目次

項番号	試験名（試験番号）	添付資料番号
2.7.6.1	薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］	5.3.1.2-1
2.7.6.2	海外第 1 相試験［EV-101］	5.3.3.2-1
2.7.6.3	国内第 1 相試験［EV-102］	5.3.3.2-2
2.7.6.4	国際共同第 3 相試験［EV-301］	5.3.5.1-1
2.7.6.5	国際共同第 2 相試験［EV-201］	5.3.5.2-1

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ADC	antibody drug conjugate：抗体薬物複合体
AE	adverse event：有害事象
AGS-22C3	チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体
AGS-22M6	ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体
AGS-22M6E	ハイブリドーマ細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体
Alb	albumin：アルブミン
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：好中球絶対数
ASG-22CE	enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造した抗 Nectin-4 完全ヒト型モノクローナル抗体にモノメチルアウリスタチン E を結合させた抗体薬物複合体
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATA	antitherapeutic antibodies：抗薬物抗体
AUC	area under the concentration-time curve：濃度時間曲線下面積
AUC_{7d}	AUC from the time of dosing to day 7：投与後 7 日までの濃度時間曲線下面積
AUC_{14d}	AUC from the time of dosing to day 14：投与後 14 日までの濃度時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review：盲検下独立中央判定
BLOQ	below the lower limit of quantification：定量下限未満
BMI	body mass index：ボディマス指数
BOR	best overall response：最良総合効果
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CHO	Chinese Hamster Ovary：チャイニーズハムスター卵巣（細胞）
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	council for international organizations of medical sciences：国際医学団体協議会
CMQ	customized MedDRA query：個別対応 MedDRA 検索式
C_{max}	maximum concentration：最大濃度
CNS	central nervous system：中枢神経系
CPI	checkpoint inhibitor：チェックポイント阻害薬
CPS	combined positive score
CR	complete response：完全奏効
CRF	case report form：症例報告書
CrCl	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report：総括報告書
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語基準
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
DCR	disease control rate：病勢コントロール率
DCR_{16}	disease control rate at 16 weeks：16 週時の病勢コントロール率
DILI	drug-induced liver injury：薬剤性肝障害
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性

略語及び用語	定義
DOR	duration of response：奏効期間
DRT	data review team：データレビューチーム
ECG	electrocardiogram：心電図
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	end of treatment：治験薬投与終了時
EQ-5D-5L	EuroQOL 5-dimensions 5-level Questionnaire
EV	enfortumab vedotin：エンホルツマブ　ベドチン
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
GCP	good clinical practice：医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GFR	glomerular filtration rate：糸球体濾過量
GGT	gamma-glutamyl transferase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GM	geometric mean：幾何平均値
HbA1c	hemoglobin A1c：ヘモグロビン A1c
HBsAg	hepatitis B surface antigen：B 型肝炎表面抗原
HCT	hematocrit：ヘマトクリット
HCV	hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
HR	hazard ratio：ハザード比
HRU	healthcare resources utilization：医療資源利用
H-score	histoscore：H-スコア
IDAC	independent data analysis center：独立データ解析センター
IDMC	independent data monitoring committee：独立データモニタリング委員会
INR	international normalized ratio：（プロトロンビン時間）国際標準比
IRB	institutional review board：治験審査委員会
IRR	infusion-related reaction：インフュージョンリアクション
IRT	interactive response technology：自動応答技術
IUD	intrauterine device：子宮内器具
IUS	intrauterine hormone releasing system：子宮内ホルモン放出システム
LFT	liver function test：肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：医薬品規制用語集
MMAE	monomethyl auristatin E：モノメチルアウリスタチン E
MRI	magnetic resonance imaging：磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose：最大耐用量
mUC	metastatic urothelial cancer：転移性尿路上皮癌
MVAC	methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin：メトトレキサート，ビンブラスチン，ドキソルビシン及びシスプラチン
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI-CTCAE	National Cancer Institute’s Common Terminology Criteria for Adverse Events：国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NE	not evaluable：評価不能
NOAEL	no observed adverse effect level：無毒性量
NSCLC	nonsmall cell lung cancer：非小細胞肺癌
OC	ovarian cancer：卵巣癌
ORR	objective response rate：客観的奏効率
OS	overall survival：全生存期間
PD	progressive disease：進行
PDAS	pharmacodynamics analysis set：薬力学的解析対象集団

略語及び用語	定義
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
PFS	progression free survival：無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein：P-糖蛋白
PGx	pharmacogenomics：ファーマコゲノミクス
PKAS	pharmacokinetic analysis set：薬物動態解析対象集団
PR	partial response：部分奏効
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome：可逆性後白質脳症症候群
PRO	patient-reported outcome：患者報告アウトカム
PT	preferred term：基本語
QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire
QOL	quality of life：生活の質
R_{ac}	accumulation ratio：蓄積率
RBC	red blood cell：赤血球
RDE	recommended dose for expansion：拡大パートでの推奨用量
RDI	relative dose intensity：相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：固形がん治療効果判定基準
RES	response evaluable set：治療効果評価可能集団
RP2D	recommended phase 2 dose：第 2 相試験推奨用量
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAF	safety analysis set：安全性解析対象集団
SD	stable disease：安定
SMQ	standardised MedDRA query：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
SSQ	sponsor-specific queries：治験依頼者固有の検索式
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：半減期
TAb	total antibody：総抗体
TBL	total bilirubin：総ビリルビン
TEAE	treatment-emergent adverse event：治療下で発現した有害事象
t_{max}	time to maximum concentration：最高血中濃度到達時間
TNM	tumor-node-metastasis
TP	total protein：総蛋白
TTR	time to response：奏効までの期間
UC	urothelial carcinoma：尿路上皮癌
ULN	upper limit of normal：基準値上限
VAS	visual analogue scale
WBC	white blood cell：白血球

2.7.6.1　薬物動態試験［AGS-22M6E-11-1］：添付資料番号 5.3.1.2-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS-22M6E or ASG-22CE Given as Monotherapy Followed by Expansion Cohorts in Subjects with Malignant Solid Tumors that Express Nectin-4

治験実施施設：米国及びカナダ，計 9 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2011 年 7 月 21 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 4 月 27 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主要目的：Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者を対象に AGS-22M6E（ハイブリドーマ［HYB］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）及び ASG-22CE（チャイニーズハムスター卵巣［CHO］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：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。

副次目的：Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者を対象に AGS-22M6E 及び ASG-22CE（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。

試験方法

本試験は，Nectin-4 を発現する悪性固形腫瘍患者を対象に，AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンを単独投与したときの安全性及び薬物動態を検討する多施設共同，非対照，非盲検，用量漸増試験であり，AGS-22M6E の最大耐用量（MTD）及び拡大パートでの推奨用量（RDE）を検討する用量漸増パート，乳癌患者，膀胱癌患者，肺癌又はその他の悪性固形腫瘍患者を対象とした拡大パート及び被験薬を AGS-22M6E からエンホルツマブ　ベドチンに切り替えることを目的としたブリッジングパートから構成された。なお，拡大パートは試験実施中の protocol amendment 1 によって追加されたパートであり，ブリッジングパートは protocol amendment 2 によって追加された。本試験では AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンを 3 週間に 1 回 30 分かけて点滴静注した。治験薬投与は，病勢進行，忍容できない毒性の発現又は他の中止基準のいずれかに該当するまで継続することとした。

用量漸増パートでは，AGS-22M6E の投与量を 0.3，0.6，1.2，1.8，2.4 又は 3.0 mg/kg とし，3 + 3 デザインを用いて低用量から用量漸増を行った。治験薬初回投与から 3 週間の安全性を Data Review Team（DRT）で評価し，次用量への増量，MTD 及び RDE を検討した。

拡大パートでは，乳癌患者，膀胱癌患者，肺癌又はその他の悪性固形腫瘍患者の 3 コホートを設定し，用量漸増パートで決定された AGS-22M6E の RDE を投与することとした。なお，ブリッジングパートで AGS-22M6E とエンホルツマブ　ベドチンの同等性が確認された後は，継続中を含め全ての患者にエンホルツマブ　ベドチンを投与することとした。

ブリッジングパートでは, エンホルツマブ　ベドチンの投与量を 0.6, 1.2, 1.8, 2.4 又は 3.0 mg/kg とし，用量漸増パートで決定された AGS-22M6E の MTD を上限として 3 + 3 デザインを用いて低用量から用量漸増を行うこととした。本パートでも治験薬初回投与から 3 週間の安全性を DRT で評価した。

本試験は，実施中にエンホルツマブ　ベドチンの血中半減期が短く 3 週間間隔の投与より毎週投与の方が望ましいことが判明したことから，治験依頼者によって試験途中で中止された。試験中止によって拡大パートは実施されなかった。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

目標被験者数：81 例（用量漸増パート及びブリッジングパート合計 36 例，拡大パート 45 例）

治験薬を投与された患者数：34 例（用量漸増パート 25 例，ブリッジングパート 9 例）

被験者数設定の根拠

用量漸増パートの被験者数は，3 + 3 デザインを用いて AGS-22M6E の 6 用量の検討を行うことより，最大投与例数として 36 例と設定された。試験途中でブリッジングパートを設定し，3 + 3 デザインを用いてエンホルツマブ　ベドチンの最大 5 用量の検討を追加したが，用量漸増パートとブリッジングパート合計の被験者数は変更されなかった。

拡大パートの被験者数は，乳癌患者，膀胱癌患者，肺癌又はその他の悪性固形腫瘍患者の 3 コホートにそれぞれ 15 例と設定された。治験薬の真の客観的奏効率（ORR）が 5%又は 10%であったとき，被験者 15 例の中で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が 1 例以上観察される確率は，それぞれ 53.7%又は 79.4%であった。いずれかのコホートで CR 又は PR が 1 例も認められなかったとき, 真の ORR の 80%信頼区間は 10.2%以下, 90%信頼区間は 14.2%以下と算出された。また，いずれかのコホートで CR 又は PR が 3 例認められたとき，真の ORR の 80%信頼区間は 10.4%以上，90%信頼区間は 7.6%以上と算出された。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

悪性固形腫瘍の患者

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を，本試験の対象とした。

1. 18 歳以上の患者
2. 中央検査機関で測定した原発組織又は転移組織の Nectin-4 が陽性の患者
3. FDA が承認した全ての既存治療が無効又は非適用の組織学的に確認された肉腫を除く悪性固形腫瘍の患者
4. RECIST version 1.1 による以下の基準を満たす測定可能病変を有する患者
   なお，RECIST version 1.1 に規定された測定可能病変の最小サイズは以下のとおり
   - スライス厚 5 mm 以下の CT で 10 mm
   - 測計器による臨床的評価で 10 mm（測計器で測定できない病変は測定不能とする）
   - 胸部 X 線で 20 mm
   - リンパ節病変の場合，スライス厚 5 mm 以下の CT で短径が 15 mm
5. ECOG Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者
6. 妊娠する可能性のある患者では，妊娠検査で陰性の患者
7. 以下に該当する血液機能を有する患者
   - 好中球絶対数：1.0×10^9/L 以上
   - 血小板数：100×10^9/L 以上
   - ヘモグロビン：8.5 g/dL 以上
8. 血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以下又は 24 時間蓄尿で測定したクレアチニンクリアランスが 45 mL/min 以上の患者
9. 総ビリルビン値が正常上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者
10. 血清アルブミン値が 2.5 g/dL を超える患者
11. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 1.5 倍以下の患者
12. アラニン・アミノトランスフェラーゼ値が ULN の 1.5 倍以下の患者
13. γ-グルタミルトランスフェラーゼ値が ULN の 1.5 倍以下の患者
14. INR が 1.3 未満の患者（ワルファリン又は他の抗凝固療法を受けている場合は 3 以下）
15. 妊娠する可能性のある女性患者又は男性患者で試験期間中は確立された方法で避妊することに合意した患者
16. IEC，IRB 又は研究倫理委員会が承認した同意説明文書の内容を理解し，署名及び日付記入によって試験参加に同意した患者
17. 拡大パートでは以下に該当する患者
    - 乳癌患者コホート：組織学的又は細胞学的に転移性乳癌と診断された患者
    - 膀胱癌患者コホート：組織学的又は細胞学的に内蔵転移を伴う膀胱癌が確認された患者
    - 肺癌又は他の悪性固形腫瘍患者コホート：組織学的又は細胞学的に転移性非小細胞肺癌（NSCLC）又はその他の悪性固形腫瘍と確認された患者

除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は，対象から除外した。

1. Grade 3 以上の感覚性ニューロパチー又は Grade 2 以上の運動性ニューロパチーを合併している患者
2. コントロール不良の脳又は硬膜外脊髄転移を有する患者
3. 治験薬の初回投与前 14 日又は半減期の 5 倍の期間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
4. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の抗癌治療（低分子薬，免疫療法，化学療法，モノクローナル抗体療法，放射線療法及び他のあらゆる癌治療薬）を受けた患者
5. 前立腺癌を有し登録前 28 日以内に抗アンドロゲン療法を開始した患者
6. 治験薬の初回投与前 12 カ月以内に狭心症，ニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III～IV に該当するうっ血性心不全（CHF）又は他の重大な心疾患（心筋梗塞，不安定狭心症，Grade 2 以上の末梢血管疾患，CHF，コントロール不良の高血圧，薬物治療でコントロール不良の不整脈等）を合併する患者
7. 既知のヒト免疫不全ウイルス感染又は後天性免疫不全症候群を有する患者
8. B 型肝炎表面抗原が陽性の患者
9. C 型肝炎抗体が陽性の患者
10. 利尿療法が無効の著明な腹水を伴う非代償性肝疾患，肝性脳症又は凝固障害を有する患者
11. 治験薬の成分に対する過敏症を有する患者
12. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内に血栓塞栓症又は出血性障害（深部静脈血栓症又は肺塞栓症等）の既往を有する患者
13. 治験薬の初回投与前 28 日以内に大きな手術を受けた患者
14. 治験薬初回投与前 7 日以内に治療を要する活動性の感染症の既往を有する患者
15. 試験参加を希望しない患者又は試験手順を順守できない患者
16. 治験担当医師によって文書同意又は試験手順を順守することに支障のある医学的又は精神的障害を有すると判断された患者

治験薬，ロット番号

AGS-22M6E は，ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末剤であり，1 バイアル当たりの AGS-22M6E 含有量は 30 mg であった。本試験で使用した治験薬のロット番号は，0K001A，0L002A 及び 2H003A であった。

エンホルツマブ　ベドチンは，ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末剤であり，1 バイアル当たりのエンホルツマブ　ベドチン含有量は 30 mg であった。本試験で使用した治験薬のロット番号は，2H001A であった。

治験薬の用法・用量

AGS-22M6E 又はエンホルツマブ　ベドチンを 3 週間ごとに 1 回，30 分かけて点滴静注した。用量漸増パートでの投与量は，AGS-22M6E 0.3，0.6，1.2，1.8，2.4 又は 3.0 mg/kg とし，3 + 3 デザインを用いて低用量から用量漸増を行った。拡大パートでは，用量漸増パートで決定された AGS-22M6E の RDE を投与することとした。なお，ブリッジングパートで AGS-22M6E とエンホルツマブ　ベドチンの同等性が確認された後は，継続中を含め全ての患者にエンホルツマブ　ベドチンを投与することとした。ブリッジングパートでの投与量は，エンホルツマブ　ベドチン 0.6，1.2，1.8，2.4 又は 3.0 mg/kg とし，AGS-22M6E の MTD を上限として 3 + 3 デザインを用いて低用量から用量漸増を行うこととした。

試験期間

治験薬は，病勢進行，治験薬の忍容できない毒性の発現又は他の中止基準のいずれかに該当するまで投与を継続することとした。

評価項目

1. 有効性

画像検査：スクリーニング時及び治験薬投与開始後は 8 週間ごと画像検査（CT 又は MRI）を実施した。さらに，必要に応じて骨スキャンを実施した。

総合効果判定：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，治験担当医師が RECIST version 1.1 の基準に従って評価時期ごとの総合効果を完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），進行（PD）又は評価不能（NE）で判定した。

2. 薬物動態・薬力学

抗体薬物複合体（ADC），総抗体（TAb）及びモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血清中又は血漿中薬物濃度

3. 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，心電図，ECOG PS，眼科検査，抗薬物抗体

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，米国立癌研究所の有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）version 4.0 のグレードを用いて判定した。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，「関連あり」又は「関連なし」を判定した。

統計手法

1. 解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）：治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。本試験では，有効性及び安全性評価の主要な解析対象集団とした。

Toxicity Evaluable Population：FAS のうち治験薬 2 回目投与の前までの安全性が評価された患者を Toxicity Evaluable Population とした。

2. 有効性

客観的奏効率（ORR）: ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1 の基準に従って患者ごとの最良総合効果（BOR）を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定し，BOR が CR 又は PR と判定された患者の割合を ORR として評価した。

病勢コントロール率（DCR）: 治験担当医師の判定に基づき，BOR が CR，PR 又は SD と判定された患者の割合を DCR として評価した。

3. 薬物動態・薬力学

ADC，TAb，MMAE の薬物動態パラメータを，ノンコンパートメントモデルを用いて算出した。

4. 安全性

安全性の解析は FAS を対象とし，投与群別に要約した。有害事象は MedDRA version 13.0 を用いて器官別大分類及び基本語に分類し集計した。

忍容性評価

用量漸増パート及びブリッジングパートの患者を対象として治験薬初回投与から 21 日間の安全性を Data Review Team で評価した。以下に示す有害事象を用量制限毒性（DLT）と定義した。なお，有害事象が患者の原疾患，合併症又は環境要因に起因する場合は DLT とはみなさなかった。

- 臨床検査値異常以外の全ての Grade 3 以上の有害事象
- 5 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少症
- 後遺症を伴う Grade 3 以上の好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症
- 出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
- 血小板輸血を要する状態
- 合併症で説明できない Grade 4 の貧血
- 7 日間以上持続する Grade 3 以上の血液学以外の臨床検査値異常
- Grade 3 以上の重要な有害事象（ニューロパチー，高血糖及び眼症状）
- Grade 4 の infusion related reaction（IRR）及び予防投与後に発現した Grade 3 の IRR

2.7.6.1.2　試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では 279 例の患者から腫瘍組織の提供を受けて Nectin-4 発現の有無を調査した。このうち 44 例が試験参加のためのスクリーニングの対象になり，36 例が試験に参加した。試験参加者の内訳は AGS-22M6E を用いた用量漸増パートが 27 例，エンホルツマブ　ベドチンを用いたブリッジングパートが 9 例であった。用量漸増パートの 2 例が治験薬投与開始前に試験中止になり，治験薬を投与された患者は用量漸増パート 25 例，ブリッジングパート 9 例の合計 34 例であった。治験薬を投与された 34 例が，FAS 及び Toxicity Evaluable Population の対象とされた。主な治験薬投与中止の理由は，用量漸増パートでは病勢進行 13 例，治験担当医師の判断 7 例，有害事象 4 例であり，ブリッジングパートでは病勢進行 8 例，有害事象 1 例であった（図 2.7.6.1- 1）。

人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬を投与された患者の内訳は，男性 12 例（35.3%），女性 22 例（64.7%）であり，白人が 29 例（85.3%）と大半を占めた。年齢の中央値は 63.5 歳（範囲：37～78 歳），Body Mass Index（BMI）の中央値は 26.67 kg/m^2（範囲：17.6～44.0 kg/m^2）であった（表 2.7.6.1- 1）。

組織の Nectin-4 H-スコアの中央値は 187.5（範囲：2～285），悪性固形腫瘍のタイプは，肺癌 9 例（26.5%），卵巣癌 6 例（17.6%），膀胱癌 5 例（14.7%），乳癌 2 例（5.9%），膵臓癌 1 例（2.9%），その他 11 例（32.4%）であり，組織型は，腺癌 15 例（44.1%），扁平上皮癌 4 例（11.8%），その他 14 例（41.2%），不明 1 例（2.9%）であった（表 2.7.6.1- 2）。

2.7.6.1.3　治験薬の曝露

治験薬投与期間の中央値は用量漸増パート 8.14 週（範囲：1.0～82.1 週），ブリッジングパート 14.14 週（範囲：8.0～79.9 週）であった（表 2.7.6.1- 3）。

2.7.6.1.4　有効性

用量漸増パートの ORR は 8.0%（2/25 例），DCR は 48.0%（12/25 例），ブリッジングパートの ORR は 0%，DCR は 55.6%（5/9 例）であった。BOR として CR が得られた患者はいなかった（表 2.7.6.1- 4）。

2.7.6.1.5　薬物動態

薬物動態は独立した別の報告書としてまとめることとし，総括報告書には記載しなかった。

2.7.6.1.6　安全性

忍容性評価

用量漸増パートでは，DLT が 0.3 mg/kg 群及び 0.6 mg/kg 群 0 例，1.2 mg/kg 群 1/7 例（14.3%），1.8 mg/kg 群 2/7 例（28.6%），2.4 mg/kg 群 2/5 例（40.0%）に発現し，AGS-22M6E の MTD は 1.2 mg/kg と判断された。ブリッジングパートでは，0.6 mg/kg 群，1.2 mg/kg 群ともに DLT はみられなかった（表 2.7.6.1- 5）。

有害事象の概要

有害事象の発現割合は用量漸増パート 100%（25/25 例），ブリッジングパート 88.9%（8/9 例），副作用の発現割合は用量漸増パート 72.0%（18/25 例），ブリッジングパート 77.8%（7/9 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は用量漸増パート 48.0%（12/25 例），ブリッジングパート 0%であった。

死亡に至った有害事象は用量漸増パートの 4 例にみられ，重篤な有害事象の発現割合は用量漸増パート 44.0%（11/25 例），ブリッジングパート 0%，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は用量漸増パート 44.0%（11/25 例），ブリッジングパート 11.1%（1/9 例）であった（表 2.7.6.1- 6）。

有害事象及び副作用

有害事象の発現割合は用量漸増パート 100%（25/25 例），ブリッジングパート 88.9%（8/9 例）であった。主な有害事象（発現割合 20%以上）は，用量漸増パートでは疲労（52.0%），食欲減退（48.0%），悪心及び末梢性浮腫（各 32.0%），便秘（28.0%），下痢，口内炎及び末梢性感覚ニューロパチー（各 24.0%），嘔吐，尿路感染，浮動性めまい，錯乱状態，労作性呼吸困難及びそう痒症（各 20.0%）であり，ブリッジングパートでは疲労（44.4%），便秘，食欲減退及び脱毛症（各 33.3%），悪心，背部痛，咳嗽，皮膚乾燥，そう痒症及び発疹（各 22.2%）であった（表 2.7.6.1- 7）。副作用の発現割合は用量漸増パート 72.0%（18/25 例），ブリッジングパート 77.8%（7/9 例）であった（表 2.7.6.1- 6）。

死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は用量漸増パートの 4 例（1.8 mg/kg 群 3 例，2.4 mg/kg 群 1 例）にみられた。その内訳は，1.8 mg/kg 群では多臓器不全，低カルシウム血症及び悪性新生物進行各 1 例，2.4 mg/kg 群では，呼吸不全 1 例であった（AGS-22M6E-11-1 総括報告書 Table 14.3.9）。

重篤な有害事象の発現割合は用量漸増パート 44.0%（11/25 例），ブリッジングパート 0%であり，用量漸増パートで 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，好中球減少症，尿路感染，錯乱状態（各 3 例，12.0%）及び胸水（2 例，8.0%）であった（表 2.7.6.1- 8）。

死亡した患者及び重篤な有害事象を発現した患者の詳細を［AGS-22M6E-11-1 総括報告書 14.4］に示す。

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は用量漸増パート 44.0%（11/25 例），ブリッジングパート 11.1%（1/9 例）であった。用量漸増パートで 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，好中球減少症（3 例），尿路感染，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，錯乱状態，低酸素症及び胸水（各 2 例）であり，ブリッジングパートにみられた投与中止に至った有害事象は疲労 1 例であった（AGS-22M6E-11-1 総括報告書 Table 14.3.10）。

投与中止に至った有害事象を発現した患者の詳細を［AGS-22M6E-11-1 総括報告書 14.4］に示す。

臨床検査値

試験期間中に Grade 3 又は Grade 4 の検査値異常が認められた患者は 34 例中 17 例であった（AGS-22M6E-11-1 総括報告書 Appendix 16.2.8.1）。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

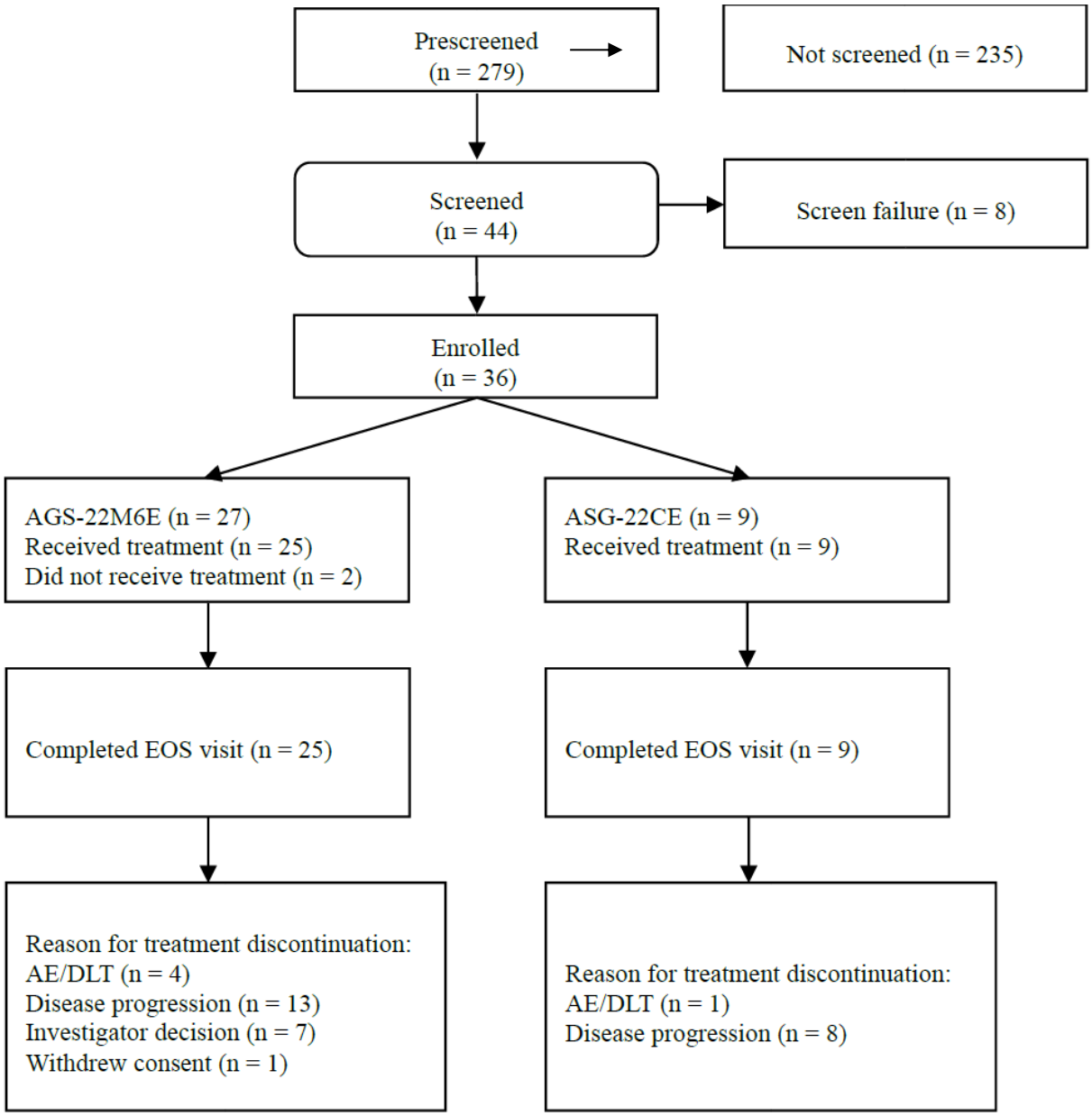
体重の平均値のベースラインからの変化率は，cycle 1～6，cycle 8～9 では 1.0%未満であった。cycle 7，cycle 10～12 及び cycle 15～18 で 1.0%以上 3.0%未満の増加，cycle 13～14，cycle 19～22 及び cycle 24 では 3.0%以上 10.0%未満の増加，cycle 23，cycle 25～26 では 10.0%以上 11.0%未満の増加であった。また，cycle 27 は対象例数 1 例で 15.1%の増加であった（AGS-22M6E-11-1 総括報告書 Table 14.3.13）。

心電図所見に顕著な異常がみられた患者はいなかった。

2.7.6.1.7　結論

本試験では AGS-22M6E の MTD は 1.2 mg/kg と判断された。MTD 以下の用量での AGS-22M6E の安全性プロファイルは良好であった。AGS-22M6E 投与後に 2 例の患者で PR の抗腫瘍効果が認められた。エンホルツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは, 1.2 mg/kg 以下の用量で良好であった。

図 2.7.6.1- 1　　患者の内訳（試験参加に同意した全ての患者）



Prescreened: subjects who signed the prescreening tissue informed consent form; Screened: subjects who expressed nectin-4 and were screened for eligibility based on the inclusion and exclusion criteria for study participation; EOS: End of Study.

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.1.1，Table 14.1.2，Table 14.1.3

表 2.7.6.1- 1　　人口統計学的特性（FAS）

Characteristic	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Age (y)										
Mean	61.0	64.0	60.1	64.4	68.2	63.5	52.3	66.0	61.4	63.0
Standard Deviation	4.36	10.15	12.68	7.09	6.98	8.94	13.32	4.86	10.28	9.20
Median	63.0	62.0	56.0	66.0	67.0	64.0	59.0	65.5	63.0	63.5
Min, Max	56, 64	55, 75	46, 78	55, 75	59, 78	46, 78	37, 61	60, 74	37, 74	37, 78
Age group (n [%])										
< 65 y	3 (100.0)	2 (66.7)	4 (57.1)	3 (42.9)	1 (20.0)	13 (52.0)	3 (100.0)	3 (50.0)	6 (66.7)	19 (55.9)
≥ 65 y	0	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (80.0)	12 (48.0)	0	3 (50.0)	3 (33.3)	15 (44.1)
≥ 75 y	0	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
Sex (n [%])										
Male	0	0	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (20.0)	7 (28.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)	12 (35.3)
Female	3 (100.0)	3 (100.0)	4 (57.1)	4 (57.1)	4 (80.0)	18 (72.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)	22 (64.7)
Race (n [%])										
White	3 (100.0)	2 (66.7)	6 (85.7)	5 (71.4)	5 (100.0)	21 (84.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	29 (85.3)
Black or African American	0	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (12.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (11.8)
Other	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
Ethnicity (n [%])										
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	3 (100.0)	6 (100.0)	9 (100.0)	34 (100.0)
BMI (kg/m^2)										
Mean	27.75	30.61	27.68	27.27	30.07	28.40	28.14	25.74	26.54	27.91
Standard Deviation	3.889	8.176	5.682	5.646	8.454	6.046	9.315	2.804	5.296	5.838
Median	29.64	26.52	26.32	27.70	29.53	27.70	31.55	24.71	24.75	26.67
Min, Max	23.3, 30.3	25.3, 40.0	21.1, 35.5	19.3, 32.9	22.4, 44.0	19.3, 44.0	17.6, 35.3	22.9, 30.9	17.6, 35.3	17.6, 44.0
ECOG PS score at screening (n [%])										
0	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	2 (8.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	4 (11.8)
1	2 (66.7)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	5 (100.0)	23 (92.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)	30 (88.2)
ECOG PS score at baseline (day 1) (n [%])										
0	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	3 (12.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	5 (14.7)
1	2 (66.7)	3 (100.0)	7 (100.0)	6 (85.7)	4 (80.0)	22 (88.0)	2 (66.7)	5 (83.3)	7 (77.8)	29 (85.3)

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.1.5, Table 14.1.8

表 2.7.6.1- 2　　対象疾患のベースラインの状態（FAS）

Characteristic	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Nectin-4 expression										
H-score										
n	3	3	6	6	5	23	3	6	9	32
Mean	84.3	145.0	174.2	208.3	164.0	165.3	158.0	205.0	189.3	172.1
Standard Deviation	70.44	127.78	53.61	64.01	74.87	77.56	48.50	42.43	47.59	70.53
Minimum	35	2	105	125	45	2	114	160	114	2
Median	53.0	185.0	192.5	222.5	205.0	185.0	150.0	192.5	190.0	187.5
Maximum	165	248	225	285	220	285	210	280	280	285
Qualitative result										
High	0	1 (33.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	10 (40.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)	13 (38.2)
Moderate	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (20.0)	9 (36.0)	2 (66.7)	4 (66.7)	6 (66.7)	15 (44.1)
Low	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
Unevaluable	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
Time since diagnosis (y) †										
n	3	3	7	7	5	25	3	6	9	34
Mean	12.04	6.06	4.65	2.42	3.02	4.76	1.72	4.12	3.32	4.38
Standard Deviation	7.635	2.386	2.749	1.483	2.043	4.188	0.272	3.063	2.706	3.866
Minimum	4.2	3.7	1.2	1.3	0.6	0.6	1.5	0.8	0.8	0.6
Median	12.47	6.05	3.34	2.11	3.60	3.60	1.67	4.11	2.02	3.47
Maximum	19.5	8.5	7.8	5.6	5.8	19.5	2.0	9.5	9.5	19.5
Time since metastatic disease diagnosis (y) †										
n	3	3	7	6	3	22	3	6	9	31
Mean	7.66	4.93	2.25	2.16	1.33	3.20	1.02	2.80	2.21	2.91
Standard Deviation	4.993	3.348	1.973	1.771	0.717	3.117	0.865	1.453	1.515	2.762
Minimum	4.1	1.3	0.7	0.8	0.6	0.6	0.5	0.8	0.5	0.5
Median	5.52	5.60	1.53	1.43	1.44	1.73	0.57	2.90	2.02	1.90
Maximum	13.4	7.9	6.3	5.6	2.0	13.4	2.0	4.6	4.6	13.4
Type of solid tumor cancer (n [%])										
Bladder	0	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	0	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
Breast	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
Pancreatic	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
Lung	0	1 (33.3)	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (20.0)	5 (20.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)	9 (26.5)
Ovarian	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (40.0)	5 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	6 (17.6)
Other	1 (33.3)	0	3 (42.9)	1 (14.3)	2 (40.0)	7 (28.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)	11 (32.4)

Characteristic	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Histological type (n [%])										
Adenocarcinoma	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (60.0)	10 (40.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)	15 (44.1)
Squamous cell carcinoma	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	3 (12.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (11.8)
Unknown	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (2.9)
Other	0	2 (66.7)	4 (57.1)	4 (57.1)	2 (40.0)	12 (48.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	14 (41.2)
Sites of measurable disease (n [%])										
Primary Tumor/Recurrence	0	0	0	1 (14.3)	2 (40.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
Liver	1 (33.3)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (20.0)	8 (32.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)	13 (38.2)
Lung	2 (66.7)	0	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (40.0)	9 (36.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)	13 (38.2)
Lymph Node	3 (100.0)	0	1 (14.3)	3 (42.9)	3 (60.0)	10 (40.0)	2 (66.7)	1 (16.7)	3 (33.3)	13 (38.2)
Other	2 (66.7)	3 (100.0)	4 (57.1)	3 (42.9)	2 (40.0)	14 (56.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	16 (47.1)
Nonmeasurable disease (n [%])										
Yes	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	6 (85.7)	3 (60.0)	20 (80.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	28 (82.4)
No	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (40.0)	5 (20.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	6 (17.6)
Sites of nonmeasurable disease (n [%])										
Primary Tumor/Recurrence	0	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
Brain	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (2.9)
Bone	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
Liver	0	0	2 (28.6)	3 (42.9)	0	5 (20.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)	8 (23.5)
Lung	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (20.0)	8 (32.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)	12 (35.3)
Lymph Node	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (14.3)	3 (42.9)	1 (20.0)	10 (40.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	12 (35.3)
Other	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (42.9)	2 (28.6)	1 (20.0)	11 (44.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	12 (35.3)
Extent of metastatic disease (n [%]) ‡										
Brain	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (2.9)
Bone	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
Liver	1 (33.3)	0	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (20.0)	8 (32.0)	1 (33.3)	4 (66.7)	5 (55.6)	13 (38.2)
Lung	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (28.6)	3 (42.9)	2 (40.0)	10 (40.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)	15 (44.1)
Lymph Node	3 (100.0)	2 (66.7)	2 (28.6)	4 (57.1)	3 (60.0)	14 (56.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)	18 (52.9)
Other	3 (100.0)	3 (100.0)	5 (71.4)	3 (42.9)	2 (40.0)	16 (64.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	18 (52.9)

† Time since diagnosis was the number of years between diagnosis date and first dose.

‡ Extent of metastatic disease does not include primary tumor/recurrence.

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.1.6, Table 14.1.9, Table 14.1.13

表 2.7.6.1- 3　　治験薬の曝露（FAS）

Study Drug Dosing Category	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Total no. of infusions given										
Mean	3.0	4.0	8.0	3.6	2.2	4.5	9.0	7.5	8.0	5.4
Standard Deviation	0.00	1.73	9.36	2.94	1.10	5.46	7.94	9.14	8.28	6.38
Minimum	3	2	1	1	1	1	3	3	3	1
Median	3.0	5.0	3.0	3.0	3.0	3.0	6.0	3.5	4.0	3.0
Maximum	3	5	27	9	3	27	18	26	26	27
Total no. of infusions administered (n [%])										
1	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (40.0)	6 (24.0)	0	0	0	6 (17.6)
2	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
3	3 (100.0)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (60.0)	10 (40.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)	14 (41.2)
4	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (2.9)
5	0	2 (66.7)	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
6	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (8.8)
9	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
12	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
18	0	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (2.9)
26	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (2.9)
27	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
Total no. of weeks on treatment										
Mean	7.71	12.90	24.37	10.57	6.34	13.53	26.90	23.19	24.43	16.41
Standard Deviation	0.515	4.212	28.285	10.084	3.606	16.761	23.450	28.082	25.175	19.540
Minimum	7.1	8.1	2.1	1.0	2.0	1.0	8.4	8.0	8.0	1.0
Median	7.86	14.43	9.14	7.14	7.29	8.14	19.00	11.64	14.14	9.00
Maximum	8.1	16.1	82.1	29.4	10.0	82.1	53.3	79.9	79.9	82.1
Total amount administered (mg)										
Mean	63.0	173.7	849.8	484.6	400.8	482.2	794.4	565.0	641.5	524.3
Standard Deviation	5.20	41.36	1177.69	420.80	149.95	685.24	986.66	583.54	685.10	678.50
Minimum	57	126	59	146	222	57	84	252	84	57
Median	66.0	195.0	321.0	269.0	471.0	260.0	378.0	337.0	378.0	269.5
Maximum	66	200	3370	1226	558	3370	1921	1746	1921	3370

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.3.2

表 2.7.6.1- 4　　有効性評価の要約（FAS）

Category	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Best overall response										
PR	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
SD	0	3 (100.0)	2 (28.6)	4 (57.1)	1 (20.0)	10 (40.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)	15 (44.1)
PD	3 (100.0)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (40.0)	8 (32.0)	1 (33.3)	3 (50.0)	4 (44.4)	12 (35.3)
Not evaluable	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	1 (20.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
ORR										
CR + PR	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
95% CI †	0.0, 70.8	0.0, 70.8	0.4, 57.9	0.0, 41.0	0.5, 71.6	1.0, 26.0	0.0, 70.8	0.0, 45.9	0.0, 33.6	0.7, 19.7
DCR										
CR + PR + SD	0	3 (100.0)	3 (42.9)	4 (57.1)	2 (40.0)	12 (48.0)	2 (66.7)	3 (50.0)	5 (55.6)	17 (50.0)
95% CI †	0.0, 70.8	29.2, 100.0	9.9, 81.6	18.4, 90.1	5.3, 85.3	27.8, 68.7	9.4, 99.2	11.8, 88.2	21.2, 86.3	32.4, 67.6

DCR: disease control rate; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.

† Exact 95% CI was based on the Clopper-Pearson method.

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.2.1

表 2.7.6.1- 5　　用量制限毒性（FAS）

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Any DLT	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (40.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (40.0)**	**4 (16.0)**	**0**	**0**	**0**	**4 (11.8)**
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
好中球減少症	0	0	0	0	2 (40.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
血小板減少症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (20.0)**	**2 (8.0)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.9)**
イレウス	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
腸閉塞	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
全身障害および投与局所様態	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
疲労	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (40.0)**	**3 (12.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.8)**
尿路感染	0	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
臨床検査	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (20.0)**	**2 (8.0)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.9)**
高尿酸血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
精神障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
錯乱状態	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
急性腎不全	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (40.0)**	**2 (8.0)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.9)**
低酸素症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort AGS-22M6E 0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	ASG-22CE 0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	TOTAL (N = 34)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
低血圧	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)

n (%)

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.3.11

表 2.7.6.1- 6　　有害事象の概要（FAS）

Category	Dose Cohort AGS-22M6E 0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	ASG-22CE 0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	TOTAL (N = 34)
No. (%) of subjects with:										
TEAE	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	33 (97.1)
TEAE related to the study drug	0	1 (33.3)	6 (85.7)	6 (85.7)	5 (100.0)	18 (72.0)	3 (100.0)	4 (66.7)	7 (77.8)	25 (73.5)
TEAE related to infusion	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 3 or 4 TEAE	0	2 (66.7)	4 (57.1)	4 (57.1)	2 (40.0)	12 (48.0)	0	0	0	12 (35.3)
Grade 3 or 4 TEAE related to the study drug	0	0	0	2 (28.6)	2 (40.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
TEAE resulting in drug interruption	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	3 (8.8)
TEAE resulting in dose reduction	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (8.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (8.8)
TEAE resulting in drug withdrawal	0	2 (66.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	11 (44.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	12 (35.3)
DLT	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (40.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
Serious TEAE	0	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (71.4)	2 (40.0)	11 (44.0)	0	0	0	11 (32.4)
Fatal TEAE	0	0	0	3 (42.9)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.3.3

表 2.7.6.1- 7　　主な有害事象（患者合計の 2 例以上にみられた有害事象）（FAS）

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Any TEAE	3 (100.0)	3 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	5 (100.0)	25 (100.0)	3 (100.0)	5 (83.3)	8 (88.9)	33 (97.1)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (33.3)**	**1 (14.3)**	**3 (42.9)**	**3 (60.0)**	**8 (32.0)**	**0**	**0**	**0**	**8 (23.5)**
貧血	0	0	1 (14.3)	0	2 (40.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	2 (40.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (11.1)**	**2 (5.9)**
心房細動	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
眼障害	**2 (66.7)**	**0**	**2 (28.6)**	**0**	**2 (40.0)**	**6 (24.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (11.1)**	**7 (20.6)**
霧視	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	3 (12.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	4 (11.8)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**0**	**6 (85.7)**	**7 (100.0)**	**5 (100.0)**	**20 (80.0)**	**2 (66.7)**	**2 (33.3)**	**4 (44.4)**	**24 (70.6)**
腹痛	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (8.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	3 (8.8)
便秘	0	0	5 (71.4)	0	2 (40.0)	7 (28.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)	10 (29.4)
下痢	0	0	2 (28.6)	2 (28.6)	2 (40.0)	6 (24.0)	0	0	0	6 (17.6)
口内乾燥	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	0	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
悪心	1 (33.3)	0	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (60.0)	8 (32.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	10 (29.4)
口内炎	1 (33.3)	0	2 (28.6)	1 (14.3)	2 (40.0)	6 (24.0)	0	0	0	6 (17.6)
嘔吐	1 (33.3)	0	1 (14.3)	2 (28.6)	1 (20.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
全身障害および投与局所様態	**3 (100.0)**	**2 (66.7)**	**5 (71.4)**	**6 (85.7)**	**4 (80.0)**	**20 (80.0)**	**3 (100.0)**	**2 (33.3)**	**5 (55.6)**	**25 (73.5)**
疲労	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (80.0)	13 (52.0)	2 (66.7)	2 (33.3)	4 (44.4)	17 (50.0)
歩行障害	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
末梢性浮腫	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	0	2 (40.0)	8 (32.0)	0	0	0	8 (23.5)
発熱	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (5.9)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0)**	**1 (4.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (11.1)**	**2 (5.9)**
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**3 (42.9)**	**3 (42.9)**	**2 (40.0)**	**10 (40.0)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**4 (44.4)**	**14 (41.2)**
口腔ヘルペス	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (5.9)
尿路感染	0	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (20.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
ウイルス感染	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
臨床検査	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**	**4 (57.1)**	**2 (28.6)**	**1 (20.0)**	**10 (40.0)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (22.2)**	**12 (35.3)**
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort AGS-22M6E 0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	ASG-22CE 0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	TOTAL (N = 34)
血中ビリルビン増加	0	0	2 (28.6)	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
体重減少	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**2 (66.7)**	**5 (71.4)**	**5 (71.4)**	**4 (80.0)**	**17 (68.0)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**4 (44.4)**	**21 (61.8)**
食欲減退	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	12 (48.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)	15 (44.1)
脱水	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
高血糖	0	0	0	2 (28.6)	1 (20.0)	3 (12.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	4 (11.8)
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (40.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
低ナトリウム血症	0	0	3 (42.9)	0	1 (20.0)	4 (16.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	5 (14.7)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (66.7)**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (40.0)**	**7 (28.0)**	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (22.2)**	**9 (26.5)**
関節痛	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	1 (20.0)	4 (16.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	5 (14.7)
背部痛	1 (33.3)	0	0	0	1 (20.0)	2 (8.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	4 (11.8)
神経系障害	**3 (100.0)**	**3 (100.0)**	**4 (57.1)**	**3 (42.9)**	**3 (60.0)**	**16 (64.0)**	**1 (33.3)**	**3 (50.0)**	**4 (44.4)**	**20 (58.8)**
浮動性めまい	0	1 (33.3)	1 (14.3)	0	3 (60.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
味覚異常	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (8.8)
頭痛	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	0	3 (12.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	4 (11.8)
神経痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (14.3)	2 (28.6)	0	6 (24.0)	0	0	0	6 (17.6)
精神障害	**1 (33.3)**	**1 (33.3)**	**2 (28.6)**	**4 (57.1)**	**3 (60.0)**	**11 (44.0)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (11.1)**	**12 (35.3)**
激越	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
不安	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
錯乱状態	0	0	1 (14.3)	2 (28.6)	2 (40.0)	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
幻覚	0	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
不眠症	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (20.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
腎および尿路障害	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**2 (28.6)**	**2 (40.0)**	**5 (20.0)**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (11.1)**	**6 (17.6)**
急性腎不全	0	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (33.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.0)**	**2 (66.7)**	**0**	**2 (22.2)**	**3 (8.8)**
咳嗽	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	4 (16.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	6 (17.6)
呼吸困難	1 (33.3)	1 (33.3)	0	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	5 (14.7)
労作性呼吸困難	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	5 (20.0)	0	0	0	5 (14.7)
低酸素症	0	1 (33.3)	0	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	3 (8.8)
鼻閉	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort AGS-22M6E 0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	ASG-22CE 0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	TOTAL (N = 34)
胸水	0	2 (66.7)	0	1 (14.3)	1 (20.0)	4 (16.0)	0	0	0	4 (11.8)
後鼻漏	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (5.9)
湿性咳嗽	2 (66.7)	0	0	0	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2 (66.7)**	**5 (71.4)**	**2 (28.6)**	**4 (80.0)**	**13 (52.0)**	**1 (33.3)**	**4 (66.7)**	**5 (55.6)**	**18 (52.9)**
脱毛症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (40.0)	4 (16.0)	1 (33.3)	2 (33.3)	3 (33.3)	7 (20.6)
皮膚乾燥	0	0	2 (28.6)	1 (14.3)	0	3 (12.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (14.7)
紅斑	0	0	1 (14.3)	0	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
そう痒症	0	1 (33.3)	3 (42.9)	0	1 (20.0)	5 (20.0)	0	2 (33.3)	2 (22.2)	7 (20.6)
発疹	0	1 (33.3)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	3 (12.0)	1 (33.3)	1 (16.7)	2 (22.2)	5 (14.7)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
血管障害	**1 (33.3)**	**0**	**1 (14.3)**	**4 (57.1)**	**1 (20.0)**	**7 (28.0)**	**1 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (22.2)**	**9 (26.5)**
潮紅	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (5.9)
ほてり	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	1 (16.7)	1 (11.1)	2 (5.9)
高血圧	0	0	0	2 (28.6)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
低血圧	0	0	0	1 (14.3)	1 (20.0)	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)

n (%)

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.3.4

表 2.7.6.1- 8　　重篤な有害事象（FAS）

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort									TOTAL (N = 34)
	AGS-22M6E						ASG-22CE			
	0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	
Any SAE	0	1 (33.3)	3 (42.9)	5 (71.4)	2 (40.0)	11 (44.0)	0	0	0	11 (32.4)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (40.0)**	**3 (12.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.8)**
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
好中球減少症	0	0	0	1 (14.3)	2 (40.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
心臓障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
心房細動	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (14.3)**	**1 (20.0)**	**3 (12.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.8)**
腹水	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
イレウス	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
腸閉塞	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
全身障害および投与局所様態	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (28.6)**	**0**	**3 (12.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.8)**
疲労	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
歩行障害	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
多臓器不全	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (28.6)**	**2 (40.0)**	**5 (20.0)**	**0**	**0**	**0**	**5 (14.7)**
肺炎	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
尿路感染	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (20.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
尿路性敗血症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**0**	**2 (28.6)**	**0**	**2 (8.0)**	**0**	**0**	**0**	**2 (5.9)**
高血糖	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
低リン酸血症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
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**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
悪性新生物進行	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
神経系障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
失神寸前の状態	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
精神障害	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**2 (40.0)**	**3 (12.0)**	**0**	**0**	**0**	**3 (8.8)**
錯乱状態	0	0	1 (14.3)	0	2 (40.0)	3 (12.0)	0	0	0	3 (8.8)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
急性腎不全	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)

MedDRA (v13.0) **System Organ Class** Preferred Term	Dose Cohort AGS-22M6E 0.3 mg/kg (n = 3)	0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 7)	1.8 mg/kg (n = 7)	2.4 mg/kg (n = 5)	Total (n = 25)	ASG-22CE 0.6 mg/kg (n = 3)	1.2 mg/kg (n = 6)	Total (n = 9)	TOTAL (N = 34)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (33.3)**	**0**	**1 (14.3)**	**2 (40.0)**	**4 (16.0)**	**0**	**0**	**0**	**4 (11.8)**
胸水	0	1 (33.3)	0	1 (14.3)	0	2 (8.0)	0	0	0	2 (5.9)
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
呼吸不全	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)
血管障害	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**1 (4.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**
高血圧	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.0)	0	0	0	1 (2.9)

n (%)

Source：AGS-22M6E-11-1 総括報告書（5.3.1.2-1）Table 14.3.8

2.7.6.2　海外第 1 相試験［EV-101］：添付資料番号 5.3.3.2-1

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：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

治験実施施設：米国及びカナダ，計 21 施設

公表文献：Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients With Nectin-4–Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. J Clin Oncol. 2020;38:1041-9.

