 解析の評価可能例 46 例）を対象にして評価されている［Han et al, 2013］。患者は各 21 日の投与サイクルの 1 日目にブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg を静脈内投与され，初回投与後及び 3 回目投与後の MMAE のピーク濃度時に集中的な ECG モニタリングが実施された。この試験の結果から，ブレンツキシマブ　ベドチンの投与により平均 QTcF 間隔はベースラインから 10 msec を超えて延長しないことが示された。QTcF 間隔の変化量と MMAE の血漿中濃度との間には負の関係が認められた。MMAE 濃度と ΔQTcF との関係に関してブレンツキシマブ　ベドチンの結果とエンホルツマブ　ベドチンの結果を比較したところ，負の関係を示す傾向が一貫して認められた。以上のデータより，エンホルツマブ　ベドチンの投与による QT/QTc 間隔の重大な延長は生じなかったと考えられた（7465-PK-0012 試験薬物動態解析報告書）。

### 2.7.4.4.3　眼科検査

眼科検査に関連する臨床的に重要な所見は有害事象として報告された（2.7.4.2.1.6.8 眼障害）。

EV-201 試験では，IDMC が中間データをレビューし，眼科医に相談して意見を得た上で，サイクル 2 の 22 日目及びサイクル 6 の 22 日目の定期的な細隙灯顕微鏡検査について，それぞれ 2018 年 7 月及び 2019 年 8 月に中止を勧告した。

## 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1　安全性のサブグループ解析

内因性要因，外因性要因及びその他いくつかの事前に規定したベースライン特性について，サブグループ解析により安全性解析対象集団を評価した。安全性解析対象集団ごとの結果の表を作成した（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］, EV-201, Table 12.6.1.6.1.1～12.6.1.7.1.13; EV-301, Table 12.6.1.6.1.1～12.6.1.7.1.13）。

#### 2.7.4.5.1.1　内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1.1　年齢

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 35.8%，化学療法群の 35.4%が 65 歳未満であり，それぞれ 64.2%，64.6%が 65 歳以上であり，それぞれ 17.2%，22.3%が 75 歳以上であった（表 2.7.4- 9）。有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，試験中止又は用量調整に至った等）は年齢別サブグループ間で同程度であり，各年齢別サブグループ内で投与群間に意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.1）。発現割合が 10%以下であった有害事象の発現割合は年齢層間で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.1）。

EV-201 試験コホート 2 では，18.0%が 65 歳未満，82.0%が 65 歳以上，51.7%が 75 歳以上であった（表 2.7.4- 9）。有害事象の全体的な発現割合（副作用及び用量調整に至った有害事象）は年齢別サブグループ間で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.1）。コホート 2 では，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は年齢層間で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.1）。このデータは EV-201 試験コホート 1 と同様である。

全体として，年齢別サブグループ間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

##### 2.7.4.5.1.1.2　性別

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する性別の影響を評価した。UC の有病率は男性の方が高く，世界の新規症例の約 75%は男性で 25%が女性である［Antoni et al, 2017; Ferlay et al, 2015］。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 79.1%，化学療法群の 75.3%が男性であり（表 2.7.4- 9），UC 患者の母集団と一致していた。これは，EV-201 試験のコホート 1 及びコホート 2 でも類似していた。

EV-301 試験では，女性患者と男性患者とで有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量等）は同程度であり，投与群間で意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.2）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は

男性患者と女性患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.2）。

EV-201 試験コホート 2 では，女性患者と男性患者とで有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤及び減量）は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.2）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は男性患者と女性患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.2）。このデータは EV-201 試験のコホート 1 でも同様であった。

全体として，男性と女性のサブグループ間に臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.1.3　人種

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する人種（白人か非白人か）の影響を評価した。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 53.0%，化学療法群の 49.8%が白人であった（表 2.7.4- 9）。白人患者と非白人患者とで有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量等）は同程度であり，投与群間で意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.3）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は白人患者と非白人患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.3）。

EV-201 試験コホート 2 では，69.7%が白人であった（表 2.7.4- 9）。白人患者と非白人患者とで有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量等）は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.3）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は白人患者と非白人患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.3）。このデータは EV-201 試験のコホート 1 でも同様であった。

全体として，白人患者と非白人患者のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.1.4　民族

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する民族（非ヒスパニック系・非ラテン系かヒスパニック系・ラテン系か）の影響を評価した。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 77.4%，化学療法群の 77.0%が非ヒスパニック・非ラテン系であり，それぞれ 9.5%，8.2%がヒスパニック・ラテン系であった（表 2.7.4- 9）。EV-201 試験コホート 2 では，93.3%が非ヒスパニック・非ラテン系であり，1.1%がヒスパニック・ラテン系であった。これはコホート 1 と同様であった。1.25 mg/kg 群では，87.2%が非ヒスパニック・非ラテン系であり，5.9%がヒスパニック・ラテン系であった（表 2.7.4- 9）。

本解析に用いることができたヒスパニック・ラテン系の患者数は少なく，非ヒスパニック・非ラテン系とヒスパニック・ラテン系のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.4; EV-301, Table 12.6.1.6.2.4）。

#### 2.7.4.5.1.1.5　BMI

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する BMI（30 kg/m$^2$ 未満又は 30 kg/m$^2$ 以上）の影響を評価した。

EV-301 試験では, エンホルツマブ　ベドチン群の 86.1%, 化学療法群の 83.8%で BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった。EV-201 試験コホート 2 では, 85.4%で BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった。これはコホート 1 と同様であった。1.25 mg/kg 群では，83.4%で BMI が 30 kg/m$^2$ 未満であった（表 2.7.4- 9）。

各サブグループのエンホルツマブ　ベドチン群を比較したとき，BMI が 30 kg/m$^2$ 以上のサブグループでは 30 kg/m$^2$ 未満のサブグループと比べて有害事象の発現割合が高かった。エンホルツマブ　ベドチン群では BMI が 30 kg/m$^2$ 以上のサブグループで BMI が 30 kg/m$^2$ 未満のサブグループと比べて，重篤な有害事象，重篤な副作用，投与中止に至った有害事象，減量に至った有害事象の発現割合が高かった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.5; EV-301, Table 12.6.1.6.1.5）。

#### 2.7.4.5.1.1.6　肝機能

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する肝機能（正常又は軽度障害）の影響を評価した（表 2.7.4- 10）。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 86.5%，化学療法群の 86.9%で肝機能が正常であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.1.2.2）。有害事象全体，グレード 3 以上の有害事象，投与中止，減量に至った有害事象，重篤な有害事象，重篤な副作用のいずれについても, 2 群間で差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.8）。

EV-201 試験では，コホート 2 の 89.9%及びコホート 1 の 88.0%で肝機能が正常であった。これはコホート 1 と同様であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.2）。有害事象全体，グレード 3 以上の有害事象，投与中止，減量，休薬に至った有害事象，重篤な有害事象及び重篤な副作用のいずれについても，2 群間に安全性の差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.8）。

1.25 mg/kg 群では, 88.7%で肝機能が正常であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.2; EV-301, Table 12.1.2.2）。

軽度肝機能障害を有する患者は少数であり（15%未満），安全性プロファイルでは肝機能正常患者と軽度肝機能障害患者の間に臨床的に意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.8 ; EV-301, Table 12.6.1.6.2.8）。

### 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

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する推定クレアチニンクリアランス（CrCl）に基づく腎機能（正常，軽度，中等度又は重度腎機能障害）の影響を評価した（表 2.7.4- 10）。腎機能障害の評価は, Cockcroft-Gault 式を用いて算出したベースライン時点の推定 CrCl に基づいて実施した。

EV-101 試験では，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 1.25 mg/kg の用量で投与したとき，軽度，中等度又は重度の腎機能障害を有する患者におけるエンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の PK は, 腎機能が正常な患者と同様であった。また, ベースライン時点で様々な程度の腎機能障害を有する患者を対象として，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE に対する腎機能の影響を母集団薬物動態解析により検討した（7465-PK-0009 試験）。軽度腎機能障害（CrCl が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満；272 例），中等度腎機能障害（CrCl が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満；315 例）及び重度腎機能障害（CrCl が 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満；25 例）を有する患者において，腎機能が正常な患者（CrCl が 90 mL/min 以上；129 例）と比較して，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の濃度–時間曲線下面積（AUC）に有意差は認められなかった。軽度，中等度及び重度のいずれの腎機能障害を有する患者でも，腎機能が正常な患者と比較して，エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE の AUC 曝露量に有意差は認められなかった。

EV-301 試験では, いずれの群でも患者の大部分がベースライン時点で軽度から中等度の腎機能障害を有しており，各腎機能群の患者の割合は同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群の 45.9%, 化学療法群の 46.4%がベースラインで中等度の腎機能障害を有していた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.1.2.2）。各腎機能群における有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止等）は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.7）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は，ベースラインの各腎機能群間で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.7）。

EV-201 試験コホート 2 では，67.4%がベースライン時点で中等度の腎機能障害を有しており，2.2%がベースライン時点で重度の腎機能障害を有していた。コホート 1 では，37.6%がベースライン時点で中等度の腎機能障害を有しており，0.8%がベースライン時点で重度の腎機能障害を有していた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.2）。ベースライン時点の腎機能にかかわらず，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.7）。

1.25 mg/kg 群では, 患者の 43.8%が中等度の腎機能障害を有していた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.2; EV-301, Table 12.1.2.2）。

全体として，腎機能のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.4.5.1.2　ベースライン特性

#### 2.7.4.5.1.2.1　肝転移

ベースライン時点の肝転移がエンホルツマブ　ベドチンの安全性に及ぼす影響について評価した。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 30.4%，化学療法群の 31.6%がベースライン時点で肝転移を有していた（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.1.2.3）。ベースライン時点で肝転移を有する患者と有しない患者とで有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量）は同程度であり，意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.11）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合はベースライン時点で肝転移を有する患者と有しない患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.11）。

EV-201 試験コホート 2 では，23.6%がベースライン時点で肝転移を有していた。コホート 1（40.0%）の方がベースライン時点で肝転移を有する患者が多かった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.3）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合はベースライン時点で肝転移を有する患者と有しない患者とで同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.11）。

全体として，ベースライン時点で肝転移を有する患者と有しない患者とで，臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.2.2　ECOG PS

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対するベースライン時点の ECOG PS の影響を評価した。

EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 61.5%，化学療法群の 62.5%でベースライン時点の ECOG PS が 1 であった。ベースライン時点の ECOG PS が 2 であった患者は，エンホルツマブ　ベドチン群では 2 例（0.7%）のみであり，化学療法群にはいなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.1.2.2）。

EV-201 試験コホート 2 では，41 例（46.1%）でベースライン時点の患者の ECOG PS が 1 であり，11 例（12.4%）でベースライン時点の患者の ECOG PS が 2 であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.2）。ベースライン時点の患者の ECOG PS にかかわらず，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.1.9 and Table 12.6.1.6.2.9）。

EV-301 試験及び EV-201 試験のいずれでも，ベースライン時点で ECOG PS が 0～2 の患者では，有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量）及び発現割合が 10%以上であった有害事象の全体的な発現割合は同程度であった。投与群間で意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table12.6.1.6.1.9 and Table 12.6.1.6.2.9; EV-301, Table 12.6.1.6.1.9 and Table 12.6.1.6.2.9）。

全体として，ECOG PS のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.3　外因性要因

##### 2.7.4.5.1.3.1　地理的地域

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する地理的地域（欧州，北米，世界のその他の地域）の影響を評価した。

EV-301 試験では，いずれの群でも大部分が欧州の患者であり，その他全ての地域の患者の割合は群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群の 42.2%，化学療法群の 43.0%が欧州の患者であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.1.2.1）。

地理的地域にかかわらず，患者間で有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量等）は同程度であり，投与群間で意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.6）。発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は地理的地域間全体で同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.6）。

EV-201 試験では，大部分が北米の患者であった。コホート 2 では 64.0%が北米の患者であり，コホート 1 と比べて少なかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.1.2.1）。地理的地域にかかわらず，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.6）。

全体として，地理的地域のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

##### 2.7.4.5.1.3.2　前治療の数

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に対する受けた前治療の数（2 つ以下，3 つ以上）の影響を評価した。

受けた前治療の数にかかわらず，EV-301 試験の患者における有害事象の全体的な発現割合（関連あり，重篤，中止，減量等）は同程度であり，投与群間に意味のある差は認められなかった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.1.10）。受けた前治療の数にかかわらず，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-301, Table 12.6.1.6.2.10）。

EV-201 試験では，受けた前治療の数にかかわらず，発現割合が 10%以上であった有害事象の発現割合は同程度であった（Integrated Analysis of Safety［5.3.5.3-1］EV-201, Table 12.6.1.6.2.10）。

全体として，前治療の数のサブグループ間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.4　日本人集団

##### 2.7.4.5.1.4.1　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

EV-301 試験の日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.4- 52 に示す。いずれの群も患者の多くは男性であった。エンホルツマブ　ベドチン群の年齢の中央値は 70.0 歳（範囲：58～81 歳）であり，化学療法群と比較して若干高く，65 歳以上 75 歳未満の年齢層の患者の割合が高かった。EV-301 試験の日本人集団において，上記以外のベースラインの人口統計学的特性は，エンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群とで類似していた。