試験期間：

試験開始日（最初の投与日）：2014 年 6 月 23 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2018 年 10 月 25 日，追加データカットオフ：2020 年 2 月 17 日）

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主要目的：Nectin-4 を発現している転移性尿路上皮癌（mUC）又はその他の悪性固形腫瘍の患者を対象にエンホルツマブ　ベドチンの安全性及び薬物動態を検討する。

副次目的：Nectin-4 を発現している mUC 又はその他の悪性固形腫瘍の患者を対象にエンホルツマブ　ベドチンの免疫原性及び抗腫瘍活性を検討する。

試験方法

本試験は，Nectin-4 を発現している mUC 又はその他の悪性固形腫瘍を有する患者を対象に，28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチンを点滴静注したときの安全性及び薬物動態を検討する多施設共同，用量漸増，非盲検試験であり，パート A，パート B 及びパート C の 3 パートから構成された。

パート A は，前治療に抵抗性又は再発した悪性固形腫瘍（肉腫を除く）の患者を対象とし，用量漸増コホート及び拡大コホートから構成された。用量漸増コホートでは低用量から順に 0.5, 0.75, 1.0 及び 1.25 mg/kg のエンホルツマブ　ベドチンを投与し，最大耐量（MTD）及び第 2 相試験推奨用量（RP2D）が検討された。本試験では，修正版連続再評価法（mCRM）を用いて用量を漸増した。

パート B は，転移性の非小細胞肺癌患者（NSCLC コホート），卵巣癌患者（OC コホート）及び腎機能障害を有する mUC 患者（RI コホート）の 3 つの患者集団を対象とした。NSCLC コホート及び OC コホートでは，パート A で RP2D とされたエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された。RI コホートでは，エンホルツマブ　ベドチン 0.75 又は 1.25 mg/kg の用量で 3 + 3 デザ

インを用いて漸増し，RI コホートでの推奨用量を検討した後に，更なる安全性評価を目的として患者の組み入れを継続した。

パート C は，チェックポイント阻害薬（CPI）による治療歴のある mUC 患者を対象とした拡大コホート試験であり，全ての患者にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg が投与された。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

目標被験者数：パート A 約 90 例（用量漸増コホート最大 45 例，拡大コホートを含む合計で約 90 例），パート B NSCLC コホート，OC コホート及び RI コホートそれぞれ約 15 例，パート C 約 60 例

登録された患者数：データカットオフ時 201 例（パート A 用量漸増コホート 25 例，拡大コホート 62 例，パート B NSCLC コホート 18 例，OC コホート 16 例，RI コホート 6 例，パート C 74 例），追加データカットオフ時 RI コホート 18 例

治験薬を投与された患者数：データカットオフ時 201 例（パート A 用量漸増コホート 25 例，拡大コホート 62 例，パート B NSCLC コホート 18 例，OC コホート 16 例，RI コホート 6 例，パート C 74 例），追加データカットオフ時 RI コホート 18 例

被験者数設定の根拠

パート A：用量漸増コホートの目標被験者数は，mCRM を用いて 3＋3 デザインより正確に MTD を決定することが可能になる被験者数をシミュレーションした結果，最大 45 例と設定した。

拡大パートの目標被験者数は，mUC 患者に対してエンホルツマブ　ベドチンを投与したときの安全性の更なる評価のため，用量漸増コホートとの合計で約 90 例と設定した。

パート B：NSCLC コホート及び OC コホートの目標被験者数は，対象患者での安全性及び予備的な抗腫瘍効果の検討が可能な被験者数として，それぞれ約 15 例と設定した。また，RI コホートの目標被験者数は，対象患者での安全性と薬物動態を検討することが可能な被験者数として 3＋3 デザインを用いた用量漸増部分を含めて合計約 15 例と設定した。

パート C：本パートの目標被験者数は，CPI による治療歴を有する mUC 患者にエンホルツマブ　ベドチンを投与したときの安全性及び抗腫瘍効果の評価のため約 60 例と設定した。抗腫瘍効果の評価可能例数 60 例で，客観的奏効率（ORR）が 40%のときの Clopper-Pearson の方法を用いた両側 95%信頼区間（CI）は 27.6%～53.5%，ORR が 25%の時の両側 95%信頼区間は 14.7%～37.9%であった。

対象被験者・選択基準・除外基準

Nectin-4 を発現している mUC 及びその他の悪性固形腫瘍の患者を対象とした。なお，試験開始当初は，試験登録の前に Nectin-4 発現の有無を確認するために腫瘍組織の提供を受けて検査を実施したが，試験途中の治験実施計画書改訂（Protocol amendment 2）以降，mUC 患者については

Nectin-4 の検査結果を待たず試験に登録することを認め，さらにその後の治験実施計画書改訂（Protocol amendment 4）以降は，卵巣癌以外の患者は Nectin-4 の検査結果を待たず試験に登録することを認めた。

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を，本試験の対象とした。

1. 18 歳以上の患者
2. 以下に該当する患者
   - パート A，パート B RI コホート及びパート C：組織学的に確認された尿路上皮の移行上皮癌（膀胱，腎盂，尿管又は尿道）の患者（扁平上皮分化型及び混合細胞型は適格とした）
     なお，パート A は 2014 年 8 月 28 日の protocol amendment 1 から 2016 年 1 月 19 日の protocol amendment 2 までの期間，前治療に抵抗性又は再発した他の悪性固形腫瘍（肉腫を除く）を有する患者も対象とした。
   - パート B OC コホート：組織学的又は細胞学的に確認されたステージ III/IV 又は再発性の上皮性卵巣癌，卵管癌又は原発性腹膜癌の患者で，プラチナ製剤を含むレジメンによる治療歴があり，治療中又は治療終了後 6 カ月以内に進行した患者
   - パート B NSCLC コホート：組織学的又は細胞学的に NSCLC（扁平上皮，非扁平上皮又は分類不能の NSCLC）と診断された患者
3. 以下に該当する患者
   - パート A，パート B RI コホート及び NSCLC コホート，パート C：Nectin-4 発現の検査のための腫瘍組織サンプルを提出できる患者
     なお，試験開始当初は Nectin-4 の H-スコアが 150 以上であることを登録の条件としたが，Protocol amendment 2 以降，mUC 患者については Nectin-4 の検査結果を待たず試験に登録することを認めた。さらに Protocol amendment 4 以降は，卵巣癌以外の患者は Nectin-4 の検査結果を待たず試験に登録することを認めた。
   - パート B OC コホート：治験依頼者が指定する中央検査機関で測定した原発組織又は転移組織の H-スコアが 150 以上である患者
4. 以下に該当する患者
   - パート A，パート B NSCLC コホート及び OC コホート：転移確認後に少なくとも 1 レジメンの化学療法が無効であった患者（mUC 患者でプラチナ製剤をベースとした治療が不適と判断された場合は，化学療法無効の治療歴の有無を問わなかった）
   - パート C：転移確認後に CPI による治療歴を有する患者
5. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 による測定可能病変を有する患者
6. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 0 又は 1 の患者

7. 治験担当医師により 3 カ月以上の生存が可能と判断された患者
8. 妊娠する可能性のある患者では，妊娠検査で陰性の患者
9. 以下に該当する血液機能を有する患者（治験薬の初回投与前 14 日以内の赤血球又は血小板輸血は認めない）
   - 好中球絶対数：1.0×10^9/L 以上
   - 血小板数：100×10^9/L 以上
   - ヘモグロビン：9 g/dL 以上
10. 以下に該当する腎機能を有する患者
    - パート A，パート B NSCLC コホート，OC コホート及びパート C：Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿で測定したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上の患者
    - パート B RI コホート：Cockcroft-Gault 式又は 24 時間蓄尿で測定したクレアチニンクリアランスが 15 mL/min 以上，30 mL/min 未満の患者
11. 総ビリルビン値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者
12. 血清アルブミン値が 2.5 g/dL 以上の患者
13. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値が ULN の 3.0 倍以下の患者（RI コホートでは ULN の 1.5 倍以下の患者）
14. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が ULN の 3.0 倍以下の患者（RI コホートでは ULN の 1.5 倍以下の患者）
15. プロトロンビン時間国際標準比（INR）が 1.3 未満又は各医療機関で設定した ULN 以下の患者（抗凝固療法を受けている場合は 3.0 以下）
16. 妊娠する可能性のある女性患者：試験期間中及び試験終了後少なくとも 6 カ月間は確立された避妊法のうち 2 種類の避妊法（男性用コンドーム，女性用コンドーム又は殺精子ジェル入りのペッサリーを含むバリア法）を行うことに合意した患者
17. 治験審査委員会又は研究倫理委員会が承認した同意説明文書の内容を理解し，署名及び日付記入によって試験参加に同意した患者

除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は，対象から除外した。

1. Grade 2 以上の感覚性ニューロパチーを合併している患者
2. Grade 2 以上の運動性ニューロパチーを合併している患者
3. コントロール不良の中枢神経系転移を有する患者
4. 治験薬の初回投与前 14 日以内に，他の治験薬の投与を受けた患者
5. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の抗癌治療（低分子薬，免疫療法，化学療法，モノクローナル抗体療法，放射線療法及び他のあらゆる癌治療薬）を受けた患者（エストロゲン受容体陽性の早期乳癌に対する補助療法としての抗ホルモン療法は抗癌治療とみなさなかった）

6. 高用量のステロイド薬（prednisone 40 mg/day 以上）を必要とする免疫療法に関連する有害事象が認められている患者
7. 治験薬の初回投与前 14 日以内に P-糖蛋白誘導剤／阻害剤又は強力な CYP3A 阻害剤を投与された患者
8. 治験薬の初回投与前 14 日以内に血栓塞栓症又は出血性障害（深部静脈血栓症又は肺塞栓症等）の既往を有する患者
9. 治験薬の初回投与前 6 カ月以内に脳血管イベント（脳卒中又は一過性脳虚血発作），不安定狭心症，心筋梗塞又はニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III～IV に該当する心臓症状（うっ血性心不全を含む）の既往を有する患者
10. 既知のヒト免疫不全ウイルス感染又は後天性免疫不全症候群を有する患者
11. B 型肝炎表面抗原又は抗 B 型肝炎コア抗体が陽性の患者（ポリメラーゼ連鎖反応法で陰性の場合は，適切な抗ウイルス薬の予防投与により組み入れを認めた）
12. 活動性の C 型肝炎の患者（C 型肝炎の治療を受けた患者では，12 週間以上の持続的陰性化が確認されている場合は組み入れを認めた）
13. 利尿療法が無効の著明な腹水を伴う非代償性肝疾患，肝性脳症又は凝固障害を有する患者
14. 治験薬の成分（エンホルツマブ　ベドチン，ヒスチジン，トレハロース二水和物及びポリソルベート 20）に対する過敏症を有する患者
15. 治験薬の初回投与前 28 日以内に大きな手術を受けた患者
16. 治験薬の初回投与前 3 年以内に別の悪性腫瘍の既往がある患者又は以前に診断された悪性腫瘍の残存病変を有する患者（黒色腫以外の皮膚癌，治療後に進行がみられていない限局性前立腺癌，無治療で経過観察中の標準ガイドラインで低リスク又は超低リスクの限局性前立腺癌又は完全切除が実施された上皮内癌の患者は組み入れ可能とした）
17. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内にコントロール不良の糖尿病又は糖尿病性神経障害の既往を有する患者（コントロール不良の糖尿病とは，ヘモグロビン A1c（HbA1c）が 8%以上又は他の原因によらない糖尿病症状［多尿又は多飲］）を伴う HbA1c が 7%超 8%未満の状態とした）
18. 治験薬の初回投与時に活動性の感染症（ウイルス性，細菌性又は真菌性）のために抗微生物薬の全身投与を受けている患者（ルーチンの予防投与は許容した）
19. 治験担当医師によって，重大なリスクが生じる可能性，試験結果に交絡を起こす可能性又は治験への参加に支障を来す可能性があると判断された状態又は状況の患者
20. 文書同意又は試験手順を順守することに支障のある医学的障害，精神医学的障害，嗜癖障害等を有する患者
21. 以下に示す眼の状態を有する患者
    - 活動性の感染症又は角膜潰瘍（角膜炎等）
    - 単眼
    - 角膜移植の既往

- コンタクトレンズ依存（コンタクトレンズを使用している場合は，治験期間を通して眼鏡を使用することができない患者）
- コントロール不良の緑内障（点眼薬使用は可とする）
- コントロール不良又は進展性の網膜症，滲出性黄斑変性，ブドウ膜炎，乳頭水腫又は視神経乳頭障害

治験薬，ロット番号

エンホルツマブ　ベドチンは，ガラスバイアルに充填された静注用凍結乾燥粉末剤として提供された。本試験で使用した治験薬のロット番号は，2H001A，5H002A，6J003A 及び 7C004A であった。

治験薬の用法・用量

各パートともに，28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目に，エンホルツマブ　ベドチンを 30 分かけて点滴静注した。治験薬投与は，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで継続した。治験薬の投与量は，ベースライン時の体重に基づいて算出し，ベースライン時の体重から 10%以上の変化がみられた場合や用量調節基準に該当した場合は投与量を変更した。Protocol amendment 5 以降は，患者の体重が 100 kg を超えた場合は，体重を 100 kg として用量を算出した。

パートごとのエンホルツマブ　ベドチンの投与量は下記のとおりであった。パート A 用量漸増コホートでは，cycle 1 期間中は治験薬の投与量を変更しなかった。Cycle 2 以降は，0.5 mg/kg を最低用量として，必要に応じて 1.0，0.75 又は 0.5 mg/kg に減量することが可能であった。また，各パートともに 2 サイクルの投与を終了した後は，1.25 mg/kg を上限として増量することが可能であった。ただし，増量は患者ごとに 1 回限りとした。治験薬投与日に毒性が認められた場合や，投与に必要な臨床検査値の基準を満たさなかった場合は，当日の投与を延期ではなく休止した。

パート A：エンホルツマブ　ベドチン 1 回 0.5，0.75，1.0 又は 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。用量漸増コホートでは，投与量は最低用量群から投与を開始し，mCRM を用いて用量を漸増した。

パート B NSCLC コホート及び OC コホート：エンホルツマブ　ベドチン 1 回 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。

パート B RI コホート：エンホルツマブ　ベドチン 1 回 0.75 又は 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。投与量は 3 + 3 デザインを用いて用量漸増を行い，RI コホートでの推奨用量を検討した後に，推奨用量で患者の組み入れを追加した。

パート C：エンホルツマブ　ベドチン 1 回 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。

試験期間

治験薬は，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで投与を継続した。

評価項目

1. 有効性

画像診断：スクリーニング時及び治験薬投与開始日より 8 週ごとに画像検査（CT 又は MRI）を用い腫瘍病変の評価を行った。治験実施施設の判定で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた場合は，4 週間以上の間隔をおいて確認検査を実施した。

総合効果判定：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1 の基準に従って評価時期ごとの総合効果を CR，PR，安定（SD），進行（PD）又は評価不能（NE）で判定した。総合効果判定は治験担当医師が実施したが，パート C では総合効果判定の中央判定も実施した。

最良総合効果（BOR）：総合効果判定に基づき患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定した。なお，CR 又は PR の判定は，4 週間以上の間隔をおいて実施した確認検査によって確定した。また，パート C では BOR の中央判定も実施した。

腫瘍の大きさ：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，腫瘍の大きさ（全ての標的病変の径和）を測定した。

2. 薬物動態・薬力学

抗体薬物複合体（ADC），総抗体（TAb）及びモノメチルアウリスタチン E（MMAE）の血清中又は血漿中濃度

3. 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，心電図，ECOG PS，眼科検査，抗薬物抗体

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，米国立癌研究所の有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）version 4.03 のグレードを用いて判定した。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，治験担当医師が「関連あり」又は「関連なし」で判定した。

統計手法

1. 解析対象集団

Safety Analysis Set（SAF）：試験に登録され，治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。

Full Analysis Set（FAS）：治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。本試験では FAS は SAF と同一の集団であった。

mUC non-RI Analysis Set：FAS のうち，パート B RI コホートの患者以外の mUC 患者を対象とした。表中では mUC と表記した。

mUC-CPI Analysis Set：mUC non-RI Analysis Set のうち，CPI による治療歴を有する患者を対象とした。表中では mUC-CPI と表記した。

Dose-limiting toxicity (DLT)-evaluable Set：パート A 用量漸増コホート又はパート B RI コホートに登録され，DLT 発現の有無が評価可能であった患者を対象とした。

Pharmacokinetics Analysis Set（PKAS）：治験薬投与を 1 回以上受けた患者のうち，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取され，エンホルツマブ　ベドチンの濃度が測定された患者で，採取日の採血時刻と治験薬投与時刻が記録されている患者を対象とした。本試験では，PKAS と SAF は同一の集団であった。

2. 有効性

客観的奏効率（ORR）：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1 の基準に従って患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定し，BOR が CR 又は PR と判定された患者の割合を ORR として評価した。

病勢コントロール率（DCR）：BOR が CR，PR 又は SD と判定された患者の割合を DCR として評価した。

奏効までの期間（TTR）：CR 又は PR が得られた患者を対象に，治験薬投与開始から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間を TTR として評価した。

腫瘍径の和：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，腫瘍の大きさ（全ての標的病変の径の和）のベースラインからの変化量を算出し，投与開始後の標的病変の径和が最も小さいときの変化量を最大腫瘍縮小効果として評価した。

無増悪生存期間（PFS）：治験薬投与開始から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を PFS として評価した。また，PFS の中央値及び両側 95%信頼区間，第 1 四分位，第 3 四分位，6，12，24 カ月目の無増悪生存割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

全生存期間（OS）：治験薬投与開始から原因に関わらず患者の死亡までの期間を OS として評価した。OS の中央値及び両側 95%信頼区間，OS の第 1 四分位，第 3 四分位，6，12，24 カ月目目の生存割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

奏効期間（DOR）：CR 又は PR が得られた患者を対象に，最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を DOR として評価した。また，DOR の中央値及び両側 95%信頼区間，第 1 四分位，第 3 四分位，6，12 カ月目の奏効が持続している患者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

3. 薬物動態・薬力学

ADC，TAb，MMAE の血清中又は血漿中薬物動態パラメータを WinNonlin ソフトウェア Phoenix の 6.3 版以上（Certara 社）を用いて算出した。

4. 安全性

安全性の解析は SAF を対象として要約した。有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0 を用いて器官別大分類及び基本語に分類し集計した。

忍容性評価

パート A 用量漸増コホートとパート B RI コホートの患者を対象として cycle 1（cycle 1 day 1 から cycle 2 day 1 投与前まで）の期間に用量ごとのエンホルツマブ　ベドチンの忍容性を評価した。以下に示す有害事象を DLT と定義した。なお，有害事象が患者の原疾患，合併症又は環境要因に起因する場合は DLT とはみなさなかった。

- 24 時間以内に回復しない Grade 3 のインフュージョンリアクション（IRR）
- 7 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少症
- 発熱性好中球減少症（白血球数 1.0×10^9 未満及び口腔内体温で 38.3°C 以上又は 1 時間以上持続する 38.0°C 以上の発熱）
- 後遺症を伴う Grade 3 以上の好中球減少症
- Grade 4 の血小板減少症
- 出血を伴う Grade 3 の血小板減少症
- 血小板輸血を要する状態
- 合併症で説明できない Grade 4 の貧血
- 24 時間以内に回復が認められない臨床症状を伴う Grade 3 以上の血液学以外の臨床検査値異常
- ビリルビン値 2 × ULN 超を伴う ALT 値 3 × ULN の有害事象
- 当該事象のために cycle 2 day 1 までに少なくとも 3 回の治験薬投与を完了できなかった上記基準に該当しない有害事象

2.7.6.2.2　試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

2018 年 10 月 25 日のデータカットオフ時点までに 245 例の患者が試験参加に同意した。このうち対象選択基準を満たした 201 例が登録され，治験薬が投与された。治験薬投与を受けた患者の内訳は，パート A 87 例，パート B NSCLC コホート 18 例，OC コホート 16 例，RI コホート 6 例，パート C 74 例であった。治験薬が投与された 201 例全例が Safety Analysis Set，Full Analysis Set 及び Pharmacokinetics Analysis Set の対象になり，mUC non-RI Analysis Set はパート A 及びパート C のうち mUC 患者 155 例，mUC-CPI Analysis Set は mUC non-RI Analysis Set のうち CPI による治療

歴を有する患者 104 例，DLT Evaluable Set はパート A の 24 例とパート B RI コホートの 6 例が対象になった（表 2.7.6.2- 1）。

表 2.7.6.2- 1　　被験者の内訳及び解析対象集団

All subjects					
Analysis Set	0.50 mg/kg (n = 2)	0.75 mg/kg (n = 19)	1.00 mg/kg (n = 30)	1.25 mg/kg (n = 150)	Total (n = 201)
Safety Analysis Set	2 (100.0%)	19 (100.0%)	30 (100.0%)	150 (100.0%)	201 (100.0%)
Full Analysis Set	2 (100.0%)	19 (100.0%)	30 (100.0%)	150 (100.0%)	201 (100.0%)
mUC non-RI Analysis Set	2 (100.0%)	14 (73.7%)	27 (90.0%)	112 (74.7%)	155 (77.1%)
mUC-CPI Analysis Set	0	3 (15.8%)	12 (40.0%)	89 (59.3%)	104 (51.7%)
DLT Evaluable Set	2 (100.0%)	5 (26.3%)	14 (46.7%)	9 (6.0%)	30 (14.9%)
Pharmacokinetics Analysis Set	2 (100.0%)	19 (100.0%)	30 (100.0%)	150 (100.0%)	201 (100.0%)
Part A					
Analysis Set	0.50 mg/kg (n = 2)	0.75 mg/kg (n = 16)	1.00 mg/kg (n = 30)	1.25 mg/kg (n = 39)	--
Safety Analysis Set	2 (100.0%)	16 (100.0%)	30 (100.0%)	39 (100.0%)	--
Full Analysis Set	2 (100.0%)	16 (100.0%)	30 (100.0%)	39 (100.0%)	--
mUC non-RI Analysis Set	2 (100.0%)	14 (87.5%)	27 (90.0%)	38 (97.4%)	--
mUC-CPI Analysis Set	0	3 (18.8%)	12 (40.0%)	15 (38.5%)	--
DLT Evaluable Set	2 (100.0%)	2 (12.5%)	14 (46.7%)	6 (15.4%)	--
Pharmacokinetics Analysis Set	2 (100.0%)	16 (100.0%)	30 (100.0%)	39 (100.0%)	--
Part B/Part C					
	NSCLC	OC	RI		CPI
Analysis Set	1.25 mg/kg (n = 18)	1.25 mg/kg (n = 16)	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 74)
Safety Analysis Set	18 (100.0%)	16 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	74 (100.0%)
Full Analysis Set	18 (100.0%)	16 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	74 (100.0%)
mUC non-RI Analysis Set	0	0	0	0	74 (100.0%)
mUC-CPI Analysis Set	0	0	0	0	74 (100.0%)
DLT Evaluable Set	0	0	3 (100.0%)	3 (100.0%)	0
Pharmacokinetics Analysis Set	18 (100.0%)	16 (100.0%)	3 (100.0%)	3 (100.0%)	74 (100.0%)

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.2

FAS 対象患者 201 例のうち，データカットオフまでに治験薬投与が中止された患者は 182 例（90.5%）であった。主な中止理由は，RECIST の基準に基づく疾患進行 117 例（58.2%），有害事象 28 例（13.9%），臨床症状に基づく疾患進行 17 例（8.5%）であった。データカットオフ時点で追跡調査が終了された患者は 147 例（73.1%）であり，主な終了理由は，患者死亡 125 例（62.2%），同意撤回 11 例（5.5%）であった（表 2.7.6.2- 2）。

mUC non-RI Analysis Set 155 例では，データカットオフまでに治験薬投与が中止された患者は 142 例（91.6%）であった。主な中止理由は，RECIST の基準に基づく疾患進行 94 例（60.6%），有害事象 24 例（15.5%），臨床症状に基づく疾患進行 11 例（7.1%）であった。データカットオフ時点で追跡調査が終了された患者は 116 例（74.8%）であり，主な終了理由は，患者死亡 102 例（65.8%），同意撤回 6 例（3.9%）であった（表 2.7.6.2- 2）。

表 2.7.6.2- 2　　投与中止理由及び試験中止理由

Parameter Category	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)	FAS (n = 201)
Treatment Discontinuation, n (%)					
Yes	142 (91.6)	101 (90.2)	79 (88.8)	64 (86.5)	182 (90.5)
No	13 (8.4)	11 (9.8)	10 (11.2)	10 (13.5)	19 (9.5)
Primary Reason for Treatment Discontinuation, n (%)					
Adverse event	24 (15.5)	17 (15.2)	11 (12.4)	9 (12.2)	28 (13.9)
Disease progression per RECIST	94 (60.6)	67 (59.8)	55 (61.8)	44 (59.5)	117 (58.2)
Disease progression per clinical symptoms	11 (7.1)	7 (6.3)	5 (5.6)	4 (5.4)	17 (8.5)
Investigator decision	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.4)	5 (2.5)
Withdrew consent	4 (2.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	1 (1.4)	6 (3.0)
Other	6 (3.9)	6 (5.4)	6 (6.7)	5 (6.8)	9 (4.5)
Study Discontinuation, n (%)					
Yes	116 (74.8)	77 (68.8)	57 (64.0)	45 (60.8)	147 (73.1)
No	39 (25.2)	35 (31.3)	32 (36.0)	29 (39.2)	54 (26.9)
Primary Reason for Study Discontinuation, n (%)					
Death	102 (65.8)	72 (64.3)	54 (60.7)	43 (58.1)	125 (62.2)
Withdrew consent	6 (3.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	2 (2.7)	11 (5.5)
Lost to follow-up	2 (1.3)	1 (0.9)	0	0	4 (2.0)
Other	6 (3.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	7 (3.5)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.3.1, Table 12.1.1.3.2, Table 12.1.1.3.3, Table 12.1.1.5.1, Table 12.1.1.5.2, Table 12.1.1.5.3

2018 年 10 月 25 日のデータカットオフ時点ではパート B RI コホートの患者登録を継続中であり，2020 年 2 月 17 日に追加データカットオフを行い，RI コホートを対象とした追加解析が実施された。

追加データカットオフまでにパート B RI コホートに 18 例の患者が登録され，治験薬が投与された。治験薬投与を受けた患者の内訳は，0.75 mg/kg 群 3 例，1.25 mg/kg 群 15 例であった。治験薬が投与された 18 例全例が Safety Analysis Set，Full Analysis Set 及び Pharmacokinetics Analysis Set の対象になり，DLT Evaluable Set には 17 例が対象になった（表 2.7.6.2- 3）。

表 2.7.6.2- 3　　被験者の内訳及び解析対象集団（RI コホート追加解析）

Part B RI Cohort			
Analysis Set	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Safety Analysis Set	3 (100.0%)	15 (100.0%)	18 (100.0%)
Full Analysis Set	3 (100.0%)	15 (100.0%)	18 (100.0%)
DLT Evaluable Set	3 (100.0%)	14 (93.3%)	17 (94.4%)
Pharmacokinetics Analysis Set	3 (100.0%)	15 (100.0%)	18 (100.0%)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.2

RI コホート追加解析 FAS 18 例のうち，追加データカットオフまでに治験薬投与が中止された患者は 16 例（88.9%）であった。主な中止理由は，RECIST の基準に基づく疾患進行 10 例（55.6%），担当医師の判断 2 例（11.1%）であった。追加データカットオフ時点で追跡調査が終了された患者は 12 例（66.7%）であった（表 2.7.6.2- 4）。

表 2.7.6.2- 4　　投与中止理由及び試験中止（RI コホート追加解析）

Parameter Category	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Treatment Discontinuation, n (%)			
Yes	2 (66.7)	14 (93.3)	16 (88.9)
No	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
Primary Reason for Treatment Discontinuation, n (%)			
Adverse event	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Disease progression per RECIST	2 (66.7)	8 (53.3)	10 (55.6)
Disease progression per clinical symptoms	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Death	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Investigator decision	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Withdrew consent	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Other	0	0	0
Study Discontinuation, n (%)			
Yes	2 (66.7)	10 (66.7)	12 (66.7)
No	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.3.1, Table 12.1.1.5.1

人口統計学的特性及び他の基準値

mUC non-RI Analysis Set のうち多くは男性（71.6%），白人（89.0%）であり，年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（24～86 歳），BMI の中央値（範囲）は 26.7 kg/m^2（16～52 kg/m^2），組織の Nectin-4 H-スコアの中央値（範囲）は 290.0（0～300）であった（表 2.7.6.2- 5）。

表 2.7.6.2- 5　　人口統計学的特性及び他のベースライン値

Parameter Category/Statistic	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)	SAF (n = 201)
Sex, n (%)					
Male	111 (71.6)	82 (73.2)	66 (74.2)	54 (73.0)	127 (63.2)
Female	44 (28.4)	30 (26.8)	23 (25.8)	20 (27.0)	74 (36.8)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic or Latino	8 (5.2)	5 (4.5)	5 (5.7)	2 (2.7)	10 (5.0)
Not Hispanic or Latino	146 (94.8)	106 (95.5)	83 (94.3)	71 (97.3)	190 (95.0)
Missing	1	1	1	1	1
Race, n (%)					
Black or African American	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.3)	2 (2.7)	5 (2.5)
American Indian or Alaska Native	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
Asian	9 (5.8)	5 (4.5)	4 (4.5)	3 (4.1)	13 (6.5)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.5)
White	137 (89.0)	103 (92.8)	81 (92.0)	68 (93.2)	175 (87.5)
Other	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	0	5 (2.5)
Missing	1	1	1	1	1
Country, n (%)					
USA	127 (81.9)	95 (84.8)	82 (92.1)	69 (93.2)	163 (81.1)
Canada	28 (18.1)	17 (15.2)	7 (7.9)	5 (6.8)	38 (18.9)
Age, years					
Mean (standard deviation)	65.7 (10.2)	66.2 (10.4)	65.8 (9.9)	65.8 (10.0)	65.1 (10.1)
Median	67.0	67.0	65.0	65.5	65.0
Min-Max	24-86	24-86	35-86	35-86	24-86

Parameter Category/Statistic	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)	SAF (n = 201)
Age Group, n (%)					
< 65 years	65 (41.9)	46 (41.1)	41 (46.1)	35 (47.3)	93 (46.3)
≥ 65 to < 75 years	61 (39.4)	45 (40.2)	33 (37.1)	26 (35.1)	71 (35.3)
≥ 75 years	29 (18.7)	21 (18.8)	15 (16.9)	13 (17.6)	37 (18.4)
Weight, kg					
Mean (standard deviation)	81.7 (20.2)	80.6 (17.5)	80.7 (17.5)	81.1 (18.2)	80.3 (20.1)
Median	78.7	78.7	78.7	79.1	77.0
Min-Max	37-159	37-131	37-131	37-131	37-159
Weight Group, n (%)					
≤ 100 kg	136 (87.7)	101 (90.2)	81 (91.0)	67 (90.5)	178 (88.6)
> 100 to ≤ 120 kg	9 (5.8)	7 (6.3)	5 (5.6)	4 (5.4)	12 (6.0)
>120 kg	10 (6.5)	4 (3.6)	3 (3.4)	3 (4.1)	11 (5.5)
BMI, kg/m^2					
Mean (standard deviation)	27.5 (5.8)	27.2 (5.2)	27.3 (5.5)	27.2 (5.5)	27.5 (5.6)
Median	26.7	26.7	26.8	26.8	26.8
Min-Max	16-52	16-41	16-41	16-41	16-52
ECOG PS, n (%)					
0	46 (29.7)	36 (32.1)	28 (31.5)	23 (31.1)	61 (30.3)
≥ 1	109 (70.3)	76 (67.9)	61 (68.5)	51 (68.9)	140 (69.7)
Nectin-4 H-score in Tissue					
n	152	109	86	71	198
Mean (standard deviation)	264.2 (56.9)	265.6 (59.1)	265.3 (58.2)	266.2 (61.6)	261.7 (53.9)
Median	290.0	290.0	290.0	290.0	285.0
Min-Max	0-300	0-300	0-300	0-300	0-300

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.1.1, Table 12.1.2.1.1.2, Table 12.1.2.1.1.3, Table 12.1.2.1.2.1, Table 12.1.2.1.2.2, Table 12.1.2.1.2.3

mUC non-RI Analysis Set のうち多くの患者の原発巣は膀胱 110 例（71.0%），組織型は移行上皮癌 116 例（74.8%），病期は Stage 4 が 76 例（49.7%）であった（表 2.7.6.2- 6）。

表 2.7.6.2- 6　　対象疾患のベースラインの状態

Parameter Category/Statistic	mUC† Total (n = 155)	mUC† 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)	SAF (n = 201)
Time Since Initial Diagnosis, Months					
n	135	96	79	64	175
Mean (standard deviation)	37.3 (30.5)	38.8 (32.0)	41.6 (30.9)	38.0 (24.0)	39.1 (34.1)
Median	28.0	29.5	31.0	30.5	28.0
Min-Max	4-182	4-182	10-182	10-118	4-244
Time Since Metastatic Disease Diagnosis, Months					
n	136	101	80	66	176
Mean (standard deviation)	18.2 (11.2)	18.3 (11.8)	19.8 (12.3)	19.8 (12.7)	21.7 (18.1)
Median	14.5	15.0	16.0	16.5	16.0
Min-Max	2-55	2-55	2-55	2-55	1-100
Type of Solid Tumor Cancer, n (%)					
Urothelial	155 (100.0)	112 (100.0)	89 (100.0)	74 (100.0)	161 (80.1)
Lung	0	0	0	0	19 (9.5)
Ovarian	0	0	0	0	17 (8.5)
Other	0	0	0	0	4 (2.0)
Location of Urothelial Cancer, n (%)					
Bladder	110 (71.0)	86 (76.8)	67 (75.3)	57 (77.0)	116 (72.0)
Renal pelvis	28 (18.1)	15 (13.4)	14 (15.7)	11 (14.9)	28 (17.4)

Parameter Category/Statistic	mUC† Total (n = 155)	mUC† 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)	SAF (n = 201)
Ureter	10 (6.5)	6 (5.4)	3 (3.4)	2 (2.7)	10 (6.2)
Urethra	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (1.9)
Other	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	3 (4.1)	4 (2.5)
Histology, n (%)					
Transitional cell carcinoma	116 (74.8)	83 (74.1)	68 (76.4)	58 (78.4)	123 (61.2)
Mixed	8 (5.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	3 (4.1)	8 (4.0)
Adenocarcinoma	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (2.7)	25 (12.4)
Squamous cell carcinoma	6 (3.9)	4 (3.6)	2 (2.2)	2 (2.7)	15 (7.5)
Squamous cell differentiation	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (2.7)	3 (1.5)
Other	20 (12.9)	16 (14.3)	11 (12.4)	7 (9.5)	27 (13.4)
TNM Stage at Diagnosis, n (%)					
I	19 (12.4)	16 (14.4)	14 (15.7)	11 (14.9)	22 (11.1)
II	24 (15.7)	17 (15.3)	16 (18.0)	12 (16.2)	26 (13.1)
III	19 (12.4)	10 (9.0)	9 (10.1)	6 (8.1)	31 (15.7)
IV	76 (49.7)	54 (48.6)	37 (41.6)	34 (45.9)	98 (49.5)
Unknown	15 (9.8)	14 (12.6)	13 (14.6)	11 (14.9)	21 (10.6)
Subject who have a bladder (in Subjects with Urothelial or Bladder Cancer), n (%)					
Yes	90 (58.1)	65 (58.0)	53 (59.6)	46 (62.2)	94 (58.4)
No	65 (41.9)	47 (42.0)	36 (40.4)	28 (37.8)	67 (41.6)
Liver Metastasis at Baseline, n (%)					
Yes	60 (38.7)	45 (40.2)	36 (40.4)	29 (39.2)	73 (36.3)
No	95 (61.3)	67 (59.8)	53 (59.6)	45 (60.8)	128 (63.7)
Sum of Diameter, mm					
Mean (standard deviation)	80.5 (52.09)	78.5 (51.57)	80.7 (54.18)	76.7 (52.38)	79.3 (51.32)
Median	69.5	66.0	72.0	68.5	69.0
Min-Max	16-305	16-305	16-305	16-305	11-305
Sites of Measurable Disease, n (%)					
Lymph node	90 (58.1)	65 (58.0)	56 (62.9)	47 (63.5)	109 (54.2)
Lung	53 (34.2)	38 (33.9)	31 (34.8)	22 (29.7)	77 (38.3)
Liver	41 (26.5)	28 (25.0)	23 (25.8)	18 (24.3)	52 (25.9)
Other	58 (37.4)	44 (39.3)	35 (39.3)	32 (43.2)	76 (37.8)
Non-measurable Disease, n (%)					
No	24 (15.5)	19 (17.0)	14 (15.7)	12 (16.2)	29 (14.4)
Yes	131 (84.5)	93 (83.0)	75 (84.3)	62 (83.8)	172 (85.6)
Sites of Non-measurable Disease, n (%)					
Lymph node	82 (62.6)	58 (62.4)	47 (62.7)	36 (58.1)	113 (65.7)
Lung	64 (48.9)	45 (48.4)	35 (46.7)	26 (41.9)	82 (47.7)
Liver	31 (23.7)	24 (25.8)	17 (22.7)	13 (21.0)	36 (20.9)
Bone	32 (24.4)	24 (25.8)	22 (29.3)	19 (30.6)	37 (21.5)
Brain	1 (0.8)	1 (1.1)	1 (1.3)	1 (1.6)	1 (0.6)
Other	37 (28.2)	29 (31.2)	21 (28.0)	17 (27.4)	48 (27.9)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.3.1.1, Table 12.1.2.1.3.1.2 and Table 12.1.2.1.3.1.3, Table 12.1.2.1.4.1, Table 12.1.2.1.4.2, Table 12.1.2.1.4.3

RI コホート追加解析 FAS のうち多くは男性（72.2%），白人（88.9%）であり，年齢の中央値（範囲）は 76.5 歳（61～89 歳），BMI の中央値（範囲）は 26.1 kg/m^2（19～34 kg/m^2），組織の Nectin-4 H-スコアの中央値（範囲）は 300.0（200～300）であった。ベースライン時の腎機能障害の程度は，中等度（推定クレアチニンクリアランス値 30 mL/min 以上，60 mL/min 未満）2 例（11.1%），重度（15 mL/min 以上，30 mL/min 未満）15 例（83.3%），末期腎不全（15 mL/min 未満）1 例（5.6%）であった（表 2.7.6.2- 7）。

表 2.7.6.2- 7　　人口統計学的特性及び他のベースライン値（RI コホート追加解析，FAS）

Parameter Category/Statistic	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Sex, n (%)			
Male	2 (66.7)	11 (73.3)	13 (72.2)
Female	1 (33.3)	4 (26.7)	5 (27.8)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	14 (93.3)	17 (94.4)
Race, n (%)			
Black or African American	1 (33.3)	0	1 (5.6)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
White	2 (66.7)	14 (93.3)	16 (88.9)
Other	0	0	0
Country, n (%)			
USA	3 (100.0)	11 (73.3)	14 (77.8)
Canada	0	4 (26.7)	4 (22.2)
Age, years			
Mean (standard deviation)	78.3 (3.1)	76.7 (7.7)	77.0 (7.1)
Median	79.0	76.0	76.5
Min-Max	75 - 81	61 - 89	61 - 89
Age Group, n (%)			
< 65 years	0	1 (6.7)	1 (5.6)
≥ 65 to < 75 years	0	4 (26.7)	4 (22.2)
≥ 75 years	3 (100.0)	10 (66.7)	13 (72.2)
Weight, kg			
Mean (standard deviation)	63.7 (4.1)	73.0 (15.1)	71.5 (14.2)
Median	61.5	76.3	73.6
Min-Max	61 - 68	42 - 94	42 - 94
Weight Group, n (%)			
≤ 100 kg	3 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
> 100 to ≤ 120 kg	0	0	0
>120 kg	0	0	0
BMI, kg/m^2			
Mean (standard deviation)	24.1 (1.7)	26.6 (4.1)	26.2 (3.9)
Median	24.2	27.4	26.1
Min-Max	22 - 26	19 - 34	19 - 34
Nectin-4 H-score in Tissue			
n	3	13	16
Mean (standard deviation)	296.7 (5.8)	277.7 (34.0)	281.3 (31.4)
Median	300.0	300.0	300.0
Min-Max	290 - 300	200 - 300	200 - 300
Renal Function, n (%) †			
Normal	0	0	0
Mild	0	0	0
Moderate	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Severe	3 (100.0)	12 (80.0)	15 (83.3)
ESRD	0	1 (6.7)	1 (5.6)

† 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; End Stage Renal Disease (ESRD): < 15 mL/min.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.1.1, Table 12.1.2.1.2.1

RI コホート追加解析 FAS 18 例は多くの患者の原発巣は膀胱 12 例（66.7%），組織型は移行上皮癌 14 例（77.8%）であり，病期は Stage 3 が 3 例（16.7%），Stage 4 が 7 例（38.9%）であった（表 2.7.6.2- 8）。

表 2.7.6.2- 8　　対象疾患のベースラインの状態（RI コホート追加解析，FAS）

Parameter Category/Statistic	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Time Since Initial Diagnosis, Months			
N	2	14	16
Mean (standard deviation)	109.5 (13.4)	57.4 (50.7)	63.9 (50.6)
Median	109.5	44.0	49.5
Min-Max	100 - 119	2 - 188	2 - 188
Time Since Metastatic Disease Diagnosis, Months			
N	2	15	17
Mean (standard deviation)	63.0 (41.0)	31.4 (29.0)	35.1 (30.9)
Median	63.0	22.0	32.0
Min-Max	34 - 92	1 - 100	1 - 100
Type of Solid Tumor Cancer, n (%)			
Urothelial	3 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Location of Urothelial Cancer, n (%)			
Bladder	3 (100.0)	9 (60.0)	12 (66.7)
Renal pelvis	0	5 (33.3)	5 (27.8)
Ureter	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Other	0	0	0
Histology, n (%)			
Transitional cell carcinoma	3 (100.0)	11 (73.3)	14 (77.8)
Mixed	0	0	0
Adenocarcinoma	0	3 (20.0)	3 (16.7)
Squamous cell differentiation	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Other	0	0	0
TNM Stage at Diagnosis, n (%)			
I	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
II	0	2 (13.3)	2 (11.1)
III	0	3 (20.0)	3 (16.7)
IV	2 (66.7)	5 (33.3)	7 (38.9)
Unknown	0	4 (26.7)	4 (22.2)
Subject who have a bladder (in Subjects with Urothelial or Bladder Cancer), n (%)			
Yes	2 (66.7)	12 (80.0)	14 (77.8)
No	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
Liver Metastasis at Baseline, n (%)			
Yes	0	4 (26.7)	4 (22.2)
No	3 (100.0)	11 (73.3)	14 (77.8)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.4.1

2.7.6.2.3　治験薬の曝露

SAF での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 113.0 日（2～821 日）であり，相対用量強度（RDI）の中央値（範囲）は 84.855%（30.71%～120.00%）であった（表 2.7.6.2- 9）。

表 2.7.6.2- 9　　治験薬の曝露（SAF）

Characteristic Category/Statistic	0.50 mg/kg (n = 2)	0.75 mg/kg (n = 19)	1.00 mg/kg (n = 30)	1.25 mg/kg (n = 150)	Total (n = 201)
Duration of Exposure, days †					
Mean (standard deviation)	292.0 (254.6)	129.9 (94.1)	160.0 (161.1)	155.4 (127.8)	155.1 (131.5)
Median	292.0	112.0	113.5	113.5	113.0
Min-Max	112-472	16-395	28-821	2-562	2-821
Duration of Exposure, n (%)					
< 28 days	0	1 (5.3)	0	7 (4.7)	8 (4.0)
≥ 28 and < 84 days	0	4 (21.1)	9 (30.0)	45 (30.0)	58 (28.9)
≥ 84 and < 168 days	1 (50.0)	9 (47.4)	10 (33.3)	37 (24.7)	57 (28.4)
≥ 168 days	1 (50.0)	5 (26.3)	11 (36.7)	61 (40.7)	78 (38.8)
On Treatment Period, days ‡					
Mean (standard deviation)	286.0 (234.8)	126.3 (94.4)	163.2 (159.9)	162.1 (130.6)	160.1 (133.3)
Median	286.0	113.0	114.0	125.0	120.0
Min-Max	120-452	8-389	36-821	2-562	2-821
Number of Infusions					
Mean (standard deviation)	27.0 (21.2)	12.7 (9.3)	13.8 (12.8)	13.7 (11.2)	13.7 (11.4)
Median	27.0	11.0	12.0	11.0	12.0
Min-Max	12-42	1-36	2-71	1-55	1-71
Cumulative Dose, mg					
Mean (standard deviation)	1266.5 (1299.0)	806.8 (741.1)	991.2 (742.7)	1206.8 (913.4)	1137.4 (881.3)
Median	1266.5	630.0	877.5	981.5	903.0
Min-Max	348-2185	64-3240	130-3560	52-3876	52-3876
Number of Dosing Cycles §					
Mean (standard deviation)	10.0 (8.5)	4.6 (3.2)	5.2 (5.1)	5.3 (4.3)	5.3 (4.4)
Median	10.0	4.0	4.0	4.0	4.0
Min-Max	4-16	1-14	1-28	1-20	1-28
Planned Dose Intensity, mg/kg/cycle ¶					
Mean (standard deviation)	1.500 (0.000)	2.250 (0.000)	3.000 (0.000)	3.750 (0.000)	3.474 (0.522)
Median	1.500	2.250	3.000	3.750	3.750
Min-Max	1.50-1.50	2.25-2.25	3.00-3.00	3.75-3.75	1.50-3.75
Dose Intensity, mg/kg/cycle ††					
Mean (standard deviation)	1.407 (0.144)	2.022 (0.495)	2.555 (0.548)	2.983 (0.754)	2.812 (0.774)
Median	1.407	2.189	2.714	3.111	2.918
Min-Max	1.31-1.51	0.76-2.70	1.18-3.24	1.15-4.50	0.76-4.50
Relative Dose Intensity, % ‡‡					
Mean (standard deviation)	93.812 (9.624)	89.886 (21.985)	85.179 (18.263)	79.538 (20.103)	81.500 (20.162)
Median	93.812	97.276	90.458	82.965	84.855
Min-Max	87.01-100.62	33.62-120.00	39.35-108.00	30.71-120.00	30.71-120.00
Dose Modifications §§, n (%)	0	0	3 (10.0)	49 (32.7)	52 (25.9)
Reason for dose modification					
Adverse Event	0	0	3 (100.0)	48 (98.0)	51 (98.1)
Other	0	0	0	1 (2.0)	1 (1.9)

† Duration of exposure = (initial dose date of the last cycle + 27, death date or cut-off date) - first dose date + 1.

‡ On treatment period = date decision made to end treatment - first dose date + 1.

§ Total number of cycles with non-zero dosing in the cycle.

¶ Initial dose of enfortumab vedotin multiplied by planned number of dosing days per cycle.

†† Actual weight adjusted total dose per cycle.

‡‡ Calculated as: (dose intensity / Planned dose intensity) x 100.

§§ Reason for “other” dose modification was the institution of a weight cap at 100 kg for dosing.　Adverse events leading to dose interruption includes all AEs with an action taken for the terms of “dose delayed”, “dose held”, “dose skipped” or “dose interruption” in the case report form for each subject.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.2.1.1.1, Table 12.2.1.2.1

RI コホート追加解析 SAF での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 142.0 日（28～616 日）であり，相対用量強度の中央値（範囲）は 83.747%（28.86%～135.43%）であった（表 2.7.6.2- 10）。

表 2.7.6.2- 10　　治験薬の曝露（RI コホート追加解析，SAF）

Characteristic Category/Statistic	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Duration of Exposure, days †			
Mean (standard deviation)	299.0 (287.2)	162.5 (106.0)	185.3 (147.3)
Median	225.0	142.0	142.0
Min-Max	56 - 616	28 - 393	28 - 616
On Treatment Period, days ‡			
Mean (standard deviation)	297.7 (289.2)	178.5 (110.5)	198.4 (148.3)
Median	226.0	170.0	170.5
Min-Max	51 - 616	37 - 429	37 - 616
Cumulative Dose, mg			
Mean (standard deviation)	1627.0 (1399.7)	1186.6 (974.7)	1260.0 (1020.5)
Median	1481.0	851.0	872.5
Min-Max	306 - 3094	228 - 3338	228 - 3338
Planned Dose Intensity, mg/kg/cycle §			
Mean (standard deviation)	2.250 (0)	3.750 (0)	3.500 (0.575)
Median	2.250	3.750	3.750
Min-Max	2.25 – 2.25	3.75- 3.75	2.25 – 3.75
Dose Intensity, mg/kg/cycle ¶			
Mean (standard deviation)	2.498 (0.476)	2.782 (0.810)	2.735 (0.761)
Median	2.239	3.023	2.840
Min-Max	2.21 – 3.05	1.08 – 3.80	1.08 – 3.80
Relative Dose Intensity, % ††			
Mean (standard deviation)	111.019 (21.149)	74.194 (21.592)	80.332 (25.219)
Median	99.517	80.601	83.747
Min-Max	98.11 – 135.43	28.86 – 101.27	28.86 – 135.43

† Duration of exposure = min (initial dose date of the last cycle + 27, death date) - first dose date + 1.

‡ On treatment period = date decision made to end treatment - first dose date + 1.　In the case when the date decision made to end treatment is missing, the date of death, the last date of exposure, or the start date of new anticancer therapy, whichever comes first will be used to impute the missing date.

§ Initial dose of enfortumab vedotin multiplied by planned number of dosing days per cycle.

¶ Actual weight adjusted total dose per cycle.

†† Calculated as: (dose intensity / Planned dose intensity) x 100.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.2.1.1.1

2.7.6.2.4　有効性

客観的奏効率（ORR）

mUC non-RI Analysis Set での ORR（95%信頼区間）は 36.8%（29.18%，44.88%）であり，BOR は CR が 8 例（5.2%），PR が 49 例（31.6%）であった。このうち 1.25 mg/kg 群 112 例では，ORR（95%信頼区間）は 42.9%（33.55%, 52.55%）であり，BOR は CR が 5 例（4.5%），PR が 43 例（38.4%）であった（表 2.7.6.2- 11）。

表 2.7.6.2- 11　　客観的奏効率（mUC non-RI Analysis Set）

Parameter	mUC †		mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)		Investigator Review (n = 74)	Central Review (n = 74)
Best Overall Response, Confirmed, n (%) ‡					
Complete response	8 (5.2)	5 (4.5)	3 (3.4)	3 (4.1)	8 (10.8)
Partial response	49 (31.6)	43 (38.4)	35 (39.3)	28 (37.8)	25 (33.8)
Stable disease	52 (33.5)	32 (28.6)	28 (31.5)	26 (35.1)	27 (36.5)
Progressive disease	28 (18.1)	20 (17.9)	15 (16.9)	11 (14.9)	8 (10.8)
Non-evaluable	18 (11.6)	12 (10.7)	8 (9.0)	6 (8.1)	6 (8.1)
ORR, Confirmed					
ORR, n (%)	57 (36.8)	48 (42.9)	38 (42.7)	31 (41.9)	33 (44.6)
95% CI §	(29.18, 44.88)	(33.55, 52.55)	(32.26, 53.63)	(30.51, 53.94)	(33.02, 56.61)

ORR per investigator assessment for FAS and mUC Analysis Sets; ORR per central review for Part C cohort.　Subjects without any post-baseline images were also included in non-evaluable.

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

‡ The definition of best overall response followed RECIST version 1.1; CR/PR had to be confirmed by 2 scans with a minimum of 28 days apart; the minimum duration for stable disease was 49 days.

§ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.1.1.1, Table 12.3.1.1.2, Table 12.3.1.1.3, Table 12.3.1.2

RI コホート追加解析 FAS での ORR（95%信頼区間）は 44.4%（21.53%，69.24%）であり，BOR は CR が 0 例，PR が 8 例（44.4%）であった（表 2.7.6.2- 12）。

表 2.7.6.2- 12　　客観的奏効率（RI コホート追加解析，FAS）

Parameter	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Best Overall Response, Confirmed, n (%) †			
Complete response	0	0	0
Partial response	2 (66.7)	6 (40.0)	8 (44.4)
Stable disease	0	6 (40.0)	6 (33.3)
Progressive disease	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
Nonevaluable	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Objective Response Rate, Confirmed			
ORR, n (%)	2 (66.7)	6 (40.0)	8 (44.4)
95% CI ‡	9.43, 99.16	16.34, 67.71	21.53, 69.24

† The definition of best overall response followed RECIST version 1.1; CR/PR had to be confirmed by 2 scans with a minimum of 28 days apart; the minimum duration for stable disease was 49 days.

‡ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

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

病勢コントロール率（DCR）

mUC non-RI Analysis Set での DCR（95%信頼区間）は 70.3%（62.47%，77.38%），このうち 1.25 mg/kg 群での DCR（95%信頼区間）は 71.4%（62.12%，79.57%）であった（表 2.7.6.2- 13）。

表 2.7.6.2- 13　　病勢コントロール率（mUC non-RI Analysis Set）

Parameter	mUC †		mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)		Investigator Review (n = 74)	Central Review (n = 74)
Disease Control Rate, Confirmed					
DCR, n (%)	109 (70.3)	80 (71.4)	66 (74.2)	57 (77.0)	60 (81.1)
95% CI ‡	62.47, 77.38	62.12, 79.57	63.79, 82.86	65.79, 86.01	70.30, 89.25

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

‡ Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.1.1.1, Table 12.3.1.1.2, Table 12.3.1.1.3, Table 12.3.1.2

RI コホート追加解析 FAS での DCR（95%信頼区間）は 77.8%（52.36%，93.59%）であった（表 2.7.6.2- 14）。

表 2.7.6.2- 14　　病勢コントロール率（RI コホート追加解析，FAS）

Parameter	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Disease Control Rate, Confirmed			
DCR, n (%)	2 (66.7)	12 (80.0)	14 (77.8)
95% CI †	9.43, 99.16	51.91, 95.67	52.36, 93.59

† Using exact method based on binomial distribution (Clopper-Pearson).

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

奏効までの期間（TTR）

mUC non-RI Analysis Set で CR 又は PR が得られた患者の TTR の中央値は 1.68 カ月（範囲：1.4～11.1 カ月），このうち 1.25 mg/kg 投与群での TTR の中央値（範囲）は 1.69 カ月（1.4～11.1 カ月）であった（EV-101 総括報告書 Table 12.3.7.1.2）。

RI コホート追加解析の FAS で CR 又は PR が得られた患者の TTR の中央値（範囲）は 1.77 カ月（1.6～5.7 カ月）であった（EV-101 総括報告書補遺 Table 12.3.7.1.1）。

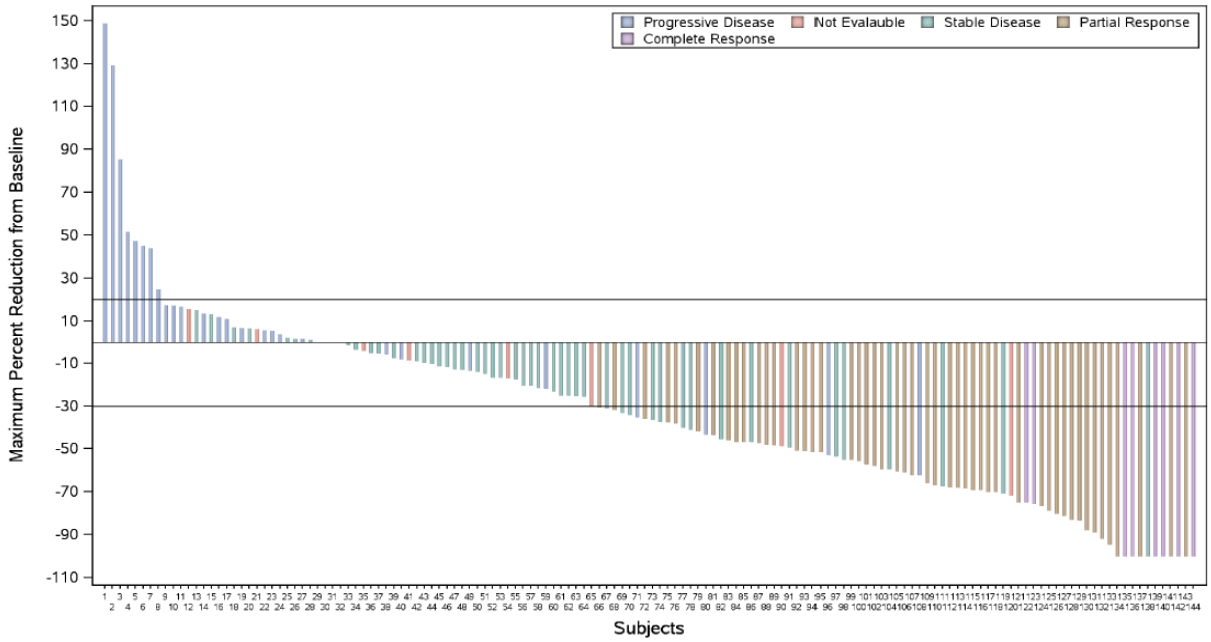
腫瘍径の和（SOD）

mUC non-RI Analysis Set 155 例のうちベースラインでの腫瘍径が測定可能であった患者は 137 例であり，BOR が CR 又は PR であった患者（奏効例）は 57 例，非奏効例は 80 例であった。奏効例でのベースラインの SOD の中央値（範囲）は 53.2 mm（16～188 mm），非奏効例でのベースラインの SOD の中央値（範囲）は 78.0 mm（16～305 mm）であった。また，mUC non-RI Analysis Set のうち 1.25 mg/kg 群でベースラインでの腫瘍径が測定可能であった 100 例では，奏効例 48 例での

ベースラインの SOD の中央値（範囲）は 52.2 mm（16～188 mm），非奏効例 52 例でのベースラインの SOD の中央値（範囲）は 78.0 mm（18～305 mm）であった（EV-101 総括報告書 Table 12.3.5.2）。

最大腫瘍縮小効果の Waterfall Plot を図 2.7.6.2- 1 に示す。

図 2.7.6.2- 1　　最大腫瘍縮小効果（担当医師判定）（mUC non-RI Analysis Set）



Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 12.3.4.1

奏効期間（DOR）

mUC non-RI Analysis Set での DOR の中央値（95%信頼区間）は 7.7 カ月（5.68，9.43 カ月），このうち 1.25 mg/kg 群での DOR の中央値（95%信頼区間）は 7.4 カ月（5.59，9.59 カ月）であった（表 2.7.6.2- 15）。

表 2.7.6.2- 15　　奏効期間（mUC non-RI Analysis Set）

Parameter	mUC †		mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)		Investigator Review (n = 74)	Central Review (n = 74)
Number of Subjects with Confirmed CR or PR, n	57	48	38	31	33
DOR Events, n (%)	41 (26.5)	34 (30.4)	28 (31.5)	21 (28.4)	19 (25.7)
Progressive disease (PD)	38 (24.5)	32 (28.6)	26 (29.2)	19 (25.7)	16 (21.6)
Death	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (2.7)	3 (4.1)
Subjects Censored, n (%)	16 (10.3)	14 (12.5)	10 (11.2)	10 (13.5)	14 (18.9)
No PFS event	13 (8.4)	11 (9.8)	10 (11.2)	10 (13.5)	11 (14.9)
PFS event after new anticancer therapy	3 (1.9)	3 (2.7)	0	0	3 (4.1)
Duration of Response, months ‡					
Median (95% CI)	7.7 (5.68, 9.43)	7.4(5.59, 9.59)	7.3 (4.17, 9.59)	7.4(5.68, 11.07)	7.5(5.78, -)
Min, Max §	1.81+, 23.75+	1.81+, 16.46+	2.86, 16.46+	3.19, 16.46+	2.96, 14.78+

Parameter	mUC †		mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)		Investigator Review (n = 74)	Central Review (n = 74)
Median Follow-up Time, months ¶	14.3	13.9	13.6	12.8	13.9
Estimated Rate of Ongoing Responses by Time, % (95% CI) ††					
6 months	59.5 (45.23, 71.19)	55.8 (40.15, 68.83)	54.3 (37.12, 68.72)	60.3 (40.71, 75.25)	66.5 (46.55, 80.43)
12 months	24.3 (12.97, 37.57)	24.7 (11.99, 39.68)	18.6 (6.63, 35.25)	23.9 (8.59, 43.44)	32.4 (15.78, 50.33)

-: not estimable.

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

‡ Based on Kaplan-Meier estimate.

§ '+' indicates censoring.

¶ The follow-up time is defined as the time from the date of the first confirmed CR or PR until the last known alive date; for subjects who died, the follow-up time are censored at the death date.

†† Rate of subjects who were neither PD nor death since they achieved the first confirmed CR or PR; rate = 100% when all subjects achieved first confirmed CR or PR (i.e., time zero of DOR); rates at other time points and the 95% CIs are estimated based on DOR using the Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.3.1.1, Table 12.3.3.1.2, Table 12.3.3.1.3, Table 12.3.3.2

RI コホート追加解析 FAS での DOR の中央値（95%信頼区間）は 6.8 カ月（3.55 カ月，推定不能）であった（表 2.7.6.2- 16）。

表 2.7.6.2- 16　奏効期間（RI コホート追加解析，FAS）

	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Number of Subjects with Confirmed CR or PR, n	2	6	8
DOR Events, n (%)	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)
Progressive disease (PD)	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
Death	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Subjects Censored, n (%)	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
No PFS event	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
PFS event after new anticancer therapy †	0	0	0
Duration of Response, months ‡			
Median (95% CI)	- (3.55, -)	6.8 (3.81, 12.32)	6.8 (3.55, -)
Min-Max §	3.55, 18.53+	3.81, 12.32	3.55, 18.53+
Median Follow-up Time, months ¶	18.6	8.9	8.9
Estimated Rate of Ongoing Responses by Time, % (95% CI) ††			
6 months	50.0 (0.60, 91.04)	50.0 (11.09, 80.37)	50.0 (15.20, 77.49)
12 months	50.0 (0.60, 91.04)	25.0 (1.23, 64.59)	33.3 (5.62, 65.76)

-: not estimable.

† Palliative radiotherapy is excluded from new anticancer therapy when censoring subjects.

‡ Based on Kaplan-Meier estimate.

§ '+' indicates censoring.

¶ The follow-up time is defined as the time from the date of the first confirmed CR or PR until the last known alive date. For subjects who died, the follow-up time is censored at the death date.

†† Rate of subjects who were neither PD nor death since they achieved the first confirmed CR or PR; rate = 100% when all subjects achieved first confirmed CR or PR (i.e., time zero of DOR); rates at other time points and the 95% CIs are estimated based on DOR using the Kaplan-Meier method and Greenwood formula.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.3.3.1.1

無増悪生存期間（PFS）

mUC non-RI Analysis Set での PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.3 カ月（4.76，5.55 カ月），このうち 1.25 mg/kg 群での PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.4 カ月（5.06，6.28 カ月）であった（表 2.7.6.2- 17）。

mUC non-RI Analysis Set での投与量別の PFS の Kaplan-Meier Plot を図 2.7.6.2- 2 に示す。

表 2.7.6.2- 17　　無増悪生存期間（mUC non-RI Analysis Set）

Parameter	mUC †		mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	Part C	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)		Investigator Review (n = 74)	Central Review (n = 74)
PFS Events, n (%)	133 (85.8)	94 (83.9)	75 (84.3)	61 (82.4)	52 (70.3)
Progressive disease	109 (70.3)	79 (70.5)	64 (71.9)	51 (68.9)	38 (51.4)
Death	24 (15.5)	15 (13.4)	11 (12.4)	10 (13.5)	14 (18.9)
Censored, n (%)	22 (14.2)	18 (16.1)	14 (15.7)	13 (17.6)	22 (29.7)
No PFS event	17 (11.0)	14 (12.5)	13 (14.6)	13 (17.6)	17 (23.0)
PFS event after new anticancer therapy	5 (3.2%)	4 (3.6)	1 (1.1)	0	5 (6.8)
Duration of PFS, months ‡					
Median (95% CI)	5.3 (4.76, 5.55)	5.4 (5.06, 6.28)	5.4 (5.09, 6.64)	5.3 (4.67, 6.93)	6.6(5.32, 8.15)
Min, Max §	0.03+, 25.36+	0.03+, 18.07+	0.03+, 18.07+	0.10, 18.07+	0.10, 18.07+
PFS Rate, % (95% CI) ¶					
6 months	39.6 (31.76, 47.33)	42.4 (33.04, 51.46)	42.3 (31.78, 52.41)	42.2 (30.69, 53.18)	53.3 (40.94, 64.20)
12 months	16.7 (11.12, 23.35)	19.4 (12.35, 27.61)	17.5 (10.16, 26.60)	19.7 (11.15, 29.93)	24.5 (14.61, 35.85)
24 months	6.7 (3.01, 12.49)	-	-	-	-

-: not estimable.

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

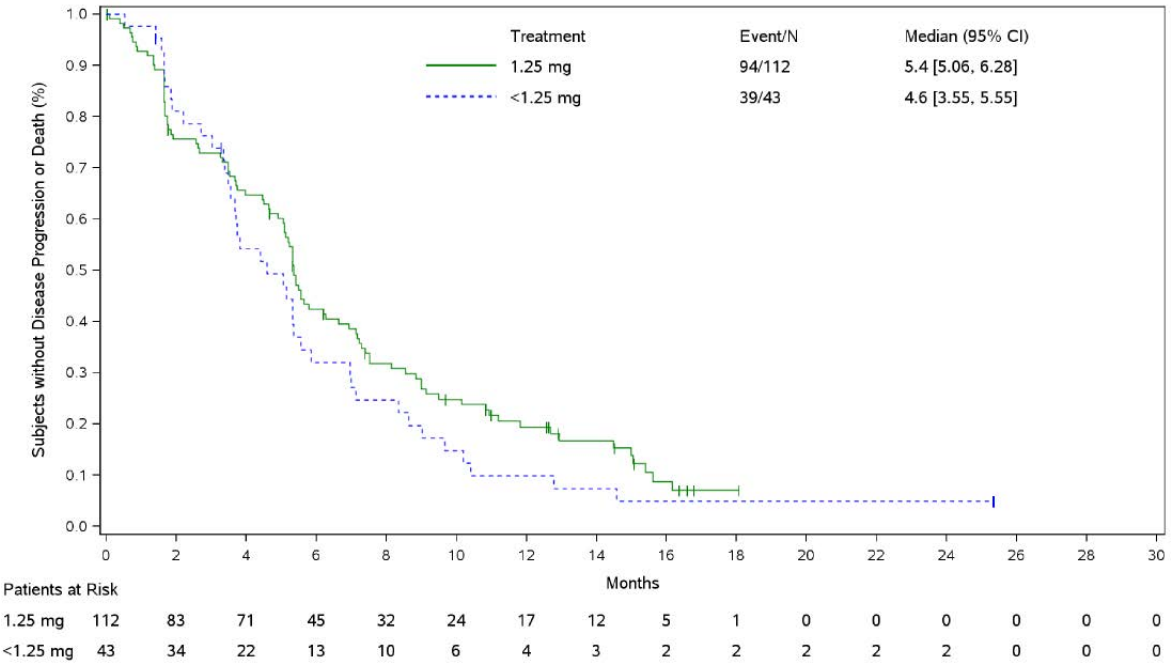
‡ Based on Kaplan-Meier estimate.

§ '+' indicates censoring.

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

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.2.1.1, Table 12.3.2.1.2, Table 12.3.2.1.3, Table 12.3.2.2

図 2.7.6.2- 2　　無増悪生存期間（担当医師判定）（mUC non-RI Analysis Set）



Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 12.3.1.1

RI コホート追加解析 FAS での PFS の中央値（95%信頼区間）は 6.6 カ月（3.19，9.49 カ月）であった（表 2.7.6.2- 18）。

表 2.7.6.2- 18　　無増悪生存期間（RI コホート追加解析，FAS）

	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
PFS Events, n (%)	2 (66.7)	13 (86.7)	15 (83.3)
Progressive disease (PD)	2 (66.7)	8 (53.3)	10 (55.6)
Death	0	5 (33.3)	5 (27.8)
Censored, n (%)	1 (33.3)	2 (13.3)	3 (16.7)
No PFS event	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
PFS event after new anticancer therapy †	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Duration of PFS, months ‡			
Median (95% CI)	7.0 (1.64, -)	6.0 (3.19, 9.49)	6.6 (3.19, 9.49)
Min-Max §	1.64, 20.14+	0.03+, 14.09	0.03+, 20.14+
PFS Rate, % (95% CI) ¶			
6 months	66.7 (5.41, 94.52)	50.0 (22.86, 72.21)	52.9 (27.62, 73.03)
12 months	33.3 (0.90, 77.41)	8.9 (0.57, 32.32)	14.1 (2.45, 35.59)

-: not estimable.

† Palliative radiotherapy is excluded from new anticancer therapy when censoring subjects.

‡ Based on Kaplan-Meier estimate.

§ '+' indicates censoring.

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

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.3.2.1.1

全生存期間（OS）

mUC non-RI Analysis Set での OS の中央値（95%信頼区間）は 11.8 カ月（8.64，14.75 カ月），このうち 1.25 mg/kg 群での OS の中央値（95%信頼区間）は 12.3 カ月（9.33，15.31 カ月）であった（表 2.7.6.2- 19）。

mUC non-RI Analysis Set での投与量別の OS の Kaplan-Meier Plot を図 2.7.6.2- 3 に示す。

表 2.7.6.2- 19　　全生存期間（mUC non-RI Analysis Set）

Parameter	mUC †		mUC-CPI	
	Total (n = 155)	1.25 mg/kg (n = 112)	1.25 mg/kg (n = 89)	Part C (n = 74)
Death, n (%)	104 (67.1)	72 (64.3)	54 (60.7)	43 (58.1)
Censored, n (%)	51 (32.9)	40 (35.7)	35 (39.3)	31 (41.9)
Duration of OS, months ‡				
Median (95% CI)	11.8 (8.64, 14.75)	12.3 (9.33, 15.31)	12.3 (9.33, 16.10)	12.2 (8.15, 16.85)
Min, Max §	0.39, 29.27+	0.39, 29.27+	0.69, 23.79+	0.69, 19.91+
Median Follow-up Time, months ¶	16.9	16.4	15.7	15.3
OS Rate, % (95% CI) ††				
6 months	72.0 (64.16, 78.41)	74.1 (64.88, 81.19)	75.2 (64.84, 82.92)	75.6 (64.07, 83.85)
12 months	48.2 (39.94, 56.04)	51.8 (42.08, 60.70)	51.7 (40.67, 61.59)	50.3 (38.35, 61.18)
24 months	18.0 (10.32, 27.43)	19.5 (8.12, 34.40)	-	-

-: not estimable.

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

‡ Based on Kaplan-Meier estimate.

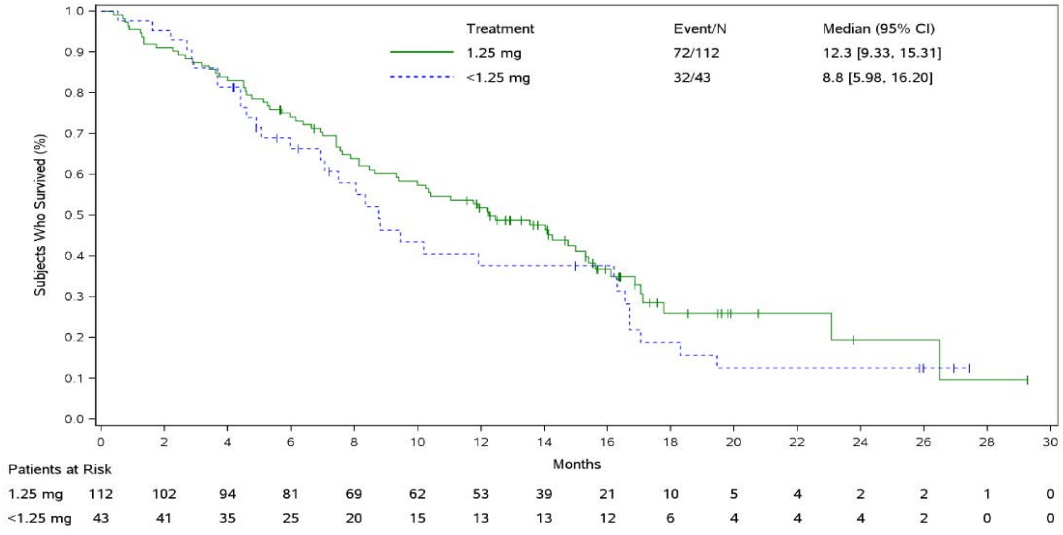
§ '+' indicates censoring.

¶ The follow-up time is defined as the time from the date of first dose until the last known alive date; for subjects who died, the follow-up time are censored at the death date.

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

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.3.4.1.1, Table 12.3.4.1.2, Table 12.3.4.1.3

図 2.7.6.2- 3　　全生存期間（mUC non-RI Analysis Set）



Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Figure 12.3.3.1

RI コホート追加解析 FAS での OS の中央値（95%信頼区間）は 9.5 カ月（5.03，17.12 カ月）であった（表 2.7.6.2- 20）。

表 2.7.6.2- 20　　全生存期間（RI コホート追加解析，FAS）

	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Death, n (%)	2 (66.7)	10 (66.7)	12 (66.7)
Censored, n (%)	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)
Duration of Overall Survival, months †			
Median (95% CI)	11.5 (9.07, -)	9.5 (3.19, 17.12)	9.5 (5.03, 17.12)
Min-Max ‡	9.07, 20.24+	2.83, 17.12	2.83, 20.24+
Median Follow-up Time, months §	20.2	14.3	14.5
Overall Survival Rate, % (95% CI) ¶			
6 months	100.0 (-, -)	66.7 (37.53, 84.56)	72.2 (45.62, 87.38)
12 months	33.3 (0.90, 77.41)	31.1 (8.49, 57.53)	30.6 (10.11, 54.18)

-: not estimable.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ '+' indicates censoring.

§ The follow-up time is defined as the time from the date of first dose until the last known alive date; for subjects who died, the follow-up time is censored at the death date.

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

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.3.4.1.1

2.7.6.2.5　薬物動態・薬力学

ADC の血清中薬物動態

Part A cycle 1 における ADC の血清中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 21 に，Power Model を用いた用量相関性の検討結果を表 2.7.6.2- 22 に示した。

Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は 1.07～1.26，AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値は 1.14～1.27 であり，同一 cycle 内の僅かな累積が認められた。Power Model を用いた用量相関性の検討では，AUC_{7d} では用量に比例した増加が認められたが，C_{max} では用量の増加に対して C_{max} の増加が下回った。

ADC の AUC_{7d} 及び C_{max} は，mUC 患者と NSCLC 患者又は OC 患者で類似していた。

表 2.7.6.2- 21　　ADC の血清中薬物動態パラメータ（Part A，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 1: 0.50 mg/kg								
n	1	2	2	0	2	2	2	0
Mean	22.5	23.1	NA	NA	29.1	NA	1.26	NA
SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Min	22.5	22.1	0.0417	NA	28.4	0.0417	1.24	NA
Median	22.5	23.1	0.0417	NA	29.1	0.0442	1.26	NA
Max	22.5	24.0	0.0417	NA	29.8	0.0467	1.28	NA
GM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Geo %CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 2: 0.75 mg/kg								
n	12	14	14	9	12	12	11	7
Mean	20.4	21.1	NA	24.7	20.0	NA	1.15	1.14
SD	5.57	14.5	NA	4.47	8.45	NA	0.181	0.154
%CV	27.4	68.6	NA	18.1	42.3	NA	15.7	13.5
Min	12.4	9.77	0.0175	18.7	14.0	0.020	0.857	0.881
Median	19.5	16.0	0.0375	23.7	16.7	0.0231	1.15	1.18
Max	34.0	66.5	0.181	33.2	45.1	0.0554	1.52	1.32
GM	19.7	18.4	NA	24.4	18.9	NA	1.14	1.13
Geo %CV	26.4	52.3	NA	17.7	32.5	NA	15.6	14.4
Cohort 3: 1.00 mg/kg								
n	25	27	27	13	23	22	21	13
Mean	28.5	22.7	NA	37.7	23.0	NA	1.07	1.27
SD	5.99	4.54	NA	6.94	4.57	NA	0.207	0.232
%CV	21.0	20.0	NA	18.4	19.9	NA	19.4	18.3
Min	14.5	14.0	0.0208	24.4	15.3	0.0196	0.738	0.926
Median	27.6	21.9	0.0408	38.0	23.7	0.0267	1.06	1.22
Max	39.4	31.2	0.0488	51.8	32.6	0.104	1.79	1.86
GM	27.9	22.3	NA	37.1	22.5	NA	1.05	1.25
Geo %CV	22.8	20.7	NA	19.3	21.1	NA	17.9	17.3
Cohort 4: 1.25 mg/kg								
n	32	38	38	19	25	25	25	17
Mean	34.5	29.1	NA	42.4	31.1	NA	1.16	1.22
SD	7.78	8.23	NA	8.23	12.5	NA	0.435	0.211
%CV	22.5	28.2	NA	19.4	40.3	NA	37.7	17.3
Min	20.4	18.6	0.0208	24.5	17.2	0.0208	0.722	0.864
Median	33.9	27.4	0.0365	42.2	28.4	0.0279	1.09	1.22
Max	50.7	63.2	0.143	57.8	80.0	0.182	2.97	1.64
GM	33.7	28.2	NA	41.6	29.4	NA	1.10	1.20
Geo %CV	23.3	25.4	NA	21.0	32.7	NA	28.8	17.3

ADC: antibody drug conjugate; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; NA: not applicable; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.1

表 2.7.6.2- 22　　Power Model を用いた ADC の用量相関性（Part A，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_{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 3rd 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)

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.3.1

RI コホート cycle 1 における ADC の血清中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 23 に示した。Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は，0.75 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ 1.14 及び 1.17，AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値はそれぞれ 1.26 及び 1.20 であった。

表 2.7.6.2- 23　　ADC の血清中薬物動態パラメータ（RI コホート追加解析，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)		
0.75 mg/kg								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean	18.0	17.3	0.050	22.4	19.3	0.0356	1.14	1.26
SD	4.43	2.86	0.0469	6.28	1.94	0.0117	0.206	0.232
%CV	24.6	16.5	93.8	28.0	10.1	32.7	18.1	18.4
Min	12.9	14.3	0.0222	16.8	18.0	0.0222	0.900	1.01
Median	19.9	17.5	0.0236	21.3	18.3	0.0417	1.23	1.30
Max	21.1	20.0	0.104	29.2	21.5	0.0430	1.28	1.47
GM	17.6	17.1	0.0379	21.8	19.2	0.0342	1.12	1.24
Geo %CV	27.3	17.0	107.3	28.3	9.8	38.6	19.4	19.3
1.25 mg/kg								
n	15	15	15	11	11	11	11	11
Mean	37.0	33.8	0.103	42.0	33.4	0.0380	1.17	1.20
SD	8.19	18.7	0.240	6.23	5.55	0.00782	0.656	0.316
%CV	22.1	55.4	232.4	14.8	16.6	20.6	56.1	26.3
Min	21.1	11.9	0.0215	31.6	26.1	0.0257	0.447	0.913
Median	36.4	30.9	0.0417	40.4	32.1	0.0424	0.964	1.12
Max	53.4	96.9	0.965	51.9	43.3	0.0438	3.03	2.10
GM	36.1	30.7	0.0450	41.6	33.0	0.0372	1.06	1.17
Geo %CV	23.6	45.1	127.6	15.0	16.4	23.5	47.2	21.9

ADC: antibody drug conjugate; CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.1

TAb の血清中薬物動態

Part A cycle 1 における TAb の血清中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 24 に，Power Model を用いた用量相関性の検討結果を表 2.7.6.2- 25 に示した。

血清中 TAb 濃度は，ADC 濃度に比べ全体的に高かった。Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は 0.853～1.36，day 1 に対する day 15 の AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値は 1.12～1.44 であり，同一 cycle 内で僅かな血清中濃度の累積が認められた。Power Model を用いた用量相関性の検討では，AUC_{7d} 及び C_{max} は用量に比例した増加が認められた。

TAb の AUC_{7d} 及び C_{max} は，mUC 患者と NSCLC 患者又は OC 患者で類似していた。

表 2.7.6.2- 24　　TAb の血清中薬物動態パラメータ（Part A，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 1: 0.50 mg/kg								
n	1	2	2	2	2	2	2	1
Mean	25.9	18.0	NA	25.8	14.8	NA	0.853	1.12
SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Min	25.9	13.9	0.180	22.5	13.8	0.0417	0.714	1.12
Median	25.9	18.0	0.592	25.8	14.8	0.0442	0.853	1.12
Max	25.9	22.0	1.00	29.0	15.7	0.0467	0.993	1.12
GM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Geo %CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·µg/mL)	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 2: 0.75 mg/kg								
n	13	14	14	11	12	12	11	10
Mean	41.1	19.9	NA	53.0	22.0	NA	1.17	1.34
SD	7.90	6.26	NA	9.10	4.53	NA	0.254	0.254
%CV	19.2	31.5	NA	17.2	20.6	NA	21.7	18.9
Min	26.3	13.0	0.0175	37.3	13.9	0.020	0.650	1.00
Median	40.9	17.8	0.0375	55.7	21.5	0.0252	1.25	1.37
Max	54.5	37.5	0.190	66.8	30.5	0.177	1.46	1.81
GM	40.4	19.1	NA	52.2	21.6	NA	1.14	1.32
Geo %CV	20.1	27.9	NA	17.9	21.1	NA	25.8	19.2
Cohort 3: 1.00 mg/kg								
n	27	26	26	22	24	24	21	20
Mean	58.1	26.9	NA	77.4	29.0	NA	1.18	1.43
SD	16.3	6.64	NA	24.2	7.01	NA	0.194	0.276
%CV	28.1	24.7	NA	31.3	24.1	NA	16.5	19.3
Min	23.8	15.0	0.0196	33.7	16.0	0.0208	0.877	1.08
Median	60.0	25.8	0.0413	78.4	30.3	0.0417	1.19	1.40
Max	85.1	46.0	0.188	136	41.5	0.991	1.69	2.08
GM	55.5	26.1	NA	73.6	28.1	NA	1.17	1.41
Geo %CV	33.5	24.7	NA	34.4	27.1	NA	16.4	18.8
Cohort 4: 1.25 mg/kg								
n	30	33	34	24	26	26	25	19
Mean	78.4	38.7	NA	104	45.1	NA	1.36	1.44
SD	20.0	24.4	NA	23.3	23.4	NA	0.711	0.261
%CV	25.5	63.2	NA	22.5	51.8	NA	52.3	18.2
Min	43.8	23.0	0.0208	63.4	23.0	0.0208	0.829	1.03
Median	75.7	35.5	0.0417	101	38.0	0.0417	1.18	1.42
Max	121	163	1.40	165	135	0.182	4.35	2.02
GM	75.9	35.2	NA	101	41.4	NA	1.26	1.42
Geo %CV	26.9	39.1	NA	22.4	40.4	NA	35.6	17.8

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; NA: not applicable; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation; TAb: total antibody.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.3

表 2.7.6.2- 25　Power Model を用いた TAb の用量相関性（Part A，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_{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 3rd 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)

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.3.3

RI コホート cycle 1 における TAb の血清中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 26 に示した。Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は 0.75 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ 1.22 及び 1.13，AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値はそれぞれ 1.46 及び 1.42 であった。

表 2.7.6.2- 26　　TAb の血清中薬物動態パラメータ（RI コホート追加解析，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (day)		
0.75 mg/kg								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean	34.2	17.6	0.0495	49.8	21.1	0.0421	1.22	1.46
SD	8.80	3.27	0.0473	17.1	3.56	0.000794	0.251	0.354
%CV	25.8	18.5	95.5	34.4	16.9	1.9	20.6	24.2
Min	24.4	14.2	0.0208	33.5	18.8	0.0417	0.932	1.16
Median	36.5	18.0	0.0236	48.2	19.3	0.0417	1.32	1.37
Max	41.6	20.7	0.104	67.6	25.2	0.0430	1.40	1.85
GM	33.3	17.4	0.0371	47.8	20.9	0.0421	1.20	1.43
Geo %CV	28.3	19.2	110.8	36.2	16.3	1.9	22.3	24.0
1.25 mg/kg								
n	15	15	15	10	11	11	11	11
Mean	68.9	32.3	0.117	92.8	34.0	0.0405	1.13	1.42
SD	13.3	14.5	0.237	12.1	5.42	0.0246	0.306	0.252
%CV	19.3	44.8	203.4	13.0	16.0	60.7	27.2	17.7
Min	40.6	17.6	0.0215	70.3	27.5	0.0215	0.504	1.08
Median	66.7	29.2	0.0417	95.1	31.8	0.0403	1.16	1.39
Max	94.8	80.8	0.965	106	44.0	0.110	1.81	2.03
GM	67.6	30.3	0.0559	92.0	33.6	0.0362	1.08	1.40
Geo %CV	20.5	34.5	134.5	13.7	15.6	48.3	31.1	16.9

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation; TAb: total antibody.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.3

MMAE の血漿中薬物動態

Part A cycle 1 における MMAE の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 27 に，Power Model を用いた用量相関性の検討結果を表 2.7.6.2- 28 に示した。

血漿中 MMAE 濃度の t_{max} の中央値は，1.02～2.82 日であった。Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は 1.15～1.88，AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値は 1.04～2.25 であり，同一 cycle 内で中程度の血漿中濃度の累積が認められた。Power Model を用いた用量相関性の検討では，AUC_{7d} 及び C_{max} は用量に比例した増加が認められた。

MMAE の AUC_{7d} 及び C_{max} は，mUC 患者と NSCLC 患者又は OC 患者で類似していた。

表 2.7.6.2- 27　　MMAE の血清中薬物動態パラメータ（Part A，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 1: 0.50 mg/kg								
n	1	2	2	2	2	2	2	1
Mean	5.15	1.95	NA	11.0	2.26	NA	1.15	1.24
SD	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
%CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Min	5.15	1.33	0.985	6.36	1.47	1.02	1.11	1.24
Median	5.15	1.95	1.50	11.0	2.26	1.99	1.15	1.24
Max	5.15	2.56	2.01	15.6	3.05	2.95	1.19	1.24
GM	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Geo %CV	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)		
Cohort 2: 0.75 mg/kg								
n	6	15	15	10	12	12	11	5
Mean	6.24	1.85	NA	11.0	2.31	NA	1.34	1.32
SD	4.70	1.05	NA	6.69	1.26	NA	0.251	0.315
%CV	75.4	56.4	NA	61.0	54.6	NA	18.7	23.9
Min	2.73	0.530	0.902	4.45	0.869	0.918	0.899	0.903
Median	4.35	1.68	1.87	7.37	1.55	1.03	1.33	1.26
Max	15.6	3.99	3.00	22.3	4.38	3.04	1.73	1.63
GM	5.25	1.59	NA	9.29	2.01	NA	1.32	1.28
Geo %CV	65.0	64.4	NA	66.5	60.0	NA	19.8	25.3
Cohort 3: 1.00 mg/kg								
n	15	29	28	19	23	23	23	9
Mean	15.1	2.91	NA	16.4	3.32	NA	1.23	1.04
SD	7.95	1.49	NA	10.7	1.98	NA	0.449	0.266
%CV	52.5	51.1	NA	65.7	59.8	NA	36.6	25.7
Min	4.87	1.13	0.961	5.93	1.18	0.184	0.371	0.627
Median	13.7	2.78	2.02	12.8	2.66	1.02	1.17	1.06
Max	34.0	6.49	3.14	51.0	9.39	3.02	2.21	1.46
GM	13.3	2.58	NA	14.0	2.89	NA	1.14	1.00
Geo %CV	58.2	53.9	NA	59.1	55.2	NA	43.9	28.5
Cohort 4: 1.25 mg/kg								
n	16	37	35	23	24	26	26	10
Mean	19.5	3.59	NA	19.7	4.22	NA	1.88	2.25
SD	12.8	2.11	NA	11.0	2.34	NA	1.87	2.47
%CV	65.9	58.7	NA	55.6	55.4	NA	99.7	110.0
Min	5.83	0.987	0.896	6.27	1.16	0.792	0.321	0.369
Median	13.5	2.95	2.82	15.3	3.26	1.90	1.48	1.54
Max	49.5	8.28	3.11	53.2	11.1	3.02	10.6	9.12
GM	16.0	3.03	NA	17.4	3.69	NA	1.52	1.63
Geo %CV	72.4	65.5	NA	52.8	56.2	NA	64.9	91.9

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; MMAE: monomethyl auristatin E; NA: not applicable; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.2

表 2.7.6.2- 28　　Power Model を用いた MMAE の用量相関性（Part A，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_{7d} (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_{7d} (day·ng/mL)	0.946 (0.313)	(0.422, 1.47)
		C_{max} (ng/mL)	0.952 (0.295)	(0.458, 1.45)

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.4.3.2

RI コホート cycle 1 における MMAE の血漿中薬物動態パラメータを表 2.7.6.2- 29 に示した。Day 1 に対する day 15 の C_{max} の比（$R_{ac}[C_{max}]$）の平均値は 0.75 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ 1.23 及び 1.36，AUC_{7d} の比（$R_{ac}[AUC_{7d}]$）の平均値はそれぞれ 1.09 及び 1.36 であった。

表 2.7.6.2- 29　　MMAE の血清中薬物動態パラメータ（RI コホート追加解析，PKAS）

	Day 1 of Cycle 1			Day 15 of Cycle 1			R_{ac} (C_{max})	R_{ac} (AUC_{7d})
	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)	AUC_{7d} (day·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (day)		
0.75 mg/kg								
n	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean	15.7	3.39	1.00	14.2	3.33	1.51	1.23	1.09
SD	6.93	1.43	0.0793	3.01	1.01	0.963	0.873	0.651
%CV	44.0	42.3	7.9	21.2	30.3	63.9	71.0	59.5
Min	8.93	1.83	0.944	10.8	2.17	0.399	0.467	0.472
Median	15.5	3.69	0.969	15.8	3.83	1.97	1.04	1.04
Max	22.8	4.65	1.09	16.1	3.99	2.15	2.18	1.77
GM	14.7	3.15	1.00	14.0	3.21	1.19	1.02	0.954
Geo %CV	49.8	51.6	7.8	23.1	35.1	120.6	90.1	74.6
1.25 mg/kg								
n	12	15	15	9	11	11	11	8
Mean	26.4	4.64	2.58	34.6	6.39	2.14	1.36	1.36
SD	12.5	2.08	0.523	22.9	3.53	0.975	0.326	0.338
%CV	47.4	44.9	20.3	66.2	55.3	45.5	24.0	24.9
Min	7.60	1.58	1.84	11.2	2.31	0.908	0.787	0.835
Median	23.5	4.38	2.90	23.0	5.68	2.87	1.46	1.37
Max	47.4	7.57	3.11	79.2	13.6	3.02	1.88	1.89
GM	23.4	4.14	2.53	28.6	5.56	1.90	1.32	1.32
Geo %CV	58.4	55.9	21.7	73.8	60.4	59.4	26.1	26.5

CV: coefficient of variation; Geo: geometric; GM: geometric mean; MMAE: monomethyl auristatin E; R_{ac}: accumulation ratio (day 15 to day 1); SD: standard deviation.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.4.2.2

2.7.6.2.6　安全性

忍容性評価

DLT は 1.0 mg/kg 群で 14 例中 2 例（14.3%）に認められた（表 2.7.6.2- 30）。mCRM を用いて用量を漸増した結果，Part A 用量漸増コホートでは MTD には到達しなかった。また，有効性及び安全性を検討した結果，RP2D は 1.25 mg/kg に決定された。

表 2.7.6.2- 30　　DLT（パート A 用量漸増コホート，DLT-evaluable Set）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.50 mg/kg (n = 2)	0.75 mg/kg (n = 2)	1.00 mg/kg (n = 14)	1.25 mg/kg (n = 6)	Total (n = 24)
Overall	0	0	2 (14.3)	0	2 (8.3)
胃腸障害	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (4.2)**
肛門周囲痛	0	0	1 (7.1)	0	1 (4.2)
臨床検査	**0**	**0**	**1 (7.1)**	**0**	**1 (4.2)**
血中尿酸増加	0	0	1 (7.1)	0	1 (4.2)

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.1.1

RI コホートで認められた DLT は，1.25 mg/kg 群でみられた疲労の 1 件のみであった（表 2.7.6.2- 31）。

表 2.7.6.2- 31　　DLT（RI コホート追加解析，DLT-evaluable Set）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 14)	Total (n = 17)
Overall	0	1 (7.1)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (7.1)**	**1 (5.9)**
疲労	0	1 (7.1)	1 (5.9)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.1.1

有害事象の概要

SAF 全体での有害事象の発現割合は 99.0%（199/201 例），副作用の発現割合は 92.5%（186/201 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 58.7%（118/201 例），Grade 3 以上の副作用の発現割合は 33.3%（67/201 例）であった。

死亡に至った有害事象は 6.0%（12/201 例）にみられた。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 43.8%（88/201 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 24.4%（49/201 例），休薬に至った有害事象の発現割合は 52.7%（106/201 例），減量に至った有害事象の発現割合は 24.4%（49/201 例）であった（表 2.7.6.2- 32）。

表 2.7.6.2- 32　　有害事象の概要（SAF）

Event Type, n (%)	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
TEAE	154 (99.4)	112 (100.0)	89 (100.0)	199 (99.0)
Drug-related TEAE	145 (93.5)	107 (95.5)	87 (97.8)	186 (92.5)
TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	93 (60.0)	63 (56.3)	48 (53.9)	118 (58.7)
Drug-related TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	53 (34.2)	38 (33.9)	30 (33.7)	67 (33.3)
TEAE Leading to Death	8 (5.2)	6 (5.4)	4 (4.5)	12 (6.0)
Drug-related TEAE Leading to Death	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	4 (2.0)
Serious TEAE ‡	72 (46.5)	48 (42.9)	36 (40.4)	88 (43.8)
Drug-related Serious TEAE ‡	24 (15.5)	17 (15.2)	14 (15.7)	29 (14.4)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	38 (24.5)	24 (21.4)	16 (18.0)	49 (24.4)
Drug-related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	16 (10.3)	11 (9.8)	8 (9.0)	19 (9.5)
TEAE Leading to Dose Interruption §	85 (54.8)	70 (62.5)	57 (64.0)	106 (52.7)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption §	62 (40.0)	55 (49.1)	45 (50.6)	76 (37.8)
TEAE Leading to Dose Reduction	42 (27.1)	39 (34.8)	33 (37.1)	49 (24.4)
Drug-related TEAE Leading to Dose Reduction	41 (26.5)	38 (33.9)	33 (37.1)	48 (23.9)
Death ¶	104 (67.1)	72 (64.3)	54 (60.7)	127 (63.2)

Drug-related TEAE: A reasonable possibility that the event may have been caused by the study drug as assessed by the investigator. If relationship is missing, then it is considered as drug-related.

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

‡ Includes serious adverse events upgraded by the Sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

§ Adverse events leading to dose interruption includes all AEs with an action taken for the terms of “dose delayed”, “dose held”, “dose skipped” or “dose interruption” in the case report form for each subject.

¶ All reported deaths after the first study drug administration.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.2.1, Table 12.6.1.2.2, Table 12.6.1.2.3

RI コホート追加解析では，有害事象の発現割合は 100%（18/18 例），副作用の発現割合は 94.4%（17/18 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 83.3%（15/18 例），Grade 3 以上の副作用の発現割合は 50.0%（9/18 例）であった。

死亡に至った有害事象は 5.6%（1/18 例）にみられた。死亡を含む重篤な有害事象の発現割合は 50.0%（9/18 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.6%（1/18 例），休薬に至った有害事象の発現割合は 77.8%（14/18 例），減量に至った有害事象の発現割合は 11.1%（2/18 例）であった（表 2.7.6.2- 33）。

表 2.7.6.2- 33　　有害事象の概要（RI コホート追加解析，SAF）

Event Type, n (%)	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
TEAE	3 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
Drug-related TEAE	3 (100.0)	14 (93.3)	17 (94.4)
TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	2 (66.7)	13 (86.7)	15 (83.3)
Drug-related TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	1 (33.3)	8 (53.3)	9 (50.0)
TEAE Leading to Death	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Drug-related TEAE Leading to Death	0	0	0
Serious TEAE †	1 (33.3)	8 (53.3)	9 (50.0)
Drug-related Serious TEAE †	0	3 (20.0)	3 (16.7)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Drug-related TEAE Leading to Discontinuation of Study Drug	0	0	0
TEAE Leading to Dose Interruption ‡	0	14 (93.3)	14 (77.8)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption ‡	0	12 (80.0)	12 (66.7)
TEAE Leading to Dose Reduction	0	2 (13.3)	2 (11.1)
Drug-related TEAE Leading to Dose Reduction	0	1 (6.7)	1 (5.6)
Death §	2 (66.7)	10 (66.7)	12 (66.7)

Drug-related TEAE: A reasonable possibility that the event may 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 adverse events upgraded by the Sponsor based on review of the Sponsor's list of Always Serious terms, if any upgrade was done.

‡ Adverse events leading to dose interruption includes all AEs with an action taken for the terms of “dose delayed”, “dose held”, “dose skipped” or “dose interruption” in the case report form for each subject.

§ All reported deaths after the first study drug administration.

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.2.1

有害事象及び副作用

SAF 全体での有害事象の発現割合は 99.0%（199/201 例）であり，主な有害事象（発現割合 25%以上）は，疲労（56.2%），悪心（45.3%），食欲減退（43.3%），脱毛症（41.3%），下痢（36.8%），味覚異常（35.3%），末梢性感覚ニューロパチー（33.8%），そう痒症（30.8%），嘔吐（29.9%）及び便秘（26.9%）であった（表 2.7.6.2- 34）。