EV-301 試験の人口統計学的特性及びその他のベースラインの特性は，転移性 UC 患者の母集団を反映している［Bellmunt et al, 2017; Scosyrev et al, 2009］。

表 2.7.4- 52　　人口統計学的特性 – 日本人集団［EV-301］

| Parameter Category/Statistic | EV-301 Enfortumab Vedotin (n = 36) | EV-301 Chemotherapy (n = 50) | Total (n = 86) |
|---|---|---|---|
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 28 (77.8) | 36 (72.0) | 64 (74.4) |
| Female | 8 (22.2) | 14 (28.0) | 22 (25.6) |
| **Age, years** | | | |
| n | 36 | 50 | 86 |
| Mean (SD) | 69.86 (5.93) | 67.06 (9.07) | 68.23 (7.99) |
| Min, max | 58.0, 81.0 | 44.0, 87.0 | 44.0, 87.0 |
| Median | 70.00 | 66.50 | 68.50 |
| **Age group (years), n (%)** | | | |
| < 65 | 7 (19.4) | 22 (44.0) | 29 (33.7) |
| ≥ 65 to < 75 | 22 (61.1) | 17 (34.0) | 39 (45.3) |
| ≥ 75 | 7 (19.4) | 11 (22.0) | 18 (20.9) |
| **Weight, kg** | | | |
| n | 36 | 50 | 86 |
| Mean (SD) | 62.11 (11.98) | 60.39 (9.51) | 61.11 (10.58) |
| Min, max | 40.0, 99.2 | 37.3, 90.4 | 37.3, 99.2 |
| Median | 61.70 | 60.05 | 60.70 |
| **BMI ($kg/m^2$)** | | | |
| n | 36 | 50 | 86 |
| Mean (SD) | 23.13 (3.70) | 22.52 (2.92) | 22.78 (3.26) |
| Min, max | 15.9, 34.2 | 14.5, 29.9 | 14.5, 34.2 |
| Median | 22.80 | 22.68 | 22.74 |
| **BMI category ($kg/m^2$), n (%)** | | | |
| < 18.5 | 3 (8.3) | 6 (12.0) | 9 (10.5) |
| ≥ 18.5 to < 25 | 24 (66.7) | 33 (66.0) | 57 (66.3) |
| ≥ 25 to < 30 | 7 (19.4) | 11 (22.0) | 18 (20.9) |
| ≥ 30 | 2 (5.6) | 0 | 2 (2.3) |
| **Renal function, n (%) †** | | | |
| Normal | 1 (2.8) | 4 (8.0) | 5 (5.8) |
| Mild | 7 (19.4) | 16 (32.0) | 23 (26.7) |
| Moderate | 28 (77.8) | 28 (56.0) | 56 (65.1) |
| Severe | 0 | 2 (4.0) | 2 (2.3) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

BMI: body mass index (weight [kg]/height [$m^2$]); max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation.

† Cockcroft-Gault formula is used to estimate creatinine clearance.　Normal: ≥ 90 mL/min; Mild: ≥ 60 and < 90 mL/min; Moderate: ≥ 30 and < 60 mL/min; Severe: ≥ 15 and < 30 mL/min.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.1.2.1.1

EV-301 試験の日本人集団の病歴及びベースライン特性を表 2.7.4- 53 に示す。ベースライン時に，日本人患者の 18.6%に肝転移が認められた。主な腫瘍原発巣は，上部尿路 47 例（54.7%），膀胱又は尿道 39 例（45.3%）であった。

EV-301 試験の日本人集団において，ベースライン特性はエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群とで類似していた。

表 2.7.4- 53　　病歴及びベースライン特性 – 日本人集団［EV-301］

| Parameter Category/Statistic | EV-301 Enfortumab Vedotin (n = 36) | EV-301 Chemotherapy (n = 50) | Total (n = 86) |
|---|---|---|---|
| **ECOG PS at study entry, n (%)** | | | |
| 0 | 30 (83.3) | 31 (62.0) | 61 (70.9) |
| 1 | 6 (16.7) | 19 (38.0) | 25 (29.1) |
| **Liver metastasis, n (%)** | | | |
| Yes | 5 (13.9) | 11 (22.0) | 16 (18.6) |
| No | 31 (86.1) | 39 (78.0) | 70 (81.4) |
| **Primary disease site of origin†, n (%)** | | | |
| Upper Tract | 22 (61.1) | 25 (50.0) | 47 (54.7) |
| Bladder/Other | 14 (38.9) | 25 (50.0) | 39 (45.3) |
| **Current extent of disease, n (%)** | | | |
| Metastatic | 33 (91.7) | 47 (94.0) | 80 (93.0) |
| Locally Advanced | 3 (8.3) | 3 (6.0) | 6 (7.0) |
| **Histology type at initial diagnosis, n (%)** | | | |
| Urothelial Carcinoma/Transitional Cell | 36 (100.0) | 44 (88.0) | 80 (93.0) |
| Urothelial Carcinoma Mixed | 0 | 5 (10.0) | 5 (5.8) |
| Other ‡ | 0 | 1 (2.0) | 1 (1.2) |
| Unknown | 0 | 0 | 0 |
| **Visceral metastasis§, n (%)** | | | |
| Yes | 30 (83.3) | 40 (81.6) | 70 (82.4) |
| No | 6 (16.7) | 9 (18.4) | 15 (17.6) |
| Missing | 0 | 1 | 1 |
| **Lymph node only metastasis, n (%)** | | | |
| Yes | 3 (8.3) | 5 (10.2) | 8 (9.4) |
| No | 33 (91.7) | 44 (89.8) | 77 (90.6) |
| Missing | 0 | 1 | 1 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

† Upper tract included renal pelvis and ureter.　Bladder/other included urethra, bladder and other.

‡ Other histologies include micropapillary and pseudosarcomatic differentiation.

§ Subjects had baseline tumor results at the locations of lung, liver, spleen, adrenal gland, kidney, heart, colon, bone or prostate gland.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.1.2.1.2.1 and Table 12.1.2.1.4

### 2.7.4.5.1.4.2　全般的な曝露状況

EV-301 試験の日本人集団の治験薬の曝露状況を表 2.7.4- 54 に示す。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。化学療法群では，48 例中 36 例がドセタキセルの投与を受け，48 例中 12 例がパクリタキセルの投与を受けた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.2.1）。

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。用量調整の平均回数は，エンホルツマブ　ベドチン群 0.4 回，化学療法群 0.6 回であり，いずれの群も少なかった。

表 2.7.4- 54　　治験薬の曝露 – 日本人集団［EV-301］

| Parameter Category/Statistic | EV-301 Enfortumab Vedotin (n = 36) | EV-301 Chemotherapy (n = 48) |
|---|---|---|
| **Duration of exposure (months) †** | | |
| n | 36 | 48 |
| Mean (SD) | 5.78 (4.11) | 4.15 (2.86) |
| Min, max | 0.9, 19.4 | 0.7, 11.7 |
| Median | 5.59 | 4.01 |
| **Planned dose intensity, n (%)‡** | | |
| 3.75 | 36 (100.0) | NA |
| **Dose intensity §** | | |
| n | 36 | NA |
| Mean (SD) | 2.84 (0.64) | NA |
| Min, max | 1.2, 3.8 | NA |
| Median | 2.92 | NA |
| **Relative dose intensity¶** | | |
| n | 36 | 48 |
| Mean (SD) | 75.65 (17.19) | 87.72 (14.69) |
| Min, max | 32.9, 101.9 | 32.5, 105.0 |
| Median | 77.80 | 91.43 |
| **Relative dose intensity, n (%) (category)** | | |
| < 50 | 4 (11.1) | 1 (2.1) |
| ≥ 50 to ≤ 80 | 15 (41.7) | 11 (22.9) |
| > 80 | 17 (47.2) | 36 (75.0) |
| **Number of dose adjustments** | | |
| n | 36 | 48 |
| Mean (SD) | 0.4 (0.6) | 0.6 (0.9) |
| Min, max | 0, 2 | 0, 4 |
| Median | 0.0 | 0.0 |

max: maximum; min: minimum; SD: standard deviation.

† Last date of exposure - First dose date + 1.　Enfortumab vedotin cycle length was 28 days, chemotherapy cycle length was 21 days.

‡ Initial dose of the drug multiplied by planned number of dosing days per cycle.　Unit for enfortumab vedotin is mg/kg/cycle and for chemotherapy is mg/m2/cycle.

§ (sum of [total drug administered/B*]) / (Duration of exposure/cycle length), where B* = body weight (enfortumab vedotin) or B* = body surface area (chemotherapy).　Unit for enfortumab vedotin is mg/kg/cycle and for chemotherapy is $mg/m^2$/cycle.

¶ (Dose intensity/Planned dose intensity)*100.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.2.1

### 2.7.4.5.1.4.3　有害事象の解析

安全性解析対象集団（日本人集団及び非日本人集団）の有害事象及び死亡の概要を表 2.7.4- 55 に示す。

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。全体として，有害事象，副作用，治験薬の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。死亡した患者は，エンホルツマブ　ベドチン群と比較して化学療法群で多かった。

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の比較では，有害事象の全体的な発現割合は，一部の例外を除き同程度であった。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 2.7.4- 55　　有害事象及び死亡の概要［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 permanent withdrawal of study drug | 9 (25.0) | 12 (25.0) | 42 (16.2) | 39 (16.0) |
| Drug-related† TEAE leading to permanent 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) |
| Death§ | 10 (27.8) | 24 (50.0) | 120 (46.2) | 137 (56.4) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

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

§ All reported deaths for Safety Analysis Set after the first study drug administration.

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

日本人集団のいずれかの群で発現割合が 10%以上であった有害事象の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4- 56 に示す。

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。

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の比較では，貧血，倦怠感，肝機能異常，上咽頭炎，好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，末梢性感覚ニューロパチー，味覚不全及び脱毛症の発現割合はいずれも日本人集団で高かったが，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。日本人集団の患者数が少ないことが，いくつかの差を大きく見せている可能性がある。

表 2.7.4- 56　　有害事象（日本人集団のいずれかの群での発現割合が 10%以上）［EV-301］

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total (n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) | |
| **Overall** | **36 (100.0)** | **48 (100.0)** | **254 (97.7)** | **240 (98.8)** | **578 (98.5)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **13 (36.1)** | **21 (43.8)** | **71 (27.3)** | **102 (42.0)** | **207 (35.3)** |
| 貧血 | 11 (30.6) | 14 (29.2) | 48 (18.5) | 73 (30.0) | 146 (24.9) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (5.6) | 6 (12.5) | 2 (0.8) | 10 (4.1) | 20 (3.4) |
| **眼障害** | **5 (13.9)** | **3 (6.3)** | **75 (28.8)** | **23 (9.5)** | **106 (18.1)** |
| **胃腸障害** | **16 (44.4)** | **29 (60.4)** | **190 (73.1)** | **153 (63.0)** | **388 (66.1)** |
| 下痢 | 6 (16.7) | 10 (20.8) | 97 (37.3) | 56 (23.0) | 169 (28.8) |
| 悪心 | 5 (13.9) | 11 (22.9) | 84 (32.3) | 63 (25.9) | 163 (27.8) |
| 便秘 | 6 (16.7) | 7 (14.6) | 76 (29.2) | 66 (27.2) | 155 (26.4) |
| 嘔吐 | 1 (2.8) | 8 (16.7) | 41 (15.8) | 36 (14.8) | 86 (14.7) |
| 口内炎 | 5 (13.9) | 6 (12.5) | 22 (8.5) | 13 (5.3) | 46 (7.8) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **20 (55.6)** | **33 (68.8)** | **189 (72.7)** | **153 (63.0)** | **395 (67.3)** |
| 発熱 | 10 (27.8) | 14 (29.2) | 55 (21.2) | 27 (11.1) | 106 (18.1) |
| 末梢性浮腫 | 3 (8.3) | 9 (18.8) | 24 (9.2) | 30 (12.3) | 66 (11.2) |
| 倦怠感 | 6 (16.7) | 17 (35.4) | 7 (2.7) | 4 (1.6) | 34 (5.8) |
| **肝胆道系障害** | **6 (16.7)** | **5 (10.4)** | **7 (2.7)** | **4 (1.6)** | **22 (3.7)** |
| 肝機能異常 | 4 (11.1) | 3 (6.3) | 1 (0.4) | 0 | 8 (1.4) |
| **感染症および寄生虫症** | **19 (52.8)** | **16 (33.3)** | **133 (51.2)** | **86 (35.4)** | **254 (43.3)** |
| 上咽頭炎 | 5 (13.9) | 1 (2.1) | 10 (3.8) | 8 (3.3) | 24 (4.1) |