表 2.7.6.2- 34　　有害事象（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	154 (99.4)	112 (100.0)	89 (100.0)	199 (99.0)
血液およびリンパ系障害	**55 (35.5)**	**39 (34.8)**	**30 (33.7)**	**62 (30.8)**
貧血	41 (26.5)	29 (25.9)	22 (24.7)	46 (22.9)
好中球減少症	6 (3.9)	5 (4.5)	2 (2.2)	8 (4.0)
血小板減少症	7 (4.5)	5 (4.5)	5 (5.6)	8 (4.0)
白血球増加症	3 (1.9)	0	0	3 (1.5)
リンパ球減少症	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
好酸球増加症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
溶血	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
リンパ節痛	0	0	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大赤血球症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
心臓障害	**17 (11.0)**	**11 (9.8)**	**9 (10.1)**	**29 (14.4)**
頻脈	6 (3.9)	4 (3.6)	3 (3.4)	9 (4.5)
心房細動	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
動悸	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
心停止	1 (0.6)	0	0	3 (1.5)
洞性徐脈	2 (1.3)	0	0	3 (1.5)
心嚢液貯留	0	0	0	2 (1.0)
洞性頻脈	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
狭心症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
心房粗動	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
第二度房室ブロック	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
期外収縮	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
僧帽弁疾患	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
心膜炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
心室性不整脈	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
耳および迷路障害	**9 (5.8)**	**8 (7.1)**	**8 (9.0)**	**13 (6.5)**
耳鳴	6 (3.9)	5 (4.5)	5 (5.6)	8 (4.0)
回転性めまい	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
耳痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
聴力低下	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
耳不快感	0	0	0	1 (0.5)
内分泌障害	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**1 (1.1)**	**3 (1.5)**
甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
副腎機能不全	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
甲状腺機能亢進症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼障害	**63 (40.6)**	**52 (46.4)**	**44 (49.4)**	**80 (39.8)**
流涙増加	23 (14.8)	20 (17.9)	15 (16.9)	27 (13.4)
霧視	18 (11.6)	13 (11.6)	12 (13.5)	22 (10.9)
眼乾燥	17 (11.0)	17 (15.2)	15 (16.9)	20 (10.0)
眼瞼炎	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	5 (2.5)
眼刺激	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
白内障	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
眼そう痒症	1 (0.6)	1 (0.9)	0	4 (2.0)
羞明	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
点状角膜炎	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
視力障害	4 (2.6)	2 (1.8)	0	4 (2.0)
角膜症	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
角膜沈着物	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
角膜障害	0	0	0	2 (1.0)
複視	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
眼脂	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
眼痛	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
角膜炎	0	0	0	2 (1.0)
眼充血	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
視力低下	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
硝子体浮遊物	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
一過性失明	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
眼の隈	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
眼瞼紅斑	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
眼球浮腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼瞼機能障害	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼瞼下垂	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
緑内障	0	0	0	1 (0.5)
涙液分泌低下	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
黄斑線維症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
光視症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
瞳孔不同	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
網膜ドルーゼン	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
硝子体剥離	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	**129 (83.2)**	**93 (83.0)**	**73 (82.0)**	**166 (82.6)**
悪心	73 (47.1)	48 (42.9)	39 (43.8)	91 (45.3)
下痢	63 (40.6)	50 (44.6)	39 (43.8)	74 (36.8)
嘔吐	45 (29.0)	29 (25.9)	27 (30.3)	60 (29.9)
便秘	46 (29.7)	36 (32.1)	28 (31.5)	54 (26.9)
腹痛	38 (24.5)	30 (26.8)	24 (27.0)	45 (22.4)
口内乾燥	21 (13.5)	16 (14.3)	14 (15.7)	22 (10.9)
嚥下障害	15 (9.7)	13 (11.6)	13 (14.6)	17 (8.5)
消化不良	14 (9.0)	12 (10.7)	10 (11.2)	16 (8.0)
口内炎	13 (8.4)	8 (7.1)	7 (7.9)	16 (8.0)
胃食道逆流性疾患	9 (5.8)	8 (7.1)	6 (6.7)	14 (7.0)
腹部膨満	6 (3.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	9 (4.5)
鼓腸	6 (3.9)	4 (3.6)	4 (4.5)	6 (3.0)
直腸出血	5 (3.2)	4 (3.6)	2 (2.2)	5 (2.5)
痔核	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
口腔内痛	4 (2.6)	4 (3.6)	3 (3.4)	4 (2.0)
小腸閉塞	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	3 (1.5)
血便排泄	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
腹部不快感	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
肛門出血	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
肛門失禁	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
大腸炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
心窩部不快感	1 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
胃炎	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
大腸閉塞	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
下部消化管出血	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
肛門周囲痛	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
レッチング	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
歯痛	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
下腹部痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肛門感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肛門の炎症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.5)
腹水	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
自己免疫性大腸炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
便意切迫	0	0	0	1 (0.5)
排便障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
おくび	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.5)
舌痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
痔出血	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
悪性腸閉塞	0	0	0	1 (0.5)
メレナ	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.5)
口腔障害	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
膵炎	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
口の錯感覚	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
小腸穿孔	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
埋伏歯	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**118 (76.1)**	**84 (75.0)**	**68 (76.4)**	**150 (74.6)**
疲労	88 (56.8)	68 (60.7)	56 (62.9)	113 (56.2)
末梢性浮腫	29 (18.7)	18 (16.1)	16 (18.0)	33 (16.4)
発熱	24 (15.5)	15 (13.4)	11 (12.4)	28 (13.9)
悪寒	18 (11.6)	14 (12.5)	12 (13.5)	21 (10.4)
歩行障害	10 (6.5)	9 (8.0)	8 (9.0)	11 (5.5)
倦怠感	8 (5.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	8 (4.0)
疼痛	7 (4.5)	3 (2.7)	3 (3.4)	8 (4.0)
無力症	6 (3.9)	4 (3.6)	3 (3.4)	7 (3.5)
活動性低下	6 (3.9)	6 (5.4)	5 (5.6)	6 (3.0)
粘膜の炎症	5 (3.2)	4 (3.6)	4 (4.5)	6 (3.0)
非心臓性胸痛	4 (2.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	6 (3.0)
末梢腫脹	6 (3.9)	5 (4.5)	3 (3.4)	6 (3.0)
胸痛	4 (2.6)	0	0	4 (2.0)
浮腫	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
インフルエンザ様疾患	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
注入部位血管外漏出	0	0	0	2 (1.0)
限局性浮腫	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
カテーテル留置部位発疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
泣き	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
早期満腹	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
顔面痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
冷感	0	0	0	1 (0.5)
注入部位反応	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
局所腫脹	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
医療機器使用部位発疹	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
穿孔	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
分泌物分泌	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腫脹	0	0	0	1 (0.5)
口渇	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
季節性アレルギー	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**89 (57.4)**	**64 (57.1)**	**47 (52.8)**	**107 (53.2)**
尿路感染	34 (21.9)	27 (24.1)	21 (23.6)	42 (20.9)
細菌性尿路感染	13 (8.4)	8 (7.1)	6 (6.7)	13 (6.5)
敗血症	9 (5.8)	6 (5.4)	4 (4.5)	10 (5.0)
口腔カンジダ症	9 (5.8)	7 (6.3)	7 (7.9)	9 (4.5)
肺炎	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	8 (4.0)
上気道感染	8 (5.2)	7 (6.3)	6 (6.7)	8 (4.0)
肺感染	7 (4.5)	6 (5.4)	6 (6.7)	7 (3.5)
副鼻腔炎	7 (4.5)	5 (4.5)	3 (3.4)	7 (3.5)
膀胱炎	5 (3.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	6 (3.0)
皮膚感染	5 (3.2)	3 (2.7)	3 (3.4)	6 (3.0)
蜂巣炎	5 (3.2)	5 (4.5)	3 (3.4)	5 (2.5)
結膜炎	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
粘膜感染	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
爪囲炎	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
腸球菌性尿路感染	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
医療機器関連感染	0	0	0	2 (1.0)
大腸菌性尿路感染	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
眼感染	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
腎感染	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
腎盂腎炎	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
膿疱性皮疹	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
鼻炎	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
シュードモナス性尿路感染	1 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
ブドウ球菌性尿路感染	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
尿路性敗血症	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
創傷感染	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
菌血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
体部白癬	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
気管支炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
ウイルス性結膜炎	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
憩室炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
感染性小腸結腸炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
真菌尿	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
感染性皮膚潰瘍	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
爪真菌症	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
陰茎感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
会陰蜂巣炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
急性腎盂腎炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
陰嚢感染	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
レンサ球菌性尿路感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
精巣膿瘍	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
股部白癬	0	0	0	1 (0.5)
泌尿生殖器トリコモナス症	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス性上気道感染	0	0	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**38 (24.5)**	**28 (25.0)**	**22 (24.7)**	**39 (19.4)**
転倒	15 (9.7)	11 (9.8)	10 (11.2)	16 (8.0)
挫傷	7 (4.5)	6 (5.4)	6 (6.7)	7 (3.5)
皮膚擦過傷	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	5 (2.5)
肉離れ	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
足関節部骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
脛骨骨折	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
節足動物咬傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼挫傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
顔面骨骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大腿骨骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
足骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸吻合部漏出	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
手骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
裂傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
処置による高血圧	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
放射線脊髄症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
放射線皮膚損傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
橈骨骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
リコール現象	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脊椎骨折	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ストーマ部刺激感	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
サンバーン	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
歯牙破折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血管確保部位血栓	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
創傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
手首関節骨折	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	**99 (63.9)**	**74 (66.1)**	**60 (67.4)**	**118 (58.7)**
体重減少	38 (24.5)	30 (26.8)	24 (27.0)	45 (22.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (21.9)	28 (25.0)	26 (29.2)	39 (19.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (18.1)	23 (20.5)	22 (24.7)	32 (15.9)
血中クレアチニン増加	29 (18.7)	22 (19.6)	19 (21.3)	31 (15.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	17 (11.0)	13 (11.6)	12 (13.5)	20 (10.0)
リンパ球数減少	14 (9.0)	11 (9.8)	10 (11.2)	15 (7.5)
白血球数減少	11 (7.1)	9 (8.0)	9 (10.1)	12 (6.0)
血小板数減少	11 (7.1)	9 (8.0)	8 (9.0)	11 (5.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (5.8)	6 (5.4)	6 (6.7)	10 (5.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
血中ビリルビン増加	8 (5.2)	7 (6.3)	7 (7.9)	8 (4.0)
国際標準比増加	7 (4.5)	3 (2.7)	3 (3.4)	8 (4.0)
血中尿酸増加	7 (4.5)	4 (3.6)	4 (4.5)	7 (3.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (3.9)	4 (3.6)	4 (4.5)	6 (3.0)
トランスアミナーゼ上昇	5 (3.2)	4 (3.6)	4 (4.5)	5 (2.5)
好中球数減少	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
血中アルブミン減少	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
血中ブドウ糖増加	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
血中マグネシウム減少	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
呼吸音異常	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
尿中亜硝酸塩陽性	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
細菌検査陽性	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中カルシウム減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中カルシウム増加	0	0	0	1 (0.5)
血中コレステロール増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中カリウム減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血圧上昇	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
国際標準比減少	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
リンパ球数増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
トロポニン増加	0	0	0	1 (0.5)
尿量減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
白血球数増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**115 (74.2)**	**86 (76.8)**	**69 (77.5)**	**145 (72.1)**
食欲減退	71 (45.8)	59 (52.7)	46 (51.7)	87 (43.3)
低マグネシウム血症	29 (18.7)	20 (17.9)	17 (19.1)	34 (16.9)
低リン酸血症	29 (18.7)	20 (17.9)	18 (20.2)	32 (15.9)
高血糖	25 (16.1)	19 (17.0)	19 (21.3)	29 (14.4)
低カリウム血症	20 (12.9)	14 (12.5)	11 (12.4)	26 (12.9)
低ナトリウム血症	19 (12.3)	15 (13.4)	13 (14.6)	25 (12.4)
脱水	12 (7.7)	8 (7.1)	6 (6.7)	17 (8.5)
高尿酸血症	14 (9.0)	11 (9.8)	10 (11.2)	14 (7.0)
低カルシウム血症	14 (9.0)	10 (8.9)	10 (11.2)	14 (7.0)
低アルブミン血症	12 (7.7)	8 (7.1)	7 (7.9)	13 (6.5)
高カルシウム血症	8 (5.2)	6 (5.4)	5 (5.6)	10 (5.0)
高カリウム血症	9 (5.8)	3 (2.7)	3 (3.4)	9 (4.5)
低血糖	6 (3.9)	4 (3.6)	4 (4.5)	6 (3.0)
高ナトリウム血症	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
高リン酸塩血症	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
過小食	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
異常体重減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
アシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
成人 FTT	0	0	0	1 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
体液貯留	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
痛風	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
高マグネシウム血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
低尿酸血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
食欲亢進	0	0	0	1 (0.5)
多飲症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**83 (53.5)**	**64 (57.1)**	**52 (58.4)**	**102 (50.7)**
関節痛	28 (18.1)	22 (19.6)	18 (20.2)	30 (14.9)
背部痛	24 (15.5)	19 (17.0)	15 (16.9)	28 (13.9)
四肢痛	21 (13.5)	14 (12.5)	13 (14.6)	23 (11.4)
筋肉痛	15 (9.7)	12 (10.7)	11 (12.4)	17 (8.5)
筋力低下	14 (9.0)	13 (11.6)	11 (12.4)	15 (7.5)
筋骨格痛	12 (7.7)	10 (8.9)	9 (10.1)	12 (6.0)
筋痙縮	8 (5.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	10 (5.0)
側腹部痛	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)
筋骨格系胸痛	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	6 (3.0)
骨痛	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
関節炎	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
単径部痛	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
関節腫脹	3 (1.9)	3 (2.7)	1 (1.1)	4 (2.0)
頚部痛	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
運動性低下	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
変形性関節症	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
滑液包炎	0	0	0	1 (0.5)
尾骨痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
関節滲出液	0	0	0	1 (0.5)
四肢不快感	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
四肢腫瘤	0	0	0	1 (0.5)
筋肉疲労	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
骨粗鬆症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
顎痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
病的骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
脊椎痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
体重支持困難	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
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）	**8 (5.2)**	**7 (6.3)**	**6 (6.7)**	**9 (4.5)**
腫瘍疼痛	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
癌疼痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
異形成母斑	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
悪性腹水	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経系障害	**111 (71.6)**	**81 (72.3)**	**66 (74.2)**	**141 (70.1)**
味覚異常	56 (36.1)	45 (40.2)	34 (38.2)	71 (35.3)
末梢性感覚ニューロパチー	55 (35.5)	47 (42.0)	40 (44.9)	68 (33.8)
浮動性めまい	24 (15.5)	16 (14.3)	16 (18.0)	29 (14.4)
頭痛	21 (13.5)	13 (11.6)	12 (13.5)	26 (12.9)
感覚鈍麻	9 (5.8)	5 (4.5)	4 (4.5)	9 (4.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
錯感覚	8 (5.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	8 (4.0)
末梢性運動ニューロパチー	7 (4.5)	6 (5.4)	6 (6.7)	8 (4.0)
振戦	4 (2.6)	3 (2.7)	1 (1.1)	6 (3.0)
平衡障害	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
灼熱感	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
記憶障害	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
傾眠	2 (1.3)	1 (0.9)	0	3 (1.5)
味覚消失	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
異常感覚	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
知覚過敏	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
嗅覚錯誤	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
腓骨神経麻痺	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
下肢静止不能症候群	0	0	0	2 (1.0)
脊髄圧迫	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
失神	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
声帯麻痺	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
反射消失	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
運動失調	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
脳浮腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
脳虚血	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
意識レベルの低下	0	0	0	1 (0.5)
注意力障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
脳症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
顔面麻痺	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
頭部不快感	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
不全片麻痺	0	0	0	1 (0.5)
嗅覚減退	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
嗜眠	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ミオクローヌス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経圧迫	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
多発ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
失神寸前の状態	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
反射異常	0	0	0	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
痙攣発作	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
感覚障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
精神障害	**42 (27.1)**	**29 (25.9)**	**22 (24.7)**	**49 (24.4)**
不眠症	22 (14.2)	15 (13.4)	11 (12.4)	27 (13.4)
不安	9 (5.8)	6 (5.4)	5 (5.6)	9 (4.5)
錯乱状態	8 (5.2)	5 (4.5)	3 (3.4)	8 (4.0)
睡眠障害	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	4 (2.0)
うつ病	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
譫妄	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
幻覚	1 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
易刺激性	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
情動鈍麻	0	0	0	1 (0.5)
不快気分	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
躁病	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
悪夢	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
ねごと	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**58 (37.4)**	**43 (38.4)**	**33 (37.1)**	**62 (30.8)**
血尿	24 (15.5)	19 (17.0)	17 (19.1)	24 (11.9)
急性腎障害	11 (7.1)	8 (7.1)	7 (7.9)	12 (6.0)
排尿困難	7 (4.5)	7 (6.3)	7 (7.9)	9 (4.5)
蛋白尿	8 (5.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	9 (4.5)
頻尿	6 (3.9)	5 (4.5)	3 (3.4)	6 (3.0)
尿路痛	5 (3.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	5 (2.5)
尿閉	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
夜間頻尿	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
尿失禁	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
膀胱痛	2 (1.3)	2 (1.8)	0	2 (1.0)
膀胱痙縮	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
着色尿	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
水腎症	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
尿路閉塞	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
慢性腎臓病	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
出血性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
尿意切迫	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
乏尿	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
多尿	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腎萎縮	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
腎尿細管性アシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
尿管閉塞	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
排尿躊躇	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
尿路障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
尿臭異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**7 (4.5)**	**4 (3.6)**	**4 (4.5)**	**8 (4.0)**
骨盤痛	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
生殖器痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
性器腫脹	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
陰茎紅斑	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
精巣痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
腟出血	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
外陰嚢胞	0	0	0	1 (0.5)
外陰腟痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**79 (51.0)**	**58 (51.8)**	**49 (55.1)**	**104 (51.7)**
咳嗽	24 (15.5)	17 (15.2)	15 (16.9)	30 (14.9)
呼吸困難	24 (15.5)	19 (17.0)	15 (16.9)	30 (14.9)
鼻漏	18 (11.6)	15 (13.4)	12 (13.5)	20 (10.0)
発声障害	14 (9.0)	13 (11.6)	12 (13.5)	17 (8.5)
鼻閉	8 (5.2)	8 (7.1)	6 (6.7)	10 (5.0)
喘鳴	6 (3.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	9 (4.5)
上気道咳症候群	8 (5.2)	7 (6.3)	5 (5.6)	8 (4.0)
口腔咽頭痛	6 (3.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	7 (3.5)
労作性呼吸困難	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)
低酸素症	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
湿性咳嗽	5 (3.2)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (2.5)
肺塞栓症	2 (1.3)	0	0	5 (2.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
アレルギー性鼻炎	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	5 (2.5)
鼻出血	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
しゃっくり	2 (1.3)	0	0	3 (1.5)
肺臓炎	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
肺出血	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
急性呼吸不全	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
副鼻腔分泌過多	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
胸膜痛	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
副鼻腔うっ血	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
咽喉刺激感	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
誤嚥	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
喘息	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
慢性的咳払い	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
喀血	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
喉頭出血	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胸水	0	0	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
ラ音	0	0	0	1 (0.5)
副鼻腔痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
くしゃみ	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
上気道性喘鳴	0	0	0	1 (0.5)
血管運動性鼻炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**121 (78.1)**	**92 (82.1)**	**73 (82.0)**	**150 (74.6)**
脱毛症	66 (42.6)	54 (48.2)	43 (48.3)	83 (41.3)
そう痒症	55 (35.5)	42 (37.5)	30 (33.7)	62 (30.8)
斑状丘疹状皮疹	39 (25.2)	34 (30.4)	29 (32.6)	49 (24.4)
皮膚乾燥	38 (24.5)	32 (28.6)	26 (29.2)	45 (22.4)
皮膚色素過剰	12 (7.7)	9 (8.0)	6 (6.7)	13 (6.5)
発疹	11 (7.1)	8 (7.1)	5 (5.6)	12 (6.0)
寝汗	10 (6.5)	8 (7.1)	8 (9.0)	11 (5.5)
水疱	7 (4.5)	4 (3.6)	3 (3.4)	10 (5.0)
皮膚剥脱	7 (4.5)	5 (4.5)	3 (3.4)	8 (4.0)
ざ瘡様皮膚炎	7 (4.5)	6 (5.4)	5 (5.6)	7 (3.5)
紅斑	5 (3.2)	3 (2.7)	3 (3.4)	6 (3.0)
色素沈着障害	5 (3.2)	2 (1.8)	2 (2.2)	6 (3.0)
全身性そう痒症	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	6 (3.0)
そう痒性皮疹	4 (2.6)	4 (3.6)	2 (2.2)	6 (3.0)
水疱性皮膚炎	5 (3.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	5 (2.5)
多汗症	5 (3.2)	2 (1.8)	1 (1.1)	5 (2.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (2.6)	4 (3.6)	2 (2.2)	5 (2.5)
紅斑性皮疹	5 (3.2)	4 (3.6)	3 (3.4)	5 (2.5)
皮膚潰瘍	4 (2.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	5 (2.5)
光線過敏性反応	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	4 (2.0)
丘疹性皮疹	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
小水疱性皮疹	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	4 (2.0)
皮膚変色	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	4 (2.0)
湿疹	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	3 (1.5)
爪変色	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
全身性皮疹	2 (1.3)	2 (1.8)	0	3 (1.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
斑状皮疹	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
皮膚灼熱感	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
皮膚障害	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
蕁麻疹	3 (1.9)	3 (2.7)	1 (1.1)	3 (1.5)
皮膚炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
剥脱性皮膚炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
斑	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
爪破損	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
斑水疱性皮疹	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
皮膚刺激	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
皮膚腫瘤	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
褥瘡性潰瘍	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
乾癬様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
多形紅斑	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
毛髪成長速度異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
男性型多毛症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
嵌入爪	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
苔癬様角化症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
爪の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
爪線状隆起	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
類天疱瘡	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
乾癬	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚萎縮	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚不快感	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
皮膚局面	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
顔面腫脹	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
血管障害	**44 (28.4)**	**31 (27.7)**	**24 (27.0)**	**49 (24.4)**
低血圧	16 (10.3)	14 (12.5)	11 (12.4)	17 (8.5)
高血圧	10 (6.5)	7 (6.3)	6 (6.7)	11 (5.5)
ほてり	9 (5.8)	6 (5.4)	4 (4.5)	9 (4.5)
塞栓症	5 (3.2)	3 (2.7)	3 (3.4)	5 (2.5)
潮紅	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
蒼白	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
深部静脈血栓症	2 (1.3)	0	0	3 (1.5)
末梢動脈血栓症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
くも状静脈	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.1.1, Table 12.6.1.3.1.2 and Table 12.6.1.3.1.3

SAF 全体での副作用の発現割合は 92.5%（186/201 例）であり，主な副作用（発現割合 20%以上）は，疲労（45.8%），脱毛症（38.8%），悪心（35.3%），味覚異常（33.3%），食欲減退（31.8%），末

梢性感覚ニューロパチー（29.9%），下痢及びそう痒症（各 28.4%）及び斑状丘疹状皮疹（21.4%）であった（表 2.7.6.2- 35）。

表 2.7.6.2- 35　副作用（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	145 (93.5)	107 (95.5)	87 (97.8)	186 (92.5)
血液およびリンパ系障害	**41 (26.5)**	**30 (26.8)**	**23 (25.8)**	**45 (22.4)**
貧血	29 (18.7)	21 (18.8)	16 (18.0)	32 (15.9)
好中球減少症	6 (3.9)	5 (4.5)	2 (2.2)	8 (4.0)
血小板減少症	6 (3.9)	4 (3.6)	4 (4.5)	7 (3.5)
リンパ球減少症	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
好酸球増加症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
溶血	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
溶血性貧血	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
大赤血球症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
心臓障害	**8 (5.2)**	**6 (5.4)**	**6 (6.7)**	**12 (6.0)**
頻脈	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	6 (3.0)
洞性頻脈	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
心房細動	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
期外収縮	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
僧帽弁疾患	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
動悸	0	0	0	1 (0.5)
心膜炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	**4 (2.6)**	**3 (2.7)**	**3 (3.4)**	**6 (3.0)**
耳鳴	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
聴力低下	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
内分泌障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
副腎機能不全	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	**47 (30.3)**	**39 (34.8)**	**32 (36.0)**	**56 (27.9)**
流涙増加	19 (12.3)	17 (15.2)	14 (15.7)	20 (10.0)
眼乾燥	13 (8.4)	13 (11.6)	11 (12.4)	14 (7.0)
霧視	11 (7.1)	8 (7.1)	8 (9.0)	14 (7.0)
眼刺激	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
羞明	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
点状角膜炎	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
角膜障害	0	0	0	2 (1.0)
眼脂	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
眼痛	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
眼そう痒症	0	0	0	2 (1.0)
角膜炎	0	0	0	2 (1.0)
角膜症	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
眼充血	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
視力障害	2 (1.3)	2 (1.8)	0	2 (1.0)
眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼瞼炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
白内障	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
角膜沈着物	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
眼の隈	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
複視	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
眼瞼紅斑	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
眼球浮腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
光視症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
網膜ドルーゼン	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
視力低下	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
硝子体浮遊物	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	**103 (66.5)**	**73 (65.2)**	**56 (62.9)**	**131 (65.2)**
悪心	58 (37.4)	42 (37.5)	35 (39.3)	71 (35.3)
下痢	48 (31.0)	37 (33.0)	28 (31.5)	57 (28.4)
嘔吐	26 (16.8)	20 (17.9)	18 (20.2)	37 (18.4)
便秘	16 (10.3)	15 (13.4)	12 (13.5)	21 (10.4)
口内乾燥	15 (9.7)	10 (8.9)	8 (9.0)	16 (8.0)
腹痛	13 (8.4)	10 (8.9)	6 (6.7)	14 (7.0)
口内炎	12 (7.7)	7 (6.3)	6 (6.7)	14 (7.0)
消化不良	6 (3.9)	5 (4.5)	4 (4.5)	7 (3.5)
嚥下障害	5 (3.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	5 (2.5)
胃食道逆流性疾患	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
口腔内痛	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
腹部膨満	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
鼓腸	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
レッチング	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
腹部不快感	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肛門失禁	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
肛門の炎症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
自己免疫性大腸炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
大腸炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
おくび	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸音異常	0	0	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.5)
舌痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
痔核	0	0	0	1 (0.5)
口腔内不快感	0	0	0	1 (0.5)
口の錯感覚	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
肛門周囲痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**81 (52.3)**	**64 (57.1)**	**51 (57.3)**	**106 (52.7)**
疲労	71 (45.8)	59 (52.7)	48 (53.9)	92 (45.8)
末梢性浮腫	12 (7.7)	9 (8.0)	7 (7.9)	14 (7.0)
悪寒	6 (3.9)	5 (4.5)	5 (5.6)	8 (4.0)
発熱	6 (3.9)	4 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.0)
粘膜の炎症	4 (2.6)	3 (2.7)	3 (3.4)	5 (2.5)
無力症	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
倦怠感	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
末梢腫脹	4 (2.6)	4 (3.6)	3 (3.4)	4 (2.0)
歩行障害	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
活動性低下	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
注入部位血管外漏出	0	0	0	2 (1.0)
浮腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
疼痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
顔面痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
注入部位反応	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
口渇	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
高ビリルビン血症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**25 (16.1)**	**16 (14.3)**	**14 (15.7)**	**31 (15.4)**
尿路感染	6 (3.9)	4 (3.6)	2 (2.2)	8 (4.0)
口腔カンジダ症	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
肺炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
結膜炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
膿疱性皮疹	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
医療機器関連感染	0	0	0	1 (0.5)
大腸菌性尿路感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
眼感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
インフルエンザ	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
腎感染	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
粘膜感染	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
気道感染	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
細菌性尿路感染	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**9 (5.8)**	**7 (6.3)**	**7 (7.9)**	**9 (4.5)**
転倒	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
挫傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
注入に伴う反応	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
処置による高血圧	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
放射線脊髄症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
放射線皮膚損傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
リコール現象	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
皮膚擦過傷	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
サンバーン	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
臨床検査	**68 (43.9)**	**55 (49.1)**	**43 (48.3)**	**81 (40.3)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (19.4)	25 (22.3)	23 (25.8)	35 (17.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	25 (16.1)	21 (18.8)	20 (22.5)	29 (14.4)
体重減少	21 (13.5)	17 (15.2)	11 (12.4)	24 (11.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (8.4)	9 (8.0)	9 (10.1)	13 (6.5)
リンパ球数減少	12 (7.7)	10 (8.9)	9 (10.1)	13 (6.5)
白血球数減少	11 (7.1)	9 (8.0)	9 (10.1)	12 (6.0)
血小板数減少	9 (5.8)	7 (6.3)	6 (6.7)	9 (4.5)
血中ビリルビン増加	6 (3.9)	5 (4.5)	5 (5.6)	6 (3.0)
血中クレアチニン増加	5 (3.2)	4 (3.6)	2 (2.2)	6 (3.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
トランスアミナーゼ上昇	5 (3.2)	4 (3.6)	4 (4.5)	5 (2.5)
血中尿酸増加	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
好中球数減少	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中アルブミン減少	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
血中マグネシウム減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸音異常	0	0	0	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
国際標準比増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**83 (53.5)**	**66 (58.9)**	**53 (59.6)**	**101 (50.2)**
食欲減退	56 (36.1)	47 (42.0)	37 (41.6)	64 (31.8)
低リン酸血症	16 (10.3)	9 (8.0)	8 (9.0)	18 (9.0)
低マグネシウム血症	14 (9.0)	10 (8.9)	8 (9.0)	16 (8.0)
高血糖	10 (6.5)	7 (6.3)	7 (7.9)	14 (7.0)
低カリウム血症	7 (4.5)	5 (4.5)	4 (4.5)	12 (6.0)
低ナトリウム血症	8 (5.2)	7 (6.3)	6 (6.7)	11 (5.5)
高尿酸血症	8 (5.2)	7 (6.3)	7 (7.9)	8 (4.0)
高カリウム血症	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
低カルシウム血症	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	4 (2.0)
脱水	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
異常体重減少	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
アシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
痛風	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
高カルシウム血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
高リン酸塩血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
低アルブミン血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
低血糖	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
低尿酸血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**28 (18.1)**	**23 (20.5)**	**18 (20.2)**	**36 (17.9)**
筋肉痛	6 (3.9)	5 (4.5)	5 (5.6)	8 (4.0)
四肢痛	7 (4.5)	4 (3.6)	3 (3.4)	8 (4.0)
関節痛	6 (3.9)	6 (5.4)	6 (6.7)	7 (3.5)
筋痙縮	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)
筋力低下	5 (3.2)	5 (4.5)	4 (4.5)	5 (2.5)
骨痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
関節腫脹	2 (1.3)	2 (1.8)	0	2 (1.0)
筋骨格系胸痛	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
滑液包炎	0	0	0	1 (0.5)
運動性低下	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
体重支持困難	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
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）	**2 (1.3)**	**2 (1.8)**	**2 (2.2)**	**2 (1.0)**
メラノサイト性母斑	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
神経系障害	**93 (60.0)**	**71 (63.4)**	**57 (64.0)**	**117 (58.2)**
味覚異常	52 (33.5)	43 (38.4)	33 (37.1)	67 (33.3)
末梢性感覚ニューロパチー	49 (31.6)	42 (37.5)	36 (40.4)	60 (29.9)
頭痛	7 (4.5)	4 (3.6)	4 (4.5)	10 (5.0)
浮動性めまい	7 (4.5)	4 (3.6)	4 (4.5)	8 (4.0)
末梢性運動ニューロパチー	5 (3.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	6 (3.0)
感覚鈍麻	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
錯感覚	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
灼熱感	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
記憶障害	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
味覚消失	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
嗅覚錯誤	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
平衡障害	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
異常感覚	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
顔面麻痺	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
嗅覚減退	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
末梢性ニューロパチー	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
多発ニューロパチー	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
反射異常	0	0	0	1 (0.5)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (0.5)
振戦	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
精神障害	**6 (3.9)**	**6 (5.4)**	**4 (4.5)**	**8 (4.0)**
不眠症	4 (2.6)	4 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.0)
錯乱状態	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
腎および尿路障害	**13 (8.4)**	**10 (8.9)**	**7 (7.9)**	**13 (6.5)**
急性腎障害	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
血尿	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
蛋白尿	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
膀胱痛	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
出血性膀胱炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
排尿困難	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
尿閉	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
尿路閉塞	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**1 (0.6)**	**1 (0.9)**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**
精巣痛	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**33 (21.3)**	**23 (20.5)**	**19 (21.3)**	**38 (18.9)**
呼吸困難	6 (3.9)	5 (4.5)	4 (4.5)	8 (4.0)
鼻漏	8 (5.2)	7 (6.3)	6 (6.7)	8 (4.0)
発声障害	7 (4.5)	7 (6.3)	6 (6.7)	7 (3.5)
肺臓炎	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
低酸素症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
鼻閉	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
肺塞栓症	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
副鼻腔うっ血	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
上気道咳症候群	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
急性呼吸不全	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
労作性呼吸困難	0	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
副鼻腔分泌過多	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
胸水	0	0	0	1 (0.5)
上気道性喘鳴	0	0	0	1 (0.5)
咽喉刺激感	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
血管運動性鼻炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
喘鳴	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**106 (68.4)**	**86 (76.8)**	**69 (77.5)**	**133 (66.2)**
脱毛症	61 (39.4)	52 (46.4)	41 (46.1)	78 (38.8)
そう痒症	51 (32.9)	39 (34.8)	27 (30.3)	57 (28.4)
斑状丘疹状皮疹	33 (21.3)	30 (26.8)	26 (29.2)	43 (21.4)
皮膚乾燥	26 (16.8)	24 (21.4)	20 (22.5)	30 (14.9)
皮膚色素過剰	11 (7.1)	8 (7.1)	6 (6.7)	12 (6.0)
発疹	9 (5.8)	7 (6.3)	4 (4.5)	10 (5.0)
水疱	5 (3.2)	4 (3.6)	3 (3.4)	7 (3.5)
皮膚剥脱	6 (3.9)	4 (3.6)	2 (2.2)	7 (3.5)
ざ瘡様皮膚炎	6 (3.9)	5 (4.5)	4 (4.5)	6 (3.0)
全身性そう痒症	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	6 (3.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (2.6)	4 (3.6)	2 (2.2)	5 (2.5)
色素沈着障害	4 (2.6)	2 (1.8)	2 (2.2)	5 (2.5)
そう痒性皮疹	3 (1.9)	3 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.5)
寝汗	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	4 (2.0)
紅斑性皮疹	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
小水疱性皮疹	4 (2.6)	4 (3.6)	4 (4.5)	4 (2.0)
水疱性皮膚炎	3 (1.9)	3 (2.7)	3 (3.4)	3 (1.5)
湿疹	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	3 (1.5)
紅斑	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)
全身性皮疹	2 (1.3)	2 (1.8)	0	3 (1.5)
斑状皮疹	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
丘疹性皮疹	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
皮膚灼熱感	3 (1.9)	3 (2.7)	2 (2.2)	3 (1.5)
蕁麻疹	3 (1.9)	3 (2.7)	1 (1.1)	3 (1.5)
皮膚炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
剥脱性皮膚炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
多汗症	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
爪変色	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
皮膚疼痛	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
光線過敏性反応	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
アレルギー性そう痒症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
斑水疱性皮疹	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
皮膚変色	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
皮膚障害	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
乾癬様皮膚炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
多形紅斑	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
毛髪成長速度異常	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
苔癬様角化症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
斑	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
睫毛眉毛脱落症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
爪の障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
爪線状隆起	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
爪破損	0	0	0	1 (0.5)
乾癬	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚不快感	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚亀裂	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
皮膚局面	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
血管障害	**20 (12.9)**	**13 (11.6)**	**10 (11.2)**	**20 (10.0)**
ほてり	6 (3.9)	4 (3.6)	3 (3.4)	6 (3.0)
高血圧	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	5 (2.5)
低血圧	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
蒼白	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
潮紅	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
くも状静脈	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.
Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.5.1.1, Table 12.6.1.5.1.2 and Table 12.6.1.5.1.3

SAF 全体での Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 58.7%（118/201 例）であり，主な有害事象（発現割合 5%以上）は，貧血（7.5%），高血糖（7.0%），低ナトリウム血症（6.0%），尿路感染（5.5%）及び敗血症（5.0%）であった（表 2.7.6.2- 36）。

表 2.7.6.2- 36　　2%以上にみられた Grade 3 以上の有害事象（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	93 (60.0)	63 (56.3)	48 (53.9)	118 (58.7)
血液およびリンパ系障害	**22 (14.2)**	**14 (12.5)**	**8 (9.0)**	**26 (12.9)**
貧血	13 (8.4)	9 (8.0)	5 (5.6)	15 (7.5)
好中球減少症	5 (3.2)	4 (3.6)	2 (2.2)	7 (3.5)
胃腸障害	**22 (14.2)**	**19 (17.0)**	**13 (14.6)**	**27 (13.4)**
悪心	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
小腸閉塞	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12 (7.7)**	**9 (8.0)**	**8 (9.0)**	**17 (8.5)**
疲労	6 (3.9)	4 (3.6)	3 (3.4)	9 (4.5)
感染症および寄生虫症	**33 (21.3)**	**21 (18.8)**	**17 (19.1)**	**38 (18.9)**
尿路感染	11 (7.1)	8 (7.1)	6 (6.7)	11 (5.5)
敗血症	9 (5.8)	6 (5.4)	4 (4.5)	10 (5.0)
肺炎	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	7 (3.5)
細菌性尿路感染	6 (3.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	6 (3.0)
臨床検査	**13 (8.4)**	**10 (8.9)**	**9 (10.1)**	**14 (7.0)**
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.2)	4 (3.6)	4 (4.5)	5 (2.5)
代謝および栄養障害	**38 (24.5)**	**22 (19.6)**	**18 (20.2)**	**45 (22.4)**
高血糖	11 (7.1)	7 (6.3)	7 (7.9)	14 (7.0)
低ナトリウム血症	8 (5.2)	7 (6.3)	5 (5.6)	12 (6.0)
低リン酸血症	8 (5.2)	3 (2.7)	3 (3.4)	9 (4.5)
脱水	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
低カリウム血症	4 (2.6)	1 (0.9)	0	5 (2.5)
食欲減退	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
高カルシウム血症	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
高尿酸血症	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
腎および尿路障害	**12 (7.7)**	**6 (5.4)**	**4 (4.5)**	**13 (6.5)**
急性腎障害	5 (3.2)	2 (1.8)	2 (2.2)	6 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11 (7.1)**	**6 (5.4)**	**5 (5.6)**	**17 (8.5)**
肺塞栓症	2 (1.3)	0	0	5 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	**12 (7.7)**	**10 (8.9)**	**8 (9.0)**	**13 (6.5)**
斑状丘疹状皮疹	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)
血管障害	**10 (6.5)**	**6 (5.4)**	**4 (4.5)**	**11 (5.5)**
高血圧	5 (3.2)	3 (2.7)	2 (2.2)	6 (3.0)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.4.1, Table 12.6.1.3.4.2 and Table 12.6.1.3.4.3

RI コホート追加解析 SAF での有害事象の発現割合は 100%（18/18 例）であり，主な有害事象（発現割合 25%以上）は，疲労（77.8%），脱毛症（61.1%），末梢性感覚ニューロパチー（50.0%），貧血，下痢，食欲減退及びそう痒症（各 44.4%），斑状丘疹状皮疹（38.9%），皮膚乾燥（33.3%），悪心，末梢性浮腫，味覚不全，咳嗽及び呼吸困難（各 27.8%）であった（表 2.7.6.2- 37）。

表 2.7.6.2- 37　　有害事象（RI コホート追加解析，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	3 (100.0)	15 (100.0)	18 (100.0)
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**8 (53.3)**	**9 (50.0)**
貧血	1 (33.3)	7 (46.7)	8 (44.4)
血小板減少症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心臓障害	**1 (33.3)**	**3 (20.0)**	**4 (22.2)**
心房細動	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
狭心症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心停止	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心不全	0	1 (6.7)	1 (5.6)
耳および迷路障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
耳痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
聴力低下	0	1 (6.7)	1 (5.6)
耳鳴	0	1 (6.7)	1 (5.6)
眼障害	**0**	**7 (46.7)**	**7 (38.9)**
流涙増加	0	3 (20.0)	3 (16.7)
結膜出血	0	2 (13.3)	2 (11.1)
ドライアイ	0	2 (13.3)	2 (11.1)
霧視	0	2 (13.3)	2 (11.1)
乾性加齢黄斑変性	0	1 (6.7)	1 (5.6)
眼そう痒症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
角膜炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
視力低下	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸障害	**2 (66.7)**	**12 (80.0)**	**14 (77.8)**
下痢	0	8 (53.3)	8 (44.4)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
悪心	0	5 (33.3)	5 (27.8)
消化不良	0	3 (20.0)	3 (16.7)
嘔吐	1 (33.3)	2 (13.3)	3 (16.7)
腹痛	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
便秘	2 (66.7)	0	2 (11.1)
小腸閉塞	0	2 (13.3)	2 (11.1)
腹部膨満	0	1 (6.7)	1 (5.6)
十二指腸潰瘍	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心窩部不快感	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (6.7)	1 (5.6)
痔核	0	1 (6.7)	1 (5.6)
口内炎	1 (33.3)	0	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (33.3)**	**14 (93.3)**	**15 (83.3)**
疲労	0	14 (93.3)	14 (77.8)
末梢性浮腫	0	5 (33.3)	5 (27.8)
悪寒	0	2 (13.3)	2 (11.1)
疼痛	0	2 (13.3)	2 (11.1)
冷感	0	1 (6.7)	1 (5.6)
歩行障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
全身性浮腫	0	1 (6.7)	1 (5.6)
注入部位血管外漏出	1 (33.3)	0	1 (5.6)
発熱	0	1 (6.7)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	**1 (33.3)**	**10 (66.7)**	**11 (61.1)**
肺炎	0	3 (20.0)	3 (16.7)
尿路感染	1 (33.3)	2 (13.3)	3 (16.7)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (6.7)	1 (5.6)
膀胱炎	1 (33.3)	0	1 (5.6)
帯状疱疹	0	1 (6.7)	1 (5.6)
麦粒腫	0	1 (6.7)	1 (5.6)
口腔カンジダ症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
敗血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
副鼻腔炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
皮膚感染	0	1 (6.7)	1 (5.6)
股部白癬	0	1 (6.7)	1 (5.6)
上気道感染	0	1 (6.7)	1 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**5 (33.3)**	**5 (27.8)**
挫傷	0	2 (13.3)	2 (11.1)
転倒	0	2 (13.3)	2 (11.1)
皮膚擦過傷	0	2 (13.3)	2 (11.1)
臨床検査	**0**	**12 (80.0)**	**12 (66.7)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (20.0)	3 (16.7)
血中クレアチニン増加	0	3 (20.0)	3 (16.7)
血小板数減少	0	3 (20.0)	3 (16.7)
体重減少	0	3 (20.0)	3 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13.3)	2 (11.1)
血中重炭酸塩減少	0	2 (13.3)	2 (11.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
駆出率減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心拍数増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
国際標準比増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
リンパ球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
好中球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
体重増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
白血球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	**1 (33.3)**	**12 (80.0)**	**13 (72.2)**
食欲減退	1 (33.3)	7 (46.7)	8 (44.4)
低マグネシウム血症	0	3 (20.0)	3 (16.7)
高血糖	0	2 (13.3)	2 (11.1)
低カルシウム血症	0	2 (13.3)	2 (11.1)
低ナトリウム血症	0	2 (13.3)	2 (11.1)
脱水	0	1 (6.7)	1 (5.6)
高カルシウム血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低アルブミン血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (66.7)**	**8 (53.3)**	**10 (55.6)**
四肢痛	0	3 (20.0)	3 (16.7)
背部痛	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
筋力低下	0	2 (13.3)	2 (11.1)
骨痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
滑液包炎	1 (33.3)	0	1 (5.6)
筋痙縮	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格系胸痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋肉痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
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**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
扁平上皮癌	0	1 (6.7)	1 (5.6)
神経系障害	**2 (66.7)**	**13 (86.7)**	**15 (83.3)**
末梢性感覚ニューロパチー	2 (66.7)	7 (46.7)	9 (50.0)
味覚不全	0	5 (33.3)	5 (27.8)
浮動性めまい	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
認知障害	0	2 (13.3)	2 (11.1)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (13.3)	2 (11.1)
失神	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
脳血管発作	0	1 (6.7)	1 (5.6)
注意力障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
構語障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
顔面麻痺	0	1 (6.7)	1 (5.6)
頭痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
精神障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
うつ病	0	2 (13.3)	2 (11.1)
不眠症	0	2 (13.3)	2 (11.1)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**6 (40.0)**	**7 (38.9)**
急性腎障害	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
血尿	0	2 (13.3)	2 (11.1)
排尿困難	0	1 (6.7)	1 (5.6)
尿路痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
乳房痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**9 (60.0)**	**9 (50.0)**
咳嗽	0	5 (33.3)	5 (27.8)
呼吸困難	0	5 (33.3)	5 (27.8)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
発声障害	0	4 (26.7)	4 (22.2)
鼻閉	0	3 (20.0)	3 (16.7)
鼻出血	0	2 (13.3)	2 (11.1)
低酸素症	0	2 (13.3)	2 (11.1)
口腔咽頭痛	0	2 (13.3)	2 (11.1)
胸水	0	2 (13.3)	2 (11.1)
肺臓炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
呼吸不全	0	1 (6.7)	1 (5.6)
アレルギー性鼻炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
鼻漏	0	1 (6.7)	1 (5.6)
喘鳴	0	1 (6.7)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	**3 (100.0)**	**13 (86.7)**	**16 (88.9)**
脱毛症	2 (66.7)	9 (60.0)	11 (61.1)
そう痒症	1 (33.3)	7 (46.7)	8 (44.4)
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	5 (33.3)	7 (38.9)
皮膚乾燥	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)
皮膚色素過剰	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
水疱	0	1 (6.7)	1 (5.6)
水疱破裂	0	1 (6.7)	1 (5.6)
褥瘡性潰瘍	0	1 (6.7)	1 (5.6)
水疱性皮膚炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
斑状出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
紅斑性皮疹	0	1 (6.7)	1 (5.6)
皮膚病変	0	1 (6.7)	1 (5.6)
血管障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
高血圧	0	3 (20.0)	3 (16.7)
低血圧	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.1.1

RI コホート追加解析 SAF での副作用の発現割合は 94.4%（17/18 例）であり，主な副作用（発現割合 20%以上）は，疲労及び脱毛症（各 61.1%），末梢性感覚ニューロパチー（50.0%），下痢及びそう痒症（各 38.9%），斑状丘疹状皮疹（33.3%），食欲減退及び味覚不全（各 27.8%）及び貧血（22.2%）であった（表 2.7.6.2- 38）。

表 2.7.6.2- 38　　副作用（RI コホート追加解析，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	3 (100.0)	14 (93.3)	17 (94.4)
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**4 (26.7)**	**5 (27.8)**
貧血	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
血小板減少症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
耳および迷路障害	**0**	**2 (13.3)**	**2 (11.1)**
聴力低下	0	1 (6.7)	1 (5.6)
耳鳴	0	1 (6.7)	1 (5.6)
眼障害	**0**	**5 (33.3)**	**5 (27.8)**
流涙増加	0	2 (13.3)	2 (11.1)
霧視	0	2 (13.3)	2 (11.1)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
結膜出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
ドライアイ	0	1 (6.7)	1 (5.6)
眼そう痒症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
角膜炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
視力低下	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸障害	**1 (33.3)**	**8 (53.3)**	**9 (50.0)**
下痢	0	7 (46.7)	7 (38.9)
悪心	0	2 (13.3)	2 (11.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (6.7)	1 (5.6)
口内炎	1 (33.3)	0	1 (5.6)
嘔吐	0	1 (6.7)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (33.3)**	**11 (73.3)**	**12 (66.7)**
疲労	0	11 (73.3)	11 (61.1)
悪寒	0	2 (13.3)	2 (11.1)
冷感	0	1 (6.7)	1 (5.6)
注入部位血管外漏出	1 (33.3)	0	1 (5.6)
末梢性浮腫	0	1 (6.7)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**2 (13.3)**	**2 (11.1)**
口腔カンジダ症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
肺炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
臨床検査	**0**	**6 (40.0)**	**6 (33.3)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (20.0)	3 (16.7)
血小板数減少	0	2 (13.3)	2 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
血中クレアチニン増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
駆出率減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
国際標準比増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
リンパ球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
好中球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
体重減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
白血球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	**0**	**7 (46.7)**	**7 (38.9)**
食欲減退	0	5 (33.3)	5 (27.8)
高血糖	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低カルシウム血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低ナトリウム血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (33.3)**	**3 (20.0)**	**4 (22.2)**
滑液包炎	1 (33.3)	0	1 (5.6)
筋痙縮	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋肉痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
四肢痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
神経系障害	**2 (66.7)**	**11 (73.3)**	**13 (72.2)**
末梢性感覚ニューロパチー	2 (66.7)	7 (46.7)	9 (50.0)
味覚不全	0	5 (33.3)	5 (27.8)
末梢性運動ニューロパチー	0	2 (13.3)	2 (11.1)
浮動性めまい	0	1 (6.7)	1 (5.6)
失神	0	1 (6.7)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
急性腎障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
生殖系および乳房障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
乳房痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
咳嗽	0	1 (6.7)	1 (5.6)
発声障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
呼吸困難	0	1 (6.7)	1 (5.6)
鼻出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
肺臓炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
鼻漏	0	1 (6.7)	1 (5.6)
皮膚および皮下組織障害	**3 (100.0)**	**11 (73.3)**	**14 (77.8)**
脱毛症	2 (66.7)	9 (60.0)	11 (61.1)
そう痒症	1 (33.3)	6 (40.0)	7 (38.9)
斑状丘疹状皮疹	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)
皮膚乾燥	1 (33.3)	2 (13.3)	3 (16.7)
皮膚色素過剰	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
水疱性皮膚炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
紅斑性皮疹	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.5.1.1

RI コホート追加解析 SAF での Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 83.3%（15/18 例）であり，主な有害事象（発現割合 10%以上）は，貧血及び疲労（各 27.8%），急性腎障害（22.2%），小腸閉塞，肺炎，失神，呼吸困難及び低酸素症（各 11.1%）であった（表 2.7.6.2- 39）。

表 2.7.6.2- 39　　グレード 3 以上の有害事象（RI コホート追加解析，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	2 (66.7)	13 (86.7)	15 (83.3)
血液およびリンパ系障害	**1 (33.3)**	**4 (26.7)**	**5 (27.8)**
貧血	1 (33.3)	4 (26.7)	5 (27.8)
心臓障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
心停止	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸障害	**0**	**4 (26.7)**	**4 (22.2)**
小腸閉塞	0	2 (13.3)	2 (11.1)
下痢	0	1 (6.7)	1 (5.6)
十二指腸潰瘍	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**5 (33.3)**	**5 (27.8)**
疲労	0	5 (33.3)	5 (27.8)
全身性浮腫	0	1 (6.7)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**4 (26.7)**	**4 (22.2)**
肺炎	0	2 (13.3)	2 (11.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (6.7)	1 (5.6)
帯状疱疹	0	1 (6.7)	1 (5.6)
敗血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
臨床検査	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
血中クレアチニン増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)
駆出率減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
国際標準比増加	0	1 (6.7)	1 (5.6)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
好中球数減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
代謝および栄養障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
食欲減退	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低アルブミン血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低ナトリウム血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
四肢痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
神経系障害	**1 (33.3)**	**3 (20.0)**	**4 (22.2)**
失神	1 (33.3)	1 (6.7)	2 (11.1)
浮動性めまい	0	1 (6.7)	1 (5.6)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (6.7)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**3 (20.0)**	**4 (22.2)**
急性腎障害	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
呼吸困難	0	2 (13.3)	2 (11.1)
低酸素症	0	2 (13.3)	2 (11.1)
胸水	0	1 (6.7)	1 (5.6)
呼吸不全	0	1 (6.7)	1 (5.6)
血管障害	**0**	**2 (13.3)**	**2 (11.1)**
高血圧	0	1 (6.7)	1 (5.6)
低血圧	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.4.1

死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は 12/201 例（6.0%）に認められた（パート A 5 例，パート B 3 例［NSCLC コホート 1 例，OC コホート 2 例］，パート C 4 例）であった。死亡に至った有害事象の内訳は，心停止 2 例，悪性腸閉塞，多臓器機能不全症候群，肺炎，敗血症，糖尿病性ケトアシドーシス，急性腎障害，尿路閉塞，急性呼吸不全，呼吸困難及び呼吸不全各 1 例であった（表 2.7.6.2- 40）。このうち，多臓器機能不全症候群，糖尿病性ケトアシドーシス，尿路閉塞及び呼吸不全各 1 例は，治験薬との関連性が否定されなかった。

表 2.7.6.2- 40　　死亡に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	8 (5.2)	6 (5.4)	4 (4.5)	12 (6.0)
心臓障害	**1 (0.6)**	**0**	**0**	**2 (1.0)**
心停止	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
胃腸障害	**0**	**0**	**0**	**1 (0.5)**
悪性腸閉塞	0	0	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (0.6)**	**1 (0.9)**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**
多臓器機能不全症候群	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**1 (0.6)**	**1 (0.9)**	**0**	**2 (1.0)**
肺炎	0	0	0	1 (0.5)
敗血症	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
代謝および栄養障害	**1 (0.6)**	**1 (0.9)**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
腎および尿路障害	**2 (1.3)**	**1 (0.9)**	**1 (1.1)**	**2 (1.0)**
急性腎障害	1 (0.6)	0	0	1 (0.5)
尿路閉塞	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2 (1.3)**	**2 (1.8)**	**1 (1.1)**	**3 (1.5)**
急性呼吸不全	0	0	0	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.9)	0	1 (0.5)
呼吸不全	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	1 (0.5)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.9.1, Table 12.6.1.3.9.2, Table 12.6.1.3.9.3

RI コホート追加解析では，死亡に至った有害事象として心停止が 1 例（5.6%）に認められた（表 2.7.6.2- 41）。治験薬との関連性が否定できない死亡に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.2- 41　　死亡に至った有害事象（RI コホート追加解析，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	0	1 (6.7)	1 (5.6)
心臓障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
心停止	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.9.1

重篤な有害事象は 88/201 例（43.8%）にみられた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，急性腎障害（6.0%），敗血症（5.0%），肺炎，尿路感染，脱水及び高血糖（各 3.0%），腹痛（2.5%），心房細動，小腸閉塞，嘔吐，発熱，細菌性尿路感染，高カルシウム血症，血尿及び低酸素症（各 2.0%）であった（表 2.7.6.2- 42）。

表 2.7.6.2- 42　　2 例以上にみられた重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	72 (46.5)	48 (42.9)	36 (40.4)	88 (43.8)
血液およびリンパ系障害	**5 (3.2)**	**2 (1.8)**	**2 (2.2)**	**6 (3.0)**
貧血	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)
心臓障害	**6 (3.9)**	**3 (2.7)**	**3 (3.4)**	**11 (5.5)**
心房細動	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
心停止	1 (0.6)	0	0	3 (1.5)
頻脈	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	3 (1.5)
胃腸障害	**19 (12.3)**	**14 (12.5)**	**8 (9.0)**	**23 (11.4)**
腹痛	4 (2.6)	3 (2.7)	1 (1.1)	5 (2.5)
小腸閉塞	4 (2.6)	3 (2.7)	2 (2.2)	4 (2.0)
嘔吐	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	4 (2.0)
悪心	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	3 (1.5)

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
下痢	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
大腸閉塞	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**9 (5.8)**	**5 (4.5)**	**4 (4.5)**	**11 (5.5)**
発熱	3 (1.9)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
疲労	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	**26 (16.8)**	**16 (14.3)**	**13 (14.6)**	**31 (15.4)**
敗血症	9 (5.8)	6 (5.4)	4 (4.5)	10 (5.0)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	6 (3.0)
尿路感染	6 (3.9)	6 (5.4)	5 (5.6)	6 (3.0)
細菌性尿路感染	4 (2.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
腎盂腎炎	2 (1.3)	0	0	2 (1.0)
尿路性敗血症	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**6 (3.9)**	**3 (2.7)**	**2 (2.2)**	**7 (3.5)**
足関節部骨折	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
転倒	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
代謝および栄養障害	**15 (9.7)**	**12 (10.7)**	**11 (12.4)**	**18 (9.0)**
脱水	4 (2.6)	2 (1.8)	1 (1.1)	6 (3.0)
高血糖	5 (3.2)	5 (4.5)	5 (5.6)	6 (3.0)
高カルシウム血症	3 (1.9)	2 (1.8)	2 (2.2)	4 (2.0)
食欲減退	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (1.3)**	**2 (1.8)**	**2 (2.2)**	**4 (2.0)**
背部痛	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
腎および尿路障害	**16 (10.3)**	**12 (10.7)**	**9 (10.1)**	**17 (8.5)**
急性腎障害	11 (7.1)	8 (7.1)	7 (7.9)	12 (6.0)
血尿	4 (2.6)	4 (3.6)	3 (3.4)	4 (2.0)
生殖系および乳房障害	**3 (1.9)**	**2 (1.8)**	**2 (2.2)**	**3 (1.5)**
骨盤痛	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (6.5)**	**5 (4.5)**	**4 (4.5)**	**15 (7.5)**
低酸素症	2 (1.3)	1 (0.9)	1 (1.1)	4 (2.0)
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.9)	0	3 (1.5)
肺塞栓症	2 (1.3)	0	0	3 (1.5)
急性呼吸不全	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
呼吸不全	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
血管障害	**6 (3.9)**	**4 (3.6)**	**3 (3.4)**	**6 (3.0)**
低血圧	3 (1.9)	2 (1.8)	1 (1.1)	3 (1.5)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.4.1.1, Table 12.6.1.4.1.2 and Table 12.6.1.4.1.3

RI コホート追加解析では，重篤な有害事象は 9/18 例（50.0%）にみられた。2 例以上にみられた重篤な有害事象は，急性腎障害（4 例），小腸閉塞及び呼吸困難（各 2 例）であった（表 2.7.6.2-43）。

表 2.7.6.2- 43　　重篤な有害事象（RI コホート追加解析，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	1 (33.3)	8 (53.3)	9 (50.0)
心臓障害	**1 (33.3)**	**1 (6.7)**	**2 (11.1)**
心房細動	1 (33.3)	0	1 (5.6)
心停止	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸障害	**0**	**4 (26.7)**	**4 (22.2)**
小腸閉塞	0	2 (13.3)	2 (11.1)
十二指腸潰瘍	0	1 (6.7)	1 (5.6)
胃腸出血	0	1 (6.7)	1 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
歩行障害	0	1 (6.7)	1 (5.6)
感染症および寄生虫症	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (6.7)	1 (5.6)
帯状疱疹	0	1 (6.7)	1 (5.6)
肺炎	0	1 (6.7)	1 (5.6)
敗血症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
臨床検査	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
駆出率減少	0	1 (6.7)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
背部痛	0	1 (6.7)	1 (5.6)
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**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
扁平上皮癌	0	1 (6.7)	1 (5.6)
神経系障害	**0**	**2 (13.3)**	**2 (11.1)**
脳血管発作	0	1 (6.7)	1 (5.6)
失神	0	1 (6.7)	1 (5.6)
腎および尿路障害	**1 (33.3)**	**3 (20.0)**	**4 (22.2)**
急性腎障害	1 (33.3)	3 (20.0)	4 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**3 (20.0)**	**3 (16.7)**
呼吸困難	0	2 (13.3)	2 (11.1)
低酸素症	0	1 (6.7)	1 (5.6)
呼吸不全	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.4.1.1

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は 49/201 例（24.4%）にみられた。2 例以上にみられ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（6 例），疲労，敗血症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高カルシウム血症，呼吸困難及び低酸素症（各 2 例）であった（表 2.7.6.2- 44）。

表 2.7.6.2- 44　　2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 20.0 **System Organ Class** Preferred Term	mUC † Total (n = 155)	mUC † 1.25 mg/kg (n = 112)	mUC-CPI 1.25 mg/kg (n = 89)	SAF (n = 201)
Overall	38 (24.5)	24 (21.4)	16 (18.0)	49 (24.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.9)**	**3 (2.7)**	**3 (3.4)**	**5 (2.5)**
疲労	1 (0.6)	1 (0.9)	1 (1.1)	2 (1.0)
感染症および寄生虫症	**3 (1.9)**	**1 (0.9)**	**0**	**4 (2.0)**
敗血症	2 (1.3)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
臨床検査	**7 (4.5)**	**4 (3.6)**	**2 (2.2)**	**7 (3.5)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	2 (1.8)	1 (1.1)	2 (1.0)
代謝および栄養障害	**3 (1.9)**	**3 (2.7)**	**3 (3.4)**	**3 (1.5)**
高カルシウム血症	2 (1.3)	2 (1.8)	2 (2.2)	2 (1.0)
神経系障害	**7 (4.5)**	**5 (4.5)**	**3 (3.4)**	**7 (3.5)**
末梢性感覚ニューロパチー	6 (3.9)	5 (4.5)	3 (3.4)	6 (3.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3 (1.9)**	**2 (1.8)**	**1 (1.1)**	**8 (4.0)**
呼吸困難	1 (0.6)	1 (0.9)	0	2 (1.0)
低酸素症	1 (0.6)	0	0	2 (1.0)

† mUC subjects, excluding those from Part B Renal Insufficiency Cohort.

Source：EV-101 総括報告書（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.6.1, Table 12.6.1.3.6.2 and Table 12.6.1.3.6.3

RI コホート追加解析では，投与中止に至った有害事象として脳血管発作が 1 例（5.6%）にみられた（表 2.7.6.2- 45）。

表 2.7.6.2- 45　　投与中止に至った有害事象（パート B RI コホート，SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	0.75 mg/kg (n = 3)	1.25 mg/kg (n = 15)	Total (n = 18)
Overall	0	1 (6.7)	1 (5.6)
神経系障害	**0**	**1 (6.7)**	**1 (5.6)**
脳血管発作	0	1 (6.7)	1 (5.6)

Source：EV-101 総括報告書補遺（5.3.3.2-1）Table 12.6.1.3.6.1

臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの推移に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，Hy’s law に該当する患者はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン，体重及び心電図の推移に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

臨床的に重要な心電図異常がみられた患者は，ベースライン時に 2/201 例（1.0%），cycle 1 day 1 投与後 2 時間に 2/200 例（1.0%）であり，その他の評価時点では臨床的に重要な心電図異常がみられた患者はいなかった。また，RI コホート追加解析でも，臨床的に重要な心電図異常がみられた患者はいなかった。

2.7.6.2.7　結論

本試験で検討した用量範囲では，エンホルツマブ　ベドチンの忍容性に問題はみられなかった。エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態は，28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を点滴静注する投与方法を支持した。また，エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 投与は，mUC 患者に対して抗腫瘍効果が認められた。

エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態は，腎機能障害患者と腎機能正常患者でほぼ同様であり，腎機能の影響を受けなかった。腎機能障害患者での安全性及び忍容性も腎機能正常患者と類似しており，腎機能に応じた投与量調節の必要性は認められなかった。

2.7.6.3　国内第 1 相試験［EV-102］：添付資料番号 5.3.3.2-2

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：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

治験実施施設：国内 8 施設

公表文献：Takahashi S, Uemura M, Kimura T, Kawasaki Y, Takamoto A, Yamaguchi A, et al. A phase I study of enfortumab vedotin in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Investigational New Drugs. 2020;38:1056-66.