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total<br>(n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin<br>(n = 36) | Chemotherapy<br>(n = 48) | Enfortumab Vedotin<br>(n = 260) | Chemotherapy<br>(n = 243) | |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **4 (11.1)** | **9 (18.8)** | **34 (13.1)** | **23 (9.5)** | **70 (11.9)** |
| **臨床検査** | **20 (55.6)** | **34 (70.8)** | **113 (43.5)** | **85 (35.0)** | **252 (42.9)** |
| 好中球数減少 | 9 (25.0) | 25 (52.1) | 24 (9.2) | 29 (11.9) | 87 (14.8) |
| 体重減少 | 6 (16.7) | 1 (2.1) | 41 (15.8) | 19 (7.8) | 67 (11.4) |
| 白血球数減少 | 9 (25.0) | 18 (37.5) | 7 (2.7) | 14 (5.8) | 48 (8.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (16.7) | 0 | 30 (11.5) | 5 (2.1) | 41 (7.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (13.9) | 0 | 22 (8.5) | 4 (1.6) | 31 (5.3) |
| リンパ球数減少 | 8 (22.2) | 5 (10.4) | 4 (1.5) | 12 (4.9) | 29 (4.9) |
| リパーゼ増加 | 4 (11.1) | 1 (2.1) | 8 (3.1) | 10 (4.1) | 23 (3.9) |
| アミラーゼ増加 | 4 (11.1) | 0 | 7 (2.7) | 2 (0.8) | 13 (2.2) |
| **代謝および栄養障害** | **16 (44.4)** | **21 (43.8)** | **158 (60.8)** | **103 (42.4)** | **298 (50.8)** |
| 食欲減退 | 10 (27.8) | 14 (29.2) | 111 (42.7) | 64 (26.3) | 199 (33.9) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **8 (22.2)** | **11 (22.9)** | **91 (35.0)** | **108 (44.4)** | **218 (37.1)** |
| **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）** | **1 (2.8)** | **6 (12.5)** | **22 (8.5)** | **13 (5.3)** | **42 (7.2)** |
| **神経系障害** | **24 (66.7)** | **22 (45.8)** | **165 (63.5)** | **115 (47.3)** | **326 (55.5)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 17 (47.2) | 15 (31.3) | 85 (32.7) | 51 (21.0) | 168 (28.6) |
| 味覚不全 | 18 (50.0) | 7 (14.6) | 56 (21.5) | 16 (6.6) | 97 (16.5) |
| **精神障害** | **6 (16.7)** | **5 (10.4)** | **48 (18.5)** | **41 (16.9)** | **100 (17.0)** |
| 不眠症 | 5 (13.9) | 2 (4.2) | 26 (10.0) | 21 (8.6) | 54 (9.2) |
| **腎および尿路障害** | **5 (13.9)** | **7 (14.6)** | **70 (26.9)** | **43 (17.7)** | **125 (21.3)** |
| 血尿 | 4 (11.1) | 4 (8.3) | 29 (11.2) | 21 (8.6) | 58 (9.9) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **8 (22.2)** | **4 (8.3)** | **93 (35.8)** | **63 (25.9)** | **168 (28.6)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **32 (88.9)** | **25 (52.1)** | **205 (78.8)** | **124 (51.0)** | **386 (65.8)** |
| 脱毛症 | 21 (58.3) | 19 (39.6) | 118 (45.4) | 91 (37.4) | 249 (42.4) |
| そう痒症 | 9 (25.0) | 3 (6.3) | 93 (35.8) | 17 (7.0) | 122 (20.8) |
| 発疹 | 4 (11.1) | 2 (4.2) | 46 (17.7) | 14 (5.8) | 66 (11.2) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 8 (22.2) | 2 (4.2) | 42 (16.2) | 4 (1.6) | 56 (9.5) |
| 薬疹 | 6 (16.7) | 2 (4.2) | 20 (7.7) | 2 (0.8) | 30 (5.1) |
| 皮膚色素過剰 | 5 (13.9) | 0 | 14 (5.4) | 1 (0.4) | 20 (3.4) |
| **血管障害** | **3 (8.3)** | **6 (12.5)** | **40 (15.4)** | **31 (12.8)** | **80 (13.6)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term. In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.2

## グレード３ 以上の有害事象

日本人集団のいずれかの群で発現割合が 5%以上であったグレード３以上の有害事象を表 2.7.4-57 に示す。

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。

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の比較では，白内障，発熱，好中球数減少，リンパ球数減少，リパーゼ増加，アミラーゼ増加及び薬疹の発現割合はいずれも日本人集団で高かったが，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。

**表 2.7.4- 57　　グレード 3 以上の有害事象（日本人集団のいずれかの群の発現割合が 5%以上）［EV-301］**

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total (n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) | |
| **Overall** | **27 (75.0)** | **39 (81.3)** | **183 (70.4)** | **154 (63.4)** | **403 (68.7)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **3 (8.3)** | **13 (27.1)** | **29 (11.2)** | **56 (23.0)** | **101 (17.2)** |
| 貧血 | 2 (5.6) | 6 (12.5) | 17 (6.5) | 28 (11.5) | 53 (9.0) |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (5.6) | 6 (12.5) | 2 (0.8) | 10 (4.1) | 20 (3.4) |
| **眼障害** | **2 (5.6)** | **0** | **2 (0.8)** | **1 (0.4)** | **5 (0.9)** |
| 白内障 | 2 (5.6) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.5) |
| **胃腸障害** | **1 (2.8)** | **7 (14.6)** | **25 (9.6)** | **27 (11.1)** | **60 (10.2)** |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **3 (8.3)** | **0** | **38 (14.6)** | **30 (12.3)** | **71 (12.1)** |
| 発熱 | 3 (8.3) | 0 | 4 (1.5) | 0 | 7 (1.2) |
| **肝胆道系障害** | **2 (5.6)** | **1 (2.1)** | **1 (0.4)** | **0** | **4 (0.7)** |
| **感染症および寄生虫症** | **3 (8.3)** | **7 (14.6)** | **49 (18.8)** | **25 (10.3)** | **84 (14.3)** |
| **臨床検査** | **13 (36.1)** | **26 (54.2)** | **32 (12.3)** | **32 (13.2)** | **103 (17.5)** |
| 好中球数減少 | 6 (16.7) | 23 (47.9) | 15 (5.8) | 20 (8.2) | 64 (10.9) |
| 白血球数減少 | 2 (5.6) | 13 (27.1) | 2 (0.8) | 8 (3.3) | 25 (4.3) |
| リンパ球数減少 | 4 (11.1) | 5 (10.4) | 3 (1.2) | 7 (2.9) | 19 (3.2) |
| リパーゼ増加 | 3 (8.3) | 1 (2.1) | 5 (1.9) | 4 (1.6) | 13 (2.2) |
| アミラーゼ増加 | 2 (5.6) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (0.7) |
| **代謝および栄養障害** | **7 (19.4)** | **8 (16.7)** | **60 (23.1)** | **24 (9.9)** | **99 (16.9)** |
| 食欲減退 | 2 (5.6) | 3 (6.3) | 14 (5.4) | 4 (1.6) | 23 (3.9) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (5.6) | 1 (2.1) | 10 (3.8) | 6 (2.5) | 19 (3.2) |
| 低リン酸血症 | 2 (5.6) | 0 | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 8 (1.4) |
| **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）** | **0** | **3 (6.3)** | **19 (7.3)** | **10 (4.1)** | **32 (5.5)** |

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total<br>(n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin<br>(n = 36) | Chemotherapy<br>(n = 48) | Enfortumab Vedotin<br>(n = 260) | Chemotherapy<br>(n = 243) | |
| **腎および尿路障害** | **1 (2.8)** | **4 (8.3)** | **19 (7.3)** | **8 (3.3)** | **32 (5.5)** |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **2 (5.6)** | **2 (4.2)** | **13 (5.0)** | **9 (3.7)** | **26 (4.4)** |
| **皮膚および皮下組織障害** | **10 (27.8)** | **1 (2.1)** | **41 (15.8)** | **0** | **52 (8.9)** |
| 薬疹 | 4 (11.1) | 1 (2.1) | 4 (1.5) | 0 | 9 (1.5) |
| 紅斑性皮疹 | 2 (5.6) | 0 | 2 (0.8) | 0 | 4 (0.7) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term. In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.16

## 副作用

日本人集団のいずれかの群での発現割合が 10%以上であった副作用の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.4- 58 に示す。

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。

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の比較では，貧血，好中球数減少，白血球数減少，リンパ球数減少，末梢性感覚ニューロパチー及び味覚不全の発現割合はいずれも日本人集団で高かったが，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。

表 2.7.4- 58　　副作用（日本人集団のいずれかの群の発現割合が 10%以上）［EV-301］

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total<br>(n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin<br>(n = 36) | Chemotherapy<br>(n = 48) | Enfortumab Vedotin<br>(n = 260) | Chemotherapy<br>(n = 243) | |
| **Overall** | **33 (91.7)** | **47 (97.9)** | **245 (94.2)** | **220 (90.5)** | **545 (92.8)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **9 (25.0)** | **16 (33.3)** | **49 (18.8)** | **79 (32.5)** | **153 (26.1)** |
| 貧血 | 8 (22.2) | 9 (18.8) | 26 (10.0) | 50 (20.6) | 93 (15.8) |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (2.8) | 6 (12.5) | 1 (0.4) | 10 (4.1) | 18 (3.1) |
| **胃腸障害** | **14 (38.9)** | **24 (50.0)** | **142 (54.6)** | **124 (51.0)** | **304 (51.8)** |
| 悪心 | 5 (13.9) | 9 (18.8) | 62 (23.8) | 54 (22.2) | 130 (22.1) |
| 下痢 | 6 (16.7) | 7 (14.6) | 66 (25.4) | 41 (16.9) | 120 (20.4) |
| 嘔吐 | 1 (2.8) | 8 (16.7) | 25 (9.6) | 23 (9.5) | 57 (9.7) |
| 口内炎 | 4 (11.1) | 6 (12.5) | 17 (6.5) | 13 (5.3) | 40 (6.8) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **12 (33.3)** | **25 (52.1)** | **144 (55.4)** | **109 (44.9)** | **290 (49.4)** |

| MedDRA (v23.0)<br>SOC<br>Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total<br>(n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin<br>(n = 36) | Chemotherapy<br>(n = 48) | Enfortumab Vedotin<br>(n = 260) | Chemotherapy<br>(n = 243) | |
| 発熱 | 3 (8.3) | 10 (20.8) | 13 (5.0) | 10 (4.1) | 36 (6.1) |
| 倦怠感 | 4 (11.1) | 15 (31.3) | 4 (1.5) | 3 (1.2) | 26 (4.4) |
| 末梢性浮腫 | 2 (5.6) | 6 (12.5) | 5 (1.9) | 10 (4.1) | 23 (3.9) |
| **肝胆道系障害** | **4 (11.1)** | **3 (6.3)** | **3 (1.2)** | **0** | **10 (1.7)** |
| **感染症および寄生虫症** | **7 (19.4)** | **3 (6.3)** | **36 (13.8)** | **26 (10.7)** | **72 (12.3)** |
| **臨床検査** | **18 (50.0)** | **31 (64.6)** | **77 (29.6)** | **56 (23.0)** | **182 (31.0)** |
| 好中球数減少 | 8 (22.2) | 24 (50.0) | 22 (8.5) | 25 (10.3) | 79 (13.5) |
| 白血球数減少 | 9 (25.0) | 18 (37.5) | 7 (2.7) | 13 (5.3) | 47 (8.0) |
| 体重減少 | 6 (16.7) | 0 | 29 (11.2) | 11 (4.5) | 46 (7.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (16.7) | 0 | 20 (7.7) | 3 (1.2) | 29 (4.9) |
| リンパ球数減少 | 6 (16.7) | 5 (10.4) | 3 (1.2) | 11 (4.5) | 25 (4.3) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (13.9) | 0 | 15 (5.8) | 4 (1.6) | 24 (4.1) |
| アミラーゼ増加 | 4 (11.1) | 0 | 4 (1.5) | 2 (0.8) | 10 (1.7) |
| **代謝および栄養障害** | **12 (33.3)** | **14 (29.2)** | **106 (40.8)** | **71 (29.2)** | **203 (34.6)** |
| 食欲減退 | 9 (25.0) | 10 (20.8) | 82 (31.5) | 58 (23.9) | 159 (27.1) |
| **神経系障害** | **24 (66.7)** | **22 (45.8)** | **145 (55.8)** | **91 (37.4)** | **282 (48.0)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 17 (47.2) | 15 (31.3) | 83 (31.9) | 47 (19.3) | 162 (27.6) |
| 味覚不全 | 18 (50.0) | 6 (12.5) | 54 (20.8) | 15 (6.2) | 93 (15.8) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **30 (83.3)** | **22 (45.8)** | **198 (76.2)** | **113 (46.5)** | **363 (61.8)** |
| 脱毛症 | 19 (52.8) | 18 (37.5) | 115 (44.2) | 88 (36.2) | 240 (40.9) |
| そう痒症 | 9 (25.0) | 3 (6.3) | 86 (33.1) | 10 (4.1) | 108 (18.4) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 8 (22.2) | 2 (4.2) | 40 (15.4) | 3 (1.2) | 53 (9.0) |
| 薬疹 | 6 (16.7) | 1 (2.1) | 20 (7.7) | 1 (0.4) | 28 (4.8) |
| 皮膚色素過剰 | 5 (13.9) | 0 | 13 (5.0) | 1 (0.4) | 19 (3.2) |
| **血管障害** | **3 (8.3)** | **5 (10.4)** | **13 (5.0)** | **10 (4.1)** | **31 (5.3)** |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term. In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.3

## 死亡

EV-301 試験における死亡に至った有害事象を表 2.7.4- 59 に示す。

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。肝機能異常で死亡した患者は，B 型肝炎抗体陽性であり，肝転移があった。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（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.15）。

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。

表 2.7.4- 59　　死亡に至った有害事象［EV-301］

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | Total (n = 587) |
|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) | |
| **Overall** | **2 (5.6)** | **0** | **19 (7.3)** | **16 (6.6)** | **37 (6.3)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **1 (0.2)** |
| 汎血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| **心臓障害** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.8)** | **2 (0.3)** |
| 心停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 心原性ショック | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0** | **3 (1.2)** | **2 (0.8)** | **5 (0.9)** |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 3 (1.2) | 0 | 3 (0.5) |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 全身健康状態悪化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| **肝胆道系障害** | **1 (2.8)** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.2)** |
| 肝機能異常 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **0** | **0** | **4 (1.5)** | **5 (2.1)** | **9 (1.5)** |
| 肺炎 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.5) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.3) |
| 敗血症性ショック | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.3) |
| 好中球減少性敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| 骨盤膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| **代謝および栄養障害** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **0** | **1 (0.2)** |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| **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）** | **0** | **0** | **10 (3.8)** | **6 (2.5)** | **16 (2.7)** |
| 悪性新生物進行 | 0 | 0 | 10 (3.8) | 6 (2.5) | 16 (2.7) |
| **神経系障害** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **0** | **1 (0.2)** |
| 脳浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.2) |
| **呼吸器，胸郭および縦隔障害** | **1 (2.8)** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **2 (0.3)** |
| 呼吸困難 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| 呼吸窮迫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term. In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.14

### その他の重篤な有害事象

日本人患者の 1 例以上にみられた重篤な有害事象及び重篤な副作用を表 2.7.4- 60 に示す。

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 38.9%に重篤な有害事象がみられ，25.0%に重篤な副作用がみられた。化学療法群では 52.1%に重篤な有害事象がみられ，39.6%

に重篤な副作用がみられた。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。エンホルツマブ　ベドチン群の 2 件のうち 1 件は治験薬と関連があると判定され，化学療法群では 6 件全てが治験薬と関連があると判定された。

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。

表 2.7.4- 60　　重篤な有害事象及び重篤な副作用（日本人患者の 1 例以上に発現）［EV-301］

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | | | Non-Japanese | | | | | |
| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | | |
| | All (n = 36) | Drug-Related (n = 36) | All (n = 48) | Drug-Related (n = 48) | All (n = 260) | Drug-Related (n = 260) | All (n = 243) | Drug-Related (n = 243) | All (n = 587) | Drug-Related (n = 587) |
| **Overall** | **14 (38.9)** | **9 (25.0)** | **25 (52.1)** | **19 (39.6)** | **124 (47.7)** | **58 (22.3)** | **103 (42.4)** | **49 (20.2)** | **266 (45.3)** | **135 (23.0)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **2 (5.6)** | **1 (2.8)** | **10 (20.8)** | **8 (16.7)** | **10 (3.8)** | **7 (2.7)** | **22 (9.1)** | **20 (8.2)** | **44 (7.5)** | **36 (6.1)** |
| 発熱性好中球減少症 | 2 (5.6) | 1 (2.8) | 6 (12.5) | 6 (12.5) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 10 (4.1) | 10 (4.1) | 20 (3.4) | 18 (3.1) |
| 貧血 | 0 | 0 | 3 (6.3) | 1 (2.1) | 4 (1.5) | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 1 (0.4) | 10 (1.7) | 4 (0.7) |
| 骨髄機能不全 | 0 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **眼障害** | **2 (5.6)** | **0** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **1 (0.4)** | **0** | **0** | **3 (0.5)** | **1 (0.2)** |
| 白内障 | 2 (5.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| **胃腸障害** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **7 (14.6)** | **6 (12.5)** | **20 (7.7)** | **10 (3.8)** | **20 (8.2)** | **11 (4.5)** | **48 (8.2)** | **28 (4.8)** |
| 下痢 | 0 | 0 | 3 (6.3) | 3 (6.3) | 7 (2.7) | 7 (2.7) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 11 (1.9) | 11 (1.9) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 5 (1.9) | 3 (1.2) | 0 | 0 | 6 (1.0) | 4 (0.7) |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 4 (0.7) |
| イレウス | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **3 (6.3)** | **2 (4.2)** | **23 (8.8)** | **8 (3.1)** | **21 (8.6)** | **10 (4.1)** | **48 (8.2)** | **21 (3.6)** |
| 発熱 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 2 (4.2) | 1 (2.1) | 5 (1.9) | 1 (0.4) | 7 (2.9) | 3 (1.2) | 15 (2.6) | 6 (1.0) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 5 (0.9) | 3 (0.5) |
| **肝胆道系障害** | **4 (11.1)** | **3 (8.3)** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **1 (0.4)** | **1 (0.4)** | **0** | **0** | **6 (1.0)** | **5 (0.9)** |
| 肝機能異常 | 2 (5.6) | 2 (5.6) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| 胆管炎 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 肝障害 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **感染症および寄生虫症** | **2 (5.6)** | **2 (5.6)** | **7 (14.6)** | **2 (4.2)** | **50 (19.2)** | **14 (5.4)** | **27 (11.1)** | **11 (4.5)** | **86 (14.7)** | **29 (4.9)** |
| 肺炎 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 0 | 11 (4.2) | 2 (0.8) | 6 (2.5) | 2 (0.8) | 19 (3.2) | 5 (0.9) |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 9 (3.5) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 0 | 12 (2.0) | 2 (0.3) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 5 (1.9) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 8 (1.4) | 3 (0.5) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 0 | 5 (0.9) | 3 (0.5) |
| ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.2) |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | | | Non-Japanese | | | | | |
| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | | |
| | All (n = 36) | Drug-Related (n = 36) | All (n = 48) | Drug-Related (n = 48) | All (n = 260) | Drug-Related (n = 260) | All (n = 243) | Drug-Related (n = 243) | All (n = 587) | Drug-Related (n = 587) |
| 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| 感染性脊椎炎 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| レジオネラ菌性肺炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| レンサ球菌性尿路感染 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **0** | **3 (1.2)** | **1 (0.4)** | **4 (1.6)** | **0** | **8 (1.4)** | **1 (0.2)** |
| 橈骨骨折 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **臨床検査** | **0** | **0** | **3 (6.3)** | **3 (6.3)** | **5 (1.9)** | **4 (1.5)** | **4 (1.6)** | **3 (1.2)** | **12 (2.0)** | **10 (1.7)** |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 3 (1.2) | 3 (1.2) | 7 (1.2) | 7 (1.2) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **代謝および栄養障害** | **4 (11.1)** | **4 (11.1)** | **5 (10.4)** | **3 (6.3)** | **14 (5.4)** | **6 (2.3)** | **10 (4.1)** | **6 (2.5)** | **33 (5.6)** | **19 (3.2)** |
| 食欲減退 | 2 (5.6) | 2 (5.6) | 1 (2.1) | 0 | 3 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 6 (1.0) | 2 (0.3) |
| 脱水 | 0 | 0 | 2 (4.2) | 2 (4.2) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 2 (0.8) | 6 (1.0) | 6 (1.0) |
| 高血糖 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 0 | 3 (1.2) | 2 (0.8) | 0 | 0 | 5 (0.9) | 3 (0.5) |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (1.2) | 0 | 5 (0.9) | 0 |
| 低血糖 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| ２型糖尿病 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **1 (2.8)** | **0** | **0** | **0** | **5 (1.9)** | **1 (0.4)** | **6 (2.5)** | **1 (0.4)** | **12 (2.0)** | **2 (0.3)** |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **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）** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **0** | **17 (6.5)** | **0** | **8 (3.3)** | **0** | **26 (4.4)** | **0** |
| 胃腺癌 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **精神障害** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **0** | **3 (1.2)** | **0** | **4 (1.6)** | **1 (0.4)** | **8 (1.4)** | **1 (0.2)** |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.8) | 0 | 4 (0.7) | 0 |
| **腎および尿路障害** | **1 (2.8)** | **0** | **1 (2.1)** | **0** | **27 (10.4)** | **7 (2.7)** | **14 (5.8)** | **3 (1.2)** | **43 (7.3)** | **10 (1.7)** |
| 水腎症 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 3 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.7) | 0 |
| 膀胱結石 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **2 (5.6)** | **0** | **2 (4.2)** | **2 (4.2)** | **8 (3.1)** | **3 (1.2)** | **8 (3.3)** | **1 (0.4)** | **20 (3.4)** | **6 (1.0)** |
| 呼吸困難 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.2) | 0 | 3 (1.2) | 0 | 7 (1.2) | 0 |
| 胸水 | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 3 (0.5) | 0 |

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | | | Non-Japanese | | | | | |
| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | | |
| | All (n = 36) | Drug-Related (n = 36) | All (n = 48) | Drug-Related (n = 48) | All (n = 260) | Drug-Related (n = 260) | All (n = 243) | Drug-Related (n = 243) | All (n = 587) | Drug-Related (n = 587) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **0** | **0** | **13 (5.0)** | **12 (4.6)** | **1 (0.4)** | **0** | **15 (2.6)** | **13 (2.2)** |
| 薬疹 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| **血管障害** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **1 (0.4)** | **0** | **5 (2.1)** | **1 (0.4)** | **8 (1.4)** | **3 (0.5)** |
| 大動脈瘤 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 大静脈血栓症 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term.　In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.6 and Table 12.6.1.7

### その他の重要な有害事象

日本人集団でみられた投与中止に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4- 61 に示す。

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。日本人集団のいずれの群でも 3 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなかった。

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。

表 2.7.4- 61　　投与中止に至った有害事象及び副作用（日本人患者の 1 例以上に発現）[EV-301]

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | | | Non-Japanese | | | | | |
| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | | |
| | All (n = 36) | Drug-Related (n = 36) | All (n = 48) | Drug-Related (n = 48) | All (n = 260) | Drug-Related (n = 260) | All (n = 243) | Drug-Related (n = 243) | All (n = 587) | Drug-Related (n = 587) |
| **Overall** | **9 (25.0)** | **9 (25.0)** | **12 (25.0)** | **11 (22.9)** | **42 (16.2)** | **31 (11.9)** | **39 (16.0)** | **22 (9.1)** | **102 (17.4)** | **73 (12.4)** |
| **血液およびリンパ系障害** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **0** | **2 (0.8)** | **2 (0.8)** | **7 (2.9)** | **6 (2.5)** | **10 (1.7)** | **8 (1.4)** |
| 貧血 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| **胃腸障害** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **0** | **0** | **3 (1.2)** | **3 (1.2)** | **4 (0.7)** | **4 (0.7)** |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **0** | **0** | **2 (4.2)** | **2 (4.2)** | **2 (0.8)** | **2 (0.8)** | **5 (2.1)** | **2 (0.8)** | **9 (1.5)** | **6 (1.0)** |
| 状態悪化 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **肝胆道系障害** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **1 (0.4)** | **0** | **0** | **0** | **3 (0.5)** | **2 (0.3)** |
| 肝機能異常 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 2 (0.3) |
| **感染症および寄生虫症** | **1 (2.8)** | **1 (2.8)** | **2 (4.2)** | **0** | **5 (1.9)** | **3 (1.2)** | **5 (2.1)** | **2 (0.8)** | **13 (2.2)** | **6 (1.0)** |
| 肺炎 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 4 (0.7) | 2 (0.3) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) | 3 (0.5) | 1 (0.2) |
| 細菌性尿路感染 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 |
| 感染性皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| **傷害, 中毒および処置合併症** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **1 (0.4)** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.3)** | **1 (0.2)** |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **臨床検査** | **0** | **0** | **2 (4.2)** | **2 (4.2)** | **1 (0.4)** | **1 (0.4)** | **0** | **0** | **3 (0.5)** | **3 (0.5)** |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **代謝および栄養障害** | **2 (5.6)** | **2 (5.6)** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **4 (1.5)** | **2 (0.8)** | **2 (0.8)** | **1 (0.4)** | **9 (1.5)** | **6 (1.0)** |
| 高血糖 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 2 (0.3) | 2 (0.3) |
| 低血糖 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **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）** | **0** | **0** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **5 (1.9)** | **0** | **4 (1.6)** | **0** | **10 (1.7)** | **1 (0.2)** |

| MedDRA (v23.0) SOC Preferred term, n (%) | Study EV-301 | | | | | | | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | | | Non-Japanese | | | | | |
| | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | Enfortumab Vedotin | | Chemotherapy | | | |
| | All (n = 36) | Drug-Related (n = 36) | All (n = 48) | Drug-Related (n = 48) | All (n = 260) | Drug-Related (n = 260) | All (n = 243) | Drug-Related (n = 243) | All (n = 587) | Drug-Related (n = 587) |
| 悪性腹水 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **神経系障害** | **2 (5.6)** | **2 (5.6)** | **0** | **0** | **15 (5.8)** | **14 (5.4)** | **8 (3.3)** | **8 (3.3)** | **25 (4.3)** | **24 (4.1)** |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (5.6) | 2 (5.6) | 0 | 0 | 5 (1.9) | 5 (1.9) | 6 (2.5) | 6 (2.5) | 13 (2.2) | 13 (2.2) |
| **呼吸器, 胸郭および縦隔障害** | **0** | **0** | **2 (4.2)** | **2 (4.2)** | **0** | **0** | **1 (0.4)** | **0** | **3 (0.5)** | **2 (0.3)** |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **3 (8.3)** | **3 (8.3)** | **1 (2.1)** | **1 (2.1)** | **9 (3.5)** | **9 (3.5)** | **0** | **0** | **13 (2.2)** | **13 (2.2)** |
| 薬疹 | 2 (5.6) | 2 (5.6) | 1 (2.1) | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 3 (0.5) |
| そう痒症 | 1 (2.8) | 1 (2.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Sorting order: ascending order by SOC code and descending by the number of subjects of Total group by preferred term.　In case of ties, ascending order by preferred term code was applied.