試験期間：

試験開始日（最初の同意日）：2017 年 4 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2019 年 2 月 25 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主要目的：局所進行性又は転移性尿路上皮癌の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。

副次目的：局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者に静脈内投与したときのエンホルツマブ　ベドチンの抗薬物抗体（ATA）発現割合及び抗腫瘍効果を評価する。

探索的目的：腫瘍組織及び血清中の Nectin-4 の発現を評価する。

試験方法

本試験は，局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者を対象とした 2 用量，ランダム化，非盲検試験である。12～16 例の患者を 1:1 の割合で 2 群（A 群又は B 群）のいずれかにランダムに割り付け，28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目に，A 群にはエンホルツマブ　ベドチン 1 回 1.0 mg/kg，B 群には 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。

本試験では cycle 1 でエンホルツマブ　ベドチンの忍容性を評価した。エンホルツマブ　ベドチンの投与は，cycle 1 での忍容性の評価後，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで投与を継続した。A 群の患者では, cycle 1 で予定された投与を完了し, Grade 2 以上の治験薬と関連がある有害事象が発現していないことを条件として 1.25 mg/kg に増量することが可能であった。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

目標被験者数：12～16 例

ランダム化された患者数：19 例

治験薬を投与された患者数：17 例

被験者数設定の根拠

本試験の目標被験者数は合計 12～16 例とした。目標被験者数は，実施可能性を考慮して設定しており，日本人患者におけるエンホルツマブ　ベドチンの薬物動態を検討するのに十分であると判断した。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

局所進行性又は転移性尿路上皮癌の患者

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を，本試験の対象とした。

1. 各施設の治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書により治験に関連する手順を開始する前に文書同意が得られている患者
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
3. 局所進行性（TNM 分類：T3b 以上又は N2～3）又は転移性尿路移行上皮癌（膀胱，腎盂，尿管又は尿道の癌）であることが組織学的に確認されている患者（扁平分化又は混合細胞型を伴う尿路上皮癌の患者は適格とした）
4. Nectin-4 発現解析用として中央検査施設に腫瘍組織検体を提出できる患者
5. 進行癌に対する前治療で 1 種類以上の化学療法が無効となった患者（尿路上皮癌及び膀胱癌の患者でシスプラチンベースの化学療法が適していないと判断された場合を除く）
6. RECIST version 1.1 による測定可能病変を有する患者
7. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）が 0 又は 1 の患者
8. 治験担当医師により 3 カ月以上の生存が可能と判断された患者
9. 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（治験薬初回投与前 14 日以内の赤血球又は血小板輸血は認めない）
    - 好中球絶対数（ANC）：1.0×10^9/L 以上
    - 血小板数：100×10^9/L 以上
    - ヘモグロビン：9.0 g/dL 以上
    - 血清クレアチニン：2.0 mg/dL 以下又はクレアチニン・クリアランス：45 mL/min 以上（Cockcroft-Gault 式により算出）
    - 総ビリルビン（TBL）：基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下
    - 血清アルブミン：2.5 g/dL 以上
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：ULN の 1.5 倍以下
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：ULN の 1.5 倍以下
    - INR：1.3 未満又は施設 ULN 以下（抗凝固療法施行中の場合は 3.0 以下）

10. 女性患者の場合，以下のいずれかに該当する患者
    - 妊娠する可能性のない患者：スクリーニング時に閉経している患者又は外科的避妊手術を受けた患者
    - 妊娠する可能性のある患者：治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間は妊娠しようとしないことに同意し，day 1 前 7 日以内の妊娠検査で陰性であり，異性間性交渉の際は，スクリーニングから試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は確立された避妊法のうち 2 種類の避妊法を行うことに合意した患者
11. 女性患者の場合，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は授乳を行わないことに同意した患者
12. 女性患者の場合，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は卵子提供を行わないことに同意した患者
13. 男性患者でその配偶者／パートナーが妊娠の可能性がある場合，以下のいずれかに該当する患者
    - スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，男性用コンドームを使用することに同意した患者
    - 男性患者が精管結紮等の不妊処置をしていない場合は，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，その配偶者／パートナーが確立された避妊法を行うことに同意した患者
14. 男性患者の場合，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，精子提供をしないことに同意した患者
15. 妊娠中又は授乳中のパートナーがいる男性患者の場合，試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，パートナーの妊娠期間又は授乳期間中禁欲を維持するか，コンドームを使用することに同意した患者
16. 治験期間中に他の介入試験に参加しないことに同意した患者

除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は，対象から除外した。

1. Grade 2 以上の感覚性ニューロパチーを合併している患者
2. Grade 2 以上の運動性ニューロパチーを合併している患者
3. 積極的治療を必要とするコントロール不良の中枢神経系転移を有する患者
4. 治験薬の初回投与前 28 日以内又は 5 半減期以内（いずれか長いほうの期間）に，他の治験薬の投与を受けた患者（当該治験薬がモノクローナル抗体の場合は，治験薬の初回投与前 14 日以内とした）
5. 治験薬の初回投与前 14 日以内に他の抗癌治療（低分子薬，免疫療法，化学療法，モノクローナル抗体療法，放射線療法及び他のあらゆる癌治療薬）を受けた患者（エストロゲン受容体

［ER］陽性の早期乳癌に対する補助療法としての抗ホルモン療法は抗癌治療とみなさなかった）

6. 高用量の全身性ステロイド薬（prednisone 換算で 20 mg/day 以上）を必要とする免疫療法に関連する有害事象が認められている患者
7. 治験薬の初回投与前 14 日以内に P-糖蛋白誘導剤／阻害剤又は強力な CYP3A 阻害剤を投与された患者
8. 治験薬の初回投与前 14 日以内に血栓塞栓症又は出血性障害（脳卒中，深部静脈血栓症，肺塞栓症等）の既往を有する患者
9. 治験薬の初回投与前 12 カ月以内に活動性の狭心症，III 度～IV 度のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会心機能分類）又は臨床的に重大な心疾患の既往を有する患者（臨床的に重大な心疾患には，心筋梗塞，不安定狭心症，Grade 2 以上の末梢血管疾患，うっ血性心不全，コントロール不良の高血圧，通院による薬物療法でコントロールできない不整脈，先天性 QT 延長症候群又は予期しない心臓死の家族歴又はスクリーニング時の心電図で Fridericia 補正式を用いて補正した QTc［QTcF］が男性で 450 ms 超，女性で 470 ms 超の状態を含む）
10. スクリーニング時に B 型肝炎表面抗原（HBsAg）又は C 型肝炎抗体（抗 HCV）が陽性と判定された患者
11. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染陽性の既往を有する患者
12. 利尿療法が無効の著明な腹水を伴う非代償性肝疾患，肝性脳症又は凝固障害を有する患者
13. 治験薬の成分（エンホルツマブ　ベドチン，ヒスチジン，トレハロース二水和物及びポリソルベート 20）に対する過敏症の既往を有する患者
14. 治験薬の初回投与前 28 日以内に重大な手術を受けた患者
15. 本試験の対象外の原発性浸潤性悪性腫瘍の既往を有し，治験薬の初回投与の 3 年以上前に寛解に達していない患者（ただし，以下の悪性腫瘍には 3 年間の制限を適用しない）
    - 黒色腫以外の皮膚癌
    - 外科的に治療され，治療後に前立腺特異抗原が検出されていない前立腺癌
    - 生検で認められた子宮頸部上皮内癌又はパパニコロースメアで認められた扁平上皮内病変
    - 根治治療を施行された I/II 期 ER 陽性乳癌
    - 低悪性度上皮性卵巣腫瘍
16. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内にコントロール不良の糖尿病又は糖尿病性神経障害の既往を有する患者
17. 活動性の感染症を有し治験薬投与開始 48 時間前に全身療法を完了していない患者
18. 治験担当医師によって，重大なリスクが生じる可能性，試験結果に交絡を起こす可能性又は治験への参加に重大な支障を来す可能性があると判断された状態又は状況の患者
19. 文書同意又は試験手順を順守することに支障のある医学的障害，精神医学的障害，嗜癖障害等を有する患者

20. 以下に示す眼の状態を有する患者
- 活動性の感染症又は角膜潰瘍（角膜炎等）
- 単眼
- 角膜移植の既往
- コンタクトレンズ依存（コンタクトレンズを使用している場合は，治験期間を通して眼鏡を使用することができない患者）
- コントロール不良の緑内障（点眼薬使用は可とする）
- コントロール不良又は進展性の網膜症，滲出性黄斑変性，ブドウ膜炎，乳頭水腫又は視神経乳頭疾患

治験薬，ロット番号

治験薬は，ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末剤であり，1 バイアル当たりのエンホルツマブ　ベドチン含有量は 30 mg であった。本試験で使用した治験薬のロット番号は，16107，18002 及び 18025 であった。

治験薬の用法・用量

患者を 1:1 の割合で 2 群（A 群又は B 群）のいずれかにランダムに割り付け，28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目に，A 群にはエンホルツマブ　ベドチン 1 回 1.0 mg/kg，B 群には 1.25 mg/kg を 30 分かけて点滴静注した。治験薬の投与量は，ベースライン時の体重に基づいて算出し，ベースライン時の体重から 10%以上の変化がみられるか，用量調節基準に該当するまで変更を必要としなかった。なお，患者の体重が 100 kg を超えた場合は，体重を 100 kg として用量を算出した。

Cycle 1 期間中は治験薬の投与量を変更しなかった。cycle 2 以降は，0.5 mg/kg を最低用量として，必要に応じて 1.0 mg/kg，0.75 mg/kg 又は 0.5 mg/kg に減量することが可能であった。また，A 群の患者では，cycle 1 で予定された投与を完了し，Grade 2 以上の副作用が発現していないことを条件として 1.25 mg/kg に増量することが可能であった。治験薬投与日に毒性が認められた場合や，投与に必要な臨床検査値の基準を満たさなかった場合は，当日の投与を延期ではなく休止した。

試験期間

治験薬は，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで投与を継続した。

評価項目

1. 有効性

画像診断：スクリーニング時及び治験薬投与開始日より 56 日ごとに画像検査を用い標的病変，非標的病変及び新病変の腫瘍測定を行った。画像検査には造影 CT スキャン検査を使用

したが，理由がある場合はMRIを使用することを許容した。ベースライン時に脳転移又は骨転移を有する患者では，試験期間中を通じて同じ診断方法で病変を追跡した。

総合効果判定：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1の基準に従って評価時期ごとの総合効果を完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），進行（PD）又は評価不能（NE）で判定した。

最良総合効果（BOR）：総合効果判定に基づき患者ごとのBORをCR，PR，SD，PD又はNEで判定した。なお，CR又はPRの判定は，4週以上の間隔で実施された2回以上連続する画像診断の結果に基づいて確定した。

腫瘍の大きさ：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，腫瘍の大きさ（全ての標的病変の径和）を測定した。

2. 薬物動態

抗体薬物複合体（ADC），総抗体（TAb）及びモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血清中又は血漿中濃度

3. 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，心電図，ECOG PS，眼科検査，ADA

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，米国立癌研究所の有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）version 4.03のグレードを用いて判定した。NCI-CTCAEに規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

グレード	評価基準
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない，治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に基づき判定した。「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」に該当したものを副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・ 要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・ 投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・ 再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・ 合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）：ランダム化され，1 回以上の治験薬投与を受けた患者のうち，ベースラインでの画像評価が行われた患者を対象とした。

安全性解析対象集団（SAF）：1 回以上の治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。

薬物動態解析対象集団（PKAS）：ランダム化され，1 回以上の治験薬投与を受けた患者のうち，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取され，採取日の治験薬投与時間が記録されている患者を対象とした。

2. 有効性

客観的奏効率（ORR）：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1 の基準に従って患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定し，BOR が CR 又は PR と判定された患者の割合を ORR として評価した。

病勢コントロール率（DCR）：BOR が CR，PR 又は SD と判定された患者の割合を DCR として評価した。

腫瘍縮小効果：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，腫瘍の大きさ（全ての標的病変の径和）のベースラインからの変化量を算出し，投与開始後の標的病変の径和が最も小さいときの変化量を最良変化量として評価した。

奏効期間（DOR）：CR 又は PR が得られた患者を対象に，最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を DOR として評価した。また，DOR の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，3，6，9 カ月目の奏効が持続している患者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

無増悪生存期間（PFS）：治験薬投与開始から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を PFS として評価した。また，PFS の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，3，6，9 カ月目の無増悪生存割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

奏効までの期間（TTR）：CR 又は PR が得られた患者（奏効が得られた患者）を対象に，治験薬投与開始から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間を TTR として評価した。ま

た，TTR の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，3，6，9 カ月目の奏効が得られた患者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

3. 薬物動態

Cycle 1 での ADC，TAb，MMAE の血清中又は血漿中薬物動態パラメータを WinNonlin ソフトウェア Phoenix WinNonlin®（Certara 社）version 8.0 を用いて算出した。

4. 安全性

安全性の解析は SAF を対象とし, 投与群別に要約した。有害事象は, 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いて器官別大分類及び基本語に分類し集計した。

忍容性評価

Cycle 1（cycle 1 day 1 から cycle 2 day 1 投与前まで）の期間に用量ごとのエンホルツマブ　ベドチンの忍容性を評価した。下記の安全性評価基準に示す副作用の発現が各コホート最大 8 例中 3 例以上を基準として, 本基準に該当しない場合, 当該用量は耐用量であると判断することとした。

表 2.7.6.3- 1　　安全性評価基準

血液学的事象：
• 7 日間以上持続する Grade 4 の好中球減少症 • 発熱性好中球減少症 • Grade 4 の血小板減少症又は出血を伴い血小板輸血を要する Grade 3 の血小板減少症 • Grade 4 の貧血又は赤血球輸血を要する Grade 3 の貧血
非血液学的事象：
• 7 日以内に回復が認められない Grade 3 以上の血液学以外の臨床検査値異常 • 臨床検査値異常以外の Grade 3 以上の副作用（非重篤で治験薬投与中止に至らなかった Grade 3 の発疹及び 24 時間以内に回復した Grade 3 のインフュージョンリアクションを除く）
その他：
• 上記基準に該当しない副作用によって，cycle 1 で予定された 3 回の治験薬投与を完了できなかった場合

2.7.6.3.2　試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験では 24 例の患者が試験参加に同意し，選択基準を満たした 19 例がランダム化された。2 例の患者が治験薬投与開始前に試験を中止したため，治験薬を投与された患者は 1.0 mg/kg 群（A 群）9 例，1.25 mg/kg 群（B 群）8 例の合計 17 例であった。治験薬を投与された 17 例の患者が，SAF，FAS 及び PKAS の対象とされた（表 2.7.6.3- 2）。主な治験薬投与中止の理由は，病勢進行 11 例，有害事象 4 例であった（表 2.7.6.3- 3）。

表 2.7.6.3- 2　　患者の内訳と解析対象集団（ランダム化された全ての患者）

Category	1.0 mg/kg (N=10)	1.25 mg/kg (N=9)	Total (N=19)
Randomized	10 (100.0%)	9 (100.0%)	19 (100.0%)
Patients Who Did Not Take Study Drug	1 (10.0%)	1 (11.1%)	2 (10.5%)
Patients Who Took Study Drug	9 (90.0%)	8 (88.9%)	17 (89.5%)
Analysis Set			
Safety Analysis Set	9 (90.0%)	8 (88.9%)	17 (89.5%)
Full Analysis Set	9 (90.0%)	8 (88.9%)	17 (89.5%)
Pharmacokinetic Analysis Set	9 (90.0%)	8 (88.9%)	17 (89.5%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1.1.4

表 2.7.6.3- 3　　中止理由（ランダム化された全ての患者）

Category	1.0 mg/kg (N=10)	1.25 mg/kg (N=9)	Total (N=19)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse Event	3 (30.0%)	1 (11.1%)	4 (21.1%)
Death	0	0	0
Lost to Follow-up	0	0	0
Progressive Disease	4 (40.0%)	7 (77.8%)	11 (57.9%)
Protocol Deviation	0	0	0
Withdrawal by Patient	1 (10.0%)	0	1 (5.3%)
Pregnancy	0	0	0
Other	2 (20.0%)	1 (11.1%)	3 (15.8%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び他の基準値

治験薬を投与された患者のうち 15 例（88.2%）が男性，2 例（11.8%）が女性であった。年齢の中央値（範囲）は 67.0 歳（57，82 歳），体重の中央値（範囲）は 64.20 kg（50.3，77.6 kg），BMI の中央値（範囲）は 23.11 kg/m^2（19.5，27.4 kg/m^2）であった。組織の Nectin-4 H-スコアの中央値（範囲）は 290.0（6，300），血清 Nectin-4 の中央値（範囲）は 781.10 pg/mL（149.4，6339.1 pg/mL）であった。投与群間の人口統計学的特性に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.6.3- 4）。

悪性固形腫瘍の原発巣は，膀胱 12 例，腎盂 3 例，尿管 2 例，ベースラインの状態は転移性尿路上皮癌 15 例，局所進行性尿路上皮癌 2 例であり，全例がステージ 4 であった（表 2.7.6.3- 5）。

表 2.7.6.3- 4　　人口統計学的特性（SAF）

Parameter	Category/ Statistic	1.0 mg/kg (N=9)	1.25 mg/kg (N=8)	Total (N=17)
Sex	Male	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)
	Female	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
Race	Asian	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
Country of the Investigational Site	Japan	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
Age (Years)	n	9	8	17
	Mean	68.4	67.8	68.1
	Standard Deviation	7.2	7.3	7.0
	Min	61	57	57
	Median	67.0	67.5	67.0
	Max	82	78	82
Age Group (Years)	< 65	3 (33.3%)	3 (37.5%)	6 (35.3%)
	≥ 65 to < 75	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
	≥ 75	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
Weight (kg) at Baseline	n	9	8	17
	Mean	65.06	62.40	63.81
	Standard Deviation	6.98	10.74	8.75
	Min	54.4	50.3	50.3
	Median	67.40	61.25	64.20
	Max	77.1	77.6	77.6
Height (cm)	n	9	8	17
	Mean	167.56	164.80	166.26
	Standard Deviation	5.57	4.30	5.06
	Min	159.9	159.3	159.3
	Median	168.00	164.00	165.50
	Max	176.1	171.3	176.1
BMI (kg/m^2)	n	9	8	17
	Mean	23.11	22.85	22.99
	Standard Deviation	1.24	2.91	2.12
	Min	21.3	19.5	19.5
	Median	23.11	22.84	23.11
	Max	24.9	27.4	27.4
Tissue Nectin-4 Expression, IHC H-Score	n	9	8	17
	Mean	283.3	230.1	258.3
	Standard Deviation	35.3	96.4	73.7
	Min	190	6	6
	Median	295.0	262.5	290.0
	Max	300	300	300
Serum Nectin-4 (pg/mL)	n	9	8	17
	Mean	1465.91	1981.29	1708.44
	Standard Deviation	1379.92	2484.06	1929.25
	Min	149.4	170.4	149.4
	Median	1399.30	557.85	781.10
	Max	4610.8	6339.1	6339.1

BMI: body mass index; H-score: histoscore; IHC: immunohistochemistry.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1.2.1.1

表 2.7.6.3- 5　　対象疾患のベースラインの状態（SAF）

Parameter	Category/ Statistic	1.0 mg/kg (N=9)	1.25 mg/kg (N=8)	Total (N=17)
Primary Cancer Type	Metastatic Urothelial Carcinoma	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)
	Locally Advanced Urothelial Carcinoma	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
Pathologic Diagnosis of Primary Cancer	Urothelial Carcinoma	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
	Other	0	0	0
Diagnosis Method	Histological Diagnosis	7 (77.8%)	7 (87.5%)	14 (82.4%)
	Cytological Diagnosis	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
	Other	0	0	0
Site of Primary Tumor	Bladder	6 (66.7%)	6 (75.0%)	12 (70.6%)
	Renal Pelvis	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)
	Ureter	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	Urethra	0	0	0
	Other	0	0	0
TNM Clinical Classification T- Primary Tumor	TX	7 (77.8%)	7 (87.5%)	14 (82.4%)
	T0	0	0	0
	T1	0	0	0
	T2	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	T2a	0	0	0
	T2b	0	0	0
	T3	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	T3a	0	0	0
	T3b	0	0	0
	T4	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
	T4a	0	0	0
	T4b	0	0	0
	TA	0	0	0
	TIS	0	0	0
TNM Clinical Classification N- Regional Lymph Nodes	NX	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	N0	1 (11.1%)	4 (50.0%)	5 (29.4%)
	N1	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	N2	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)
	N3	4 (44.4%)	2 (25.0%)	6 (35.3%)
TNM Clinical Classification M- Distant Metastasis	MX	0	0	0
	M0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
	M1	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)
Clinical Stages	Stage III	0	0	0
	Stage IV	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
	Other	0	0	0
Is Any Primary Lesion Present at Screening Visit?	No	7 (77.8%)	6 (75.0%)	13 (76.5%)
	Yes	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
Is Any Metastatic Lesion Present at Screening Visit?	No	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
	Yes	9 (100.0%)	7 (87.5%)	16 (94.1%)
Site of Metastases at Baseline	Visceral †	4 (44.4%)	4 (50.0%)	8 (47.1%)
	Lung	2 (22.2%)	4 (50.0%)	6 (35.3%)
	Liver	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	Adrenal Gland	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
	Brain	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
	Bone	3 (33.3%)	3 (37.5%)	6 (35.3%)
	Other	8 (88.9%)	5 (62.5%)	13 (76.5%)

TNM: tumor-node-metastasis.

† Visceral metastasis includes liver, lung and adrenal gland metastasis.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.1.2.3.1

2.7.6.3.3　治験薬の曝露

治験薬投与期間の中央値（範囲）は 1.0 mg/kg 群 211.0 日（73，519 日），1.25 mg/kg 群 99.5 日（1，379 日）であり，相対用量強度（RDI）の中央値（範囲）は 1.0 mg/kg 群 63.16%（53.5%，91.9%），1.25 mg/kg 群 67.18%（42.4%，100.0%）であった（表 2.7.6.3- 6）。

表 2.7.6.3- 6　　治験薬の曝露（SAF）

Characteristic		1.0 mg/kg (N=9)	1.25 mg/kg (N=8)	Total (N=17)
All Doses Administered	No	9 (100.0%)	6 (75.0%)	15 (88.2%)
	Yes	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
Duration of Treatment (days) †	n	9	8	17
	Mean	236.7	163.1	202.1
	Standard Deviation	155.5	168.2	160.9
	Min	73	1	1
	Median	211.0	99.5	178.0
	Max	519	379	519
Duration of Treatment (days)	< 8	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
	≥ 8 to < 29	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
	≥ 29 to < 85	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
	≥ 85 to < 141	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	≥ 141 to < 197	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
	≥ 197 to < 253	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	≥ 253 to < 309	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
	≥ 309	2 (22.2%)	3 (37.5%)	5 (29.4%)
Total Number of Infusions Administered	n	9	8	17
	Mean	23.0	15.1	19.3
	Standard Deviation	14.2	14.1	14.3
	Min	9	1	1
	Median	21.0	10.0	18.0
	Max	48	34	48
Total Number of Infusions Administered	< 2	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
	≥ 2 to < 4	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
	≥ 4 to < 10	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
	≥ 10 to < 16	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
	≥ 16 to < 22	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	≥ 22 to < 28	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
	≥ 28 to < 34	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
	≥ 34	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
Total Amount of Drug Administered (mg) ‡	n	9	8	17
	Mean	1511.89	979.98	1261.58
	Standard Deviation	941.52	918.18	941.79
	Min	489.6	91.3	91.3
	Median	1290.50	727.10	1252.80
	Max	3198.0	2275.7	3198.0
Dose Intensity (mg/cycle) §	n	9	8	17
	Mean	157.17	164.09	160.43
	Standard Deviation	33.26	61.46	47.10
	Min	113.0	82.3	82.3
	Median	148.90	159.08	151.71
	Max	221.6	273.8	273.8
Relative Dose Intensity (%) ¶	n	9	8	17
	Mean	66.38	69.97	68.07
	Standard Deviation	12.60	22.54	17.47
	Min	53.5	42.4	42.4
	Median	63.16	67.18	65.95
	Max	91.9	100.0	100.0

† Duration was defined as (the date of last dosing) - (the date of first dosing) + 1.　For the date of last dosing, last date of exposure = (initial dose date of the last cycle + 28 - 1) or death date if death occurred within last cycle.

‡ Total amount of drug administered was defined as sum of (dose after weight conversion x actual volume administered / total volume prepared).

§ Dose intensity was defined as (total amount of drug administered) / (the number of cycles a patient was on treatment). The number of cycles was defined as the number of planned dosing / 3.

¶ Relative dose intensity was defined as (dose intensity) / (planned dose intensity).　Planned dose intensity was defined as (sum of dose after weight conversion) / (the number of cycles a patient was on treatment).

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.2.1.1.1

2.7.6.3.4　有効性

客観的奏効率（ORR）

FAS での ORR は 1.0 mg/kg 群 44.4%（4/9 例），1.25 mg/kg 群 25.0%（2/8 例），合計 35.3%（6/17 例）であった。CR が 1.0 mg/kg 群の 1 例で認められ，PR が 1.0 mg/kg 群の 3 例，1.25 mg/kg 群の 2 例に認められた（表 2.7.6.3- 7）。

表 2.7.6.3- 7　　客観的奏効率及び病勢コントロール率（FAS）

Parameter	1.0 mg/kg (N=9)	1.25 mg/kg (N=8)	Total (N=17)
Confirmed Best Overall Response			
Complete Response	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
Partial Response	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
Stable Disease	5 (55.6%)	2 (25.0%)	7 (41.2%)
Progressive Disease	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
Not Evaluated	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
ORR	4 (44.4%)	2 (25.0%)	6 (35.3%)
DCR	9 (100.0%)	4 (50.0%)	13 (76.5%)

The definition of best overall response followed RECIST version 1.1.　CR/PR had to be confirmed by 2 scans a minimum of 28 days apart.　The minimum duration for SD was 49 days.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.3.1.1.1

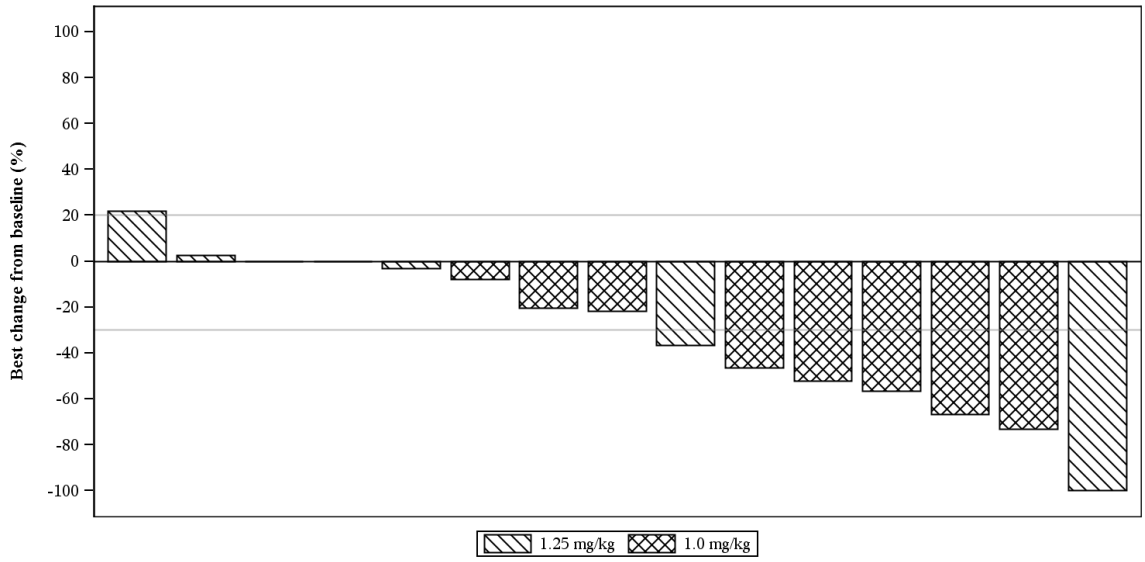
病勢コントロール率（DCR）

FAS での DCR は 1.0 mg/kg 群 100%（9/9 例），1.25 mg/kg 群 50.0%（4/8 例），合計 76.5%（13/17 例）であった（表 2.7.6.3- 7）。

腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果の評価が可能であった 15 例のうち 11 例（73.3%）で腫瘍の縮小が認められた（図 2.7.6.3- 1）。

図 2.7.6.3- 1　　腫瘍縮小効果（測定可能病変を有する患者）



Horizontal lines at +20% and -30% denote criteria used to determine objective tumor response for target lesions: at least a 20% increase for PD and at least a 30% decrease for PR.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 12.3.1.1.1.2

奏効期間（DOR）

CR 又は PR が得られた 6 例のうち 4 例で試験中止までの期間に病勢進行が認められた（表 2.7.6.3-8）。1.0 mg/kg 群で奏効が得られた 4 例の DOR はそれぞれ 3.7，7.4，9.4 及び 18.7 カ月，1.25 mg/kg 群で奏効が得られた 2 例の DOR はそれぞれ 3.7 及び 11.2 カ月であった。

表 2.7.6.3- 8　　奏効期間（奏効が得られた患者）

Measure	1.0 mg/kg (N=4)	1.25 mg/kg (N=2)	Total (N=6)
Events, n (%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	4 (66.7%)
Death, n (%)	0	0	0
Documented Progression, n (%)	2 (50.0%)	2 (100.0%)	4 (66.7%)
Censored, n (%)	2 (50.0%)	0	2 (33.3%)
No Event, n (%)	2 (50.0%)	0	2 (33.3%)
New Anticancer Therapy Started, n (%)	0	0	0
Duration of Response, Months †			
Median (95% CI)	9.4 (3.7, -)	7.5 (3.7, 11.2)	9.4 (3.7, -)
1st Quartile	6.6	3.7	3.7
3rd Quartile	-	11.2	11.2
Range	3.7, 18.7	3.7, 11.2	3.7, 18.7
Duration of Response Rate ‡, %			
At 3 Months	100.0%	100.0%	100.0%
At 6 Months	75.0%	50.0%	66.7%
At 9 Months	75.0%	50.0%	66.7%

-: not estimated.

DOR for patients with confirmed PR or CR was defined as the time from the date of the first PR or CR (whichever was first recorded) that was subsequently confirmed to the date of the first documented radiological disease progression or death, otherwise, duration of response was censored at last tumor assessment date.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ DOR rate at x months were derived from Kaplan-Meier analysis like PFS or OS.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.3.4.1

無増悪生存期間（PFS）

FAS での PFS の中央値（95%信頼区間）は，1.0 mg/kg 群 8.1 カ月（3.5 カ月，未到達），1.25 mg/kg 群 5.4 カ月（1.0 カ月，12.9 カ月）であった。治験薬投与開始から 3，6 及び 9 カ月後の無増悪生存率は，1.0 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ 3 カ月後時点 100.0%及び 57.1%，6 カ月時点 76.2%及び 42.9%，9 カ月後時点 47.6%及び 42.9%であった（表 2.7.6.3- 9）。

表 2.7.6.3- 9　　無増悪生存期間：治験担当医師判定（FAS）

Measure	1.0 mg/kg (N=9)	1.25 mg/kg (N=8)	Total (N=17)
Events, n (%)	5 (55.6%)	7 (87.5%)	12 (70.6%)
Death, n (%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
Documented Progression, n (%)	5 (55.6%)	6 (75.0%)	11 (64.7%)
Censored, n (%)	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
No Event, n (%)	4 (44.4%)	0	4 (23.5%)
New Anticancer Therapy Started, n (%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
Duration of Progression Free Survival, Months †			
Median (95% CI)	8.1 (3.5, -)	5.4 (1.0, 12.9)	8.1 (3.5, 12.9)
1st Quartile	7.2	1.6	3.5
3rd Quartile	14.8	12.9	12.9
Range	3.5, 20.3	0.0, 12.9	0.0, 20.3
Progression Free Survival Rate, %			
At 3 Months	100.0%	57.1%	81.3%
At 6 Months	76.2%	42.9%	61.4%
At 9 Months	47.6%	42.9%	46.8%

-: not estimated.

PFS was defined as time from the date of the first dose to the date of the first documented radiological disease progression, or death, whichever occurred first.　A patient meeting multiple criterion of censoring was classified in the earlier category.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.3.3.1

奏効までの期間（TTR）

CR 又は PR が得られた患者 6 例での TTR の中央値（95%信頼区間）は，1.0 mg/kg 群 3.6 カ月（1.6, 5.4 カ月），1.25 mg/kg 群 1.7 カ月（1.6，1.7 カ月）であった。治験薬投与開始から 3，6 及び 9 カ月後の奏効率は，1.0 mg/kg 群の 3 カ月後時点で 75.0%であり，他の時点では推定できなかった（表 2.7.6.3- 10）。

表 2.7.6.3- 10　　奏効までの期間（奏効が得られた患者）

Measure	1.0 mg/kg (N=4)	1.25 mg/kg (N=2)	Total (N=6)
Objective Responders, n (%)	4 (100.0%)	2 (100.0%)	6 (100.0%)
CR, n (%)	1 (25.0%)	0	1 (16.7%)
PR, n (%)	3 (75.0%)	2 (100.0%)	5 (83.3%)
Censored, n (%)			
New Anticancer Therapy Started, n (%)	0	0	0
Time to Response, Months †			
Median (95% CI)	3.6 (1.6, 5.4)	1.7 (1.6, 1.7)	2.6 (1.6, 5.4)
1st Quartile	2.6	1.6	1.6
3rd Quartile	4.6	1.7	3.7
Range	1.6, 5.4	1.6, 1.7	1.6, 5.4
Time to Response Rate ‡, %			
At 3 Months	75.0%	-	50.0%
At 6 Months	-	-	-
At 9 Months	-	-	-

-: not estimated.

TTR for patients with confirmed PR or CR was defined as the time from the date of the first dose to the date of the first CR or PR (whichever was first recorded) that was subsequently confirmed, otherwise, time to response was censored at last tumor assessment date.

† Based on Kaplan-Meier estimate.

‡ TTR rate at x months were derived from Kaplan-Meier analysis like PFS or OS.

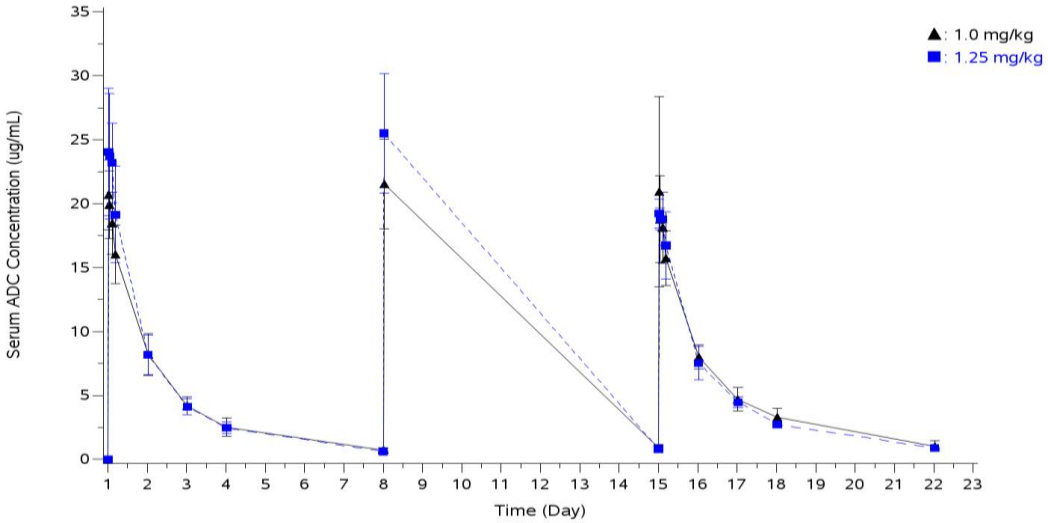
Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.3.5.1

2.7.6.3.5　薬物動態・薬力学

ADC の薬物動態

血清中 ADC 濃度は投与終了後に指数関数的に減少した（図 2.7.6.3- 2）。エンホルツマブ　ベドチン初回投与後の血清中 ADC の C_{max} 及び AUC_{7d} は，おおむね用量の増加に伴って増加した。初回投与後の C_{max} 及び AUC に対する 3 回目投与後の C_{max} 及び AUC の比（R_{ac} [C_{max}]及び R_{ac} [AUC]）の平均値は，1.0 mg/kg 群でそれぞれ 1.13 及び 1.18，1.25 mg/kg 群でそれぞれ 0.947 及び 1.14 であり，サイクル内の累積性はごく僅かであった。

図 2.7.6.3- 2　　血清中 ADC 濃度の推移（cycle 1，平均値±標準偏差）（PKAS）

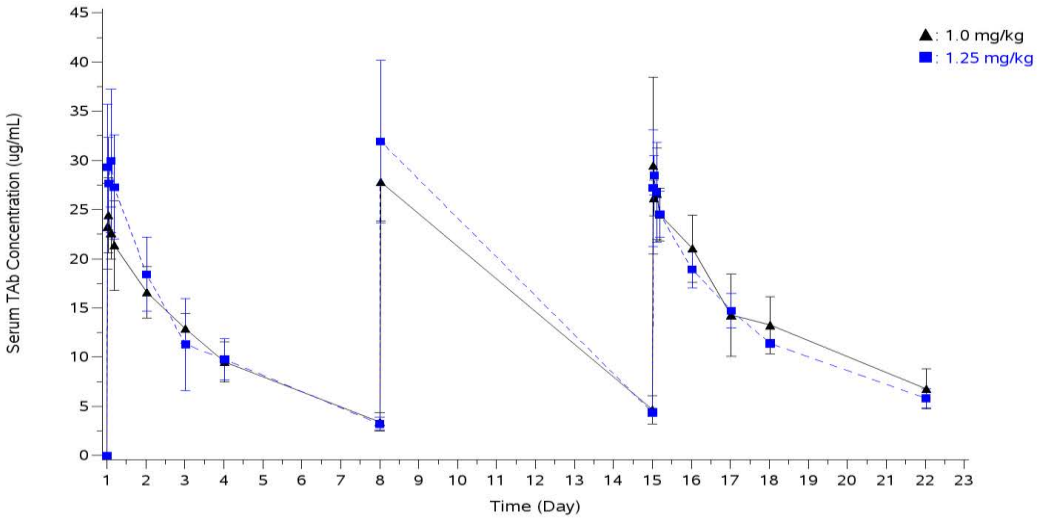


ADC: antibody drug conjugate.
Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 12.4.1.1.1.a

TAb の薬物動態

血清中 TAb 濃度は同一時点の ADC 濃度より高かった（図 2.7.6.3- 3）。エンホルツマブ　ベドチン初回投与後の血清中 TAb の C_{max} 及び AUC_{7d} は，おおむね用量の増加に伴って増加した。初回投与後の C_{max} 及び AUC に対する 3 回目投与後の R_{ac} [C_{max}]及び R_{ac} [AUC]の平均値は，1.0 mg/kg 群でそれぞれ 1.36 及び 1.44，1.25 mg/kg 群でそれぞれ 1.19 及び 1.36 であり，サイクル内の累積性はごく僅かであった。

図 2.7.6.3- 3　　血清中 TAb 濃度の推移（cycle 1，平均値±標準偏差）（PKAS）

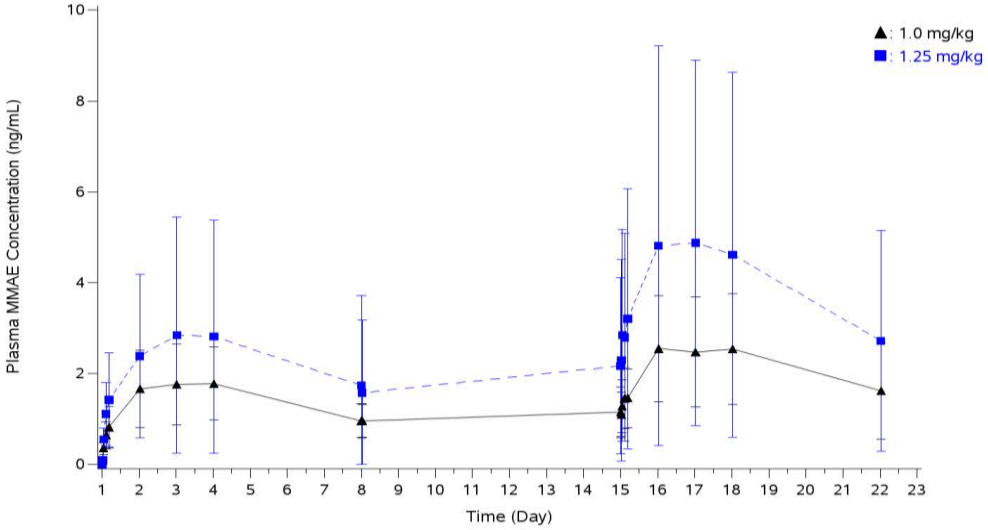


TAb: total antibody.
Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 12.4.1.1.2

MMAE の薬物動態

血漿中 MMAE 濃度は投与終了時以降に上昇し，投与から 2～3 日目に最高濃度に達した（図 2.7.6.3- 4）。エンホルツマブ　ベドチン初回投与後の血漿中 MMAE の C_{max} 及び AUC_{7d} は，おおむね用量の増加に伴って増加した。初回投与後の C_{max} 及び AUC に対する 3 回目投与後の R_{ac} [C_{max}] 及び R_{ac} [AUC]の平均値は，1.0 mg/kg 群でそれぞれ 1.65 及び 1.69，1.25 mg/kg 群でそれぞれ 1.62 及び 1.58 であった。

図 2.7.6.3- 4　　血漿中 MMAE 濃度の推移（cycle 1，平均値±標準偏差）（PKAS）



MMAE: monomethyl auristatin E.
Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Figure 12.4.1.1.3

2.7.6.3.6　安全性

忍容性評価

Cycle 1 期間（cycle 1 day 1 投与開始から cycle 2 day 1 投与開始前）を忍容性評価期間として，安全性評価基準（表 2.7.6.3- 1）に該当する副作用の発現状況をもとに投与群ごとのエンホルツマブ　ベドチンの忍容性を評価した。安全性評価基準に該当する副作用が 3 例以上にみられた場合，当該用量は耐用量を超えたとみなし，3 例未満であれば当該用量は耐用量であると判断することとした。

忍容性評価期間中に安全性評価基準に該当する副作用がみられた患者は，1.0 mg/kg 群 9 例中 2 例, 1.25 mg/kg 群 8 例中 2 例であり , いずれの投与量も耐用量であると判定された（表 2.7.6.3- 11）。

表 2.7.6.3- 11　　安全性評価基準に該当する副作用（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
血液およびリンパ系障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
貧血	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
発熱	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
紅斑性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
血管障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
高血圧	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.19.1

有害事象の概要

有害事象の発現割合はいずれの投与群でも 100%であり，副作用の発現割合は 1.0 mg/kg 群 100%（9/9 例），1.25 mg/kg 群 75.0%（6/8 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.0 mg/kg 群 55.6%（5/9 例），1.25 mg/kg 群 62.5%（5/8 例）であった。

死亡に至った有害事象は 1.25 mg/kg 群の 1 例にみられ，重篤な有害事象の発現割合は 1.0 mg/kg 群 44.4%（4/9 例），1.25 mg/kg 群 37.5%（3/8 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.0 mg/kg 群 33.3%（3/9 例），1.25 mg/kg 群 12.5%（1/8 例）であった。インフュージョンリアクション（IRR）はみられなかった（表 2.7.6.3- 12）。

表 2.7.6.3- 12　　有害事象発現状況の概要（SAF）

	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
TEAE	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
Drug-related † TEAE	9 (100.0%)	6 (75.0%)	15 (88.2%)
≥ Grade 3 TEAE	5 (55.6%)	5 (62.5%)	10 (58.8%)
≥ Grade 3 Drug-related † TEAE	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
TEAE Leading to Death	0 §§	1 (12.5%)	1 (5.9%) §§
Drug-related † TEAE Leading to Death	0 §§	0	0 §§
Serious TEAE ‡	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
Drug-related † Serious TEAE ‡	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
TEAE Leading to Withdrawal of Treatment	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
Drug-related † TEAE Leading to Withdrawal of Treatment	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
TEAE Leading to Dose Reduction	4 (44.4%)	2 (25.0%)	6 (35.3%)
Drug-related † TEAE Leading to Dose Reduction	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
TEAE Leading to Dose Interruption §	0	0	0
Drug-related † TEAE Leading to Dose Interruption §	0	0	0
TEAE Leading to Dose Skip ¶	6 (66.7%)	5 (62.5%)	11 (64.7%)
Drug-related † TEAE Leading to Dose Skip ¶	6 (66.7%)	5 (62.5%)	11 (64.7%)
Drug-related TEAE Listed in Safety Evaluation Criteria ††	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
Infusion-related ‡‡ TEAE	0	0	0

CRF: case report form; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship was missing.

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

§ Dose interruption was recorded as "infusion interrupted" in CRF.

¶ Dose skip was recorded as "dose postponed" in CRF.

†† Defined in 表 2.7.6.3- 1.

‡‡ Investigator assessment.

§§ One patient died due to acute leukemia that was considered related to study treatment; the event did not meet the definition of a TEAE because it occurred > 28 days after the last dose of the study drug and is therefore not included in this table.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.1.1

有害事象及び副作用

有害事象の発現割合はいずれの投与群でも 100%であり，主な有害事象（患者合計で発現割合 20%以上）は，貧血，味覚異常，脱毛症，皮膚乾燥，そう痒症，発熱，食欲減退，発疹，体重減少，便秘，下痢，悪心，倦怠感，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，末梢性感覚ニューロパチー，疲労，鼻咽頭炎，白血球数減少，皮膚剥脱及び皮膚色素過剰であった。主な有害事象の投与群ごとの発現割合は，1.0 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ，貧血（66.7%及び 37.5%），味覚異常（55.6%及び 50.0%），脱毛症（66.7%及び 37.5%），皮膚乾燥（55.6%及び 37.5%），そう痒症（55.6%及び 37.5%），発熱（33.3%及び 50.0%），食欲減退（44.4%及び 37.5%），発疹（44.4%及び 37.5%），体重減少（55.6%及び 12.5%），便秘（44.4%及び 12.5%），下痢（33.3%及び 25.0%），悪心（22.2%及び 37.5%），倦怠感（33.3%及び 25.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（44.4%及び 12.5%），好中球数減少（44.4%及び 12.5%），末梢性感覚ニューロパチー（55.6%及び 0%），疲労（44.4%及び 0%），鼻咽頭炎（33.3%及び 12.5%），白血球数減少（44.4%及び 0%），皮膚剥脱（33.3%及び 12.5%）及び皮膚色素過剰（22.2%及び 25.0%）であった（表 2.7.6.3- 13）。

表 2.7.6.3- 13　有害事象（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)
血液およびリンパ系障害	**7 (77.8%)**	**3 (37.5%)**	**10 (58.8%)**
貧血	6 (66.7%)	3 (37.5%)	9 (52.9%)
白血球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
リンパ球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
好中球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
心臓障害	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
第一度房室ブロック	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
右脚ブロック	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
眼障害	**4 (44.4%)**	**1 (12.5%)**	**5 (29.4%)**
白内障	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
眼乾燥	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
眼瞼炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
眼の炎症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
羞明	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
霧視	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
胃腸障害	**9 (100.0%)**	**5 (62.5%)**	**14 (82.4%)**
便秘	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
下痢	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
悪心	2 (22.2%)	3 (37.5%)	5 (29.4%)
腹部不快感	3 (33.3%)	0	3 (17.6%)
裂肛	3 (33.3%)	0	3 (17.6%)
嘔吐	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)
齲歯	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
口内乾燥	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
肛門周囲痛	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
口内炎	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
腹部膨満	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
腹痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
慢性胃炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
胃炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
痔核	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
麻痺性イレウス	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
口腔内痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
機械的イレウス	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
軟便	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (77.8%)**	**6 (75.0%)**	**13 (76.5%)**
発熱	3 (33.3%)	4 (50.0%)	7 (41.2%)
倦怠感	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
疲労	4 (44.4%)	0	4 (23.5%)
末梢性浮腫	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
熱感	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
疾患進行	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
胆管炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
急性胆嚢炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肝機能異常	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**8 (88.9%)**	**5 (62.5%)**	**13 (76.5%)**
鼻咽頭炎	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
尿路感染	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
尿道炎	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
口角口唇炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
蜂巣炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
結膜炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
膀胱炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
インフルエンザ	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
中耳炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
歯周炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
咽頭炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肺炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症性ショック	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
上気道感染	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	**4 (44.4%)**	**3 (37.5%)**	**7 (41.2%)**
転倒	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
皮下血腫	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
節足動物咬傷	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
創合併症	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚擦過傷	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
アレルギー性輸血反応	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
処置による悪心	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
ストーマ部潰瘍	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
臨床検査	**7 (77.8%)**	**4 (50.0%)**	**11 (64.7%)**
体重減少	5 (55.6%)	1 (12.5%)	6 (35.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
好中球数減少	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
白血球数減少	4 (44.4%)	0	4 (23.5%)
血小板数減少	3 (33.3%)	0	3 (17.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
肝機能検査異常	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
リンパ球数減少	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
肝機能検査値上昇	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	**6 (66.7%)**	**4 (50.0%)**	**10 (58.8%)**
食欲減退	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
低リン酸血症	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
低アルブミン血症	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
脱水	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
低マグネシウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (22.2%)**	**4 (50.0%)**	**6 (35.3%)**
四肢痛	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
背部痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
単径部痛	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
筋痙縮	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
筋力低下	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
筋骨格痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
関節周囲炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
変形性脊椎症	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
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）	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
メラノサイト性母斑	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
骨髄異形成症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
神経系障害	**8 (88.9%)**	**5 (62.5%)**	**13 (76.5%)**
味覚異常	5 (55.6%)	4 (50.0%)	9 (52.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (55.6%)	0	5 (29.4%)
知覚過敏	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感覚鈍麻	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
単麻痺	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
末梢性ニューロパチー	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
精神障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
不眠症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
腎および尿路障害	**2 (22.2%)**	**2 (25.0%)**	**4 (23.5%)**
蛋白尿	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)
排尿困難	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
血尿	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
水腎症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (11.1%)**	**4 (50.0%)**	**5 (29.4%)**
無気肺	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
咳嗽	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸困難	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
鼻出血	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
しゃっくり	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
間質性肺疾患	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**9 (100.0%)**	**5 (62.5%)**	**14 (82.4%)**
脱毛症	6 (66.7%)	3 (37.5%)	9 (52.9%)
皮膚乾燥	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
そう痒症	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
発疹	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
皮膚剥脱	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
皮膚色素過剰	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
水疱性皮膚炎	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
薬疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
湿疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
乏汗症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
白斑	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
丘疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
紅斑性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
そう痒性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚色素減少	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
乾皮症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
色素沈着障害	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
血管障害	**1 (11.1%)**	**2 (25.0%)**	**3 (17.6%)**
高血圧	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.2.1

副作用の発現割合は 1.0 mg/kg 群 100%（9/9 例），1.25 mg/kg 群 75.0%（6/8 例）であり，主な副作用（患者合計で発現割合 20%以上）は，味覚異常，脱毛症，皮膚乾燥，そう痒症，貧血，食欲減退，発熱，倦怠感，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，好中球数減少，体重減少，末梢性感覚ニューロパチー，発疹，下痢，疲労，白血球数減少及び皮膚色素過剰であった。主な副作用の投与群ごとの発現割合は，1.0 mg/kg 群及び 1.25 mg/kg 群でそれぞれ，味覚異常（55.6%及び 50.0%），脱毛症（66.7%及び 37.5%），皮膚乾燥（55.6%及び 37.5%），そう痒症（55.6%及び 37.5%），貧血（66.7%及び 12.5%），食欲減退（44.4%及び 37.5%），発熱（33.3%及び 37.5%），倦怠感（33.3%及び 25.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（44.4%及び 12.5%），

好中球数減少（44.4%及び 12.5%），体重減少（44.4%及び 12.5%），末梢性感覚ニューロパチー（55.6%及び 0%），発疹（33.3%及び 25.0%），下痢（33.3%及び 12.5%），疲労（44.4%及び 0%），白血球数減少（44.4%及び 0%）及び皮膚色素過剰（22.2%及び 25.0%）であった（表 2.7.6.3- 14）。

表 2.7.6.3- 14　　副作用（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	9 (100.0%)	6 (75.0%)	15 (88.2%)
血液およびリンパ系障害	**7 (77.8%)**	**1 (12.5%)**	**8 (47.1%)**
貧血	6 (66.7%)	1 (12.5%)	7 (41.2%)
白血球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
リンパ球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
好中球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
心臓障害	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
第一度房室ブロック	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
右脚ブロック	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
眼障害	**4 (44.4%)**	**0**	**4 (23.5%)**
眼瞼炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
白内障	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
眼乾燥	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
羞明	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
霧視	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
胃腸障害	**6 (66.7%)**	**3 (37.5%)**	**9 (52.9%)**
下痢	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
便秘	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
悪心	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
口内乾燥	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
口内炎	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
嘔吐	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
腹部不快感	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
腹部膨満	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
腹痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
慢性胃炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
軟便	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**7 (77.8%)**	**4 (50.0%)**	**11 (64.7%)**
発熱	3 (33.3%)	3 (37.5%)	6 (35.3%)
倦怠感	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
疲労	4 (44.4%)	0	4 (23.5%)
肝胆道系障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
胆管炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肝機能異常	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**4 (44.4%)**	**2 (25.0%)**	**6 (35.3%)**
口角口唇炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
蜂巣炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
膀胱炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肺炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
上気道感染	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
尿道炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
臨床検査	**7 (77.8%)**	**4 (50.0%)**	**11 (64.7%)**
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
好中球数減少	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
体重減少	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)
白血球数減少	4 (44.4%)	0	4 (23.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
肝機能検査異常	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
リンパ球数減少	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
血小板数減少	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
肝機能検査値上昇	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	**6 (66.7%)**	**4 (50.0%)**	**10 (58.8%)**
食欲減退	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
低リン酸血症	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
低マグネシウム血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (22.2%)**	**1 (12.5%)**	**3 (17.6%)**
骨盤部痛	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
筋痙縮	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
筋力低下	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
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）	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
メラノサイト性母斑	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
骨髄異形成症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
神経系障害	**8 (88.9%)**	**4 (50.0%)**	**12 (70.6%)**
味覚異常	5 (55.6%)	4 (50.0%)	9 (52.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	5 (55.6%)	0	5 (29.4%)
知覚過敏	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感覚鈍麻	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
末梢性ニューロパチー	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
末梢性運動ニューロパチー	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
精神障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
不眠症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
腎および尿路障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
蛋白尿	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (11.1%)**	**1 (12.5%)**	**2 (11.8%)**
咳嗽	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸困難	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
アレルギー性鼻炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**8 (88.9%)**	**4 (50.0%)**	**12 (70.6%)**
脱毛症	6 (66.7%)	3 (37.5%)	9 (52.9%)
皮膚乾燥	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
そう痒症	5 (55.6%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)
発疹	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)
皮膚色素過剰	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)
水疱性皮膚炎	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)
薬疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
湿疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
白斑	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
丘疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
紅斑性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
斑状丘疹状皮疹	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
そう痒性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚色素減少	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
乾皮症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
色素沈着障害	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
血管障害	**0**	**2 (25.0%)**	**2 (11.8%)**
高血圧	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.3.1

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 1.0 mg/kg 群 55.6%（5/9 例），1.25 mg/kg 群 62.5%（5/8 例）であり，2 例以上の患者にみられた Grade 3 以上の有害事象は，貧血（1.0 mg/kg 群 2 例，1.25 mg/kg 群 1 例）及び高血圧（1.25 mg/kg 群 2 例）であった（表 2.7.6.3- 15）。

表 2.7.6.3- 15　Grade 3 以上の有害事象（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	5 (55.6%)	5 (62.5%)	10 (58.8%)
血液およびリンパ系障害	**3 (33.3%)**	**1 (12.5%)**	**4 (23.5%)**
貧血	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)
白血球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
リンパ球減少症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
胃腸障害	**1 (11.1%)**	**1 (12.5%)**	**2 (11.8%)**
齲歯	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
麻痺性イレウス	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
疾患進行	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
胆管炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肝機能異常	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**2 (22.2%)**	**2 (25.0%)**	**4 (23.5%)**
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
敗血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症性ショック	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
尿道炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
尿路感染	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
臨床検査	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
肝機能検査値上昇	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
好中球数減少	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	**1 (11.1%)**	**1 (12.5%)**	**2 (11.8%)**
食欲減退	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
低リン酸血症	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
四肢痛	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
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 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
骨髄異形成症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
神経系障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
単麻痺	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
腎および尿路障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
水腎症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
無気肺	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
紅斑性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
血管障害	**0**	**2 (25.0%)**	**2 (11.8%)**
高血圧	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.4.2.1

死亡及び重篤な有害事象

本試験では 1.25 mg/kg 群の 1 例が疾患進行のために死亡した。治験薬との関連性はなしと判定された（表 2.7.6.3- 16）。

この 1 例以外に 1.0 mg/kg 群の 1 例が急性白血病のために死亡した。本患者は，試験期間中に骨髄異形成症候群（重篤，治験薬とたぶん関連あり）を発症し，治験薬最終投与から 108 日後に急性白血病への転化が確認され，最終投与から 182 日目に死亡した。急性白血病と治験薬との関連性は関連ありと判定された。なお，当該事象は本試験の安全性評価期間（治験薬の最終投与から 28 日間）を経過した後で発現した事象であったため，安全性集計の対象とされなかった。

死亡した患者の詳細を［EV-102 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。急性白血病については骨髄異形成症候群の経過の一部として記述されている。

表 2.7.6.3- 16　　死亡に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
疾患進行	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

One patient in Arm A died due to acute leukemia that was considered related to study treatment; the event did not meet the definition of a TEAE because it occurred > 28 days after the last dose of the study drug and is therefore not included in this table.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.10.1

重篤な有害事象は 1.0 mg/kg 群で 4 例（44.4%），1.25 mg/kg 群で 3 例（37.5%）にみられた。投与群別の重篤な有害事象は，1.0 mg/kg 群で白内障，麻痺性イレウス，発熱，胆管炎，急性胆嚢炎，肝機能異常，肺炎，敗血症，敗血症性ショック，食欲減退及び骨髄異形成症候群（各 1 例），1.25 mg/kg 群で機械的イレウス，疾患進行，細菌性肺炎及び間質性肺疾患（各 1 例）であった（表 2.7.6.3- 17）。このうち 1.0 mg/kg 群でみられた発熱，胆管炎，肝機能異常，肺炎，敗血症，食欲減退及び骨髄異

形成症候群（各 1 例），1.25 mg/kg 群でみられた細菌性肺炎（1 例）は治験薬との関連性が否定されなかった。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細を［EV-102 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.3- 17　　重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	4 (44.4%)	3 (37.5%)	7 (41.2%)
眼障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
白内障	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
胃腸障害	**1 (11.1%)**	**1 (12.5%)**	**2 (11.8%)**
麻痺性イレウス	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
機械的イレウス	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1 (11.1%)**	**1 (12.5%)**	**2 (11.8%)**
発熱	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
疾患進行	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	**2 (22.2%)**	**0**	**2 (11.8%)**
胆管炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
急性胆嚢炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
肝機能異常	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**2 (22.2%)**	**1 (12.5%)**	**3 (17.6%)**
肺炎	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
敗血症性ショック	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
代謝および栄養障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
食欲減退	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
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 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
骨髄異形成症候群 †	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
間質性肺疾患	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

† The event of myelodysplastic syndrome progressed to acute leukemia after the adverse events collection period and therefore the event of acute leukemia is not included in this table.

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.6.1

投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1.0 mg/kg 群で 3 例（33.3%），1.25 mg/kg 群で 1 例（12.5%）にみられた。投与群別の投与中止に至った有害事象は，1.0 mg/kg 群で肝機能異常，骨髄異形成症候群及び末梢性感覚ニューロパチー（各 1 例），1.25 mg/kg 群で細菌性肺炎，間質性肺疾患及び紅斑性皮疹（各 1 例）であった（表 2.7.6.3- 18）。このうち 1.0 mg/kg 群でみられた肝機能異常，骨髄異形成症候群及び末梢性感覚ニューロパチー（各 1 例），1.25 mg/kg 群でみられた細菌性肺炎及び紅斑性皮疹（各 1 例）は治験薬との関連性が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象を発現した患者の詳細を［EV-102 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.3- 18　　投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 19.0 **System Organ Class** Preferred Term	1.0 mg/kg (N=9) n (%)	1.25 mg/kg (N=8) n (%)	Total (N=17) n (%)
Overall	3 (33.3%)	1 (12.5%)	4 (23.5%)
肝胆道系障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
肝機能異常	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
細菌性肺炎	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
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 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
骨髄異形成症候群	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
神経系障害	**1 (11.1%)**	**0**	**1 (5.9%)**
末梢性感覚ニューロパチー	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
間質性肺疾患	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1 (12.5%)**	**1 (5.9%)**
紅斑性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)

Source：EV-102 総括報告書（5.3.3.2-2）Table 12.6.1.8.1

臨床検査値

投与群ごとの臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査，血液凝固検査及び尿検査）のベースラインからの推移に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

急性胆嚢炎及び敗血症性ショックが発現した 1.0 mg/kg 群の患者 1 例で，ALT と AST が基準値上限の 3 倍，TBL が基準値上限の 2 倍を上回った。また，胆管炎及び肝機能異常が発現した 1.0 mg/kg 群の患者 1 例で，AST が基準値上限の 8 倍を上回ったが，Hy's law に該当する患者はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

投与群ごとのバイタルサイン及び心電図の推移に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

17 例全例で免疫原性が検討され，1 例で cycle 2 day 1 に ATA 陽性が認められたが，治験薬投与継続中に陰性化した。他の 16 例では投与期間を通して ATA は陰性であった。

2.7.6.3.7　結論

局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者に，28 日間を 1 サイクルとし各サイクルの 1，8 及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.0 mg/kg 又は 1.25 mg/kg を静脈内投与したとき，いずれの用量でも忍容性が認められた。

エンホルツマブ　ベドチンは，局所進行性又は転移性尿路上皮癌の日本人患者に対して抗腫瘍活性を示した。

2.7.6.4　国際共同第 3 相試験（EV-301）：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：An Open-label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer

治験実施施設：158 施設（北米，欧州，日本，アジア太平洋及びラテンアメリカ）

公表文献：該当なし

試験期間：

試験開始日（最初の同意日）：2018 年 6 月 27 日

試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2020 年 7 月 15 日）

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者におけるエンホルツマブ　ベドチン投与例と化学療法投与例の全生存期間（OS）を比較する

副次目的：

- 固形がんの治療効果判定基準（RECIST）v1.1 に基づく治験薬投与中の無増悪生存期間（PFS1）をエンホルツマブ　ベドチン投与例と化学療法投与例で比較する
- RECIST v1.1 に基づく客観的奏効率（ORR）をエンホルツマブ　ベドチンと化学療法で比較する
- RECIST v1.1 に基づく奏効期間（DOR）をエンホルツマブ　ベドチンと化学療法で比較する
- RECIST v1.1 に基づく病勢コントロール率（DCR）をエンホルツマブ　ベドチンと化学療法で比較する
- エンホルツマブ　ベドチンの安全性及び忍容性を評価する
- 生活の質（QOL）及び患者報告アウトカム（PRO）のパラメータを評価する

探索的目的：

- Nectin-4 の発現など，治療効果と相関する可能性がある腫瘍組織中及び末梢血中の探索的ゲノムバイオマーカー及びその他のバイオマーカーを検討する
- エンホルツマブ　ベドチン（総抗体［TAb］，抗体薬物複合体［ADC］及びモノメチルアウリスタチン E［MMAE］）の薬物動態を評価する
- 抗薬物抗体（ATA）の発現割合を評価する
- エンホルツマブ　ベドチン投与例とドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine 投与例の次治療における PFS（PFS2）を評価する
- 医療資源利用（healthcare resources utilization：HRU）を評価する

試験方法

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（CPI）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尿路上皮癌患者を対象とした国際共同非盲検ランダム化第 3 相試験であった。毒性のために CPI による治療を中止した患者は，中止後に病勢進行が認められていれば適格とした。約 600 例を 1 : 1 の割合でエンホルツマブ　ベドチン群又は化学療法群のいずれかにランダムに割り付けた。ランダム化は，Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）（0，1），地域（西欧，米国，その他の地域）及び肝転移により層別した。

エンホルツマブ　ベドチン群の患者には，28 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目，8 日目及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチンを投与した。化学療法群の患者には，21 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目にランダム化前の治験担当医師の判断に基づき，ドセタキセル，パクリタキセル又は vinflunine のいずれかを投与した（vinflunine は，尿路上皮癌治療薬として承認されている国でのみ対照薬として選択可能）。化学療法群のうち vinflunine の投与を受ける患者の全体の割合は約 35%を上限とした。患者への治験薬投与は，治験担当医師の画像評価によって病勢進行が認められるか，その他の中止基準に該当するか，試験の終了又は試験の完了のいずれか早い方まで継続した。試験中のクロスオーバーは認めなかった。化学療法群の患者においては，試験中の異なる化学療法への変更は認めなかった。本試験は，スクリーニング，治験薬投与及び追跡調査の 3 段階で構成されていた。

スクリーニングはランダム化前 28 日以内に実施した。28 日間のスクリーニング期間中に，スクリーニング評価を再度行ってもよかった。

患者は cycle 1 から開始し，その後 21 日又は 28 日サイクルで，いずれかの中止基準に該当するか，試験の終了又は試験の完了のいずれか早い方まで継続した。エンホルツマブ　ベドチン群では 28 日，化学療法群では 21 日を 1 投与サイクルと定義した。

RECIST v1.1 に従い，治験担当医師が患者の奏効を評価した。両群とも，画像評価をベースライン時及び治験薬初回投与から試験期間を通して 56 日（±7 日）ごとに，画像評価による病勢進行によって PFS1 を確認するまで，又は患者の追跡不能，死亡，同意の撤回，次の抗癌剤療法の開始まで実施した。標準治療として同意取得前に実施したベースライン時の画像評価は，ランダム化前 28 日以内に実施されていれば使用できた。全ての患者において，スクリーニング／ベースライン時に骨病変の評価（骨シンチグラフィー）を実施した。ベースライン時の骨病変評価で腫瘍が認められた患者は，試験期間を通して 56 日（±7 日）ごと（臨床的に必要と判断された場合はさらに高頻度）に骨病変の評価を実施した。ベースライン時の骨病変の有無にかかわらず，臨床的に必要と判断される場合は追跡調査のため患者の骨病変の評価を実施することとした。脳病変の評価（造影コンピュータ断層撮影［CT］／磁気共鳴画像法［MRI］）は，スクリーニング／ベースライン時に臨床的に必要と判断された場合のみ実施し，試験期間を通して臨床的に必要と判断される場合に再検査するか，標準治療に従って再検査した。

QOL の評価及び PRO は，ランダム化された全ての患者から治験実施計画書に規定された時点に収集した。

エンホルツマブ　ベドチン群の患者から，試験期間を通して薬物動態及び ATA の評価に用いる血液検体を採取した。化学療法群の患者からは，薬物動態測定用検体を採取しなかった。探索的バイオマーカーの評価に用いる検体を治験実施計画書に規定された時点に採取した。バイオマーカーの評価は患者の選択には用いなかった。

治験薬の投与を中止した患者には，安全性評価のため，治験薬の最終投与 30 日後（+7 日）に追跡調査を実施した。画像評価による病勢進行（PFS1）の前に治験薬投与を中止した患者には，投与終了後追跡調査期間で PFS1 が確認されるか別の抗癌治療を開始するかのうち，いずれか早い時点まで 56 日（±7 日）ごとに画像評価を実施した。

PFS1 が確認された後の患者には，長期追跡調査が実施された。長期追跡調査は治験実施医療機関のガイドラインに従うが，投与終了後追跡調査来院日から最低でも 3 カ月ごとに行い，生存状況及び次治療での病勢進行の有無（PFS2）を確認した。

PFS2 を確認するか，患者が別の抗癌治療を開始するかのいずれか早い時点まで患者の長期追跡調査を実施した。PFS2 に関する病勢進行が認められた部位及びその日付を含め，次の抗癌治療は全て症例報告書（CRF）に記録した。

PFS2 を確認した後，患者は生存調査期間に入り，死亡，追跡不能，同意撤回，治験依頼者による治験中止のいずれかの時点まで，3 カ月ごとに調査を実施した。患者は，中止基準に合致するか，試験の終了又は試験の完了のいずれか早い方まで，本試験での治療を継続することができることとした。

独立データモニタリング委員会（IDMC）は，安全性を監視し，OS イベントが 285 件（計画したイベント件数全体の約 65%）認められた後に実施予定の有効性の中間解析をレビューすることと手順書に定められていた。主要解析は OS イベントが 439 件に達した時点で実施することとした。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

目標被験者数：約 600 例

登録された患者数（カットオフ時点）：608 例

治験薬を投与された患者数（カットオフ時点）：587 例

被験者数設定の根拠

被験者約 600 例を 1：1 の比でエンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群にランダム化した。ランダム化時には，ベースライン ECOG PS（0，1），地域（米国，西欧及びその他の地域），肝転移（あり，なし）で層別した。ハザード比（HR）を 0.75（OS 中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 10.7 カ月，化学療法群で 8 カ月と仮定），脱落率を 10%，最終解析で予想される OS イ

ベントを 439 件，そのうち 65%（285 件の死亡）が生じた時点で中間解析を行うと仮定し，有意水準を片側 0.025 とすると，この被験者数で 85%の検出力が得られる。

被験者数は主要評価項目である OS により決定し，600 例の被験者で選択的副次評価項目について統計学的有意差を検出する 90%超の検出力が得られる：PFS1（エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群の PFS1 の中央値は，それぞれ 6 カ月及び 4 カ月と推定），ORR 及び DCR（ORR 及び DCR ともにエンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群の治療効果の差は 15%と推定）。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

白金製剤ベースの化学療法及び CPI による治療歴を有する局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を，本試験の対象とした。

1. 治験に関連する手順（例：併用禁止薬の投与中止等）を開始する前に，各治験実施医療機関の治験審査委員会，あるいは独立倫理委員会が承認した同意説明文書及び国ごとに定められた関連文書（例：米国における Health Insurance Portability and Accountability Act Authorization）により文書同意が得られた患者
2. 同意書に署名する時点で各国の規制に従って法的に成人である患者
3. 組織学的又は細胞学的に尿路上皮癌（すなわち膀胱，腎盂，尿管又は尿道の癌）を有することが確認された患者。扁平分化（移行細胞）又は混合細胞型を伴う尿路上皮癌の患者は適格とした。
4. 局所進行性又は転移性病変に対する CPI（プログラム細胞死タンパク質 1［PD-1］阻害又はプログラム細胞死リガンド 1［PD-L1］阻害）による治療中又は治療後に画像評価による病勢進行又は再発が認められた患者。CPI による治療を毒性のため中止した患者は，中止後に病勢進行の所見が認められた場合は適格とした。CPI は直近の治療である必要はなかった。直近の治療が CPI 以外によるレジメンである患者は，直近の治療中又は治療後に進行／再発が認められた場合は適格とした。局所進行性病変は，担当医による根治を目的とする切除が可能であってはならなかった。
5. 転移性／局所進行性病変に対する白金製剤を含むレジメン（シスプラチン又はカルボプラチン）による治療歴がある患者（術前補助療法又は術後補助療法を含む）。白金製剤が術後補助療法／術前補助療法として投与された場合，治療終了から 12 カ月以内に進行が認められていなければならなかった。
6. ベースライン時に画像評価により転移性又は局所進行性病変を有することが確認された患者
7. 治験薬投与前に中央検査会社に提出する腫瘍組織の保存検体が得られていること。腫瘍組織の保存検体が得られていない場合，新たに腫瘍組織検体を採取の上，提供した。安全性上の

懸念があり新たに組織検体を採取し，提供することができない場合は，本試験への組み入れについてメディカルモニターと協議することとした。

8. ECOG PS が 0 又は 1 の患者
9. ベースライン時の臨床検査値が以下に該当した患者
   - 好中球絶対数 1500/mm^3 以上
   - 血小板数 100 × 10^9/L 以上
   - ヘモグロビン 9 g/dL 以上
   - 総血清ビリルビンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下*，Gilbert 病患者の場合は ULN の 3 倍以下
   - 各治験実施医療機関の基準に基づく推定又は 24 時間蓄尿によるクレアチニンクリアランス（CrCl）が 30 mL/min 以上（CrCl の代わりに糸球体濾過量も使用可能）
   - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 2.5 倍以下，肝転移を有する場合は ULN の 3 倍以下*

     * 総ビリルビン（TBL）が ULN を超える患者又は AST 及び／又は ALT が ULN の 1.5 倍を超え，同時にアルカリホスファターゼ（ALP）が ULN の 2.5 倍を超える患者には，対照薬としてドセタキセルを選択してはならなかった。
10. 女性の場合，以下のいずれかに該当した患者
    - 妊娠する可能性のない患者：
      - スクリーニング時に閉経している患者（特に他の病理学的あるいは生理学的な原因がないにも関わらず 1 年以上月経がない）
      - 外科的避妊手術を受けた患者（例：子宮摘出術，両側卵管切除術，両側卵巣摘出術）

      注：これ以外の医学的な原因によって無月経の患者は閉経後とはみなさず，妊娠する可能性のある患者の基準に従わなければならなかった。
    - 妊娠する可能性のある患者：
      - 試験期間中及び治験薬の最終投与後の少なくとも 6 カ月間妊娠しないことに同意した患者
      - Day 1 以前 7 日以内の尿又は血清妊娠検査で陰性の患者（結果が偽陽性で，妊娠していないと確認されたことが記録されている患者は参加に適格とした）
      - 異性間の性交渉を伴う場合は，スクリーニング期間，試験期間，治験薬の最終投与後の少なくとも 6 カ月間，コンドームの使用に加え，各国で認められた基準に基づき確立された避妊法から 1 種類の避妊法をとることに合意した患者
11. 女性患者の場合，スクリーニング期間，試験期間，治験薬の最終投与後の少なくとも 6 カ月間に，授乳又は卵子提供を行わないことに同意した患者
12. 男性患者とその配偶者／パートナーの間で妊娠の可能性がある場合，以下のいずれかに該当する患者

- スクリーニング開始から治験薬の最終投与後の 6 カ月間以上，男性用コンドームを使用することに同意した患者
- 男性患者が精管結紮等の不妊処置をしていない場合は，スクリーニング開始から試験期間，治験薬の最終投与後の 6 カ月間以上は，各国で認められた基準に基づき確立された一つの避妊法をとることに同意した患者

13. 男性患者の場合は，スクリーニング開始から治験薬の最終投与後の少なくとも 6 カ月間精子提供をしないことに同意した患者
14. 妊娠中あるいは授乳中のパートナーのいる男性患者については，治験開始から治験薬の最終投与後の少なくとも 6 カ月間の妊娠期間の間，あるいは授乳期間の間，禁欲を維持するか，コンドームを使用することに同意した患者
15. 現行の治験薬投与期間中，他の介入試験に参加しないことに同意した患者

除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は，対象から除外した。

1. 既存のグレード 2 以上の感覚性又は運動性ニューロパチーを有する患者
2. 活動性中枢神経（CNS）転移を有する患者。ただし，CNS 転移の治療を受けている患者については，以下の条件を全て満たせば参加を認めた。
   - CNS 転移がスクリーニング前の少なくとも 6 週間にわたって臨床的に安定している。
   - CNS 転移に対してステロイド投与を要する場合，少なくとも 2 週間 prednisone 20 mg/day 相当以下の用量で変更がない。
   - ベースライン時の撮像で新たな脳転移や脳転移拡大の所見が認められない。
   - 軟髄膜病変がない。
3. 前治療（全身療法，放射線治療又は手術など）に伴う臨床的に重要な毒性（グレード 2 以上，脱毛症を除く）が持続していた患者。グレード 2 以下の免疫療法関連の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症を有する患者は，ホルモン補充療法の安定した用量で十分に維持／管理されている場合は，組み入れを認めた。グレード 3 以上の免疫療法関連の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症が持続している患者は除外した。免疫療法による大腸炎，ぶどう膜炎，心筋炎又は肺炎が持続している患者，他の免疫療法による有害事象に対して高用量のステロイド（prednisone 20 mg/day 相当を上回る用量）を必要とする患者は除外した。
4. エンホルツマブ　ベドチン又は他の MMAE を含む ADC の投与歴がある患者
5. 尿路上皮癌に対して，化学療法群で利用可能な全ての治験治療による化学療法の治療歴がある患者（すなわち，vinflunine による治療が未承認の地域の場合，パクリタキセル及びドセタキセルの両方の治療歴がある患者，vinflunine による治療が承認されている地域の場合，パクリタキセル，ドセタキセル及び vinflunine による治療歴がある患者）
   注：vinflunine の組み入れ例数の上限に達して以降は，ドセタキセル及びパクリタキセルの両方の治療歴がある患者は除外した。

6. 局所進行性又は転移性尿路上皮癌に対して，治療終了から 12 カ月以内に再発した場合の術後補助療法又は術前補助療法としての化学療法を含め，2 つ以上の化学療法レジメンを受けている患者。シスプラチンの代わりにカルボプラチンを使用することは，レジメンに新たな化学療法薬が追加されていなければ新たなレジメンとはみなさなかった。
7. 治験薬の初回投与前 3 年以内の別の悪性腫瘍の既往，又は過去に診断された悪性腫瘍の残存病変を示す所見がある患者。ただし，非黒色腫皮膚癌患者，根治を目的とした治療を受け，増悪を示す所見のない限局性前立腺癌患者，根治を目的としない監視療法／待機療法中の低リスク又は超低リスク（標準ガイドラインによる）の限局性前立腺癌患者及び種類を問わず上皮内癌患者（完全切除が行われた場合）は組み入れを認めた。
8. エンホルツマブ　ベドチンの初回投与時点で感染（ウイルス，細菌又は真菌）に対して抗菌薬を全身に投与中の患者。定期的な抗菌薬の予防的投与は認めた。
9. 活動性 B 型肝炎（例：B 型肝炎表面抗原陽性）又は活動性 C 型肝炎（例：C 型肝炎ウイルス RNA［定性］を検出）が確認されている患者
10. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染（HIV 1 又は 2）の既往が確認されている患者
11. 治験薬の初回投与前 6 カ月以内の脳血管疾患（脳卒中又は一過性脳虚血発作），不安定狭心症，心筋梗塞又は New York Heart Association Class III～IV に相当する心症状（うっ血性心不全など）の既往が確認されている患者
12. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に放射線治療又は大手術を受けた患者
13. 治験薬の初回投与 2 週間前の時点で化学療法，生物学的製剤，治験薬及び／又は免疫療法による抗癌治療が完了していない患者
14. エンホルツマブ　ベドチン又はエンホルツマブ　ベドチン製剤中に含まれる賦形剤のいずれか（ヒスチジン，トレハロース二水和物及びポリソルベート 20 など）に対し過敏症の既往のある患者；又は，チャイニーズハムスター卵巣細胞で作成した生物学的製剤に対して過敏症であることが知られている患者
15. 以下のいずれかに対して過敏症であることが知られている患者：
    - ドセタキセル，又は，製品ラベルに記載された賦形剤のいずれか（ポリソルベート 80 など）
    - パクリタキセル，又は，製品ラベルに記載された賦形剤のいずれか（マクロゴールグリセロールリシノレエート 35［Ph.Eur.］など）
    - Vinflunine，又は製品ラベルに記載された賦形剤のいずれか（その他のビンカアルカロイド［ビンブラスチン，ビンクリスチン，ビンデシン，ビノレルビン］など）
16. 補遺 1 の一部として基準は削除された。削除された基準：チトクロム P450 3A4［CYP3A4］酵素の強力な阻害薬又は誘導薬による治療の継続を要する患者
17. 活動性角膜炎又は角膜潰瘍が確認されている患者。ただし，表在性点状角膜炎の患者は，治験担当医師により疾患が適切に治療されていると判断される場合は許容した。

18. その他の臨床状態により治験薬の投与を受けられない，治験薬の投与に耐えられない又は追跡調査をできない可能性があると治験担当医師が判断した患者
19. 治験薬の初回投与前 3 カ月以内にコントロール不良の糖尿病の既往を有する患者。ヘモグロビン A1c（HbA1c）値が 8%以上であるか，HbA1c 値が 7%以上 8%未満で，他に説明できない糖尿病症状（多尿又は多飲）が随伴している状態をコントロール不良の糖尿病と定義した。

治験薬，ロット番号

エンホルツマブ　ベドチンは，ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末剤であり，1 バイアル当たりのエンホルツマブ　ベドチン含有量は 30 mg であった。本試験で使用したエンホルツマブ　ベドチンのロット番号は 7I001 及び 8J003A-1 であった。

ドセタキセルは，実施医療機関が現地で調達するか，又は治験依頼者が中央で調達して供給した。治験依頼者から供給されたドセタキセル 20 mg/mL 注射液は，1 バイアル当たり 80 mg 又は 140 mg のドセタキセルを含有していた。本試験で使用したドセタキセルのロット番号は，1 バイアル当たり 80 mg 含有製剤では 7Z95048，7Z95056，AT180707 及び 9MV5025 であり，1 バイアル当たり 140 mg 含有製剤では 8MZ5024 であった。

パクリタキセルは，実施医療機関が現地で調達するか，又は治験依頼者が中央で調達して供給した。治験依頼者から供給されたパクリタキセル 6 mg/mL 注射液は，1 バイアル当たり 100 mg のパクリタキセルを含有していた。本試験で使用したパクリタキセルのロット番号は AE35 及び AL29 であった。

Vinflunine は，実施医療機関が現地で調達するか，又は治験依頼者が中央で調達して供給した。治験依頼者から供給された vinflunine 25 mg/mL 注射液は，1 バイアル当たり 50 mg 又は 250 mg の vinflunine（二酒石酸塩として）を含有していた。本試験で使用した vinflunine のロット番号は，1 バイアル当たり 50 mg 含有製剤では 02P023，02P023B，02P024，02P024_C，02P026 及び 10P024_B であり，1 バイアル当たり 250 mg 含有製剤では 10P024_B であった。

治験薬の用法・用量

エンホルツマブ　ベドチン

エンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg は，28 日を 1 サイクルとして 1 日目，8 日目及び 15 日目に約 30 分かけて静注された。

体重に基づく用量は，各サイクルの 1 日目の患者の実測体重を用いて計算された。治験実施医療機関の基準で必要でない限り，各サイクルの 8 日目及び 15 日目の実測体重に基づく用量の調節は行わなかった。ただし，体重が 100 kg を超える患者は，体重 100 kg として計算された。本試験で許容される最大用量は 125 mg であった。

ドセタキセル

ドセタキセルは，21 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目に 1 時間以上かけて又は各国のガイドラインに従って静注された。特に指定のない限り，ドセタキセル 75 mg/m^2 を投与した。ドセタキセル投与の詳細は，各国の製品ラベル及び治験実施医療機関のガイドラインを参照した。

ドセタキセルを投与する全ての患者に対し，体液貯留の発生と重篤化，及び，過敏症の重篤化を低減するために，各国の標準治療に従って副腎皮質ステロイド薬を前投薬することとした（例：デキサメタゾン 16 mg/日経口投与［例：8 mg を 1 日 2 回］をドセタキセル投与の 1 日前から開始して 3 日間投与）。前投薬の適切なレジメンは，治験担当医師により決定された。

Vinflunine

Vinflunine は，21 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目に静注された。特に指定のない限り，vinflunine 320 mg/m^2 を投与した。Vinflunine 投与の詳細は，各国の製品ラベル及び治験実施医療機関のガイドラインを参照した。

パクリタキセル

パクリタキセルは，21 日を 1 サイクルとして各サイクルの 1 日目に 3 時間以上かけて又は各国のガイドラインに従って静注された。特に指定のない限り，パクリタキセル 175 mg/m^2 を投与した。治験実施医療機関の基準に従い，試験を通して，最適な患者管理に沿った対症療法を行った。パクリタキセル投与の詳細は，各国の製品ラベル及び治験実施医療機関のガイドラインを参照した。パクリタキセルを投与する全ての患者に対し，重度の過敏症を防止するために，パクリタキセル投与前に前投薬することとした。前投薬の例として，まずパクリタキセル投与から約 12 時間前と 6 時間前にデキサメタゾン 20 mg を経口投与し，パクリタキセルの投与から 30～60 分前にジフェンヒドラミン（又は同等の薬剤）50 mg を静注し，さらにパクリタキセルの投与 30～60 分前に，シメチジン（300 mg）又はラニチジン（50 mg）を静注する方法があった。適切な前投薬のレジメンは治験担当医師により決定された。

試験期間

治験薬は，病勢進行又はその他の中止基準に該当するまで投与を継続した。

評価項目

1. 有効性

画像診断：スクリーニング／ベースライン時に行い，その後試験期間を通じて，治験薬初回投与から 56 日ごと（±7 日）に行った。同意取得前に標準治療として行った画像評価は，ランダム化 28 日前以内であれば使用することができた。スクリーニング／ベースライン時に骨病変の評価（骨シンチグラフィ）を実施した。ベースライン時に骨スキャンで陽性であった患者については，試験中 56 日ごとに（±7 日）骨スキャンを行う

か，臨床的に必要と判断された場合にはさらに頻回実施した。ベースライン時に骨スキャンで陰性であった患者については，試験中は臨床的に必要と判断される場合に骨スキャンを実施した。脳病変の評価（造影 CT／MRI）は，スクリーニング／ベースライン時には臨床的に必要と判断される場合のみ行い，試験期間を通して臨床的に必要と判断される場合又は標準治療に従って再検査を行った。試験登録時に脳転移が確認されている場合には，その後も脳の画像評価を行った。画像評価で病勢進行が確認される前に試験を中止した場合には，病勢進行が確認された又は別の抗癌治療を開始のいずれか早い時点まで，56 日ごとに（±7 日）画像評価を行った。

造影 CT（胸部と腹部）を用い腫瘍病変の評価を行った。MRI は，各国の標準医療である場合又は CT が禁忌である場合に使用可能であった。評価の際は，標的病変，非標的病変，新病変（あった場合）を測定した。奏効と進行は，RECIST v1.1 を用いて，治験担当医師により評価された。

総合効果判定：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST v1.1 の基準に従って評価時期ごとの総合効果を完全奏効（CR），部分奏効（PR），安定（SD），進行（PD）又は評価不能（NE）で判定した。

最良総合効果（BOR）：総合効果判定に基づき，患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定した。

生存状況：PFS2 を確認した後，3 カ月ごとに患者の生存状況を調査した。生存状況の調査は，患者死亡，追跡不能，同意撤回又は治験依頼者による治験中止のいずれかに該当するまで継続した。

PRO：European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）QLQ-C30 及び EuroQOL 5-dimensions 5-level（EQ-5D-5L）を使用して患者の QOL を評価した。

HRU 情報：臨床イベント又は有害事象に起因した医療施設等の予定外の利用の有無を評価した。

バイオマーカー：Nectin-4 及び PD-L1 の発現を評価した。

2. 薬物動態・薬力学

血清又は血漿中の TAb，ADC 及び MMAE の濃度，血清中の ATA 発現割合

3. 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，理学検査，心電図，ECOG PS，眼科検査

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，米国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 4.03 のグレードを用いて判定した。NCI-CTCAE に規定されていない項目は，以下に示す基準に従って評価した。

グレード	評価基準
1：軽度	無症状又は軽度な症状，臨床的又は診断的観察に認められる所見。医療介入を要さない。
2：中等度	局所的又は非浸潤性であるが医療介入を要する。
3：重度	医学的に重要であるが，すぐに生命を脅かすものではない。治療のための入院又は入院期間の延長を要する。
4：生命を脅かす	生命を脅かす後遺症があり，緊急の医療介入を要する。
5：死亡	有害事象に起因する死亡。

治験担当医師は，各有害事象の重症度判定に以下の定義を用いた。

- 軽度　：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度　：日常の活動が不可能になるもの

治験薬との関連性の判定基準

治験薬と各有害事象との因果関係は，「その事象は治験薬によって引き起こされたとする合理的な可能性があると思われますか？」という問いに対し，治験担当医師が「はい」「いいえ」で判定した。

統計手法

1. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：ランダム化した全ての患者を対象とした。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬をいずれかの用量で投与した全ての患者を対象とした。

治療効果評価可能集団（RES）：FAS のうち，ベースライン時に RECIST v1.1 に基づく測定可能な病変のある患者を対象とした。

薬物動態解析対象集団（PKAS）：実薬の投与を受け，血液試料が少なくとも 1 回採取され，血清中／血漿中エンホルツマブ　ベドチン濃度が測定された患者のうち，採血時間及び採取日の治験薬投与時間が確認された患者を対象とした。

2. 人口統計学的特性及びベースラインの特性

FAS を用いて，ランダム化で割り付けられた投与群別に要約した。

3. 有効性

FAS 又は RES を用いて，ランダム化で割り付けられた投与群別に解析した。

全生存期間（OS）：ランダム化から原因を問わない死亡までの期間を OS として評価した。OS の中央値及び両側 95%信頼区間，OS の第 1 四分位，第 3 四分位，及び 6，12 カ月目の生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

無増悪生存期間（PFS1）：ランダム化から治験担当医師の判定に基づく病勢進行又は死亡までの期間を PFS1 として評価した。また，PFS の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，及び 6，12 カ月目の無増悪生存割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

客観的奏効率（ORR）：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST v1.1 の基準に従って患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又 NE で判定し，BOR が CR 又は PR と判定された患者の割合を ORR として評価した。

奏効期間（DOR）：CR 又は PR が得られた患者を対象に，最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を DOR として評価した。また，DOR の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，及び 6，12 カ月目の奏効が持続している患者の割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

病勢コントロール率（DCR）：BOR が CR，PR 又は SD と判定された患者の割合を DCR として評価した。

EORTC QLQ-C30：各下位尺度を要約した。また，健康状態及び QOL の尺度（QL2 スコア）のベースラインからの変化を restricted maximum likelihood-based repeated measures approach（mixed model repeated measures）を用いて算出した。

EQ-5D-5L：記述特性及び VAS スコアを要約した。

バイオマーカー：ベースラインの Nectin-4 immunohistochemistry（IHC）histoscore（H-スコア）及び PD-L1 IHC combined positive score（CPS）を評価した。

無増悪生存期間（PFS2）：ランダム化の日から，新たな化学療法の開始後に病勢進行が確認された日又は原因を問わない死亡日までを PFS2 として評価した。また，PFS の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，及び 6，12 カ月目の無増悪生存割合を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

奏効までの期間（TTR）：CR 又は PR が得られた患者を対象に，ランダム化の日から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間を TTR として評価した。

医療資源利用（HRU）：ランダム化された患者による臨床イベント又は有害事象に起因した医療施設等の予定外の利用の有無を集計した。

中間解析は，OS イベントが約 285 件（計画したイベント件数全体の約 65%）確認されたときに行うこととした。OS は，Lan-DeMets α 消費関数を使用した O'Brien Fleming boundary に従い，有効性について片側有意水準 0.00541 で検定することとした。IDMC は，エンホルツマブ　ベドチンの OS の結果が統計学的に有意に良好であると中間解析で示された場合には，試験の終了を勧告することが可能であった。全死亡数が 439 件に達した時点で，OS の最終解析を片側有意水準 0.02332 で実施することとした。中間解析時と最終解析時にイベント数が計画と異なる場合は，有意水準を調整することとした。

4. 薬物動態・薬力学

血清中 TAb 及び ADC 濃度，並びに血漿中 MMAE 濃度時間曲線の時点ごとの集計を行った。エンホルツマブ　ベドチンに対する ATA の発現割合を集計した。

5. 安全性

安全性の解析は特に指定のない限り SAF を対象とし，実際に投与された治療に基づき要約した。有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に分類し集計した。

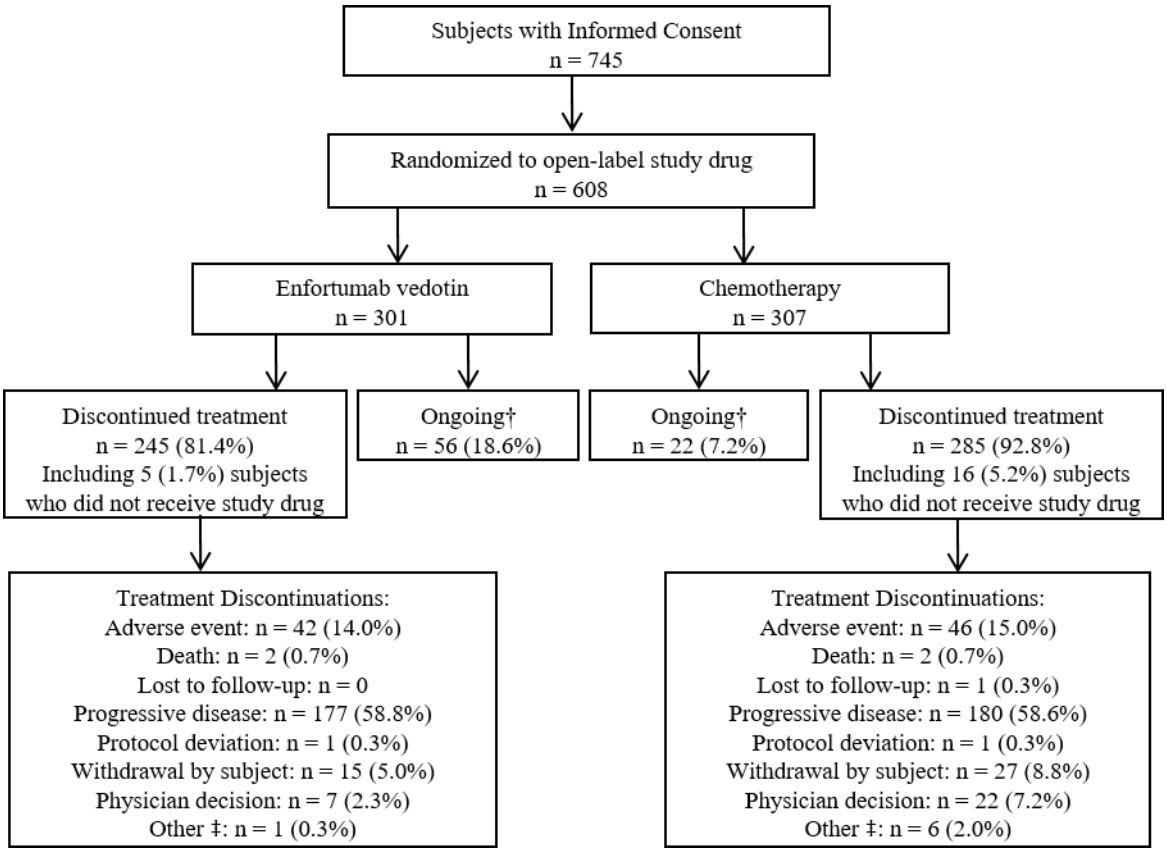
2.7.6.4.2　試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳及び解析対象集団の内訳をそれぞれ図 2.7.6.4- 1 及び表 2.7.6.4- 1 に示す。

本試験では 745 例が試験参加に同意し，そのうち 608 例がランダム化された。ランダム化された 608 例のうち，治験薬を投与された患者は 587 例（エンホルツマブ　ベドチン群 296 例，化学療法群 291 例）であった。データカットオフ日（2020 年 7 月 15 日）時点で，治験薬投与を継続している患者はエンホルツマブ　ベドチン群 56 例（18.6%），化学療法群 22 例（7.2%）であり，治験薬投与を中止した患者はエンホルツマブ　ベドチン群 245 例（81.4%），化学療法群 285 例（92.8%）であった。全体として，両投与群における主な治験薬投与中止の理由は病勢進行であり，投与群間で同様であった。

図 2.7.6.4- 1　　患者の内訳（FAS）



Data cutoff date: 15 Jul 2020.
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）Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.3, and Appendix 13.2.1.2

表 2.7.6.4- 1　　解析対象集団（ランダム化された全ての患者）

Analysis Set	**Enfortumab Vedotin (n = 301)**	**Chemotherapy (n = 307)**
Full Analysis Set†, n (%)	301 (100.0)	307 (100.0)
Safety Analysis Set‡, n (%)	296 (98.3)	291 (94.8)
Response Evaluable Set§, n (%)	288 (95.7)	296 (96.4)
Pharmacokinetics Analysis Set¶, n (%)	296 (98.3)	N/A

All randomized subjects.　The denominator for percentages is the number of subjects randomized for each treatment arm and overall.
N/A: not applicable.
† The Full Analysis Set (FAS) consists of all randomized subjects.
‡ The Safety Analysis Set (SAF) consists of all subjects who took any amount of study drug.
§ The Response Evaluable Set (RES) is defined as all subjects in the FAS who had measurable disease (per RECIST v1.1) per investigator at baseline.
Footnotes continued on next page

¶ The Pharmacokinetics Analysis Set (PKAS) includes subjects who received active drug and for whom at least one blood sample was collected and assayed for measurement of enfortumab vedotin (ASG-22CE) serum/plasma concentrations and for whom the time of sampling and the time of dosing on the day of sampling was known.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

ランダム化された患者の内訳は，男性が 77.3%，白人が過半数を占め（51.6%），アジア人は 32.9%であった。年齢の中央値は 68 歳（範囲：30～88 歳），BMI の中央値は約 25 kg/m^2（範囲：14.5～47.9 kg/m^2）であった（表 2.7.6.4- 2）。

ランダム化時の ECOG PS が 0 及び 1 であった患者の割合はそれぞれ 40.1%及び 59.9%であった。579 例（95.2%）で転移性尿路上皮癌を認め，29 例（4.8%）で局所進行性病変を認めた。主な腫瘍原発巣は，膀胱又は尿道 403 例（66.3%），上部尿路 205 例（33.7%）であった。内臓転移は 484 例（79.7%）で認められ，そのうち 188 例（30.9%）が肝転移であった（表 2.7.6.4- 3）。局所進行性又は転移性疾患の診断から組み入れまでの期間の中央値（範囲）は 14.0 カ月（0.2～118.4 カ月）であった［EV-301 総括報告書 Table 12.1.2.1.4］。

組織の Nectin-4 IHC H スコアの中央値は 258.0（範囲：0～300）であり，約 70%の患者で PD-L1 IHC CPS は 10 未満であった［EV-301 総括報告書 Table 12.1.2.1.3.1］。

概して，患者の人口統計学的特性及び対象疾患のベースラインの状態は投与群間でバランスがとれていた。

表 2.7.6.4- 2　　人口統計学的特性（FAS）

Parameter Statistics/Criteria	**Enfortumab Vedotin (n = 301)**	**Chemotherapy (n = 307)**	**Total (n = 608)**
Sex, n (%)			
Male	238 (79.1)	232 (75.6)	470 (77.3)
Female	63 (20.9)	75 (24.4)	138 (22.7)
Age (years)			
Mean (SD)	66.52 (9.11)	66.81 (9.93)	66.67 (9.53)
Median (min, max)	68.0 (34.0, 85.0)	68.0 (30.0, 88.0)	68.0 (30.0, 88.0)
Age Category (years), n (%)			
< 65	108 (35.9)	111 (36.2)	219 (36.0)
65 to < 75	141 (46.8)	128 (41.7)	269 (44.2)
≥ 75	52 (17.3)	68 (22.1)	120 (19.7)
Race, n (%)			
White	159 (52.8)	155 (50.5)	314 (51.6)
Black or African American	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Asian	97 (32.2)	103 (33.6)	200 (32.9)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Not Reported	43 (14.3)	46 (15.0)	89 (14.6)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	29 (9.6)	24 (7.8)	53 (8.7)
Not Hispanic or Latino	230 (76.4)	238 (77.5)	468 (77.0)
Not Reported	42 (14.0)	45 (14.7)	87 (14.3)

Table continued on next page

Parameter Statistics/Criteria	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
Weight (kg), n (%)			
Mean (SD)	74.51 (16.75)	73.25 (15.90)	73.87 (16.33)
Median (min, max)	74.20 (40.0, 146.5)	72.20 (37.3, 148.3)	73.10 (37.3, 148.3)
Body Mass Index (kg/m^2), n (%)			
n	301	306	607
Mean (SD)	25.68 (4.49)	25.56 (4.86)	25.62 (4.68)
Median (min, max)	25.41 (15.9, 43.0)	25.05 (14.5, 47.9)	25.14 (14.5, 47.9)
Body Mass Index Category, n (%)			
< 18.5	12 (4.0)	15 (4.9)	27 (4.4)
≥ 18.5 to < 25	123 (40.9)	136 (44.3)	259 (42.6)
≥ 25 to < 30	123 (40.9)	107 (34.9)	230 (37.8)
≥ 30	43 (14.3)	48 (15.6)	91 (15.0)
Not Reported	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Renal Function †, n (%)			
Normal	48 (15.9)	53 (17.3)	101 (16.6)
Mild	107 (35.5)	110 (35.8)	217 (35.7)
Moderate	136 (45.2)	139 (45.3)	275 (45.2)
Severe	4 (1.3)	5 (1.6)	9 (1.5)
Not Reported	6 (2.0)	0	6 (1.0)

FAS: full analysis set; max: maximum; min: minimum.
† 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.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1） Table 12.1.2.1.1

表 2.7.6.4- 3　　対象疾患のベースラインの状態（FAS）

Parameter Statistics/Criteria	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
ECOG PS at Study Entry, n (%)			
0	120 (39.9)	124 (40.4)	244 (40.1)
1	181 (60.1)	183 (59.6)	364 (59.9)
Region, n (%)			
Western Europe	126 (41.9)	129 (42.0)	255 (41.9)
United States	43 (14.3)	44 (14.3)	87 (14.3)
Rest of the World	132 (43.9)	134 (43.6)	266 (43.8)
Liver Metastasis, n (%)			
Yes	93 (30.9)	95 (30.9)	188 (30.9)
No	208 (69.1)	212 (69.1)	420 (69.1)
Primary Disease Site of Origin†, n (%)			
Upper Tract	98 (32.6)	107 (34.9)	205 (33.7)
Bladder/Other	203 (67.4)	200 (65.1)	403 (66.3)
Current Extent of Disease, n (%)			
Metastatic	290 (96.3)	289 (94.1)	579 (95.2)
Locally Advanced	11 (3.7)	18 (5.9)	29 (4.8)
Histology Type at Initial Diagnosis, n (%)			
Urothelial Carcinoma/Transitional Cell	229 (76.1)	230 (75.4)	459 (75.7)
Urothelial Carcinoma Mixed	45 (15.0)	42 (13.8)	87 (14.4)
Other‡	27 (9.0)	33 (10.8)	60 (9.9)
Unknown	0	2 (0.7)	2 (0.3)

Table continued on next page

Parameter Statistics/Criteria	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
Visceral Metastasis§, n (%)			
Yes	234 (77.7)	250 (81.7)	484 (79.7)
No	67 (22.3)	56 (18.3)	123 (20.3)
Missing	0	1	1
Lymph Node Only Metastasis, n (%)			
Yes	34 (11.3)	28 (9.2)	62 (10.2)
No	267 (88.7)	278 (90.8)	545 (89.8)
Missing	0	1	1

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: full analysis set.
† Upper tract included renal pelvis and ureter. Bladder/other included urethra, bladder and other.
‡ Other histologies include adenocarcinoma, squamous cell carcinoma 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：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Tables 12.1.2.1.2.1 and 12.1.2.1.4

2.7.6.4.3　治験薬の曝露

データカットオフ時点で，治験薬投与期間の中央値（範囲）はエンホルツマブ　ベドチン群で 4.99 カ月（0.5～19.4 カ月），化学療法群で 3.45 カ月（0.2～15.0 カ月）であった（表 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 4　　治験薬の曝露（SAF）

Parameter Statistics/Criteria	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy			
		Combined (n = 291)	Docetaxel (n = 109)	Paclitaxel (n = 107)	Vinflunine (n = 75)
Duration of Exposure† (months)					
Mean (SD)	5.36 (3.72)	3.96 (2.95)	3.62 (2.85)	3.90 (2.61)	4.55 (3.45)
Median (min, max)	4.99 (0.5, 19.4)	3.45 (0.2, 15.0)	2.23 (0.3, 15.0)	3.68 (0.3, 12.3)	3.91 (0.2, 13.9)
Relative Dose Intensity‡ (%)					
n	296	290	109	107	74
Mean (SD)	79.35 (17.52)	91.76 (11.61)	91.78 (12.29)	92.25 (10.25)	91.01 (12.53)
Median (min, max)	80.73 (30.6, 104.9)	97.36 (32.5, 114.2)	98.17 (32.5, 105.0)	96.71 (57.9, 107.2)	92.54 (37.6, 114.2)

max: maximum; min: minimum; 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.
‡ (dose intensity/planned dose intensity) × 100.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.2.1

2.7.6.4.4　有効性

全生存期間（OS）

OS 解析には，約 65%の OS イベントが生じた 2020 年 7 月 15 日時点のカットオフデータを用いた（計画したイベント全数 439 件中 301 件［68.6%］）。事前に定めた境界を越えたことから，IDMC はエンホルツマブ　ベドチン投与による OS 延長のベネフィットが示されたとして試験終了を勧告し，それを受けて最終解析を行った。追跡期間の中央値は 11.1 カ月で，化学療法群と

比較してエンホルツマブ　ベドチン群で OS の有意な延長，死亡リスクの 30%低下を認め（HR = 0.702，95%信頼区間：0.556，0.886；片側 P = 0.00142），事前に定めた片側 0.00679 の有意水準において有意であった。OS の中央値はエンホルツマブ　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 カ月全生存率はそれぞれ 77.9%，69.5%であり，1 年全生存率はそれぞれ 51.5%，39.2%であった（表 2.7.6.4-5）。エンホルツマブ　ベドチン群と化学療法群の Kaplan-Meier 曲線は早期に分離し，エンホルツマブ　ベドチン群に優位であり，2 つの曲線間の解離は現在までの試験期間を通して維持された（図 2.7.6.4- 2）。

OS のサブグループ解析の結果を図 2.7.6.4- 3 に示す。OS は多くのサブグループで，化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で一貫して良好であった（HR < 1）。なお，サブグループのうち女性の患者集団で HR が 1 を超え（HR = 1.171［95%信頼区間：0.724，1.894］），OS の中央値はエンホルツマブ　ベドチン群で 11.04 カ月，化学療法群で 10.68 カ月であった［EV-301 総括報告書 Table 12.3.1.3］。これらは，死亡件数及び症例数が限られることから慎重に解釈すべきと考えられた。

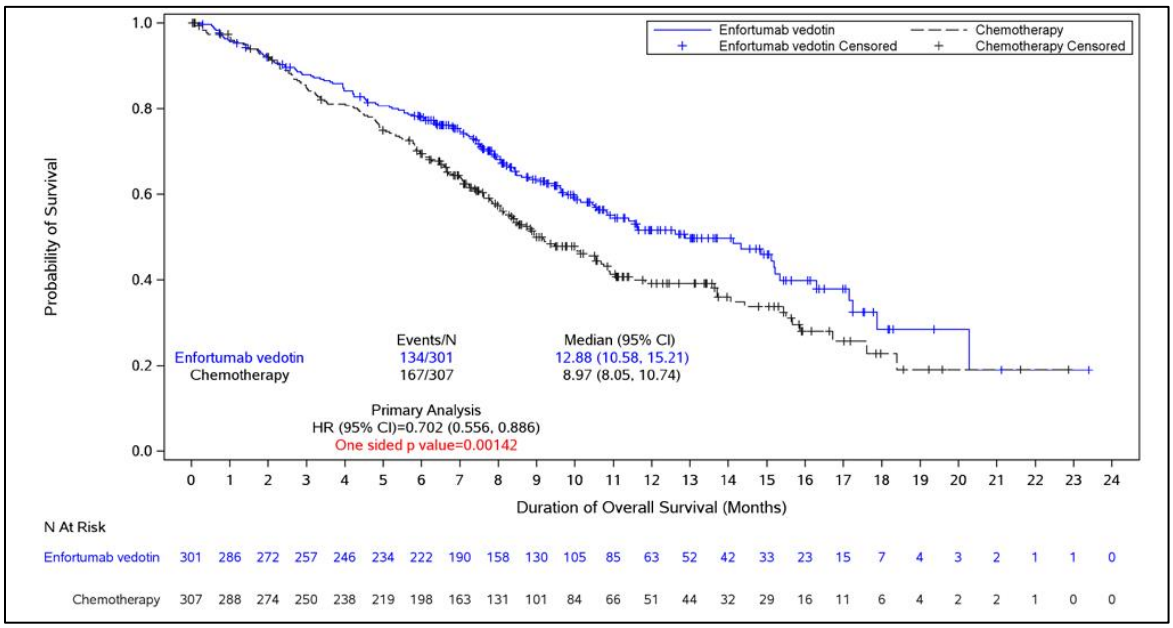
表 2.7.6.4- 5　　全生存期間（FAS）

	Enfortumab Vedotin (n = 301)	**Chemotherapy (n = 307)**
Overall Survival		
Deaths, n (%)	134 (44.5)	167 (54.4)
Duration of Overall Survival (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)	
Overall Survival 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)

CI: confidence interval; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: full analysis set; IRT: interactive response technology.