Adverse events with a reasonable possibility of relationship as assessed by the investigator, or missing relationship were shown.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.8 and Table 12.6.1.9

### 注目すべき有害事象の解析

EV-301 試験での注目すべき有害事象の要約を表 2.7.4- 62 に示す。

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。

表 2.7.4- 62　　注目すべき有害事象の要約［EV-301］

| Parameter, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any Peripheral Neuropathy** | | | | |
| Overall | 19 (52.8) | 16 (33.3) | 130 (50.0) | 84 (34.6) |
| ≥ Grade 3 | 0 | 0 | 15 (5.8) | 8 (3.3) |
| **Any Skin Reactions** | | | | |
| Overall | 24 (66.7) | 16 (33.3) | 135 (51.9) | 42 (17.3) |
| ≥ Grade 3 | 8 (22.2) | 1 (2.1) | 35 (13.5) | 1 (0.4) |
| **Any Hyperglycemia** | | | | |
| Overall | 2 (5.6) | 2 (4.2) | 33 (12.7) | 6 (2.5) |
| ≥ Grade 3 | 1 (2.8) | 2 (4.2) | 20 (7.7) | 1 (0.4) |
| **Any Ocular Disorders** | | | | |
| Overall | 6 (16.7) | 2 (4.2) | 77 (29.6) | 21 (8.6) |
| ≥ Grade 3 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| **Any Infusion Related Reaction** | | | | |
| Overall | 7 (19.4) | 3 (6.3) | 20 (7.7) | 14 (5.8) |
| ≥ Grade 3 | 2 (5.6) | 0 | 2 (0.8) | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.1.1, Table 12.6.1.20.2.1, Table 12.6.1.20.3.1, Table 12.6.1.20.4.1, Table 12.6.1.20.5.1, Table 12.6.1.21.1.1, Table 12.6.1.21.2.1, Table 12.6.1.21.3.1, Table 12.6.1.21.4.1 and Table 12.6.1.21.5.1

### 末梢性ニューロパチー

EV-301 試験でみられた PT 別の「末梢性ニューロパチー」の発現状況を（表 2.7.4- 63）に示す。

「末梢性ニューロパチー」はエンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 52.8%，非日本人集団の 50.0%にみられた。PT 別の主な有害事象は末梢性感覚ニューロパチーで，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 47.2%，非日本人集団の 32.7%にみられ，患者集団にかかわらず全ての投与群で最もよくみられた。

エンホルツマブ　ベドチン群では，日本人集団にみられた「末梢性ニューロパチー」はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。非日本人集団では 15 例（5.8%）の患者にグレード 3 の「末梢性ニューロパチー」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.21.5.1）。重篤な「末梢性ニューロパチー」はエンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団ではみられず，非日本人集団では 6 例（2.3%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.20.5.2）。投与中止に至っ

た「末梢性ニューロパチー」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 2 例（5.6%）にみられ，非日本人集団では 12 例（4.6%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.22.5.1）。

表 2.7.4- 63　　末梢性ニューロパチーの要約［EV-301］

| MedDRA (v23.0) Category, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any Peripheral Neuropathy Event** | **19 (52.8)** | **16 (33.3)** | **130 (50.0)** | **84 (34.6)** |
| 筋力低下 | 2 (5.6) | 0 | 14 (5.4) | 7 (2.9) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 0 | 11 (4.2) | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 | 0 | 8 (3.1) | 2 (0.8) |
| 腓骨神経麻痺 | 0 | 0 | 3 (1.2) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 17 (47.2) | 15 (31.3) | 85 (32.7) | 51 (21.0) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (2.1) | 20 (7.7) | 15 (6.2) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 15 (5.8) | 8 (3.3) |
| 多発ニューロパチー | 0 | 0 | 5 (1.9) | 6 (2.5) |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 8 (3.1) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 3 (1.2) |
| 神経痛 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 1 (0.4) |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 4 (1.5) | 0 |
| 異常感覚 | 1 (2.8) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 感覚消失 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 感覚障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.5.1

### 皮膚反応

EV-301 試験でみられた PT 別の「皮膚反応」の発現状況を表 2.7.4- 64 に示す。

「発疹」又は「重症皮膚副作用」に分類された事象は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 66.7%，非日本人集団の 51.9%にみられた。PT 別の主な有害事象は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では斑状丘疹状皮疹（22.2%）及び薬疹（16.7%），非日本人集団では発疹（17.7%）及び斑状丘疹状皮疹（16.2%）であった。

エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では，8 例（22.2%）にグレード 3 の「皮膚反応」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。非日本人集団では 34 例（13.1%）にグレード 3，1 例にグレード 4 の「皮膚反応」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.21.3.1）。重篤な「皮膚反応」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 1 例（2.8%）にみられ，非日本人集団では 13 例（5.0%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table

12.6.1.20.3.2)。投与中止に至った「皮膚反応」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 2 例（5.6%）にみられ，非日本人集団では 10 例（3.8%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.22.3.1)。

表 2.7.4- 64　　皮膚反応の要約［EV-301］

| MedDRA (v23.0) Category, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any rashes or severe cutaneous adverse reactions** | **24 (66.7)** | **16 (33.3)** | **135 (51.9)** | **42 (17.3)** |
| **Any Rash** | **21 (58.3)** | **10 (20.8)** | **121 (46.5)** | **28 (11.5)** |
| 発疹 | 4 (11.1) | 2 (4.2) | 46 (17.7) | 14 (5.8) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 8 (22.2) | 2 (4.2) | 42 (16.2) | 4 (1.6) |
| 薬疹 | 6 (16.7) | 2 (4.2) | 20 (7.7) | 2 (0.8) |
| 紅斑 | 0 | 1 (2.1) | 12 (4.6) | 4 (1.6) |
| 紅斑性皮疹 | 2 (5.6) | 1 (2.1) | 8 (3.1) | 0 |
| 水疱 | 0 | 1 (2.1) | 9 (3.5) | 0 |
| 水疱性皮膚炎 | 2 (5.6) | 0 | 5 (1.9) | 1 (0.4) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 2 (4.2) | 3 (1.2) | 2 (0.8) |
| 湿疹 | 1 (2.8) | 0 | 3 (1.2) | 1 (0.4) |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 固定疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 天疱瘡 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 血管周囲細胞浸潤性皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 中毒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| **Any severe cutaneous adverse reactions** | **13 (36.1)** | **9 (18.8)** | **64 (24.6)** | **18 (7.4)** |
| 口内炎 | 5 (13.9) | 6 (12.5) | 22 (8.5) | 13 (5.3) |
| 薬疹 | 6 (16.7) | 2 (4.2) | 20 (7.7) | 2 (0.8) |
| 結膜炎 | 3 (8.3) | 0 | 16 (6.2) | 2 (0.8) |
| 水疱 | 0 | 1 (2.1) | 9 (3.5) | 0 |
| 水疱性皮膚炎 | 2 (5.6) | 0 | 5 (1.9) | 1 (0.4) |
| 皮膚剥脱 | 1 (2.8) | 0 | 7 (2.7) | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 剥脱性発疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 固定疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 天疱瘡 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 中毒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.

Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.3.1

### 高血糖

EV-301 試験でみられた PT 別の「高血糖」の発現状況を表 2.7.4- 65 に示す。

「高血糖」はエンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 2 例（5.6%）にみられ，非日本人集団の 33 例（12.7%）にみられた。エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団でみられた事象のほとんどが高血糖であった。

エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団にみられた「高血糖」のうち 1 例（2.8%）はグレード 2，1 例（2.8%）はグレード 3 であった。エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では「高血糖」がみられた 33 例のうち 18 例（6.9%）はグレード 3，1 例（0.4%）はグレード 4，1 例（0.4%）はグレード 5 であった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.21.4.1）。重篤な「高血糖」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 2 例（5.6%）にみられ，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 3 例（1.2%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.20.4.2）。投与中止に至った「高血糖」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 1 例（2.8%）にみられ，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 1 例（0.4%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.22.4.1）。

表 2.7.4- 65　　高血糖の要約［EV-301］

| MedDRA (v23.0) Category, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any Hyperglycemia** | **2 (5.6)** | **2 (4.2)** | **33 (12.7)** | **6 (2.5)** |
| 高血糖 | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 30 (11.5) | 5 (2.1) |
| 耐糖能障害 | 0 | 1 (2.1) | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| 2 型糖尿病 | 1 (2.8) | 0 | 2 (0.8) | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| コントロール不良の糖尿病 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.4.1

### 眼障害

EV-301 試験でみられた PT 別の「眼障害」の発現状況を表 2.7.4- 66 に示す。

「眼障害」はエンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 6 例（16.7%），非日本人集団の 77 例（29.6%）にみられた。「眼障害」の発現割合は，非日本人集団の方が高かった。

エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団でみられた「眼障害」はいずれもグレード 1 又はグレード 2 であった。エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 2 例（0.8%）にグレード 3 の「眼障害」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.21.2.1）。重篤な「眼障害」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団ではみられず，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 2 例

（0.8%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.20.2.2）。投与中止に至った「眼障害」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団ではみられず，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 1 例（0.4%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.22.2.1）。

表 2.7.4- 66　　眼障害の要約［EV-301］

| MedDRA (v23.0) Category, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any Ocular Disorders** | **6 (16.7)** | **2 (4.2)** | **77 (29.6)** | **21 (8.6)** |
| 角膜上皮欠損 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 角膜症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 1 (2.1) | 30 (11.5) | 11 (4.5) |
| ドライアイ | 2 (5.6) | 0 | 17 (6.5) | 3 (1.2) |
| 結膜炎 | 3 (8.3) | 0 | 16 (6.2) | 2 (0.8) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 6 (2.3) | 1 (0.4) |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 1 (0.4) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| マイボーム腺機能不全 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 霧視 | 1 (2.8) | 1 (2.1) | 15 (5.8) | 4 (1.6) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.2) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.2.1

### インフュージョンリアクション

EV-301 試験でみられた PT 別の「インフュージョンリアクション」の発現状況を表 2.7.4- 67 に示す。

「インフュージョンリアクション」はエンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団の 7 例（19.4%），非日本人集団の 20 例（7.7%）にみられた。

エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団では 2 例（5.6%）にグレード 3 の「インフュージョンリアクション」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった。エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団でも 2 例（0.8%）にグレード 3 の「インフュージョンリアクション」がみられたが，ほとんどの事象はグレード 1 又はグレード 2 であった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.21.1.1）。重篤な「インフュージョンリアクション」は，エンホルツマブ　ベドチン群の日本人集団ではみられず，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団では 1 例（0.4%）にみられた（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.20.1.2）。投与中止に至った「インフュージョンリアクション」は，エンホルツマブ　ベ

ドチン群の日本人集団で 1 例（2.8%）にみられ，エンホルツマブ　ベドチン群の非日本人集団ではみられなかった（Japan-specific Analysis for Study EV-301［5.3.5.3-2］Table 12.6.1.22.1.1）。

表 2.7.4- 67　　インフュージョンリアクションの要約［EV-301］

| MedDRA (v23.0) Category, n (%) | Study EV-301 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Japanese | | Non-Japanese | |
| | Enfortumab Vedotin (n = 36) | Chemotherapy (n = 48) | Enfortumab Vedotin (n = 260) | Chemotherapy (n = 243) |
| **Any Infusion Related Reaction** | **7 (19.4)** | **3 (6.3)** | **20 (7.7)** | **14 (5.8)** |
| 注入部位血管外漏出 | 1 (2.8) | 0 | 1 (0.4) | 2 (0.8) |
| 注入部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 注入部位刺激感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 注入部位関節腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 投与部位漏出 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 溢出 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 4 (1.6) |
| 薬疹 | 5 (13.9) | 0 | 12 (4.6) | 1 (0.4) |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (2.1) | 0 | 1 (0.4) |
| 固定疹 | 0 | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (2.8) | 2 (4.2) | 3 (1.2) | 7 (2.9) |

Number of subjects (n) and percentage of subjects (%) are shown.
Source: Japan-specific Analysis for Study EV-301 (5.3.5.3-2) Table 12.6.1.20.1.1

#### 2.7.4.5.1.4.4　結論：日本人集団解析

エンホルツマブ　ベドチンの安全性に日本人と非日本人の間で明らかな差はなかった。

#### 2.7.4.5.1.5　結論：サブグループ解析

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。

### 2.7.4.5.2　薬物相互作用

チトクロム P450 (CYP) 3A（CYP3A）阻害剤を使用した患者の数が少ないため，薬物相互作用の安全性の要約は得られていない。

エンホルツマブ　ベドチンの薬物相互作用を主目的とする臨床試験は実施していない。生理学的薬物速度論に基づくモデリングを実施し，MMAE の薬物相互作用の可能性を予測した。

エンホルツマブ　ベドチンとケトコナゾール（P-糖タンパク［P-gp］阻害作用と強力な CYP3A 阻害作用を併せ持つ）を併用すると，MMAE の $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ 15%及び 38%増加し，ADC の曝露量に変化は生じないと予測された。

エンホルツマブ　ベドチンとリファンピシン（P-gp 誘導作用と強力な CYP3A 誘導作用を併せ持つ）を併用すると，MMAE の $C_{max}$ 及び AUC がそれぞれ 28%及び 53%減少し，ADC の曝露量に変化は生じないと予測された。

エンホルツマブ　ベドチンの併用は，ミダゾラム（感受性の高い CYP3A 基質）及びジゴキシン（P-gp 基質）の曝露量に影響を及ぼさないと予測された。ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験では，MMAE は CYP3A を阻害するが，他の CYP 分子種は阻害しないことが示された。MMAE はヒト肝細胞で主要な CYP 分子種を誘導しなかった。

In vitro 試験では，MMAE は排出トランスポーターP-gp の基質であり，阻害剤ではないことが示されている。In vitro 試験により，MMAE は乳癌耐性蛋白（BCRP），多剤耐性関連タンパク質 2（MRP2），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3，有機カチオントランスポーター（OCT）2，有機アニオントランスポーター（OAT）1 又は OAT3 の基質ではないと判断された。MMAE は臨床的に意義のある濃度で胆汁酸塩排泄ポンプ，P-gp，BCRP，MRP2，OCT1，OCT2，OAT1，OAT3，OATP1B1 及び OATP1B3 のいずれも阻害しなかった。

### 2.7.4.5.3　妊娠及び授乳時の使用

非臨床の in vivo ラット骨髄小核試験において, MMAE には異数性誘発能があることが示された（8204-151 試験）。これは MMAE の微小管阻害薬としての薬理作用と一致する。細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）及びマウスリンフォーマ試験において，MMAE は変異原性を示さなかった（それぞれ AA66EH.503.BTL 試験及び 8204-155 試験）。詳細についてはモジュール 2.6 を参照のこと。ラットを用いた非臨床試験において，MMAE は胚・胎児毒性を生じ，胎盤を通過（胎児血清中で検出された）することが示された（8204-397 試験）。これは MMAE の微小管阻害薬としての薬理作用と一致する。

エンホルツマブ　ベドチンを投与中及び最終投与後 6 カ月間は，妊娠可能な女性は妊娠を避ける。エンホルツマブ　ベドチン及び MMAE のヒトでの受胎能試験は実施していない。ただし, ラットを用いた反復投与毒性試験の結果から，エンホルツマブ　ベドチンによって雄の生殖機能及び受胎能が損なわれる可能性が示されている（20005662 試験及び 20117437 試験）。

エンホルツマブ　ベドチンの臨床試験において妊娠は報告されていないが，出産可能性のある女性患者は，エンホルツマブ　ベドチンの投与による胎児への潜在的なリスクについて知らされるべきである。

エンホルツマブ　ベドチンのヒト母乳中への移行，授乳中の乳児への影響，母乳産生への影響に関する情報はない。エンホルツマブ　ベドチンの投与期間中及び最終投与後少なくとも 6 カ月間は，授乳を推奨しない。

### 2.7.4.5.4　過量投与

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。

### 2.7.4.5.5　薬物乱用

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。

### 2.7.4.5.6　離脱症状及び反跳現象

該当なし。

### 2.7.4.5.7　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エンホルツマブ　ベドチンが自動車の運転能又は重機器類の操作能に及ぼす影響を評価する特別な試験は実施していない。

## 2.7.4.6　市販後データ

PADCEV™ は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し，かつ，術前又は術後補助化学療法として，あるいは局所進行例又は転移例において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 の成人患者の治療薬として，米国で 2019 年 12 月 18 日に承認された。

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，患者，科学文献及び各国規制当局からの自発的な個別症例安全性報告から得られた。市販後の事象は，非自発的な個別症例安全性報告（非介入試験及び 15 日報告によるものを含む）からも得られた。2019 年 12 月 18 日～2020 年 3 月 17 日に 55 例が判明した。内訳は，定期報告に分類されたものが 27 件，緊急報告に分類されたものが 28 件であった。報告期間中に提出された 55 例の症例報告書には合計 147 件の有害事象が記載されていた。そのうち 64 件は予測できない重篤な事象，18 件は予測できる重篤な事象，26 件は予測できない非重篤な事象，39 件は予測できる非重篤な事象であった（「定期副作用報告」の報告日：2020 年 4 月 7 日）。

直近の四半期ごとの PAER（データロック：2020 年 9 月 17 日）では，副作用（Adverse Experience）の市販後報告は 219 件であった。2020 年 11 月，FDA は重症皮膚副作用のレビューを要請した。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」の皮膚反応に関する箇所（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。また，配布時点で有効な全施設の治験担当医師に対して，医療従事者向けレターや治験担当医師向けレターを発行する。

発疹はエンホルツマブ　ベドチンの特定されたリスクとみなされており，エンホルツマブ　ベドチンの全ての臨床試験で皮膚反応を注目すべき有害事象の評価の対象としていた。発疹を含む皮膚反応のカテゴリには，重症皮膚副作用に分類される事象が含まれていた。さらに現在，皮膚

反応については米国添付文書の「用法・用量」及び「警告及び使用上の注意」の両方の項に，エンホルツマブ　ベドチンの用量調整，投与中止，患者のモニタリング及び皮膚反応の適切な治療に関するガイドラインと併せて記載されている。

全体として，エンホルツマブ　ベドチンのベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。

## 2.7.4.7　要約及び結論

### 2.7.4.7.1　要約

- EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 93.9%，化学療法群の 91.8%に副作用がみられた。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。
- EV-201 試験コホート 2 では，96.6%に副作用がみられた。発現割合が 20%以上であった PT 別の副作用は貧血，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。コホート 2 における副作用の発現割合はコホート 1（93.6%）と同程度であった。
- 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。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末梢性感覚ニューロパチー，発熱性好中球減少症，全身健康状態悪化，敗血症及び悪性新生物進行であり，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。
- 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みられた。発現割合が 2%以上であった PT 別の投与中止に至った有害事象は，リパーゼ増加，末梢性感覚ニューロパチー及び急性腎障害であった。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 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顕著な差は認められなかった。

- 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一部の有害事象の発現割合に差がみられたが，比較的よくみられた有害事象は日本人集団と非日本人集団の間で類似していた。エンホルツマブ　ベドチンの安全性に日本人集団と非日本人集団の間で明らかな差はなかった。

エンホルツマブ　ベドチンとの関連性が見いだされた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，血管外漏出，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 であった。以下の結果は，一部の例外を除いて各安全性解析集団で同様であった。

- EV-301 試験では，エンホルツマブ　ベドチン群の 53.7%及び化学療法群の 19.9%に「皮膚反応」がみられた。投与期間で調整した「皮膚反応」の発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 3.370 件，化学療法群で P-Y あたり 0.822 件であった。全グレードの「皮膚反応」の初回発現までの期間の中央値は，エンホルツマブ　ベドチン群で 0.46 カ月（範囲：0～12.7 カ月），化学療法群で 0.66 カ月（範囲：0.1～9.6 カ月）であった。これは 1.25 mg/kg 群と同程度であった。「皮膚反応」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，コホート 2 の 66.3%及びコホート 1 の 53.6%に「皮膚反応」がみられた。EV-201 試験コホート 2 では，全グレードの「皮膚反応」の初回発現までの期間の中央値は 0.49 カ月（範囲：0.1～5.8 カ月）で，コホート 1 及び 1.25 mg/kg 群と同程度であった。
- 「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。多くの事象は治験薬との関連性が否定できず，重症度は軽度から中等度であり，重篤な事象は僅かであった。最もよくみられた「重症皮膚副作用」の種類は口内炎であった。
- 「末梢性ニューロパチー」（主に感覚性のニューロパチー）はよくみられ，EV-301 試験では末梢性ニューロパチーの病歴を有する患者と有しない患者とで，「末梢性ニューロパチー」の発現割合は同程度であった。大部分の事象の重症度は軽度から中等度であり，重度は僅かであった。「末梢性ニューロパチー」の発現までの期間の中央値は，EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群で 2.46 カ月，1.25 mg/kg 群で 2.33 カ月であった。発現までの期間は治療開始から 2～3 カ月以内であった。患者の多くは用量調整により管理され，ニューロパチーによって中止した患者は少なかった。
- EV-301 試験のエンホルツマブ　ベドチン群では，グレード 3 の「高血糖」がグレード 1 又は 2 の事象よりも多く認められた。EV-201 試験では，グレード 3 の「高血糖」とグレード 1 又は 2 の事象の発現割合はほぼ同じであった。「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。

- 下痢, 悪心及び嘔吐の発現割合は高かったものの, 全般に重症度は軽度から中等度であった。重篤な症例が若干数認められたが，エンホルツマブ　ベドチン群では下痢，悪心及び嘔吐による投与中止はなかった。
- 1.25 mg/kg 群では「ドライアイ」の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であり，重篤な事象の発現割合は低く（0.3%），投与中止に至った事象は 1 件のみであり，発現までの期間の中央値は投与開始から 2 カ月以内であった。EV-301 試験では投与期間で調整したドライアイの発現件数はエンホルツマブ　ベドチン群で P-Y あたり 0.181 件, 化学療法群では P-Y あたり 0.031 件であった。
- 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。「血管外漏出」の大部分は重症度がグレード 2 であり，グレード 4 の事象はみられなかった。これらの事象による中止はなかった。

### 2.7.4.7.2　結論

エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは，合計 680 例のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を開始用量として投与された悪性腫瘍患者（主に UC 患者）に基づいている。第 3 相試験である EV-301 試験の安全性解析集団は，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 296 例からなり，第 2 相試験である EV-201 試験の安全性解析集団は，PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有し，白金製剤による化学療法歴を有する（コホート 1，125 例）又は白金製剤による化学療法歴がなく，組み入れ時点でシスプラチン不適応（コホート 2，89 例）の局所進行性又は転移性 UC 患者 214 例からなる。

転移性 UC 患者にエンホルツマブ　ベドチンを 1.25 mg/kg の用量で投与したとき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。安全性解析対象集団間に臨床的に意味のある差は認められず，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 は，安全性併合集団の全体的な安全性プロファイルを反映している。