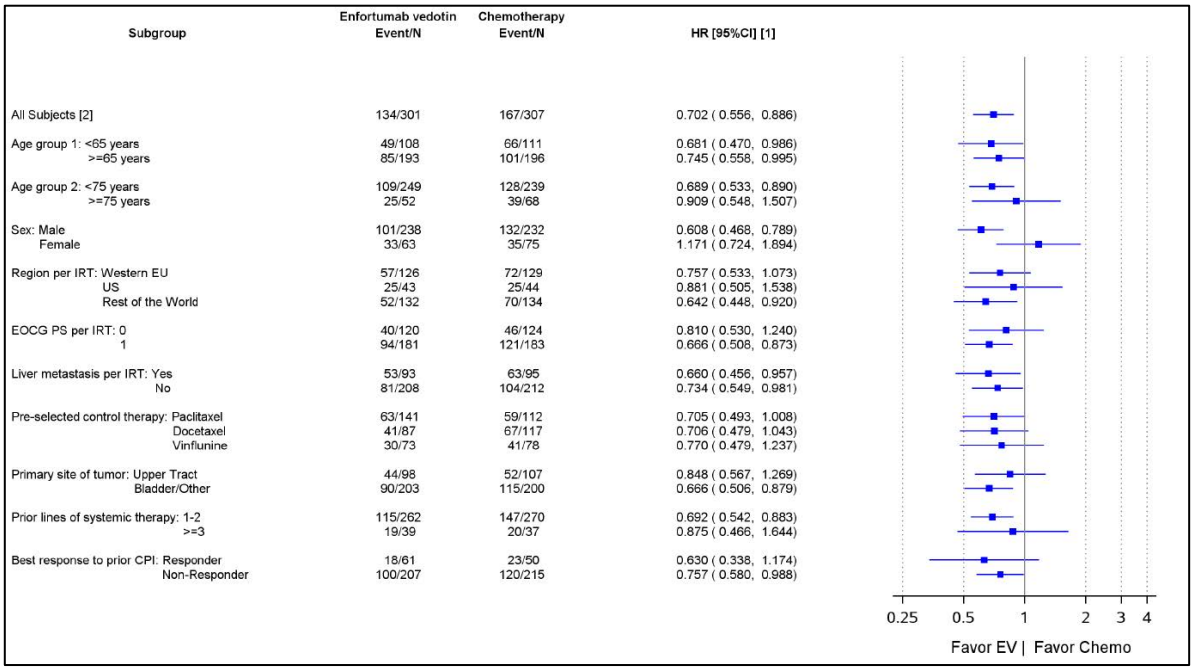
† Based on Kaplan-Meier estimate.
‡ + indicates censoring.
§ Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT.
¶ Based on log-rank test. Note: * indicates that the P value of overall survival is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.00679 based on the number of observed deaths.
†† Based on Cox proportional hazards model with treatment, ECOG PS, 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 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 2.7.6.4- 2　　全生存期間（FAS）



CI: confidence interval; FAS: full analysis set; HR: hazard ratio.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.1

図 2.7.6.4- 3　　全生存期間のサブグループ解析（FAS）



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.

[1] 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.
[2] The HR reported for all subjects was based on stratified analysis. Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT.

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

無増悪生存期間（PFS1）

化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で，統計学的に有意な PFS1 の延長を認め（HR = 0.615，95%信頼区間：0.505，0.748；片側 P<0.00001），事前に定めた片側 0.02189 の有意水準において有意であった。PFS1 の中央値（95%信頼区間）はエンホルツマブ　ベドチン群で 5.55 カ月（5.32，5.82），化学療法群で 3.71 カ月（3.52，3.94）であった。6 カ月無増悪生存率はそれぞれ 44.0%，28.2%，1 年無増悪生存率はそれぞれ 21.7%，8.3%であった（表 2.7.6.4- 6）。PFS1 のサブグループ解析の結果，全てのサブグループで，化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で一貫して良好であった（HR < 1）（図 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 6　　無増悪生存期間の要約（FAS）

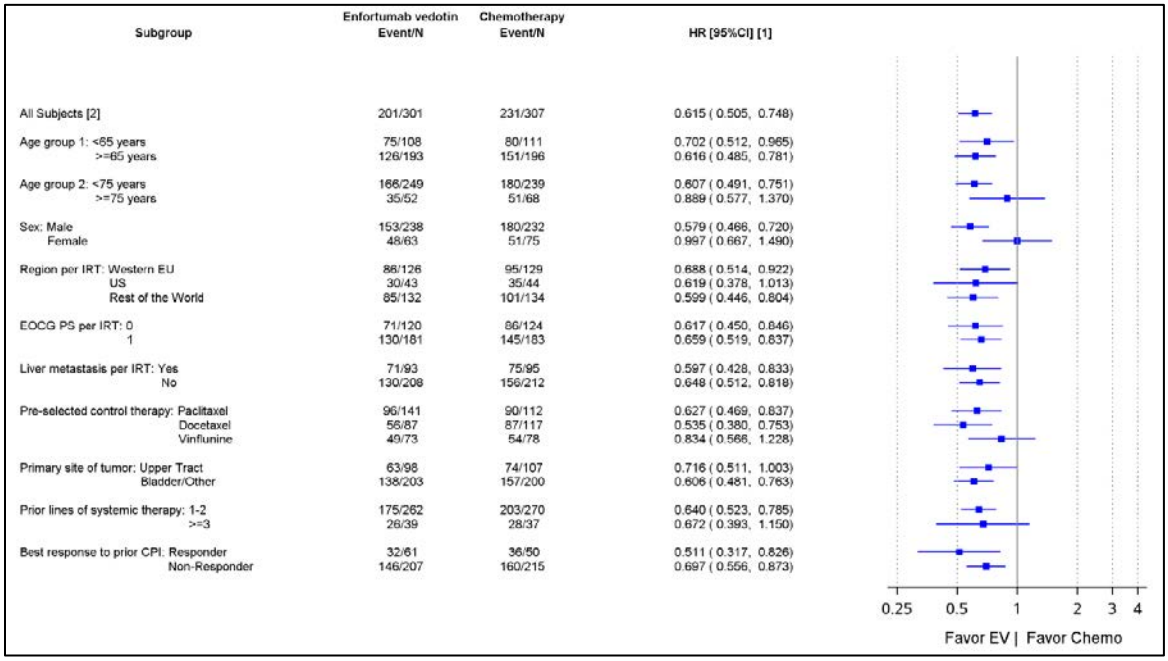
	Enfortumab Vedotin (n = 301)	**Chemotherapy (n = 307)**
PFS Events, n (%)	201 (66.8)	231 (75.2)
Radiographical Progression	172 (57.1)	195 (63.5)
Death Without Documented Progression	29 (9.6)	36 (11.7)
Censored, n (%)	100 (33.2)	76 (24.8)
No PFS Event	89 (29.6)	64 (20.8)
PFS Event After New Anticancer Therapy	8 (2.7)	9 (2.9)
PFS Event After Missing ≥ 2 Consecutive Assessments	3 (1.0)	3 (1.0)
Duration of PFS (months)†		
Median (95% CI)†	5.55 (5.32, 5.82)	3.71 (3.52, 3.94)
Range‡	0.03+, 20.27+	0.03+, 18.69+
Stratified Analysis§		
1-sided P value¶	<0.00001*	
Hazard Ratio (95% CI)††	0.615 (0.505, 0.748)	
PFS Rate, % (95% CI)‡‡		
At 6 Months	44.0 (37.96, 49.84)	28.2 (22.85, 33.76)
At 12 Months	21.7 (16.26, 27.71)	8.3 (4.61, 13.36)

PFS is defined as the time from randomization until death from any cause or radiographic disease progression assessed according to RECIST v1.1, whichever occurs first.　For a subject with none of these events, progression free survival was censored based on rules defined in SAP.

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

† Based on Kaplan-Meier estimate.
‡ + indicates censoring.
§ Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT.
¶ Based on log-rank test.　For stratified analysis, * indicates that the P value of overall survival 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, 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 treatment arm.　For unstratified analysis, treatment is the only explanatory variable.
‡‡ 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 2.7.6.4- 4　　無増悪生存期間のサブグループ解析（FAS）



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.

[1] 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.

[2] The HR reported for all subjects was based on stratified analysis.　Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis per IRT.

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

客観的奏効率（ORR）及び病勢コントロール率（DCR）

治験担当医師により評価された ORR（95%信頼区間）は，エンホルツマブ　ベドチン群で 40.6%（34.90，46.54），化学療法群で 17.9%（13.71，22.76）であり（片側 P<0.001），事前に定めた片側 0.025 の有意水準において有意であった。本試験の ORR は，EV-101，EV-102 及び EV-201 のエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg 群で認められた奏効率と一致していた（表 2.7.6.4- 7）。ORR のサブグループ解析の結果，ORR は全てのサブグループで，化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で一貫して良好であった（absolute difference > 0）（図 2.7.6.4- 5）。

治験担当医師により評価された DCR は，エンホルツマブ　ベドチン群で 71.9%，化学療法群で 53.4%であり（片側 P<0.001），事前に定めた片側 0.025 の有意水準において有意であった（表 2.7.6.4- 7）。

表 2.7.6.4- 7　　客観的奏効率及び病勢コントロール率の要約（RES）

	Enfortumab Vedotin (n = 288)	**Chemotherapy (n = 296)**
Best Overall Response, Confirmed, n (%) †		
Confirmed Complete Response	14 (4.9)	8 (2.7)
Confirmed Partial Response	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)
Overall Response Rate, 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 who had measurable disease per investigator at baseline (RES).

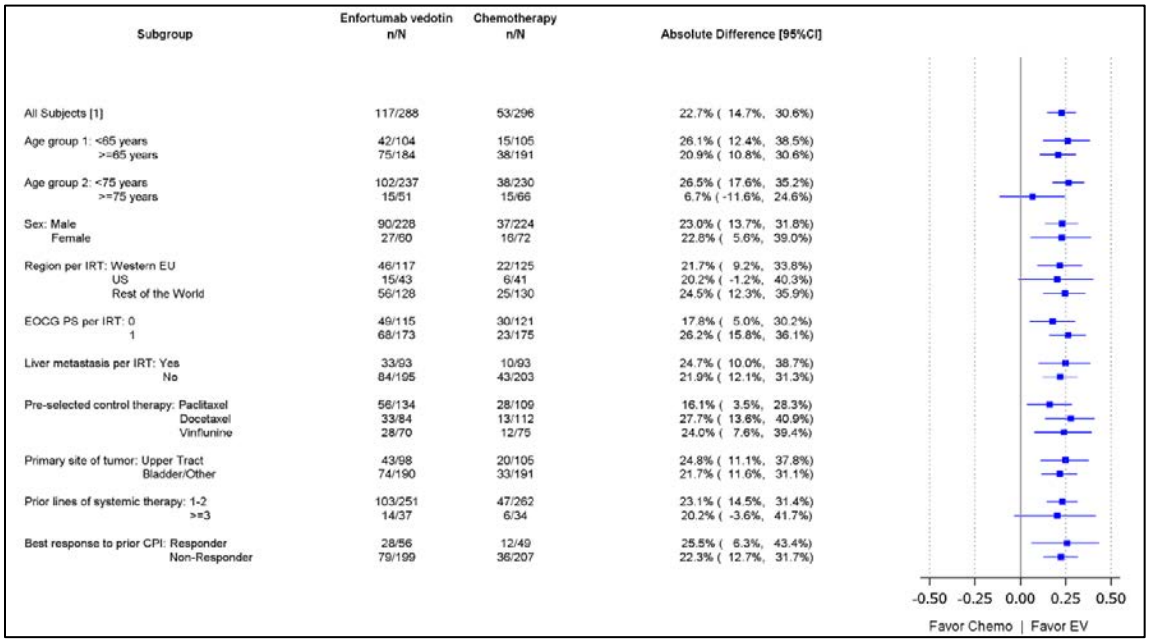
Subjects without any post baseline images are also included in Not Evaluable.

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; 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.　Stratification factors were ECOG PS, geographic region and liver metastasis. * indicates that the P values of endpoints are ≤ 0.025 (1-sided predetermined efficacy boundary per 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

図 2.7.6.4- 5　　客観的奏効率のサブグループ解析（RES）



Footnotes appear on next page

Chemo: chemotherapy; CI: confidence interval; CPI: checkpoint inhibitor; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EV: enfortumab vedotin; IRT: interactive response technology; RES: response evaluable set.

[1] Based on unstratified analysis.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Figure 12.3.6

奏効期間（DOR）

治験担当医師により評価された DOR の中央値（95%信頼区間）は，エンホルツマブ　ベドチン群で 7.39 カ月（5.59，9.46），化学療法群で 8.11 カ月（5.65，9.56）であった（表 2.7.6.4- 8）。

表 2.7.6.4- 8　　奏効期間の要約（RES）

	Enfortumab Vedotin (n = 117)	**Chemotherapy (n = 53)**
Events, n (%)	63 (53.8)	29 (54.7)
Radiographical Progression	62 (53.0)	28 (52.8)
Death Without Documented Progression	1 (0.9)	1 (1.9)
Censored, n (%)	54 (46.2)	24 (45.3)
No Event	52 (44.4)	23 (43.4)
Event after New Anticancer Therapy	2 (1.7)	1 (1.9)
Duration of Response, Months†		
Median (95% CI)	7.39 (5.59, 9.46)	8.11 (5.65, 9.56)
Range‡	1.84+, 18.23+	3.48, 16.89+
Rate of Subjects neither PD nor Death, % (95% CI)§		
At 6 Months	53.8 (43.67, 62.97)	56.0 (40.13, 69.24)
At 12 Months	27.7 (17.00, 39.53)	19.8 (7.04, 37.18)

CR: complete response; DOR: duration of response; 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

患者の生活の質（QOL）

EORTC QLQ-C30 の QL2 スコアの 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，投与群間に意味のある差は認められなかった（P = 0.2429）［EV-301 総括報告書 Ad Hoc Table 12.3.8.2.3.1.0］。また，EQ-5D-5L と EORTC QLQ-C30 の結果は大部分で一致していた［EV-301 総括報告書 Ad Hoc Table 12.3.8.2.1.1.0，12.3.8.2.2.1.0，12.3.8.3.1.1.0，12.3.8.3.2.1.0］。

全体として，エンホルツマブ　ベドチン群の方が化学療法群よりも治験薬の投与期間は長かったにも関わらず，投与期間を通してエンホルツマブ　ベドチン群の患者の QOL は維持されており，治験期間を通して患者報告による機能及び症状において QOL の低下は認められなかった。

次治療における無増悪生存期間（PFS2）

化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で，統計学的に有意な PFS2 の延長が認められた（HR = 0.619，95%信頼区間：0.497，0.771；P<0.001）。PFS2 の中央値（95%信頼区間）は

エンホルツマブ　ベドチン群で 9.63 カ月（8.21，10.58），化学療法群で 7.00 カ月（6.54，8.05）であった［EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.3.7］。

奏効までの期間（TTR）

CR 又は PR が得られた患者は，エンホルツマブ　ベドチン群 117 例及び化学療法群 53 例であった。TTR の中央値はそれぞれ 1.87 カ月及び 1.91 カ月であった［EV-301 総括報告書 Table 12.3.5］。

バイオマーカー

投与群間で Nectin-4 の発現と奏効の相関に大きな差異は認められなかった。また，Nectin-4 の発現傾向や奏効との関係性は，局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において Nectin-4 に基づく患者選択を必要としないことを示唆するものであった［EV-301 総括報告書 Table 12.1.2.1.3.1, Figure 12.3.9］。

医療資源利用（HRU）

投与群間の HRU に意味のある差は認められなかった［EV-301 総括報告書 Table 12.3.9.2］。

2.7.6.4.5　薬物動態・薬力学

エンホルツマブ　ベドチン反復投与による ADC，TAb 及び MMAE のサイクル内の累積性はごく僅かであった。Cycle 2 day 1 で定常状態に到達し，cycle 6 day 1 まで同様であった（表 2.7.6.4- 9）。

エンホルツマブ　ベドチンに対する ATA の発現割合は低かった［EV-301 総括報告書 Table 12.3.6］。

表 2.7.6.4- 9　　ADC，TAb 及び MMAE 濃度の要約（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 (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)	0.167 (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)	2.64 (0.0283, 7.44)	4.17 (0.0883, 9.99)	28.9 (2.63, 152)	1.39 (0.0, 5.96)	1.98 (0.0, 6.28)	2 (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 (1.7)	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)

Concentrations below the lower limit of quantification (BLQ; 0.0214 µg/mL [ADC], 0.0232 µg/mL [TAb], 0.010 ng/mL [MMAE]) were set to zero.　If more than 50% of pharmacokinetic concentrations were BLQ at a given time point, SD was not calculated in summary statistics.

ADC: antibody-drug conjugate; BLQ: below the lower limit of quantification; EOI: end of infusion; max: maximum; min: minimum; MMAE: monomethyl auristatin E; PKAS: pharmacokinetic analysis set; TAb: total antibody.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Tables 12.4.1.1, 12.4.1.2 and 12.4.1.3

2.7.6.4.6　安全性

1. 有害事象の概要

全体として，有害事象，副作用，重篤な有害事象，NCI-CTCAE 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。本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，EV-101，EV-102 及び EV-201 と同様であり，本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

また，治験薬投与期間の中央値がエンホルツマブ　ベドチン群で約 1.5 カ月長かった（エンホルツマブ　ベドチン群で 4.99 カ月，化学療法群で 3.45 カ月）ことから，有害事象は患者人年当たり（P-Y）の発現率も示している。治験薬投与期間で調整された解析において，各有害事象の発現率は投与群間でおおむね同程度であった（表 2.7.6.4- 10）。

表 2.7.6.4- 10　有害事象及び死亡の要約（SAF）

	Enfortumab Vedotin		Chemotherapy	
	n = 296 n (%)	P-Y = 132.3 E (E/P-Y)	n = 291 n (%)	P-Y = 96.1 E (E/P-Y)
TEAE	290 (98.0)	5051 (38.2)	288 (99.0)	3173 (33.0)
Drug-related TEAE†	278 (93.9)	3033 (22.9)	267 (91.8)	1982 (20.6)
Serious TEAE‡	138 (46.6)	314 (2.4)	128 (44.0)	269 (2.8)
Drug-related Serious TEAE†‡	67 (22.6)	114 (0.9)	68 (23.4)	120 (1.2)
TEAE Leading to Withdrawal of Treatment	51 (17.2)	66 (0.5)	51 (17.5)	60 (0.6)
Drug-related TEAE Leading to Withdrawal of Treatment†	40 (13.5)	51 (0.4)	33 (11.3)	38 (0.4)
TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3	210 (70.9)	617 (4.7)	193 (66.3)	594 (6.2)
Drug-related TEAE with NCI-CTCAE Grade ≥ 3†	152 (51.4)	320 (2.4)	145 (49.8)	416 (4.3)
TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	101 (34.1)	170 (1.3)	81 (27.8)	119 (1.2)
Drug-related TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug†	96 (32.4)	165 (1.2)	80 (27.5)	112 (1.2)
TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug	180 (60.8)	536 (4.1)	85 (29.2)	140 (1.5)
Drug-related TEAE Leading to Dose Interruption of Study Drug†	151 (51.0)	384 (2.9)	55 (18.9)	90 (0.9)
TEAE Leading to Death	21 (7.1)	21 (0.2)	16 (5.5)	18 (0.2)
Drug-related TEAE Leading to Death†	7 (2.4)	7 (0.1)	3 (1.0)	3 (0.0)
Death§	130 (43.9)	130 (1.0)	161 (55.3)	161 (1.7)
TEAE Leading to Death, Excluding Disease Progression	11 (3.7)	11 (0.1)	11 (3.8)	12 (0.1)
Drug-related TEAE Leading to Death, Excluding Disease Progression†	7 (2.4)	7 (0.1)	3 (1.0)	3 (0.0)

E: number of events; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; P-Y: patient year; SAE: serious adverse event; SAF: safety analysis set; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† 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 to be 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 after the first study drug administration.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Tables 12.6.1.1.1 and 12.6.1.1.2

2. 有害事象及び副作用

有害事象の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群 98.0%（290/296 例），化学療法群 99.0%（288/291 例）であり，投与群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群の主な有害事象（発現割合 20%以上）は，基本語別で，脱毛症（139 例［47.0%］），食欲減退（121 例［40.9%］），疲労（107 例［36.1%］），下痢（103 例［34.8%］），末梢性感覚ニューロパチー，そう痒症（各 102 例［34.5%］），悪心（89 例［30.1%］），便秘（82 例［27.7%］），味覚不全（74 例［25.0%］）及び発熱（65 例［22.0%］）であった。化学療法群の主な有害事象（発現割合 20%以上）は，脱毛症（110 例［37.8%］），貧血（87 例［29.9%］），食欲減退，疲労（各 78 例［26.8%］），悪心（74 例［25.4%］），便秘（73 例［25.1%］），下痢及び末梢性感覚ニューロパチー（各 66 例［22.7%］）であった。各投与群で発現割合 15%以上の有害事象のうち，化学療法群と比較してエンホルツマブ　ベドチン群で発現割合が高かった有害事象は，脱毛症，食欲減退，疲労，下痢，末梢性感覚ニューロパチー，そう痒症，悪心，便秘，味覚不全，発熱，発疹，皮膚乾燥，斑状丘疹状皮疹，体重減少及び無力症であった。エンホルツマブ　ベドチン群と比較して化学療法群で発現割合が高かった有害事象は貧血，嘔吐及び好中球数減少であった。グレー

ド 3 以上の有害事象の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群 70.9%（210/296 例），化学療法群 66.3%（193/291 例）であり，投与群間で同程度であった（表 2.7.6.4- 11）。エンホルツマブ　ベドチン群の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は，基本語別で，斑状丘疹状皮疹（22 例［7.4%］），高血糖，好中球数減少（各 21 例［7.1%］），疲労（20 例［6.8%］），貧血（19 例［6.4%］）及び食欲減退（16 例［5.4%］）であった。化学療法群の主なグレード 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は，基本語別で，好中球数減少（43 例［14.8%］），貧血（34 例［11.7%］），好中球減少症（22 例［7.6%］），白血球数減少（21 例［7.2%］）及び発熱性好中球減少症（16 例［5.5%］）であった［EV-301 総括報告書 Table 12.6.1.16］。

表 2.7.6.4- 11　　いずれかの群で発現割合 10%以上の有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%)			
	Enfortumab Vedotin (n = 296)		Chemotherapy (n = 291)	
	All Grade	Grade 3 or Higher	All Grade	Grade 3 or Higher
Overall	290 (98.0)	210 (70.9)	288 (99.0)	193 (66.3)
血液およびリンパ系障害	**84 (28.4)**	**32 (10.8)**	**123 (42.3)**	**69 (23.7)**
貧血	59 (19.9)	19 (6.4)	87 (29.9)	34 (11.7)
眼障害	**80 (27.0)**	**4 (1.4)**	**26 (8.9)**	**1 (0.3)**
流涙増加	30 (10.1)	0	12 (4.1)	1 (0.3)
胃腸障害	**206 (69.6)**	**26 (8.8)**	**182 (62.5)**	**34 (11.7)**
下痢	103 (34.8)	11 (3.7)	66 (22.7)	5 (1.7)
悪心	89 (30.1)	3 (1.0)	74 (25.4)	5 (1.7)
便秘	82 (27.7)	3 (1.0)	73 (25.1)	6 (2.1)
嘔吐	42 (14.2)	4 (1.4)	44 (15.1)	3 (1.0)
腹痛	39 (13.2)	2 (0.7)	27 (9.3)	7 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	**209 (70.6)**	**41 (13.9)**	**186 (63.9)**	**30 (10.3)**
疲労	107 (36.1)	20 (6.8)	78 (26.8)	14 (4.8)
発熱	65 (22.0)	7 (2.4)	41 (14.1)	0
無力症	46 (15.5)	7 (2.4)	40 (13.7)	7 (2.4)
末梢性浮腫	27 (9.1)	1 (0.3)	39 (13.4)	2 (0.7)
臨床検査	**133 (44.9)**	**45 (15.2)**	**119 (40.9)**	**58 (19.9)**
好中球数減少	33 (11.1)	21 (7.1)	54 (18.6)	43 (14.8)
体重減少	47 (15.9)	1 (0.3)	20 (6.9)	0
白血球数減少	16 (5.4)	4 (1.4)	32 (11.0)	21 (7.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36 (12.2)	3 (1.0)	5 (1.7)	0
代謝および栄養障害	**174 (58.8)**	**67 (22.6)**	**124 (42.6)**	**32 (11.0)**
食欲減退	121 (40.9)	16 (5.4)	78 (26.8)	7 (2.4)
高血糖	31 (10.5)	21 (7.1)	6 (2.1)	2 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	**99 (33.4)**	**10 (3.4)**	**119 (40.9)**	**15 (5.2)**
関節痛	19 (6.4)	1 (0.3)	36 (12.4)	3 (1.0)
筋肉痛	15 (5.1)	1 (0.3)	32 (11.0)	3 (1.0)

Table continued on next page

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%)			
	Enfortumab Vedotin (n = 296)		Chemotherapy (n = 291)	
	All Grade	Grade 3 or Higher	All Grade	Grade 3 or Higher
神経系障害	**189 (63.9)**	**22 (7.4)**	**137 (47.1)**	**12 (4.1)**
末梢性感覚ニューロパチー	102 (34.5)	9 (3.0)	66 (22.7)	6 (2.1)
味覚不全	74 (25.0)	0	23 (7.9)	0
精神障害	**54 (18.2)**	**2 (0.7)**	**46 (15.8)**	**0**
不眠症	31 (10.5)	0	23 (7.9)	0
腎および尿路障害	**75 (25.3)**	**20 (6.8)**	**50 (17.2)**	**12 (4.1)**
血尿	33 (11.1)	6 (2.0)	25 (8.6)	4 (1.4)
皮膚および皮下組織障害	**237 (80.1)**	**51 (17.2)**	**149 (51.2)**	**1 (0.3)**
脱毛症	139 (47.0)	0	110 (37.8)	0
そう痒症	102 (34.5)	5 (1.7)	20 (6.9)	0
発疹	50 (16.9)	5 (1.7)	16 (5.5)	0
皮膚乾燥	50 (16.9)	0	11 (3.8)	0
斑状丘疹状皮疹	50 (16.9)	22 (7.4)	6 (2.1)	0

SAF: safety analysis set.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Tables 12.6.1.2 and 12.6.1.16

副作用の発現割合はエンホルツマブ　ベドチン群 93.9%（278/296 例），化学療法群 91.8%（267/291 例）であり，投与群間で同程度であった。エンホルツマブ　ベドチン群の主な副作用（発現割合 20%以上）は，基本語別で，脱毛症（134 例［45.3%］），末梢性感覚ニューロパチー（100 例［33.8%］），そう痒症（95 例［32.1%］），疲労（92 例［31.1%］），食欲減退（91 例［30.7%］），下痢，味覚不全（各 72 例［24.3%］），及び悪心（67 例［22.6%］）であった。化学療法群の主な副作用（発現割合 20%以上）は，脱毛症（106 例［36.4%］），食欲減退（68 例［23.4%］），疲労（66 例［22.7%］），悪心（63 例［21.6%］），末梢性感覚ニューロパチー（62 例［21.3%］）及び貧血（59 例［20.3%］）であった（表 2.7.6.4- 12）。

表 2.7.6.4- 12　　いずれかの群で発現割合 10%以上の副作用（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%)	
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)
Overall	278 (93.9)	267 (91.8)
血液およびリンパ系障害	**58 (19.6)**	**95 (32.6)**
貧血	34 (11.5)	59 (20.3)
胃腸障害	**156 (52.7)**	**148 (50.9)**
悪心	67 (22.6)	63 (21.6)
下痢	72 (24.3)	48 (16.5)
便秘	37 (12.5)	48 (16.5)
嘔吐	26 (8.8)	31 (10.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**156 (52.7)**	**134 (46.0)**
疲労	92 (31.1)	66 (22.7)
無力症	31 (10.5)	32 (11.0)

Table continued on next page

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%) Enfortumab Vedotin (n = 296)	 Chemotherapy (n = 291)
臨床検査	**95 (32.1)**	**87 (29.9)**
好中球数減少	30 (10.1)	49 (16.8)
白血球数減少	16 (5.4)	31 (10.7)
体重減少	35 (11.8)	11 (3.8)
代謝および栄養障害	**118 (39.9)**	**85 (29.2)**
食欲減退	91 (30.7)	68 (23.4)
神経系障害	**169 (57.1)**	**113 (38.8)**
末梢性感覚ニューロパチー	100 (33.8)	62 (21.3)
味覚不全	72 (24.3)	21 (7.2)
皮膚および皮下組織障害	**228 (77.0)**	**135 (46.4)**
脱毛症	134 (45.3)	106 (36.4)
そう痒症	95 (32.1)	13 (4.5)
発疹	45 (15.2)	11 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	48 (16.2)	5 (1.7)
皮膚乾燥	42 (14.2)	2 (0.7)

SAF: safety analysis set.
Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡に至った有害事象は，エンホルツマブ　ベドチン群で 21 例（7.1%），化学療法群で 16 例（5.5%）にみられた。治験薬投与期間で調整した死亡に至った有害事象の発現率は投与群間で同程度であった（P-Y 当たり 0.2 件）（表 2.7.6.4- 10）。2 例以上で認められた死亡に至った有害事象は，エンホルツマブ　ベドチン群で悪性新生物進行（10 例［3.4%］），多臓器機能不全症候群（3 例［1.0%］）及び肺炎（2 例［0.7%］）であり，化学療法群で悪性新生物進行（6 例［2.1%］）及び敗血症（2 例［0.7%］）であった。骨髄抑制又は感染に関連する死亡に至った有害事象は，化学療法群と比較して，エンホルツマブ　ベドチン群で低かった（エンホルツマブ　ベドチン群；21 例中 4 例［19.0%］［肺炎 2 例，敗血症性ショック及び骨盤膿瘍各 1 例］，化学療法群；16 例中 7 例［43.8%］［敗血症 2 例，及び肺炎，敗血症性ショック，好中球減少性敗血症，汎血球減少症，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例］）（表 2.7.6.4- 13）。

死亡した患者の詳細を［EV-301 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.4- 13　死亡に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%) Enfortumab Vedotin (n = 296)	 Chemotherapy (n = 291)
Overall	21 (7.1)	16 (5.5)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1 (0.3)**
汎血球減少症	0	1 (0.3)
心臓障害	**0**	**2 (0.7)**
心停止	0	1 (0.3)
心原性ショック	0	1 (0.3)

Table continued on next page

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%) Enfortumab Vedotin (n = 296)	 Chemotherapy (n = 291)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3 (1.0)**	**2 (0.7)**
多臓器機能不全症候群	3 (1.0)	0
死亡	0	1 (0.3)
全身健康状態悪化	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	**1 (0.3)**	**0**
肝機能異常	1 (0.3)	0
感染症および寄生虫症	**4 (1.4)**	**5 (1.7)**
肺炎	2 (0.7)	1 (0.3)
敗血症	0	2 (0.7)
敗血症性ショック	1 (0.3)	1 (0.3)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)
骨盤膿瘍	1 (0.3)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	**1 (0.3)**	**0**
高血糖	1 (0.3)	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）	**10 (3.4)**	**6 (2.1)**
悪性新生物進行	10 (3.4)	6 (2.1)
神経系障害	**1 (0.3)**	**0**
脳浮腫	1 (0.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**
呼吸困難	1 (0.3)	0
呼吸窮迫	0	1 (0.3)

SAF: safety analysis set.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.14

重篤な有害事象はエンホルツマブ　ベドチン群で 138 例（46.6%），化学療法群で 128 例（44.0%）にみられた。エンホルツマブ　ベドチン群の主な重篤な有害事象は基本語別で，急性腎障害（19 例［6.4%］），悪性新生物進行及び肺炎（各 12 例［4.1%］）であった。化学療法群の主な重篤な有害事象は基本語別で，発熱性好中球減少症（16 例［5.5%］）であった（表 2.7.6.4-14）。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細を［EV-301 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.4- 14　　いずれかの群で発現割合 1%以上の重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%) Enfortumab Vedotin (n = 296)	 Chemotherapy (n = 291)
Overall	138 (46.6)	128 (44.0)
血液およびリンパ系障害	**12 (4.1)**	**32 (11.0)**
発熱性好中球減少症	4 (1.4)	16 (5.5)
好中球減少症	4 (1.4)	8 (2.7)
貧血	4 (1.4)	6 (2.1)
心臓障害	**7 (2.4)**	**9 (3.1)**
心房細動	5 (1.7)	1 (0.3)
Table continued on next page		

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%) Enfortumab Vedotin (n = 296)	 Chemotherapy (n = 291)
胃腸障害	**21 (7.1)**	**27 (9.3)**
下痢	7 (2.4)	4 (1.4)
腹痛	3 (1.0)	6 (2.1)
嘔吐	5 (1.7)	1 (0.3)
便秘	2 (0.7)	3 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**24 (8.1)**	**24 (8.2)**
発熱	6 (2.0)	9 (3.1)
全身健康状態悪化	2 (0.7)	5 (1.7)
疲労	3 (1.0)	2 (0.7)
倦怠感	2 (0.7)	3 (1.0)
無力症	3 (1.0)	1 (0.3)
多臓器機能不全症候群	3 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	**52 (17.6)**	**34 (11.7)**
肺炎	12 (4.1)	7 (2.4)
尿路感染	7 (2.4)	6 (2.1)
細菌性尿路感染	9 (3.0)	3 (1.0)
敗血症	5 (1.7)	3 (1.0)
尿路性敗血症	2 (0.7)	6 (2.1)
蜂巣炎	3 (1.0)	2 (0.7)
敗血症性ショック	4 (1.4)	1 (0.3)
大腸菌性尿路感染	3 (1.0)	1 (0.3)
臨床検査	**5 (1.7)**	**7 (2.4)**
好中球数減少	2 (0.7)	5 (1.7)
代謝および栄養障害	**18 (6.1)**	**15 (5.2)**
食欲減退	5 (1.7)	1 (0.3)
脱水	2 (0.7)	4 (1.4)
高血糖	4 (1.4)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)	4 (1.4)
低ナトリウム血症	2 (0.7)	3 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (2.0)**	**6 (2.1)**
背部痛	2 (0.7)	3 (1.0)
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）	**17 (5.7)**	**9 (3.1)**
悪性新生物進行	12 (4.1)	7 (2.4)
精神障害	**3 (1.0)**	**5 (1.7)**
譫妄	1 (0.3)	3 (1.0)
腎および尿路障害	**28 (9.5)**	**15 (5.2)**
急性腎障害	19 (6.4)	7 (2.4)
血尿	5 (1.7)	3 (1.0)
水腎症	3 (1.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (3.4)**	**10 (3.4)**
呼吸困難	4 (1.4)	3 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	**14 (4.7)**	**1 (0.3)**
斑状丘疹状皮疹	4 (1.4)	0
発疹	3 (1.0)	0

SAF: safety analysis set.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.6

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象はエンホルツマブ　ベドチン群で 51 例（17.2%），化学療法群で 51 例（17.5%）にみられた。エンホルツマブ　ベドチン群及び化学療法群の主な投与中止に至った有害事象（発現割合 2%以上）は，末梢性感覚ニューロパチー（7 例［2.4%］，6 例［2.1%］）であった（表 2.7.6.4- 15）。

投与中止に至った有害事象を発現した患者の詳細を［EV-301 総括報告書 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.4- 15　　いずれかの群で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Overall Incidence, n (%)	
	Enfortumab Vedotin (n = 296)	Chemotherapy (n = 291)
Overall	51 (17.2)	51 (17.5)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.7)**	**8 (2.7)**
発熱性好中球減少症	0	3 (1.0)
好中球減少症	1 (0.3)	2 (0.7)
貧血	0	2 (0.7)
胃腸障害	**0**	**4 (1.4)**
便秘	0	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.7)**	**7 (2.4)**
全身健康状態悪化	0	3 (1.0)
肝胆道系障害	**2 (0.7)**	**1 (0.3)**
肝機能異常	2 (0.7)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	**6 (2.0)**	**7 (2.4)**
肺炎	2 (0.7)	2 (0.7)
敗血症	0	3 (1.0)
代謝および栄養障害	**6 (2.0)**	**3 (1.0)**
高血糖	2 (0.7)	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）	**5 (1.7)**	**5 (1.7)**
悪性新生物進行	5 (1.7)	3 (1.0)
神経系障害	**17 (5.7)**	**8 (2.7)**
末梢性感覚ニューロパチー	7 (2.4)	6 (2.1)
末梢性運動ニューロパチー	5 (1.7)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.7)	0
腎および尿路障害	**4 (1.4)**	**0**
急性腎障害	3 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**12 (4.1)**	**1 (0.3)**
斑状丘疹状皮疹	4 (1.4)	0
薬疹	2 (0.7)	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	2 (0.7)	0

SAF: safety analysis set.

Source：EV-301 総括報告書（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.8

5. 臨床検査値

血液学的検査及び生化学的検査の異常は主にグレード 1 又はグレード 2 であり，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図検査において，エンホルツマブ　ベドチン投与により，臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.4.7　結論

事前に計画された EV-301 試験の中間解析で，エンホルツマブ　ベドチン投与により統計学的に有意かつ臨床的に重要な OS の延長が認められた。

エンホルツマブ　ベドチンは忍容性があり，安全性プロファイルは管理可能であった。注目すべき有害事象を含む有害事象は，エンホルツマブ　ベドチンの既知の安全性プロファイルと一致しており，新たな安全性の懸念は確認されていない。

Nectin-4 の発現傾向や奏効との関係性は，局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者において Nectin-4 に基づく患者選択を必要としないことを示唆するものであった。

2.7.6.5　国際共同第 2 相試験［EV-201］：添付資料番号 5.3.5.2-1

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A Single-arm, Open-label, Multicenter Study of Enfortumab Vedotin (ASG-22CE) for Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer who Previously Received Immune Checkpoint Inhibitor (CPI) Therapy

治験実施施設：米国，日本，欧州及び韓国，計 59 施設

公表文献：

Chang E, Weinstock C, Zhang L, et al. FDA approval summary: enfortumab vedotin for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. Clin Cancer Res. 2020:Sep 22 [Online ahead of print].

Vera-Badillo FE, Robinson AJ, Berman DM, Booth CM. Value of biomarker expression for randomized clinical trial design: one (more) missed opportunity. J Clin Oncol. 2020;38(6):649-51.

O'Donnell PH, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. EV-201: long-term results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and PD-1/PD-L1 inhibitors. Ann Oncol. 2020;31(Suppl 4):S579.

Rosenberg JE, Petrylak DP. Reply to F.E. Vera-Badillo et al. J Clin Oncol. 2020;38(6):651-2.

McGregor BA, O'Donnell PH, Balar A, et al. Quality of life of metastatic urothelial cancer (mUC) patients treated with enfortumab vedotin (EV) following platinum-containing chemotherapy and a checkpoint inhibitor (CPI): data from EV-201 cohort 1. Ann Oncol. 2019;30(Suppl 5):v367-8.

Petrylak DP, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: results of enfortumab vedotin monotherapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum and immune checkpoint inhibitors. J Clin Oncol. 2019;37(Suppl 18):Abstract 4505.

Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol. 2019;37(29):2592-600.

Rosenberg JE, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201: a single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 8):viii326-7.

Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, et al. EV-201 study: a single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol. 2018;36(Suppl 15):Abstract TPS4590.

Rosenberg JE, Balar AV, O'Donnell PH, et al. EV-201 study: a single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. Eur Urol Suppl. 2018;17(2):e1152.

Rosenberg JE, Heath EI, O'Donnell PH, et al. EV-201 study: a single-arm, open-label, multicenter study of enfortumab vedotin for treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who previously received immune checkpoint inhibitor therapy. J Clin Oncol. 2018;36(Suppl 6):Abstract TPS542.

試験期間：
試験開始日（最初の投与日）：2017 年 10 月 9 日
試験終了日（最終の評価日）：実施中（データカットオフ：2019 年 3 月 1 日［Cohort 1 Efficacy］，
2020 年 9 月 8 日［Cohort 1 Safety, OS and PRO，Cohort 2 Efficacy and Safety］，
2020 年 12 月 4 日［Cohort 2 DOR］）
開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：CPI による治療歴を有し，白金製剤による治療歴を有するか白金製剤による治療歴がなくシスプラチン不適応である局所進行性又は転移性尿路上皮癌（UC）患者を対象とし，確定された客観的奏効率（ORR）を指標としてエンホルツマブ　ベドチン単独療法の抗腫瘍効果を検討する。
副次目的：

- 奏効期間（DOR）を評価する。
- 病勢コントロール率（DCR）を評価する。
- 無増悪生存期間（PFS）を評価する。
- 全生存期間（OS）を評価する。
- エンホルツマブ　ベドチンの安全性及び忍容性を評価する。
- エンホルツマブ　ベドチンの薬物動態を評価する。
- 抗薬物抗体（ATA）の発現割合を評価する。

探索的目的：

- バイオマーカーと臨床成績の潜在的な相関関係を探索する。
- 患者の生活の質（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。

試験方法

本試験は，CPI による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者に対するエンホルツマブ ベドチン単独療法の有効性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同，非対照，非盲検試験である。CPI の対象は，プログラム細胞死タンパク質 1（PD-1）阻害薬又はプログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）阻害薬（アテゾリズマブ，ペムブロリズマブ，デュルバルマブ，アベルマブ，ニボルマブ等）と定義した。本試験のコホート 1 では白金製剤による治療歴を有する患者を対象とし，コホート 2 では白金製剤等による治療歴がなく組み入れ時点でシスプラチン投与が不適応の患者を対象とした。

28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1.25 mg/kg を約 30 分かけて点滴静注した。治験薬投与は，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで継続した。治験薬の投与中止後は，試験開始から 1 年間は 8 週間ごと，それ以降は 12 週間ごとに追跡調査を実施し，奏効評価，Eastern Cooperative Oncology Group

Performance Status（ECOG PS）及び身体検査の調査を行った。病勢進行が認められた患者及び癌に対する次治療を開始するために治験薬投与を中止した患者に対しては，試験開始から 1 年間は 8 週間ごと，それ以降は 12 週間ごとに癌に対する後治療及び生存状況の確認を行った。

本試験で得られたエンホルツマブ　ベドチンの確定 ORR を他剤のヒストリカルデータと比較することとし, エンホルツマブ　ベドチンの確定 ORR の両側 95%信頼区間の下限がヒストリカルデータを超えることを示すことを目的とした。CPI による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象として承認されている薬剤はないが, National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインではゲムシタビン／カルボプラチン，タキサン系薬剤などの化学療法剤の使用が推奨されている。また，白金製剤による治療歴を有し CPI による治療後に進行が認められた患者に対して NCCN ガイドラインではタキサン系薬剤の使用を推奨している。さらに，vinflunine が承認されている地域では vinflunine を使用することも可能である。白金製剤による治療歴を有する患者でのタキサン系薬剤又は vinflunine の奏効率は 11%から 13%と報告されている。また，最近報告された白金製剤及び CPI による治療歴を有する患者を対象とした第 3 相臨床試験のサブグループ解析におけるドセタキセルの ORR は 10.5%（n=2/19）であった。以上の成績より，本試験ではエンホルツマブ　ベドチンの確定 ORR と比較するヒストリカルデータの閾値を 10%とした。

本試験は，2019 年 3 月 1 日にコホート 1 の主要な有効性評価を目的として 1 回目のデータカットオフを行った。また，2020 年 9 月 8 日にコホート 2 の主要な有効性評価を目的として 2 回目のデータカットオフを行い，コホート 1 を含め安全性の成績を更新するとともに，コホート 1 の OS 及び patient-reported outcome（PRO）データを更新した。さらに，コホート 2 の DOR の解析において対象となる全ての患者で奏効後 6 カ月以上の観察期間を得ることを目的として，2020 年 12 月 4 日に 3 回目のデータカットオフを行い，コホート 2 の DOR について追加解析を行った。

被験者数（計画時，登録時及び解析時）

目標被験者数：約 200 例（コホート 1：約 100 例以上，コホート 2：最大約 100 例）

治験薬を投与された患者数：219 例（コホート 1：128 例，コホート 2：91 例）

被験者数設定の根拠

本試験では, 他剤のヒストリカルデータを参考にエンホルツマブ　ベドチンの確定 ORR の両側 95%信頼区間の下限が閾値奏効率（10%）を上回ったときに，現在利用可能な治療と比較して意味のある改善が認められたとみなすこととした。本試験の目標被験者数は，有効性及び安全性が評価可能な被験者数として，コホート 1 は約 100 例以上，コホート 2 は約 100 例までとし，合計約 200 例と設定した。

コホートごとの被験者数を約 100 例とした場合，片側有意水準 0.025 として Cytel 社の EAST® Version 6.0 による正確法を用いて算出した検出力は, ORR が 10%から 25%に上昇したときに 98%, ORR が 10%から 20%に上昇したときに 81%であった。

コホート 2 の確定 ORR 及び 95%信頼区間は，コホート 1 の解析時点，コホート 2 の約 50 例がエンホルツマブ　ベドチンの初回投与から約 8 カ月間経過した時点，コホート 2 の約 70 例がエンホルツマブ　ベドチンの初回投与から約 8 カ月間経過した時点及びコホート 2 の全患者がエンホルツマブ　ベドチンの初回投与から約 8 カ月間経過した時点の 4 時点で解析を実施することとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

対象被験者

局所進行性又は転移性 UC の患者

選択基準

以下の基準を全て満たす患者を，本試験の対象とした。

1. 組織学的に診断された UC（膀胱，腎盂，尿管又は尿道の癌）を有する患者（扁平上皮癌への分化型又は混合細胞型の患者は適格とし，切除可能な局所進行癌の患者は不適格とした）
2. CPI による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC の患者（術前補助療法又は術後補助療法として CPI が使用され，治療中又は治療後 3 カ月以内に再発又は進行が認められた患者）
3. 以下のいずれかに該当する患者
   - 白金製剤による治療歴を有する患者（コホート 1）：術後補助療法又は術前補助療法として白金製剤の投与を受け，投与終了後 12 カ月以内に再発又は進行が認められた患者又は切除不能な局所進行性 UC 又は転移性 UC の治療として白金製剤の投与を受けたことがある患者
   - 白金製剤等による治療歴がなくシスプラチン投与が不適応の患者（コホート 2）：局所進行性又は転移性 UC に対して白金製剤等による治療歴がなく，ECOG PS が 2，クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の腎機能低下又は Grade 2 以上の聴力低下のいずれかの理由によりシスプラチン投与が不適応である患者（術後補助療法又は術前補助療法として白金製剤の投与歴を有するが投与終了 12 カ月以内に進行が認められなかった患者は白金製剤投与歴なしとみなした）
4. 直近の治療中又は治療後に UC が進行又は再発した患者
5. 治験薬投与前に腫瘍組織検体を治験依頼者に提供できる患者
6. 18 歳以上かつ同意書に署名する時点で実施地域の法令に基づいて成人とみなされる患者
7. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 による測定可能病変を有する患者（過去の放射線照射野内に存在する病変は，放射線治療後に進行が認められた場合に限り測定可能病変とした）
8. ECOG PS がコホート 1 では 1 以下，コホート 2 では 2 以下の患者
9. ベースライン時の臨床検査値が以下の基準を満たす患者（スクリーニング前 2 週間以内の輸血は認めない）

- 好中球絶対数：1.0×10^9/L 以上
- 血小板数：100×10^9/L 以上
- ヘモグロビン：9 g/dL 以上
- 血清ビリルビン：基準値上限（ULN）× 1.5 以下，Gilbert 病患者の場合：ULN × 3 以下
- 24 時間蓄尿又は Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス：30 mL/min 以上
- アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN × 3 以下

10. 女性患者の場合，以下のいずれかに該当する患者
    - 妊娠する可能性のない患者：スクリーニング時に閉経している患者（1 年以上月経がない）又は外科的避妊手術を受けた患者（子宮摘出術，両側卵管切除術，両側卵巣摘出術，両側卵管閉塞術等）
    - 妊娠する可能性のある患者：治験期間中及び治験薬の最終投与後少なくとも 6 カ月間は妊娠しようとしないことに同意し，投与開始前 7 日以内の尿又は血清妊娠検査で陰性であり（結果が偽陽性となった場合も，妊娠していないことを確認した記録があれば参加可能とした），スクリーニングから試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は禁欲を維持するか（患者の日常のライフスタイルと一致する場合），異性間性交渉の際は，常にコンドームと実施国で認められている基準により確立された他の避妊法を併用することに合意した患者
11. 女性患者の場合，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は授乳又は卵子提供を行わないことに同意した患者
12. 男性患者でその配偶者／パートナーが妊娠の可能性がある場合，スクリーニングから試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は禁欲を維持するか（患者の日常のライフスタイルと一致する場合），男性用コンドームを使用することに合意した患者，さらに男性患者が精管結紮等の不妊処置をしていない場合は，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，その配偶者／パートナーが確立された避妊法を行うことに同意した患者
13. 男性患者の場合，スクリーニング期間から試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，精子提供をしないことに同意した患者
14. 妊娠中又は授乳中のパートナーがいる男性患者の場合，試験期間及び治験薬の最終投与から少なくとも 6 カ月間は，パートナーの妊娠期間又は授乳期間中禁欲を維持するか，コンドームを使用することに同意した患者
15. 試験参加に文書による同意が得られている患者
16. 治験担当医師により 3 カ月以上の生存が可能と判断された患者

除外基準

以下の項目のいずれかに該当する患者は，対象から除外した。

1. Grade 2 以上の感覚性ニューロパチー又は運動性ニューロパチーを合併している患者
2. 活動性の中枢神経系（CNS）転移を有する患者
   ただし, CNS 転移の治療を受けている患者は, 以下の条件を全て満たす場合は参加を認めた。
   - CNS 転移がスクリーニング前の少なくとも 6 週間にわたって臨床的に安定しており，ベースラインの撮影で新たな転移や転移拡大の所見が認められない。
   - CNS 転移に対してステロイド投与を要する場合，2 週間以上にわたって prednisone 換算で 20 mg/day 以下の用量で変更がない。
   - 軟髄膜疾患がない。
3. 前治療（全身療法，放射線治療又は手術等）による Grade 2 以上の臨床的に重要な毒性が認められる患者
   なお，PD-1 阻害薬又は PD-L1 阻害薬による Grade 2 以下の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症を有する患者，ホルモン補充療法を受けている患者で用量が安定している患者は組み入れを認めた。免疫療法による Grade 3 以上の甲状腺機能低下症又は汎下垂体機能低下症を有する患者，免疫療法による心筋炎，大腸炎，ぶどう膜炎又は肺臓炎を有する患者，他の免疫療法による有害事象に対して prednisone 換算で 20 mg/day を上回る高用量のステロイドを必要とする患者は対象から除外した。
4. 過去にエンホルツマブ　ベドチンの試験に参加した患者又はモノメチルアウリスタチン E（MMAE）を含む他の抗体薬物複合体（ADC）の投与歴がある患者
5. 治験薬の初回投与前 3 年以内に別の悪性腫瘍の既往がある患者又は以前に診断された悪性腫瘍の残存病変を有する患者（黒色腫以外の皮膚癌，治療後に進行がみられていない限局性前立腺癌，無治療で経過観察中の標準ガイドラインで低リスク又は超低リスクの限局性前立腺癌又は完全切除が実施された上皮内癌の患者は組み入れ可能とした）
6. 治験薬初回投与時に活動性の感染症（ウイルス性，細菌性又は真菌性）のために抗微生物薬の全身投与を受けている患者（習慣的な予防投与は許容した）
7. B 型肝炎表面抗原又は抗 B 型肝炎コア抗体が陽性の患者（ポリメラーゼ連鎖反応法で陰性の場合は，適切な抗ウイルス薬の予防投与により組み入れを認めた）
8. 活動性の C 型肝炎の患者又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染が確認された患者（C 型肝炎の治療を受けた患者では，12 週間以上の持続的なウイルス陰性化が確認されている場合は組み入れを認めた）
9. 治験薬の初回投与前 6 カ月以内に脳血管イベント（脳卒中又は一過性脳虚血発作），不安定狭心症，心筋梗塞又はニューヨーク心臓協会心機能分類クラス III～IV に該当する心臓症状（うっ血性心不全を含む）の既往を有する患者
10. 治験薬の初回投与前 2 週間以内に放射線治療又は大きな手術を受けた患者
11. 治験薬の初回投与前 2 週間の時点で化学療法，生物学的製剤，治験薬又は免疫療法による抗癌治療が完了していない患者