## 2.7.4.8　付録

### 2.7.4.8.1　付録１注目すべき有害事象の検索方法

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| **皮膚反応** | | |
| Skin Disorders CMQ<br>5 Skin Disorders, High Level Terms and SCAR SMQ<br>+<br>Hypersensitivity and Skin Reactions | High Level Term – Bullous Conditions | 後天性表皮水疱症<br>自己免疫性水疱性疾患<br>水疱<br>水疱破裂<br>水疱性出血性皮膚症<br>昏睡性水疱<br>水疱性皮膚炎<br>疱疹状皮膚炎<br>糖尿病性水疱<br>表皮融解<br>多形紅斑<br>骨折水疱<br>妊娠ヘルペス<br>リニアＩｇＡ病<br>皮膚粘膜眼症候群<br>水疱性浮腫<br>腫瘍随伴性天疱瘡<br>類天疱瘡<br>天疱瘡<br>偽性ポルフィリン症<br>ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ<br>スティーヴンス・ジョンソン症候群<br>中毒性表皮壊死融解症 |
| | High Level Term – Dermatitis and Eczema | 後天性ブラシュコ皮膚炎<br>自己免疫性皮膚炎<br>デニー・モルガン皺襞<br>皮膚炎<br>アレルギー性皮膚炎<br>アトピー性皮膚炎<br>接触皮膚炎<br>おむつ皮膚炎<br>指尖皮膚炎<br>異汗性湿疹<br>湿疹<br>皮脂欠乏性湿疹<br>乳児湿疹<br>貨幣状湿疹<br>小水疱性湿疹<br>湿潤性湿疹<br>鞭打ち様皮膚炎<br>乳児殿部肉芽腫<br>手皮膚炎<br>免疫性皮膚炎<br>神経皮膚炎<br>職業性皮膚炎<br>口囲皮膚炎<br>血管周囲細胞浸潤性皮膚炎<br>痒疹 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 偽性蜂巣炎<br>アトピー性皮膚炎のリバウンド<br>湿疹のリバウンド<br>脂漏性皮膚炎<br>皮膚刺激<br>うっ滞性皮膚炎<br>蕁麻疹性皮膚炎 |
| | High Level Term – Dermatitis Ascribed to Specific Agent | 臭素疹<br>薬疹<br>好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応<br>固定疹<br>マゾッティ反応<br>手掌・足底発赤知覚不全症候群<br>爪甲剥離症を伴う母指関節周囲紅斑<br>対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹<br>化学療法時の中毒性紅斑<br>中毒性皮疹 |
| | High Level Term – Erythemas | 紅斑<br>温熱性紅斑<br>持続性隆起性紅斑<br>モルビアン病<br>壊死融解性肢端紅斑<br>壊死融解性遊走性紅斑<br>手掌紅斑<br>足底紅斑<br>レッドマン症候群<br>臍紅斑 |
| | High Level Term – Rashes, Eruptions, and Exanthemas NEC | 蝶形皮疹<br>新生児中毒性紅斑<br>ヘリオトロープ疹<br>顔面播種状粟粒性狼瘡<br>皮膚粘膜発疹<br>結節性発疹<br>腫瘍随伴性発疹<br>発疹<br>紅斑性皮疹<br>斑状皮疹<br>斑状丘疹状皮疹<br>斑水疱性皮疹<br>麻疹様発疹<br>新生児発疹<br>丘疹性皮疹<br>そう痒性皮疹<br>風疹状皮疹<br>猩紅熱様発疹<br>小水疱性皮疹<br>海水浴皮膚炎<br>全身性エリテマトーデス皮疹<br>一過性新生児膿疱性メラノーシス |
| | SCAR<br>SMQ<br>(broad) | 急性汎発性発疹性膿疱症<br>水疱性出血性皮膚症<br>皮膚血管炎<br>水疱性皮膚炎<br>剥脱性皮膚炎 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 全身性剥脱性皮膚炎 |
| | | 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 |
| | | 表皮壊死 |
| | | 多形紅斑 |
| | | 紅皮症型アトピー性皮膚炎 |
| | | 剥脱性発疹 |
| | | 皮膚粘膜眼症候群 |
| | | ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ |
| | | 皮膚壊死 |
| | | スティーヴンス・ジョンソン症候群 |
| | | 標的状皮膚病変 |
| | | 中毒性表皮壊死融解症 |
| | | 中毒性皮疹 |
| | | 後天性表皮水疱症 |
| | | 肛門水疱 |
| | | 自己免疫性水疱性疾患 |
| | | 水疱 |
| | | 水疱破裂 |
| | | 水疱性丹毒 |
| | | 水疱性膿痂疹 |
| | | 結膜炎 |
| | | 角膜落屑 |
| | | 薬疹 |
| | | 表皮水疱症 |
| | | 固定疹 |
| | | 性器潰瘍形成 |
| | | ＨＬＡ－Ｂ＊１５０２検査陽性 |
| | | ＨＬＡ－Ｂ＊５８０１検査陽性 |
| | | 下咽頭癒着 |
| | | 口唇上皮剥脱 |
| | | 口腔内潰瘍形成 |
| | | 皮膚粘膜潰瘍形成 |
| | | 粘膜小水疱 |
| | | 粘膜びらん |
| | | 粘膜剥脱 |
| | | 粘膜壊死 |
| | | 粘膜潰瘍 |
| | | 鼻粘膜水疱形成 |
| | | ニコルスキー現象 |
| | | 非感染性結膜炎 |
| | | 口腔苔癬様反応 |
| | | 口腔粘膜水疱形成 |
| | | 口腔粘膜剥脱 |
| | | 口内丘疹 |
| | | 口腔咽頭水疱形成 |
| | | 類天疱瘡 |
| | | 天疱瘡 |
| | | 陰茎皮膚剥脱 |
| | | 皮膚びらん |
| | | 皮膚剥脱 |
| | | ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 |
| | | 口内炎 |
| | | 対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹 |
| | | 舌粘膜剥脱 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 腟潰瘍<br>女性外陰部潰瘍<br>外陰腟皮膚粘膜剥脱<br>外陰腟発疹<br>外陰腟潰瘍 |
| | Hypersensitivity and Skin Reactions SSQ | ざ瘡様皮膚炎<br>水疱性皮膚炎<br>接触皮膚炎<br>剥脱性皮膚炎<br>薬疹<br>紅斑<br>多形紅斑<br>剥脱性発疹<br>手掌・足底発赤知覚不全症候群<br>光線過敏性反応<br>発疹<br>紅斑性皮疹<br>斑状皮疹<br>斑状丘疹状皮疹<br>丘疹性皮疹<br>膿疱性皮疹<br>そう痒性皮疹<br>小水疱性皮疹<br>皮膚剥脱<br>うっ滞性皮膚炎<br>対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹<br>蕁麻疹 |
| **末梢性ニューロパチー** | | |
| Peripheral Neuropathy SMQ Broad (CMQ for sub-searches of sensory, motor and other) | Sensory Terms CMQ | 急激な血糖コントロールによる急性有痛性ニューロパチー<br>急性多発ニューロパチー<br>筋萎縮症<br>血管障害性ニューロパチー<br>抗ガングリオシド抗体陽性<br>抗ＭＡＧ抗体陽性<br>抗ＭＡＧ抗体関連多発ニューロパチー<br>自己免疫性ニューロパチー<br>軸索型ニューロパチー<br>末梢神経生検異常<br>灼熱足症候群<br>灼熱感<br>振動覚低下<br>脱髄性多発ニューロパチー<br>異常感覚<br>筋電図異常<br>蟻走感<br>歩行障害<br>性器感覚鈍麻<br>ギラン・バレー症候群<br>遺伝性運動感覚ニューロパチー<br>感覚鈍麻<br>免疫性ニューロパチー<br>虚血性ニューロパチー<br>関節位置覚低下 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 固有感覚の欠如<br>単神経炎<br>単ニューロパチー<br>多発性単ニューロパチー<br>脊髄症<br>神経伝導検査異常<br>神経変性<br>神経痛<br>神経炎<br>神経筋痛<br>神経細胞ニューロパチー<br>末梢性ニューロパチー<br>ビタミンＢ１２欠乏性ニューロパチー<br>ビタミンＢ６欠乏性ニューロパチー<br>神経毒性<br>背部異常感覚<br>錯感覚<br>耳異常感覚<br>発作性激痛症<br>末梢神経病変<br>末梢神経不全麻痺<br>末梢神経系機能検査異常<br>末梢性感覚ニューロパチー<br>多発ニューロパチー<br>慢性多発ニューロパチー<br>特発性進行性多発ニューロパチー<br>放射線ニューロパチー<br>感覚運動障害<br>感覚障害<br>感覚消失<br>皮膚灼熱感<br>小径線維ニューロパチー<br>共同運動<br>温度覚検査値低下<br>ティネル徴候<br>中毒性ニューロパチー<br>尺骨神経炎 |
| | Motor Terms<br>CMQ | ミラー・フィッシャー症候群<br>多巣性運動ニューロパチー<br>神経障害性筋萎縮症<br>末梢性運動ニューロパチー<br>末梢性感覚運動ニューロパチー<br>ダニ麻痺<br>反射消失<br>鼻唇溝消失<br>反射減弱<br>筋緊張低下<br>運動機能障害<br>筋萎縮<br>筋力低下<br>神経筋毒性<br>ニューロミオパチー<br>末梢神経麻痺<br>腓骨神経麻痺 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 横隔神経麻痺 |
| | Other Terms<br>CMQ | 自律神経ニューロパチー<br>自律神経機能不全症候群 |
| **眼障害** | | |
| Ocular Disorders:<br>Dry Eye Disorders CMQ<br>+<br>Corneal Disorders<br>SMQ (narrow)<br>+<br>Blurred Vision<br>CMQ | Dry Eye Disorder<br>CMQ | 眼瞼炎<br>結膜炎<br>アレルギー性結膜炎<br>角膜障害<br>ドライアイ<br>眼刺激<br>角膜炎<br>角膜症<br>涙液分泌低下<br>流涙増加<br>輪部幹細胞欠乏<br>マイボーム腺機能不全<br>眼部不快感<br>点状角膜炎<br>涙液層破壊時間短縮 |
| | Corneal DisordersSMQ (narrow) | 後天性角膜ジストロフィー<br>アレルギー性角膜炎<br>角膜リポイド環<br>アトピー性角結膜炎<br>角膜の良性新生物<br>角膜生検<br>角膜生検異常<br>バイオプティクス眼手術<br>ボーマン膜障害<br>毛様充血<br>結膜上皮侵入<br>コンタクトレンズによる急性眼充血<br>渦巻き角膜<br>角膜擦過傷<br>角膜出血<br>角膜クロスリンキング<br>角膜嚢胞<br>角膜代償不全<br>角膜欠損<br>角膜変性<br>角膜沈着物<br>角膜径減少<br>角膜径増加<br>角膜障害<br>角膜内皮細胞減少<br>角膜内皮炎<br>角膜上皮小嚢胞<br>角膜上皮皺襞<br>角膜上皮欠損<br>角膜びらん<br>角膜落屑<br>角膜フラップ合併症<br>角膜移植不全<br>角膜移植片拒絶反応<br>角膜肥大 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 人工角膜植込み |
| | | 角膜浸潤 |
| | | 角膜刺激 |
| | | 角膜病変 |
| | | 角膜病変部切除 |
| | | 角膜対光反射試験異常 |
| | | 角膜浮腫 |
| | | 角膜混濁 |
| | | 角膜手術 |
| | | 角膜穿孔 |
| | | 角膜色素沈着 |
| | | 角膜反射低下 |
| | | 角膜瘢痕 |
| | | 角膜線条 |
| | | 角膜肥厚 |
| | | 角膜菲薄化 |
| | | 角膜接触 |
| | | 角膜毒性 |
| | | 角膜移植 |
| | | 角膜変形 |
| | | 角膜縁凹窩 |
| | | デスメ膜剥離 |
| | | びまん性層状角膜炎 |
| | | 兎眼性角膜炎 |
| | | 角膜損傷 |
| | | 虹彩角膜内皮症候群 |
| | | カイザー・フライシャー輪 |
| | | 角膜切除術 |
| | | 角膜後面沈着物 |
| | | 角膜炎 |
| | | 角膜実質炎 |
| | | 硬化性角膜炎 |
| | | 円錐角膜 |
| | | 角膜軟化症 |
| | | 角膜曲率測定 |
| | | 角膜切削形成術 |
| | | 角膜症 |
| | | 角膜破裂 |
| | | 角膜切開 |
| | | 角膜ぶどう膜炎 |
| | | 輪部幹細胞欠乏 |
| | | 輪部腫脹 |
| | | 巨大角膜 |
| | | 角膜の悪性新生物 |
| | | 小角膜 |
| | | 角膜新生物、悪性度不明 |
| | | 神経栄養性角膜症 |
| | | 角膜矯正 |
| | | 過度装用症候群 |
| | | 光線角膜炎 |
| | | レーザー屈折矯正角膜切除術 |
| | | 治療的レーザー角膜切除術 |
| | | 偽水晶体性水疱性角膜症 |
| | | 点状角膜炎 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 上方角膜上皮弓状病変<br>上輪部角結膜炎<br>テリエン周辺角膜変性<br>角膜局所所見異常<br>潰瘍性角膜炎<br>春季カタル<br>角膜生体染色陽性<br>ビタミンＡ欠乏性角膜障害 |
| | Blurred Vision<br>CMQ | 霧視<br>視力障害<br>視力低下 |
| **高血糖** | | |
| Hyperglycemia<br>CMQ:<br>Hyperglycemia/<br>New Onset Diabetes<br>Mellitus (SMQ narrow)<br>+<br>Additional Preferred Terms | Hyperglycemia/<br>New Onset Diabetes SMQ<br>(narrow) | 後天性脂肪萎縮性糖尿病<br>血中１，５－アンヒドログルシトール減少<br>血中ブドウ糖増加<br>糖尿病を合併する妊娠<br>糖尿病<br>コントロール不良の糖尿病<br>高浸透圧をともなう糖尿病<br>糖尿病性動脈炎<br>糖尿病性昏睡<br>糖尿病性冠微小血管症<br>糖尿病性肝障害<br>糖尿病性高血糖昏睡<br>糖尿病性高浸透圧性昏睡<br>糖尿病性ケトアシドーシス<br>糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡<br>糖尿病性ケトーシス<br>糖尿病性代謝代償不全<br>糖尿病創傷<br>正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス<br>フルクトサミン増加<br>劇症１型糖尿病<br>妊娠糖尿病<br>耐糖能障害<br>妊娠時の耐糖能障害<br>尿中ブドウ糖陽性<br>グリコアルブミン増加<br>糖尿<br>妊娠糖尿<br>グリコヘモグロビン異常<br>グリコヘモグロビン増加<br>高血糖<br>高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群<br>高血糖性痙攣<br>高血糖性意識消失<br>空腹時血中ブドウ糖不良<br>インスリン抵抗性<br>インスリン抵抗性糖尿病<br>インスリン必要２型糖尿病<br>ケトアシドーシス<br>ケトン尿<br>ケトーシス<br>ケトーシス傾向糖尿病 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 成人潜在性自己免疫性糖尿病<br>単一遺伝子性糖尿病<br>新生児糖尿病<br>移植後発症糖尿病<br>膵性糖尿病<br>ステロイド糖尿病<br>１型糖尿病<br>２型糖尿病<br>３型糖尿病<br>尿中ケトン体陽性 |
| | Additional Preferred Terms | 血中ブドウ糖異常<br>血中ブドウ糖変動 |
| インフュージョンリアクション | | |
| Infusion-related Reactions High Level Term Infusion Site Reactions<br>+<br>Extravasation Events SMQ (Narrow)<br>+<br>Systemic Infusion-related Reactions Events CMQ (selected preferred terms that must have occurred following the start of the infusion on the day of dosing or the day following dosing) | High Level Term – Infusion Site Reactions | 注入部位膿瘍<br>注入部位無菌性膿瘍<br>注入部位知覚消失<br>注入部位萎縮<br>注入部位内出血<br>注入部位石灰化<br>注入部位蜂巣炎<br>注入部位冷感<br>注入部位嚢胞<br>注入部位皮膚炎<br>注入部位分泌物<br>注入部位変色<br>注入部位不快感<br>注入部位乾燥<br>注入部位知覚不全<br>注入部位湿疹<br>注入部位びらん<br>注入部位紅斑<br>注入部位焼痂<br>注入部位皮膚剥脱<br>注入部位血管外漏出<br>注入部位線維症<br>注入部位肉芽腫<br>注入部位血腫<br>注入部位出血<br>注入部位知覚過敏<br>注入部位過敏反応<br>注入部位多毛症<br>注入部位肥厚<br>注入部位知覚低下<br>注入部位硬結<br>注入部位感染<br>注入部位炎症<br>注入部位損傷<br>注入部位刺激感<br>注入部位虚血<br>注入部位関節不快感<br>注入部位関節滲出液<br>注入部位関節紅斑<br>注入部位関節感染<br>注入部位関節の炎症 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 注入部位関節運動障害<br>注入部位関節痛<br>注入部位関節腫脹<br>注入部位関節熱感<br>注入部位裂傷<br>注入部位リンパ節腫脹<br>注入部位斑<br>注入部位腫瘤<br>注入部位運動低下<br>注入部位壊死<br>注入部位神経損傷<br>注入部位結節<br>注入部位浮腫<br>注入部位疼痛<br>注入部位蒼白<br>注入部位丘疹<br>注入部位異常感覚<br>注入部位静脈炎<br>注入部位光線過敏反応<br>注入部位局面<br>注入部位そう痒感<br>注入部位膿疱<br>注入部位発疹<br>注入部位反応<br>注入部位リコール反応<br>注入部位痂皮<br>注入部位瘢痕<br>注入部位線条<br>注入部位腫脹<br>注入部位血栓<br>注入部位潰瘍<br>注入部位蕁麻疹<br>注入部位血管炎<br>注入部位小水疱<br>注入部位熱感 |
| | Extravasation Site Reactions<br>SMQ (narrow) | 投与部位漏出<br>カテーテル留置部位漏出<br>化学療法剤血管外溢出の処置<br>溢出<br>埋込み部位漏出<br>注入部位血管外漏出<br>注射部位漏出<br>医療機器使用部位漏出<br>ストーマ部漏出 |
| | Systemic Infusion-related Reactions Events CMQ<br>(selected preferred terms that must have occurred following the start of the infusion on the day of dosing or the day following dosing) | 投与に伴う反応<br>賦形剤アレルギー反応<br>アナフィラキシー反応<br>アナフィラキシーショック<br>アナフィラキシー様反応<br>アナフィラキシー様ショック<br>アナフィラキシー治療<br>血管浮腫<br>気管支痙攣<br>使用製品に対する記録された過敏症 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | 薬疹<br>薬物過敏症<br>喉頭蓋浮腫<br>顔面浮腫<br>固定疹<br>過敏症<br>注射直後反応<br>注入に伴う反応<br>注射に伴う反応<br>喉頭浮腫<br>喉頭痙攣<br>喉頭気管浮腫<br>肥満細胞脱顆粒陽性<br>咽頭浮腫<br>レッドマン症候群<br>顔面腫脹<br>舌腫脹<br>対称性薬剤性間擦性および屈側部発疹<br>舌浮腫<br>１型過敏症<br>口唇腫脹<br>咽喉絞扼感 |
| **好中球減少症** | | |
| Neutropenia<br>CMQ | Neutropenia CMQ | 好中球数減少<br>好中球減少症<br>発熱性好中球減少症<br>杆状核好中球数減少<br>杆状核好中球百分率減少<br>周期性好中球減少症<br>特発性好中球減少症<br>好中球減少性感染<br>好中球減少性敗血症<br>好中球減少性大腸炎 |
| **貧血** | | |
| Anemia<br>Hematopoetic Erythropenia<br>SMQ (broad) | Not Applicable | 大球性貧血<br>赤芽球癆<br>再生不良性貧血<br>赤芽球数減少<br>赤血球系成熟停止<br>赤血球減少症<br>低形成性貧血<br>小球性貧血<br>前赤芽球数減少<br>赤血球数減少<br>網状赤血球数減少<br>網赤血球減少症<br>貧血<br>新生児貧血<br>赤芽球数異常<br>赤血球生成異常<br>胎児貧血<br>ヘマトクリット異常<br>ヘマトクリット減少<br>ヘモグロビン異常 |

| AEOI Search Strategy | Sub Search | Preferred Terms |
|---|---|---|
| | | ヘモグロビン減少<br>白赤芽球性貧血<br>正色素性貧血<br>正色素性正球性貧血<br>正球性貧血<br>前赤芽球数異常<br>赤血球数異常<br>網状赤血球数異常<br>網状赤血球百分率減少 |
| **胃腸障害** | | |
| GI Disorders:<br>GI non-specific symptoms and therapeutic procedures SMQ | | 腹部不快感<br>腹部膨満<br>腹痛<br>下腹部痛<br>上腹部痛<br>腹部症状<br>腹部圧痛<br>異常便<br>空気嚥下<br>肛門直腸不快感<br>便通不規則<br>便習慣変化<br>便秘<br>排便障害<br>便意切迫<br>下痢<br>変色吐物<br>心窩部不快感<br>おくび<br>便量減少<br>便量増加<br>硬便<br>軟便<br>鼓腸<br>排便回数増加<br>消化器痛<br>胃腸音異常<br>胃腸毒性<br>排便回数減少<br>悪心<br>非心臓性胸痛<br>食道不快感<br>食道痛<br>嘔吐 |
| AEOI: adverse event of interest; CMQ: customized MedDRA query; GI: gastrointestinal; SCAR: severe cutaneous adverse reaction; SJS-TEN: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis; SMQ: standardized MedDRA queries; SSQ: sponsor-specific queries. | | |

## 2.7.5　参考文献

Alberta Health Services. Locally Advanced/Metastatic Bladder Cancer. Clinical Practice Guideline GU – 014 Version 1. Published online May 2020. Available from: https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu014-ambc.pdf.

Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. Eur Urol. 2017;71:96-108.

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 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) (Prescribing Information). Horsham, Pennsylvania: Janssen Products, LP; Apr 2020.

Bamias A, Tzannis K, Bamia C, Harshman LC, Crabb S, Plimack ER, et al. 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) (Prescribing Information). Rockland, Maryland: EMD Serono, Inc.; Jun 2020.

Bellmunt J, Theodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase 3 trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. J Clin Oncol. 2009;27:4454-61.

Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T, Guix M, De Santis M, Kataja V, et al. Bladder cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol. 2011;22(suppl. 6):vi45-9.

Bellmunt J, 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.

Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, De Santis M, Horwich A, 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, Mottet N, De Santis M. Urothelial carcinoma management in elderly or unfit patients. EJC Suppl. 2016;14:1-20.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2017;376:1015-26.

Black PC, Alimohamed NS, Berman D, Blais 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. Available from: https://bladdercancercanada.org/en/bladder-cancer-facts/. Accessed 15 Jul 2020.

Bladder Globocan Factsheet. 2020. Available from: 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.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Ahmedin J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.

Brenner DR, Weir HK, Demers AA, Ellison LF, Louzado C, Shaw A, et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. CMAJ. 2020;192:E199-205.

Brentuximab Vedotin – FDA Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s). Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125388Orig1s000ClinPharmR.pdf. Accessed 30 Nov 2020.

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.

Collett D. Interval-censored survival data. In: Collett D, editor. Modelling survival data in medical research. London: Chapman & Hall; 1994. p. 237-51.

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: EORTC study 30986. J Clin Oncol. 2012;30:191-9.

Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. MAbs. 2016;8:659-71.

Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF, et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. Nat Biotechnol. 2003;21:778-84.

Drakaki A, Kirby CJ, Van der Heijden MS, Petrylak DP, Powles T, Chi KN, et al. Docetaxel with or without ramucirumab after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors in advanced urothelial carcinoma: a prespecified subgroup analysis from the phase 3 RANGE trial. Bladder Cancer 6. 2020;6:43-52.

Eaton JS, Miller PE, Mannis MJ, Murphy CJ. Ocular adverse events associated with antibody-drug conjugates in human clinical trials. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31:589-604.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.

Fabre-Lafay S, Garrido-Urbani S, Reymond N, Gonçalves A, Dubreuil P, Lopez M. Nectin-4, a new serological breast cancer marker, is a substrate for tumor necrosis factor-α-converting enzyme (TACE)/ADAM-17. J Biol Chem. 2005;280:19543-50.

Fabre-Lafay S, Monville F, Garrido-Urbani S, Berruyer-Pouyet C, Ginestier C, Reymond N, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. BMC Cancer. 2007;7:73-8.

Farrand KF, Fridman M, Stillman IO, Schaumberg DA. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the Unites States among adults aged 18 years and older. Am J Ophthalmol. 2017;182:90-8.

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.

Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136:E359-86.

Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019;30:970-6.

Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. Blood. 2003;102:1458-65.

Freshwater T, Li H, Valiathan C, Li M, Perini R, Bracco OL, et al. Systemic literature review and meta-analysis of response to first-line therapies for advanced/metastatic urothelial cancer patients who are cisplatin ineligible. Am J Clin Oncol. 2019;42:802-9.

Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, Sonpavde G, Hutson T, Oh WK, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol. 2011;12:211-4.

Galsky MD, 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, Pal KS, Lin S-W, Ogale S, Zivkovic M, Simpson J, et al. Real-world effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic bladder cancer in the United States. Bladder Cancer. 2018;4:227-38.

Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, Necchi A, Lavaud P, Morales-Barrera R, et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer. Eur Urol. 2020;77:269-73.

Han TH, Chen R, Advani R, Berryman RB, Smith SE, Forero-Torres A, et al. Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;72:241-9.

Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, Goy A, Chen R, Matous JV, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol. 2013;53:866-77.

Hepp Z, Shah SN, Smoyer K, Vadagam P. Epidemiology and treatment patterns for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systemic literature review and gap analysis. J Manag Care Spec Pharm. 2020:1-16.

Holmsten K, Jensen NV, Mouritsen LS, Jonsson E, Mellnert C, Agerbæk M, et al. Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: a randomised phase II trial (VINGEM). Eur J Cancer. 2020;127:173-82.

Hutchinson R, Haddad A, Sagalowsky A, Margulis V. Upper tract urothelial carcinoma: special considerations. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14:101-9.

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.

Kågedal M, Claret L, Marchand M, Chanu P, Bruno R, Garg, A, et al. Herceptin in HER2-positive gastric cancer: evaluation of exposure-response with two dose levels. Annual Meeting of the Population Approach Group Europe (PAGE). Budapest, Hungary. 2017;Abstract 7329.

KEYTRUDA (pembrolizumab) (Prescribing Information). Whitehouse Station, New Jersey: Merck & Co., Inc.; Nov 2020.

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. 2016;44:617-23.

Li C, Wang B, Chen SC, Wada R, Lu D, Wang X, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80:1079-90.

Li C, Zhang C, Li Z, Samineni D, Lu D, Wang B, et al. Clinical pharmacology of vc-MMAE antibody–drug conjugates in cancer patients: learning from eight first-in-human phase 1 studies. MAbs. 2020;12:1699768.

Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2019;381:338-48.

Lu T, Gibiansky L, Li X, Li C, Shi R, Agarwal P, et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61:2905-14.

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

NCI. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. 2020. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html. Accessed 14 Jan 2021.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder Cancer (version 6.2020). 2020. Available from: 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. Int J Clin Oncol. 2020;25:165-74.

PADCEV (enfortumab vedotin) (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, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. Eur Urol. 2015;68:868-79.

Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer. 2009;115:68-74.

Siefker-Radtke AO, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart RA, Burgess EF, et al. First results from the primary analysis population of the phase 2 study of erdafitinib (ERDA; JNJ 42756493) in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (mUC) and FGFR alterations (FGFRalt). J Clin Oncol. 2018;36(15):Abstract 4503.

Simeone JC, Nordstrom BL, Patel K, Mann H, Klein AB, Horne L. Treatment patterns and overall survival in metastatic urothelial carcinoma in a real-world, US setting. Cancer Epidemiol. 2019;60:121-7.

Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, Ogita H. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2008;9:603-15.

Takano A, Ishikawa N, Nishino R, Masuda K, Yasui W, Inai K, et al. Identification of nectin-4 oncoprotein as a diagnostic and therapeutic target for lung cancer. Cancer Res. 2009;69:6694-703.

TECENTRIQ (atezolizumab) (Prescribing Information). South San Francisco, California: Genentech, Inc.; May 2020.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, Robinson AG, Garon EB, Riess JW, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. 2018;24:5841-9.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer:

Results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol. 2000;17:3068-77.

von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. J Clin Oncol. 2005;23:4602-8.

Wang Y, Booth B, Rahman A, Kim G, Huang SM, Zineh I. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure–response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. Clin Pharmacol Ther. 2017;101:582-8.

Xylinas E, Rink M, Margulis V, Clozel T, Lee RK, Comploj E, et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephro-ureterectomy. BJU Int. 2013;112:453-61.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363:1812-21.

Zhang Y, Zhang J, Shen Q, Yin W, Huang H, Liu Y, et al. High expression of Nectin-4 is associated with unfavorable prognosis in gastric cancer. Oncol Lett. 2018;15:8789-95.