12. 治験薬の成分（エンホルツマブ　ベドチン，ヒスチジン，トレハロース二水和物及びポリソルベート 20）に対する過敏症を有する患者
13. 活動性の角膜炎又は角膜潰瘍を有する患者（点状表層角膜炎の患者は，治験担当医師が適切に治療されていると判断した場合は組み入れを認めた）
14. 治験担当医師によって，治験薬の投与に耐えられない又は追跡調査をできない可能性があると判断された状態の患者
15. コントロール不良の糖尿病を有する患者（コントロール不良の糖尿病とは，ヘモグロビン A1c［HbA1c］が 8%以上又は他の原因によらない糖尿病症状［多尿又は多飲］）を伴う HbA1c が 7%超 8%未満の状態とした）
16. コントロール不良の腫瘍関連骨痛又は切迫脊髄圧迫を有する患者（鎮痛薬が必要な場合は，組み入れ時点で 2 週間以上の期間，薬剤及び用法用量を変更していないこと）

治験薬，ロット番号

治験薬は，ガラスバイアルに充填された凍結乾燥粉末剤であり，1 バイアル当たりのエンホルツマブ　ベドチン含有量は 30 mg であった。本試験で使用した治験薬のロット番号は，FKT001，FPY001，100057，100044，100046，100259，102101，102310，103325，101069 であった。

治験薬の用法・用量

28 日間を 1 サイクルとし，各サイクルの 1，8 及び 15 日目にエンホルツマブ　ベドチン 1 回 1.25 mg/kg を約 30 分かけて点滴静注した。治験薬の投与量はベースライン時の患者の体重に基づいて算出し，100 kg を超える場合は，体重 100 kg として用量を算出した。

試験期間

治験薬は，病勢進行又はエンホルツマブ　ベドチンの忍容できない毒性が発現するまで投与を継続した。

評価項目

1. 有効性

画像診断：スクリーニング時及び治験薬投与開始後は 8 週間ごと（治験薬投与開始から 1 年後以降は 12 週間ごと）に造影 CT スキャン検査を用い標的病変，非標的病変及び新病変の腫瘍測定を行った。造影 CT スキャン検査が受けられない患者では MRI 等の他の画像診断を許容した。画像診断は，画像評価による病勢進行判定の確定，新たな抗腫瘍療法の開始，患者死亡，同意撤回又は試験終了のいずれかに該当するまで継続し，試験期間中を通じて同じ診断方法で病変を追跡した。

治験実施施設の判定で完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が認められた場合は，4 週

間後に確認検査を実施した。なお，確認検査実施の有無によって検査スケジュールを変更しなかった。

総合効果判定：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，治験担当医師及び盲検下独立中央判定機関（BICR）が，それぞれ RECIST version 1.1 の基準に従って評価時期ごとの総合効果を CR，PR，安定（SD），進行（PD）又は評価不能（NE）で判定した。

最良総合効果（BOR）：治験担当医師及び BICR による総合効果判定に基づき患者ごとの BOR をそれぞれ CR，PR，SD，PD 又は NE で判定した。CR 又は PR の判定は，4 週間後に実施した確認検査によって確定した。

生存状況：治験薬最終投与から 8 週間ごと（治験薬投与開始日から 1 年後以降は 12 週間ごと）に，患者の生存状況を調査した。生存状況の調査は，患者死亡，試験終了又は同意撤回のいずれかに該当するまで継続した。

QOL：　EORTC Quality of Life Questionnaire（QLQ-C30）及び EuroQOL 5-dimensions（EQ-5D）を使用して患者の QOL を評価した。

2. 薬物動態・薬力学

ADC，総抗体（TAb）及び MMAE の血清中又は血漿中薬物濃度，抗薬物抗体

3. 安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，心電図，ECOG PS，眼科検査

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，米国立癌研究所の有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）version 4.03 の grade を用いて判定した。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，以下の基準に基づき判定した。

関連あり：	本剤との因果関係を示す以下のようなエビデンスがある有害事象 ● 薬物曝露と強く関連していることが知られているまれな有害事象の 1 回の発現（例：血管浮腫，肝障害，スティーヴンス・ジョンソン症候群など） ● 薬物曝露と一般的には関連しないが，治験薬を投与された集団ではまれにしか発生しない有害事象の 1 回以上の発現（例：腱断裂など）
関連なし：	治験薬投与以外の原因の方が妥当である有害事象（例えば，原疾患に起因する有害事象，治験対象集団で高頻度に発現している有害事象），有害事象の発現と治験薬投与の時間的関係が認められない有害事象又は生物学的に関連がありそうにないと考えられる有害事象

統計手法

1. 解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）：投与量に関わらず治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。本試験では，有効性評価の主要な解析対象集団とした。

Safety Analysis Set（SAF）：FAS 同様，投与量に関わらず治験薬投与を受けた全ての患者を対象とした。本試験では，安全性評価の解析対象集団とした。

Efficacy Evaluable Analysis Set：FAS のうち，データカットオフの 8 カ月以上前にエンホルツマブベドチンの投与を開始した患者を対象とした。本試験では，有効性の主要評価項目の感度分析に使用した。

Pharmacokinetics Analysis Set（PKAS）：1 回以上の治験薬投与を受けた患者のうち，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取され，ADC，TAb 及び MMAE の濃度が測定された患者で，採血日の採血時刻と治験薬投与時刻が記録されている患者を対象とした。本試験では，薬物動態評価の解析対象集団とした。

2. 有効性

客観的奏効率（ORR）：有効性の主要評価項目は BICR 判定による確定 ORR とした。ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，RECIST version 1.1 の基準に従って患者ごとの BOR を CR，PR，SD，PD 又は NE で判定し，BOR が CR 又は PR と判定された患者の割合を ORR として評価した。CR 又は PR の判定は，4 週間後に実施した確認検査によって確定した BOR に基づいて評価した。なお，治験担当医師判定による確定 ORR は有効性の副次評価項目として評価した。

腫瘍径の和（SOD）：ベースライン時に測定可能病変を有していた患者を対象に，腫瘍の大きさ（全ての標的病変の径和）のベースラインからの変化量を算出し，投与開始後の標的病変の径和が最も小さいときの変化量を最良変化量として評価した。

奏効までの期間（TTR）：BICR 及び治験担当医師のそれぞれの判定で CR 又は PR が得られた患者を対象に，治験薬投与開始から最初に CR 又は PR が確認された日までの期間を TTR として評価した。また，TTR の中央値，第 1 四分位，第 3 四分位，6 カ月目及び 12 カ月目の時点の奏効率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

奏効期間（DOR）：BICR 及び治験担当医師のそれぞれの判定で CR 又は PR が得られた患者を対象に，最初に CR 又は PR が確認された日から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を DOR として評価した。また，DOR の中央値及び両側 95%信頼区間，DOR の第 1 四分位，第 3 四分位，最初に奏効が確認された日から 6 カ月目及び 12 カ月目の時点の奏効率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

16 週時点の病勢コントロール割合（DCR_{16}）：BICR 及び治験担当医師のそれぞれの判定に基づき，治験薬投与開始から 16 週の時点で BOR が CR，PR 又は SD と判定された患者の割合を DCR_{16} として評価した。

無増悪生存期間（PFS）：BICR 及び治験担当医師のそれぞれの判定に基づき，治験薬投与開始から画像診断による病勢進行又は死亡までの期間を PFS として評価した。また，PFS の中央値及び両側 95%信頼区間，PFS の第 1 四分位，第 3 四分位，6 カ月目及び 12 カ月目の無増悪生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

全生存期間（OS）：治験薬投与開始から原因に関わらず患者の死亡までの期間を OS として評価した。OS の中央値及び両側 95%信頼区間，OS の第 1 四分位，第 3 四分位，6 カ月目及び 12 カ月目の時点の生存率を Kaplan-Meier 法を用いて算出した。

3. 薬物動態・薬力学

ADC，TAb 及び MMAE の薬物動態パラメータを Phoenix WinNonlin®（Certara 社）version 6.3 を用いて算出した。

4. 安全性

安全性の解析は SAF を対象としコホート別に要約した。有害事象は，国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0 を用いて器官別大分類及び基本語に分類し集計した。

2.7.6.5.2　試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

コホート 1 では 128 例が試験参加に同意し，そのうち 125 例が治験薬を投与された。データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で治験薬投与を継続している患者は 4 例（3.2%）であり，治験薬投与中止の主な理由は，病勢進行 77 例（61.6%），有害事象 24 例（19.2%），患者の希望 14 例（11.2%）であった。データカットオフ時点で試験を継続している患者は 23 例（18.0%）であり，試験中止の主な理由は，死亡 94 例（73.4%）であった。コホート 2 では 91 例が試験参加に同意し，そのうち 89 例が治験薬を投与された。データカットオフ（2020 年 9 月 8 日）時点で治験薬投与を継続している患者は 16 例（18.0%）であり，治験薬投与中止の主な理由は，病勢進行 45 例（50.6%），有害事象 21 例（23.6%），患者の希望 6 例（6.7%）であった。データカットオフ時点で試験を継続している患者は 42 例（46.2%）であり，試験中止の主な理由は，死亡 44 例（48.4%）であった（表 2.7.6.5- 1）。本試験では治験薬投与を受けた全ての患者を FAS 及び SAF の対象とした。

表 2.7.6.5- 1　　被験者の内訳

	Cohort 1 (N=128) n (%)	Cohort 2 (N=91) n (%)	Total (N=219) n (%)
Number of subjects received any amount of enfortumab vedotin	125 (97.7)	89 (97.8)	214 (97.7)
Number of subjects on treatment	4/125 (3.2)	16/89 (18.0)	20/214 (9.3)
Number of subjects off treatment	121/125 (96.8)	73/89 (82.0)	194/214 (90.7)
Reason for treatment discontinuation			
Progressive disease	77/125 (61.6)	45/89 (50.6)	122/214 (57.0)
Progression based on RECIST	71/125 (56.8)	44/89 (49.4)	115/214 (53.7)
Progression based on clinical symptoms	6/125 (4.8)	1/89 (1.1)	7/214 (3.3)
Adverse event	24/125 (19.2)	21/89 (23.6)	45/214 (21.0)
Physician decision	6/125 (4.8)	1/89 (1.1)	7/214 (3.3)
Subject decision	14/125 (11.2)	6/89 (6.7)	20/214 (9.3)
Number of subjects on study	23 (18.0)	42 (46.2)	65 (29.7)
Number of subjects off study	105 (82.0)	49 (53.8)	154 (70.3)
Reason for study discontinuation			
Withdrawal by subject †	8 (6.3)	3 (3.3)	11 (5.0)
Lost to follow-up	1 (0.8)	0	1 (0.5)
Death	94 (73.4)	44 (48.4)	138 (63.0)
Other ‡	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.8)

† Includes 1 subject in cohort 1 who was enrolled and never received study treatment.

‡ 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).

Data cutoff date: 08Sep2020

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.1.1.1

人口統計学的特性及び他の基準値

コホート 1 の患者の内訳は，男性が 70.4%，白人が過半数を占め（84.8%），アジア人は 8.8%であった。年齢の中央値は 69.0 歳（範囲：40～84 歳），BMI の中央値は 25.3 kg/m^2（範囲：17～40 kg/m^2）であった。また，コホート 2 の患者の内訳は，男性が 74.2%，白人が過半数を占め（69.7%），アジア人は 22.5%であった。年齢の中央値は 75.0 歳（範囲：49～90 歳），BMI の中央値は 25.3 kg/m^2（範囲：18～39 kg/m^2）であった（表 2.7.6.5- 2）。

表 2.7.6.5- 2　　人口統計学的特性（FAS）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)	Total (N=214)
Age (yr)			
n	125	89	214
Mean (STD)	67.4 (10.0)	73.2 (8.8)	69.8 (9.9)
Median	69.0	75.0	72.0
Min, Max	40, 84	49, 90	40, 90
Age group, n (%)			
< 65 years	45 (36.0)	16 (18.0)	61 (28.5)
≥ 65 years	80 (64.0)	73 (82.0)	153 (71.5)
< 75 years	91 (72.8)	43 (48.3)	134 (62.6)
≥ 75 years	34 (27.2)	46 (51.7)	80 (37.4)
Sex, n (%)			
Male	88 (70.4)	66 (74.2)	154 (72.0)
Female	37 (29.6)	23 (25.8)	60 (28.0)
Race, n (%)			
Asian	11 (8.8)	20 (22.5)	31 (14.5)
Black or African American	2 (1.6)	0	2 (0.9)
White	106 (84.8)	62 (69.7)	168 (78.5)
Other	1 (0.8)	0	1 (0.5)
Not Reportable	5 (4.0)	7 (7.9)	12 (5.6)
Geographic region, n (%)			
North America	117 (93.6)	57 (64.0)	174 (81.3)
Europe	0	14 (15.7)	14 (6.5)
Asia	8 (6.4)	18 (20.2)	26 (12.1)
ECOG performance status, n (%)			
0	40 (32.0)	37 (41.6)	77 (36.0)
1	85 (68.0)	41 (46.1)	126 (58.9)
2	0	11 (12.4)	11 (5.1)
Weight (kg)			
n	125	89	214
Mean (STD)	76.5 (14.0)	75.9 (18.4)	76.3 (15.9)
Median	76.1	73.8	74.7
Min, Max	45, 115	40, 129	40, 129
Body mass index (kg/m^2)			
n	125	89	214
Mean (STD)	26.0 (4.3)	25.9 (4.6)	26.0 (4.4)
Median	25.3	25.3	25.3
Min, Max	17, 40	18, 39	17, 40
Renal function based on creatinine clearance, n (%)			
Normal: ≥ 90 mL/min	26 (20.8)	5 (5.6)	31 (14.5)
Mild decrease: ≥ 60 and < 90 mL/min	51 (40.8)	22 (24.7)	73 (34.1)
Moderate decrease: ≥ 30 and < 60 mL/min	47 (37.6)	60 (67.4)	107 (50.0)
Severe decrease: ≥ 15 and < 30 mL/min	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
Number of Bellmunt risk factors †, n (%)			
0	23 (18.4)	26 (29.2)	49 (22.9)
1	49 (39.2)	40 (44.9)	89 (41.6)
2	35 (28.0)	18 (20.2)	53 (24.8)
3	17 (13.6)	5 (5.6)	22 (10.3)
Missing	1 (0.8)	0	1 (0.5)

† Bellmunt risk factors include ECOG PS > 0, hemoglobin < 10 g/dL, and presence of liver metastasis.　One subject in cohort 1 had a missing baseline hemoglobin due to central laboratory value not available.　Bellmunt risk factors is missing for this subject.

Data cutoff date: 08Sep2020

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.1.2.1

コホート 1 では全例が転移性 UC であり，主な腫瘍原発巣は，上部尿路 44 例（35.2%），膀胱又は尿道 81 例（64.8%）であった。内臓転移は 112 例（89.6%）で認められ，そのうち肝転移は 50 例（40.0%）であった。転移性疾患の診断から組み入れまでの期間の中央値（範囲）は 15.4 カ月（1～85 カ月）であった。コホート 2 では転移性 UC 88 例（98.9%），局所進行性 UC 1 例（1.1%）であり，主な腫瘍原発巣は，上部尿路 38 例（42.7%），膀胱又は尿道 51 例（57.3%）であった。内臓転移は 70 例（78.7%）で認められ，そのうち肝転移は 21 例（23.6%）であった。転移性疾患の診断から組み入れまでの期間の中央値（範囲）は 9.1 カ月（1～44 カ月）であった（表 2.7.6.5- 3）。

表 2.7.6.5- 3　　対象疾患のベースラインの状態（FAS）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)	Total (N=214)
Current extent of disease, n (%)			
Locally advanced	0	1 (1.1)	1 (0.5)
Metastatic	125 (100.0)	88 (98.9)	213 (99.5)
Time from diagnosis of metastatic disease to enrollment † (months)			
n	124	89	213
Mean (STD)	21.0 (17.5)	12.1 (9.8)	17.3 (15.4)
Median	15.4	9.1	12.7
Min, Max	1, 85	1, 44	1, 85
Primary tumor location, n (%)			
Upper tract ‡	44 (35.2)	38 (42.7)	82 (38.3)
Bladder/other	81 (64.8)	51 (57.3)	132 (61.7)
Histology type, n (%)			
Transitional cell carcinoma (TCC) only	84 (67.2)	62 (69.7)	146 (68.2)
TCC with squamous differentiation	15 (12.0)	12 (13.5)	27 (12.6)
TCC with other histologic variants	26 (20.8)	15 (16.9)	41 (19.2)
Metastasis sites, n (%)			
Lymph nodes only	13 (10.4)	18 (20.2)	31 (14.5)
Visceral disease §	112 (89.6)	70 (78.7)	182 (85.0)
Bone	51 (40.8)	22 (24.7)	73 (34.1)
Liver	50 (40.0)	21 (23.6)	71 (33.2)
Lung	53 (42.4)	41 (46.1)	94 (43.9)
Not Applicable	0	1 (1.1)	1 (0.5)

† One subject in Cohort 1 had an incomplete date of diagnosis (month and day are unknown), therefore time from diagnosis to enrollment cannot be calculated.

‡ Includes renal pelvis and ureter.

§ A subject may have metastatic disease in more than one location.

Data cutoff date: 08Sep2020

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.1.2.2

2.7.6.5.3　治験薬の曝露

コホート 1 ではデータカットオフ時点の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 4.60 カ月（0.5～29.4 カ月）であり，相対用量強度（RDI）の中央値（範囲）は 78.7%（26%～102%）であった。コホート 2 ではデータカットオフ時点の治験薬投与期間の中央値（範囲）は 5.98 カ月（0.3～24.6 カ月）であり，RDI の中央値（範囲）は 79.0%（33%～102%）であった（表 2.7.6.5- 4）。

表 2.7.6.5- 4　　治験薬の曝露（SAF）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)
Duration of Treatment † (months)		
n	125	89
Mean (SD)	5.98 (5.73)	6.36 (4.63)
Median	4.60	5.98
Min, Max	0.5, 29.4	0.3, 24.6
Number of cycles ‡ per subject		
n	125	89
Mean (SD)	5.9 (5.4)	6.5 (4.7)
Median	4.0	6.0
Min, Max	1, 29	1, 24
Number of infusions administered per subject		
n	125	89
Mean (STD)	15.8 (14.5)	17.5 (12.7)
Median	12.0	16.0
Min, Max	1, 77	1, 60
Relative Dose Intensity (RDI) § (%)		
n	125	89
Mean (STD)	77.8 (17.6)	77.2 (18.0)
Median	78.7	79.0
Min, Max	26, 102	33, 102

† Duration of treatment is the time from the first dose of study drug to the earliest of the following: day 28 of the last treatment cycle, date of death, start of subsequent anti-cancer therapy, or analysis data cutoff date if the subject is still on treatment at the time of the analysis.

‡ Cycle with any amount (> 0) of enfortumab vedotin received.

§ RDI = absolute dose intensity (ADI)/intended dose intensity (IDI) x 100%, where IDI is the intended dose intensity per study protocol (i.e., 3.75 mg/kg/4-wk cycle)

Data cutoff date: 08Sep2020

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.2.1.1 and Table 12.2.1.2

2.7.6.5.4　有効性

客観的奏効率（ORR）

コホート 1 での BICR により評価された ORR（95%信頼区間）は，44%（35.1%，53.2%）であり，BOR で CR が認められた患者は 15 例（12%），PR が認められた患者は 40 例（32%）であった。コホート 2 での BICR により評価された ORR（95%信頼区間）は，51.7%（40.8%，62.4%）であり，BOR で CR が認められた患者は 18 例（20.2%），PR が認められた患者は 28 例（31.5%）であった（表 2.7.6.5- 5）。

表 2.7.6.5- 5　　BICR 評価による ORR（FAS）

	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)
Best Overall Response †		
Complete Response (CR)	15 (12)	18 (20.2)
Partial Response (PR)	40 (32)	28 (31.5)
Stable Disease (SD)	35 (28)	27 (30.3)
Progressive Disease (PD)	23 (18)	8 (9.0)
Not Evaluable (NE)	12 (10) ‡	8 (9.0) §
ORR (CR or PR)	55 (44)	46 (51.7)
95% CI ¶ for ORR	(35.1, 53.2)	(40.8, 62.4)

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

‡ Includes 10 subjects who did not have response assessment post-baseline, 1 subject who had uninterpretable post-baseline assessment, and 1 subject whose post-baseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease.

§ Includes 5 subjects who did not have response assessment post-baseline, and 2 subjects whose post-baseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease.

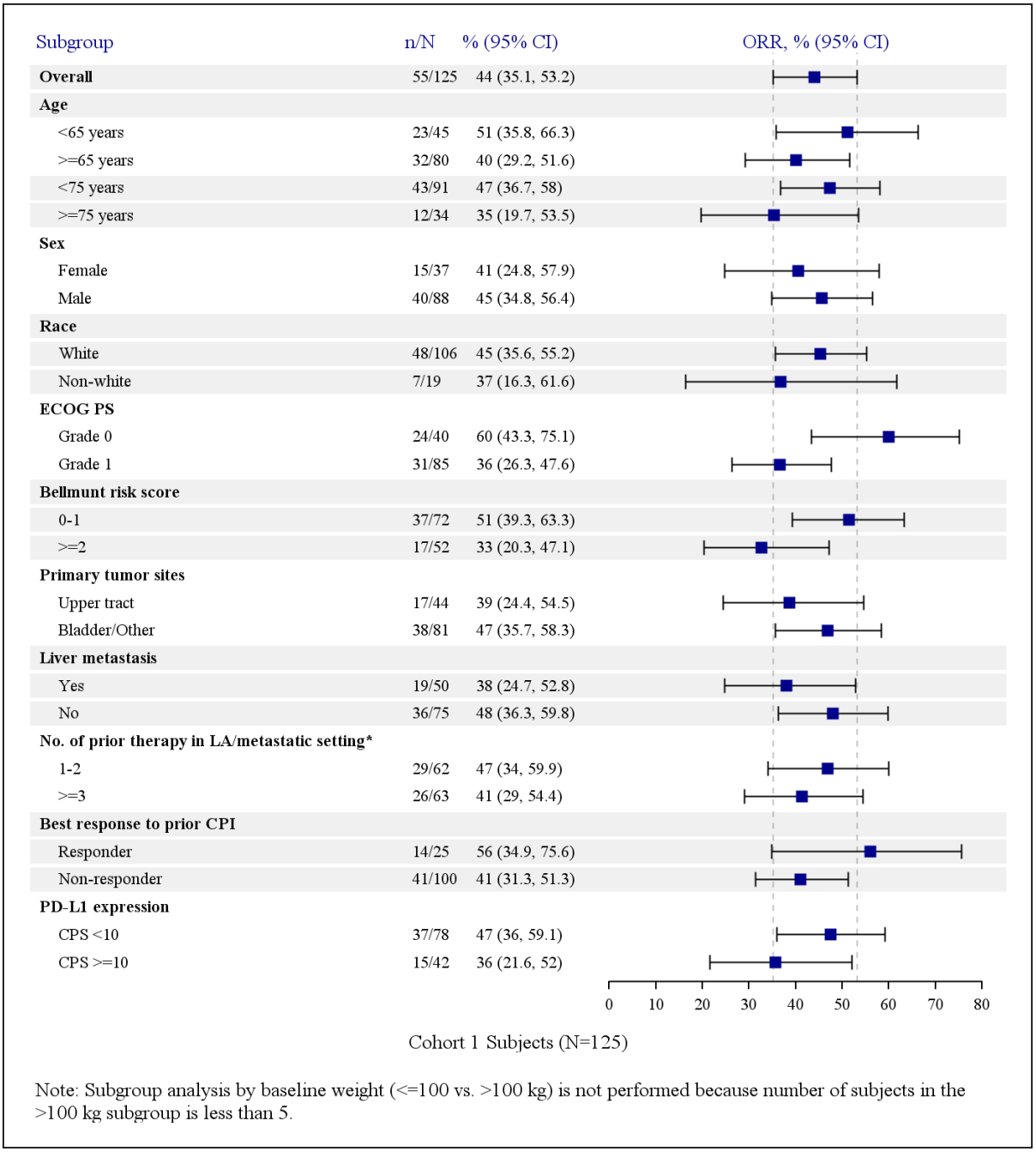
¶ Computed using the Clopper-Pearson method.

Data cutoff date: 01Mar2019 for cohort 1 and 08Sep2020 for cohort 2

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

コホート 1 の ORR のサブグループ解析では, ORR 及びその 95%信頼区間はいずれのサブグループでも全体集団と大きく異ならなかった（図 2.7.6.5- 1）。

図 2.7.6.5- 1　　ORR のサブグループ解析：コホート 1（FAS）



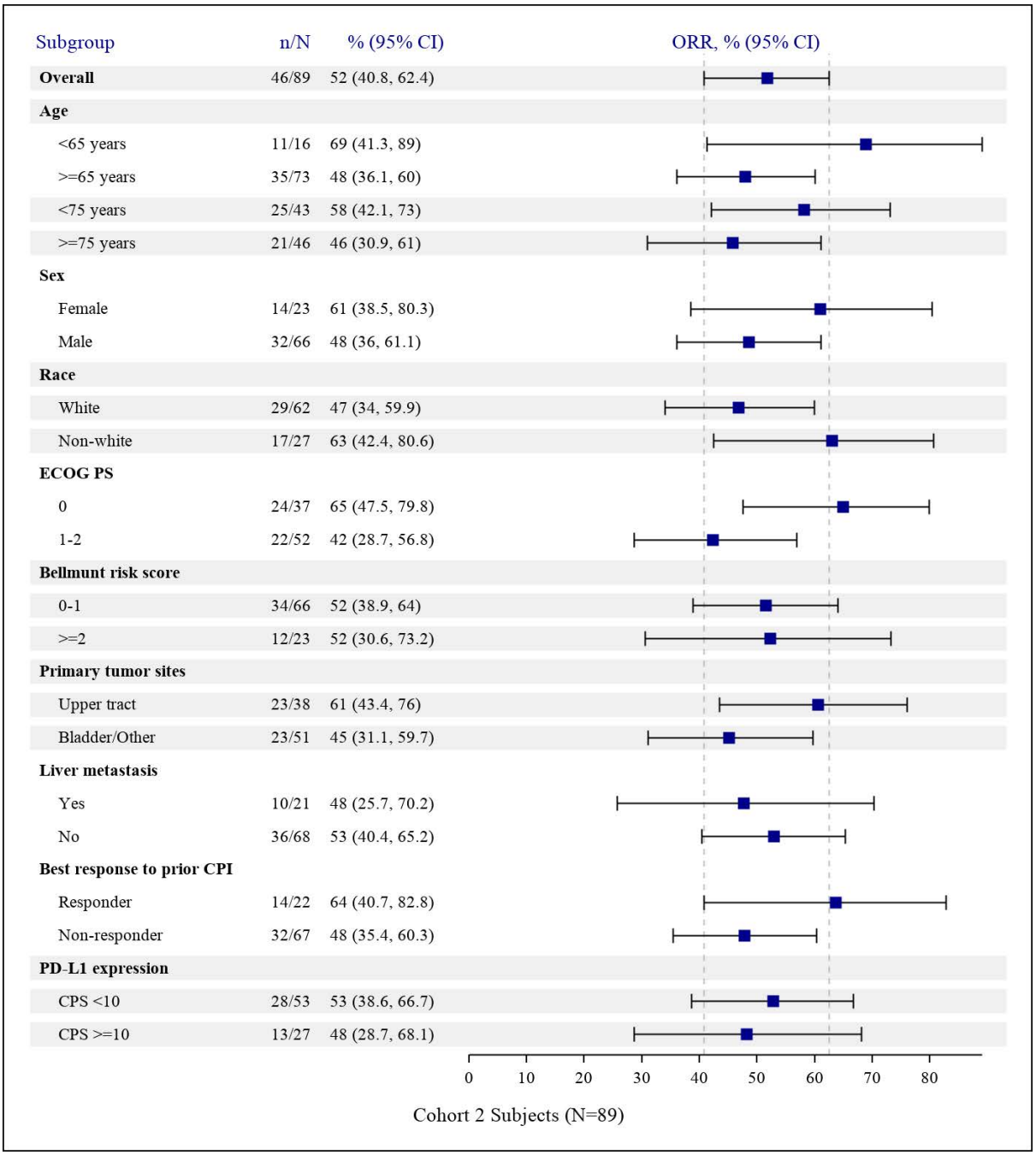
* Includes prior systemic therapies in the locally advanced or metastatic setting, or PD(L)1 containing therapy in the neoadjuvant/adjuvant setting and the subject progressed within 3 months of therapy completion, or platinum-based therapy in the neoadjuvant/adjuvant setting and the subject progressed within 12 months of therapy completion.

Data cutoff date: 01Mar2019

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

同様にコホート 2 の ORR のサブグループ解析でも，各サブグループの ORR 及びその 95%信頼区間は全体集団の ORR 及びその 95%信頼区間と著しい差異を認めなかった（図 2.7.6.5- 2）。

図 2.7.6.5- 2　　ORR のサブグループ解析：コホート 2（FAS）



Data cutoff date: 08Sep2020

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

コホート 2 の DOR 評価で対象となる全ての患者で奏効後 6 カ月以上の観察期間を得ることを目的として 2020 年 12 月 4 日に実施した 3 回目のデータカットオフの結果, BICR により評価された ORR（95%信頼区間）は，50.6%（39.8%，61.3%）であり，BOR で CR が認められた患者は 20 例（22.5%），PR が認められた患者は 25 例（28.1%）であった（表 2.7.6.5- 6）。

表 2.7.6.5- 6　　BICR 評価による ORR の追加解析：コホート 2（FAS）

	Cohort 2 (N=89) n (%)
Best Overall Response †	
Complete Response (CR)	20 (22.5)
Partial Response (PR)	25 (28.1)
Stable Disease	27 (30.3)
Progressive Disease	9 (10.1)
Not Evaluable ‡	8 (9.0)
ORR (CR or PR)	45 (50.6)
95% CI § for ORR	(39.8, 61.3)

† 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 post-baseline, 2 subjects whose post-baseline assessment did not meet the minimum interval requirement for stable disease, and 1 subject whose response cannot be assessed due to incomplete anatomy.

§ Computed using the Clopper-Pearson method.

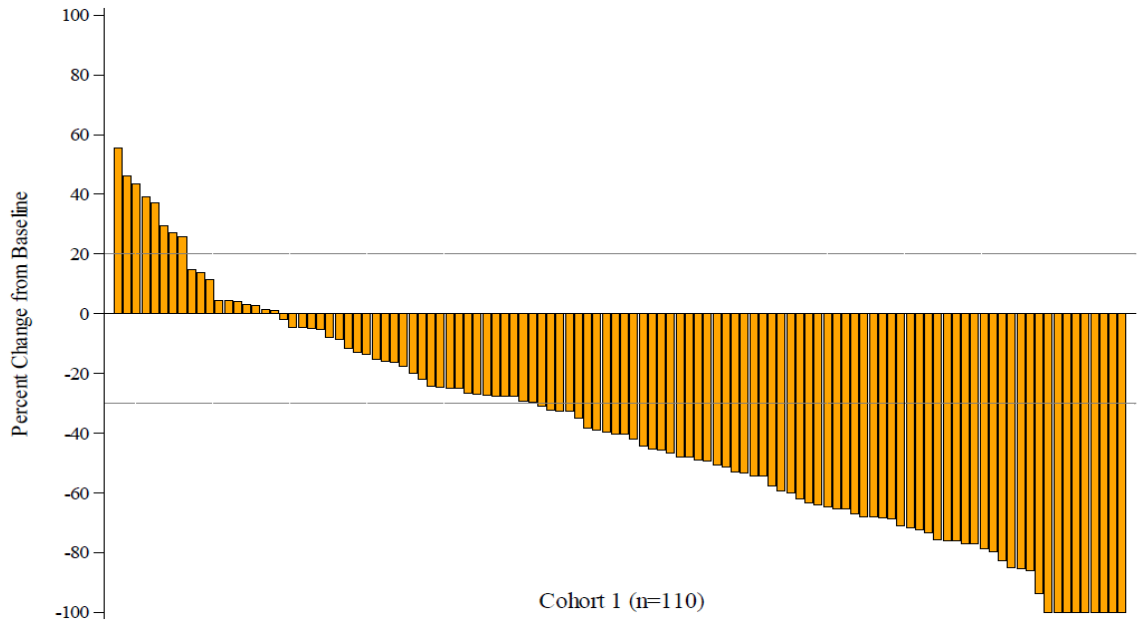
Data cutoff date: 04Dec2020

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

腫瘍径の和（SOD）

コホート 1 でベースライン時に評価可能病変を有していた患者 110 例のうち 92 例（84%）で治験薬投与後に腫瘍の縮小が認められた（図 2.7.6.5- 3）。

図 2.7.6.5- 3　　最大腫瘍縮小率：コホート 1（FAS）



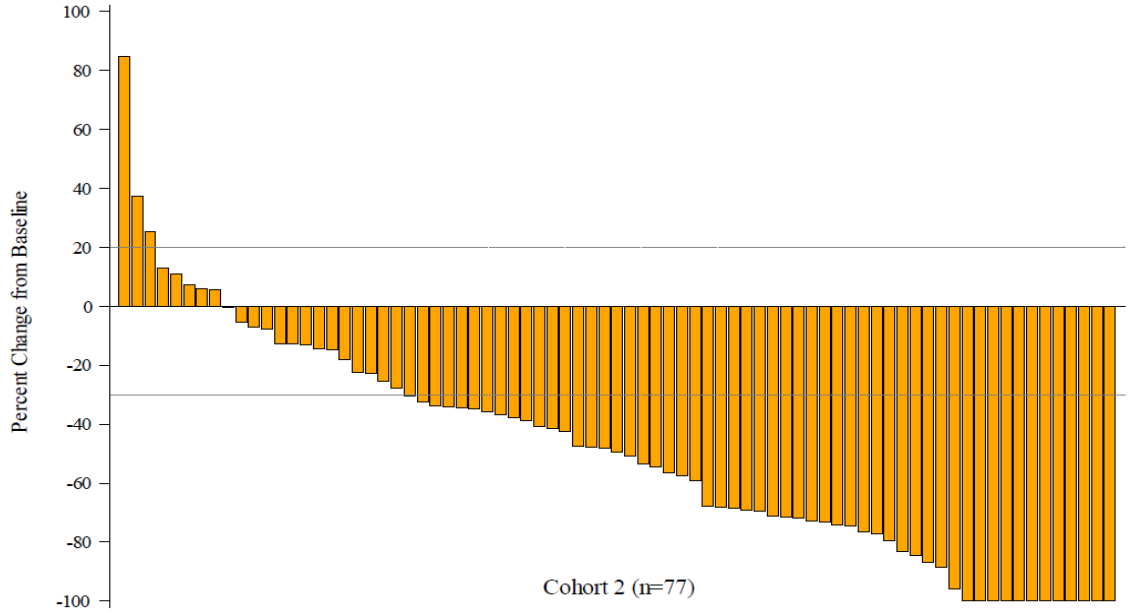
Note: Target lesion size reductions are shown for 110 subjects. Of the remaining 15 subjects, 10 had no postbaseline assessments, 4 had no target lesions identified, and 1 had target lesions that were not all assessed postbaseline.

Data cutoff date: 01Mar2019

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

同様にコホート 2 でも，ベースライン時に評価可能病変を有していた患者 77 例のうち 68 例（88%）で治験薬投与後に腫瘍の縮小が認められた（図 2.7.6.5- 4）。

図 2.7.6.5- 4　　最大腫瘍縮小率：コホート 2（FAS）



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 independent review facility (n=6).
Data cutoff date: 08Sep2020
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.1.b

奏効までの期間（TTR）

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

奏効期間（DOR）

コホート 1 での BICR 評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は，7.6 カ月（6.34 カ月，推定不能）であった（表 2.7.6.5- 7）。なお，CR 又は PR が得られた患者 55 例のうち 24 例（44%）が 2019 年 3 月 1 日のデータカットオフ時点で奏効を維持していた。コホート 2 での BICR 評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は，10.9 カ月（5.78 カ月，推定不能）であり（表 2.7.6.5- 7），CR 又は PR が得られた患者 46 例のうち 18 例（39%）が 2020 年 9 月 8 日のデータカットオフ時点で奏効を維持していた。

表 2.7.6.5- 7　　BICR 評価による DOR（FAS）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)
Number of responders (confirmed CR or PR)	55	46
Number of responders who progressed or died, n (%)	23/55 (42)	20/46 (43.5)
Duration of response † (months)		
Median (95% CI ‡)	7.6 (6.34, -)	10.9 (5.78, -)
25th, 75th percentile	5.6, -	4.2, -
Observed min, max	0.95, 11.30+	0.99+, 20.80+
% responders without PD or death at 6 months (95% CI ‡)	66.6 (51.25, 78.10)	65.3 (48.42, 77.84)

-: not estimable; + indicates censoring.
† As estimated using Kaplan-Meier method.
‡ Calculated using the complementary log-log transformation method.
Data cutoff date: 01Mar2019 for cohort 1 and 08Sep2020 for cohort 2
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.2.1 and Table 12.3.2.1.b

コホート 2 の DOR の解析において，対象となる全ての患者で奏効後 6 カ月以上の観察期間を得ることを目的として 2020 年 12 月 4 日に実施した 3 回目のデータカットオフの結果，コホート 2 での BICR 評価による DOR の中央値（95%信頼区間）は，13.8 カ月（6.41 カ月，推定不能）であった（表 2.7.6.5- 8）。

表 2.7.6.5- 8　　BICR 評価による DOR の追加解析：コホート 2（FAS）

	Cohort 2 (N=89)
Number of responders (confirmed CR or PR)	45
Number of responders who progressed or died, n (%)	19/45 (42.2)
Duration of response † (months)	
Median (95% CI ‡)	13.8 (6.41, -)
25th, 75th percentile	5.8, -
Observed min, max	0.99+, 24.71+
% responders without PD or death at 6 months (95% CI ‡)	67.9 (51.11, 79.95)

-: not estimable; + indicates censoring.

† As estimated using Kaplan Meier method.

‡ Calculated using the complementary log-log transformation method.

Data cutoff date: 04 Dec 2020

Source：EV-201 総括報告書補遺（5.3.5.2-1）Table 12.3.2.1.b

16 週時点の病勢コントロール割合（DCR_{16}）

コホート 1 での BICR により評価された DCR_{16}（95%信頼区間）は 55%（46.0%，64.1%）であり，16 週時点に CR が認められた患者は 4 例（3%），PR が認められた患者は 40 例（32%），SD が得られた患者は 25 例（20%）であった。コホート 2 での BICR により評価された DCR_{16}（95%信頼区間）は，64.0%（53.2%，73.9%）であり，16 週時点に CR が認められた患者は 6 例（6.7%），PR が認められた患者は 34 例（38.2%），SD が得られた患者は 17 例（19.1%）であった（表 2.7.6.5-9）。

表 2.7.6.5- 9　　BICR 評価による DCR_{16}（FAS）

	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)
Response † at week 16, n (%)		
Complete Response (CR)	4 (3)	6 (6.7)
Partial Response (PR)	40 (32)	34 (38.2)
Stable Disease (SD)	25 (20)	17 (19.1)
Progressive Disease (PD)	35 (28)	19 (21.3)
Not Evaluable (NE) ‡	21 (17)	13 (14.6)
DCR (CR + PR + SD) at week 16 §	69 (55)	57 (64.0)
95% CI ¶ for DCR_{16}	(46.0, 64.1)	(53.2, 73.9)

† Responses do not need to be confirmed.

‡ Includes subjects who did not have any response assessment post-baseline and subjects whose week 16 response status cannot be determined.

§ Subjects whose response status was not assessed at week 16 will be considered not achieving disease control, unless the subject had a CR, PR, or SD at a visit subsequent to week 16.

¶ Computed using the Clopper-Pearson method.

Data cutoff date: 01Mar2019 for cohort 1 and 08Sep2020 for cohort 2

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.7.1 and Table 12.3.7.1.b

無増悪生存期間（PFS）

コホート 1 ではデータカットオフ（2019 年 3 月 1 日）までに 81 例で BICR 評価による病勢進行又は死亡が認められ，PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.8 カ月（4.93，7.46 カ月）であった。コホート 2 ではデータカットオフ（2020 年 9 月 8 日）までに 56 例で BICR 評価による病勢進行又は死亡が認められ，PFS の中央値（95%信頼区間）は 5.8 カ月（5.03，8.28 カ月）であった（表 2.7.6.5-10）。

表 2.7.6.5- 10　　BICR 評価による PFS（FAS）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)
Number of subjects who progressed or died	81 (65)	56 (62.9)
Progression-free survival (PFS) † (months)		
Median (95% CI ‡)	5.8 (4.93, 7.46)	5.8 (5.03, 8.28)
25th, 75th percentile	2.7, 9.4	3.6, 16.1
Observed min, max	0.03, 13.57+	0.33, 22.64+
PFS rate † (%) at		
6 months (95% CI ‡)	49.5 (39.92, 58.30)	50.0 (38.57, 60.37)
12 months (95% CI ‡)	18.4 (9.88, 29.05)	32.6 (21.91, 43.64)
18 months (95% CI ‡)	-	18.2 (5.54, 36.71)

+ indicates censoring.

† As estimated using Kaplan-Meier method.

‡ Calculated using the complementary log-log transformation method.

Data cutoff date: 01Mar2019 for cohort 1 and 08Sep2020 for cohort 2

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.4.1 and Table 12.3.4.1.b

全生存期間（OS）

コホート 1 ではデータカットオフ（2020 年 9 月 8 日）までに 94 例の死亡が確認され，OS の中央値（95%信頼区間）は 12.4 カ月（9.46，15.57 カ月）であった。コホート 2 ではデータカットオフ（2020 年 9 月 8 日）までに 44 例の死亡が確認され，OS の中央値（95%信頼区間）は 14.7 カ月（10.51，18.20 カ月）であった（表 2.7.6.5- 11）。

コホート 1 での OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.5- 5 に，コホート 2 での OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.5- 6 に示す。

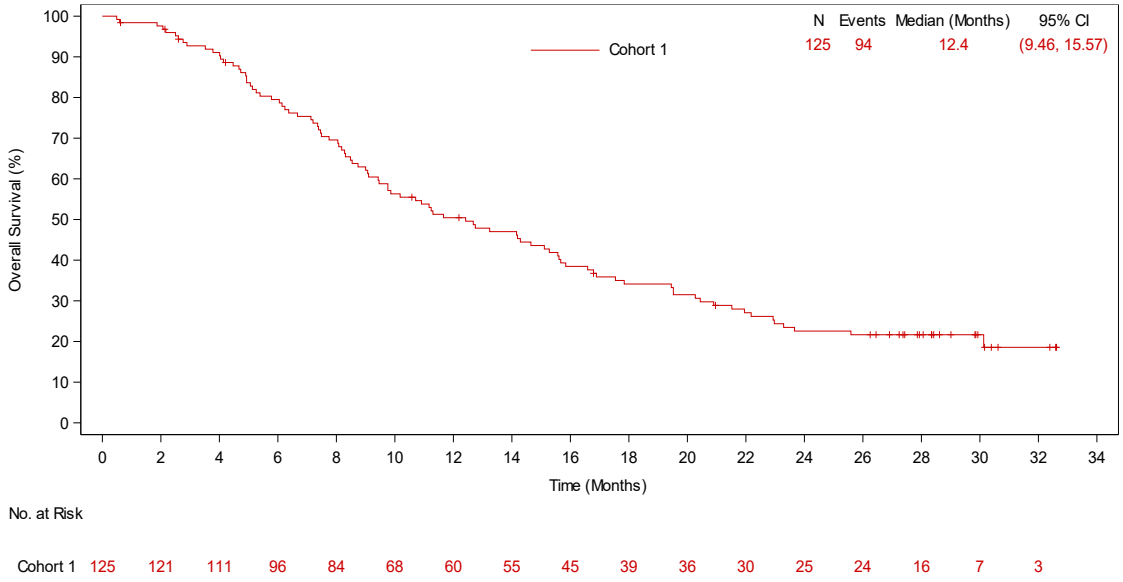
表 2.7.6.5- 11　　OS（FAS）

	Cohort 1 (N=125)	Cohort 2 (N=89)
Number of subjects died, n (%)	94 (75.2)	44 (49.4)
Overall survival (OS) † (months)		
Median (95% CI ‡)	12.4 (9.46, 15.57)	14.7 (10.51, 18.20)
25th, 75th percentile	7.1, 23.0	7.5, 25.5
Observed min, max	0.49, 32.62+	0.33, 29.27
OS rate † (%) at		
6 months (95% CI ‡)	79.5 (71.18, 85.65)	85.2 (75.89, 91.13)
12 months (95% CI ‡)	50.4 (41.22, 58.94)	59.5 (47.87, 69.44)
Median follow-up § (months) (95% CI ‡)	28.4 (27.43, 29.86)	13.4 (12.29, 15.21)

+ indicates censoring.

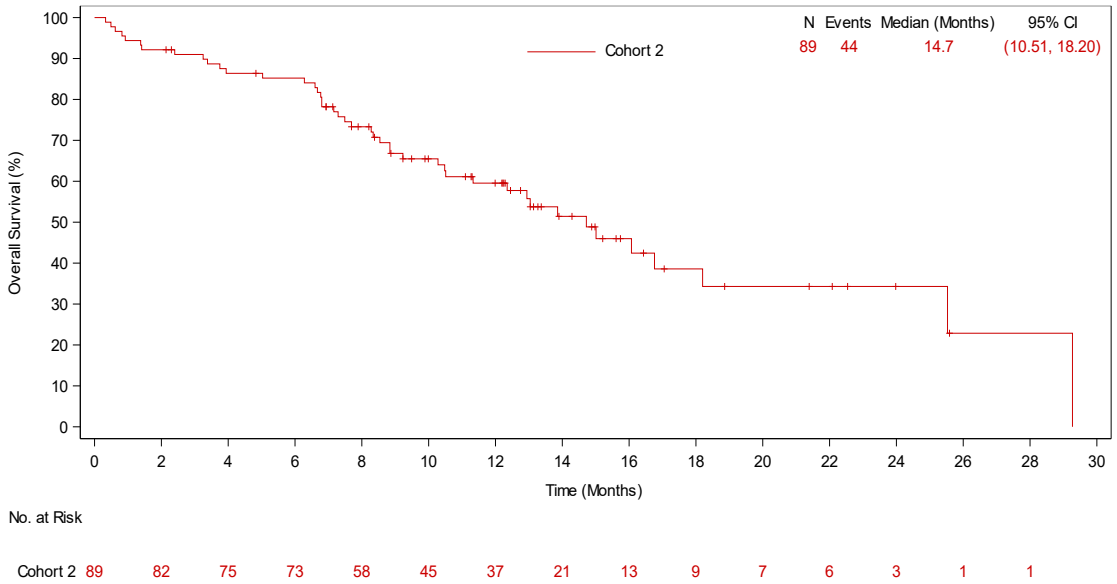
† As estimated using Kaplan-Meier method.
‡ Calculated using the complementary log-log transformation method.
§ Based on reverse Kaplan-Meier estimates.
Data cutoff date: 08Sep2020
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.3.9.a and Table 12.3.9.b

図 2.7.6.5- 5　　OS：コホート 1（FAS）



Data cutoff date: 08Sep2020
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.9.a

図 2.7.6.5- 6　　OS：コホート 2（FAS）



Data cutoff date: 08Sep2020
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.3.9.b

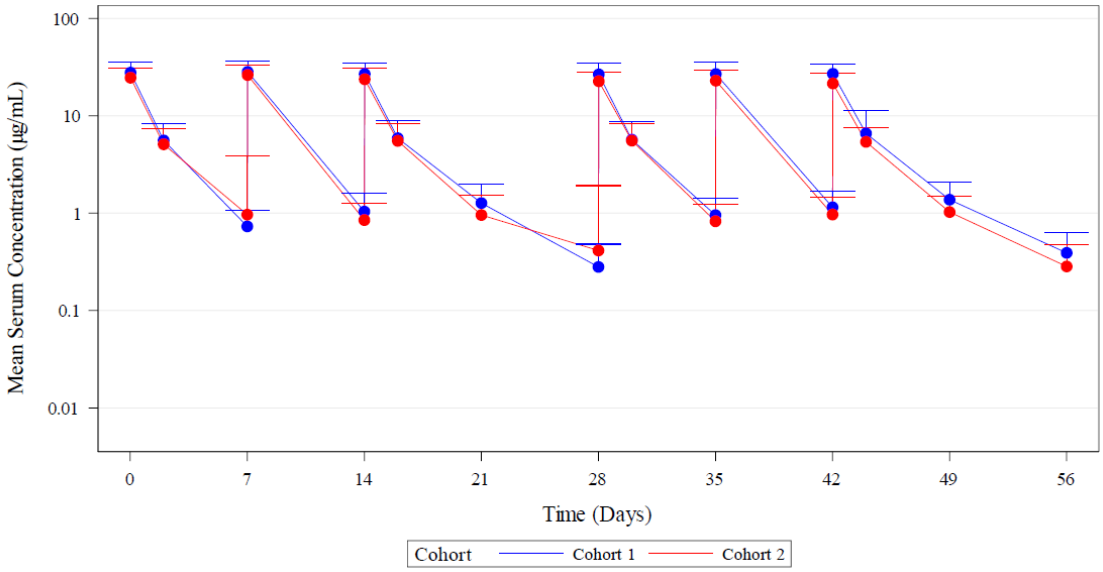
2.7.6.5.5　薬物動態・薬力学

ADC の薬物動態

コホート 1 及びコホート 2 における平均 ADC 濃度－時間推移を図 2.7.6.5- 7 に示す。ADC 濃度は，いずれのコホートでも投与終了後に減少した。

ADC の薬物動態はコホート 1 とコホート 2 でほぼ同様であった。ADC の最高血清中濃度はエンホルツマブ　ベドチン投与終了時であり，t_{max} の中央値は投与開始から 0.0257～0.0285 日であった。Cycle 1 day 1 に対する cycle 2 day 1 の AUC の比（AccRatio）の幾何平均値は両コホートともに 1.0 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 2.7.6.5-12）。

図 2.7.6.5- 7　　平均 ADC 濃度（+ 標準偏差）－時間曲線（PKAS）



Including ADC concentration-time profile of cycles 1 and 2 enfortumab vedotin intravenous infusion.
Lower limit of ADC assay quantitation is 0.0226 µg/mL.
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.4.1.1

表 2.7.6.5- 12　　ADC の薬物動態パラメータ（PKAS）

	Cohort 1				Cohort 2			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
C_{max} (µg/mL)								
n	120	93	105	95	87	64	73	62
GM	26.6	26.0	24.5	26.3	23.9	21.7	22.0	20.7
%CV	28.5	28.3	31.4	25.2	24.4	29.7	24.5	27.4
t_{max} † (day)								
n	119	92	104	94	87	63	73	62
Median	0.0278	0.0285	0.0264	0.0285	0.0264	0.0264	0.0264	0.0257
Min, Max	0.010, 0.052	0.014, 0.054	0.011, 0.042	0.020, 0.115	0.021, 0.088	0.014, 0.084	0.015, 0.074	0.010, 0.047
AUC_{7d} (day·µg/mL)								
n	115	88	104	88	85	63	72	56
GM	34.6	31.3	36.4	35.9	33.5	26.3	32.0	27.8
%CV	34.0	43.8	36.7	41.2	41.4	46.0	30.0	35.8
AUC_{14d} (day·µg/mL)								
n		85		82		59		60
GM	NC	34.7	NC	41.2	NC	30.9	NC	33.1
%CV	NC	44.7	NC	40.4	NC	47.5	NC	36.6
AccRatio								
n			96				70	
GM	NC	NC	1.0	NC	NC	NC	1.0	NC
%CV	NC	NC	56.1	NC	NC	NC	34.5	NC

AccRatio: accumulation ratio (cycle 2/cycle 1 ratio of day 1 AUC_{7d} estimates);　AUC: area under the concentration-time curve;　AUC_{7d}: AUC from time of dosing to day 7;　AUC_{14d}: AUC from time of dosing to day 14;　C_{max}: maximum concentration;　CV: coefficient of variation;　GM: geometric mean;　NC: not calculated;　t_{max}: time of maximum concentration.

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

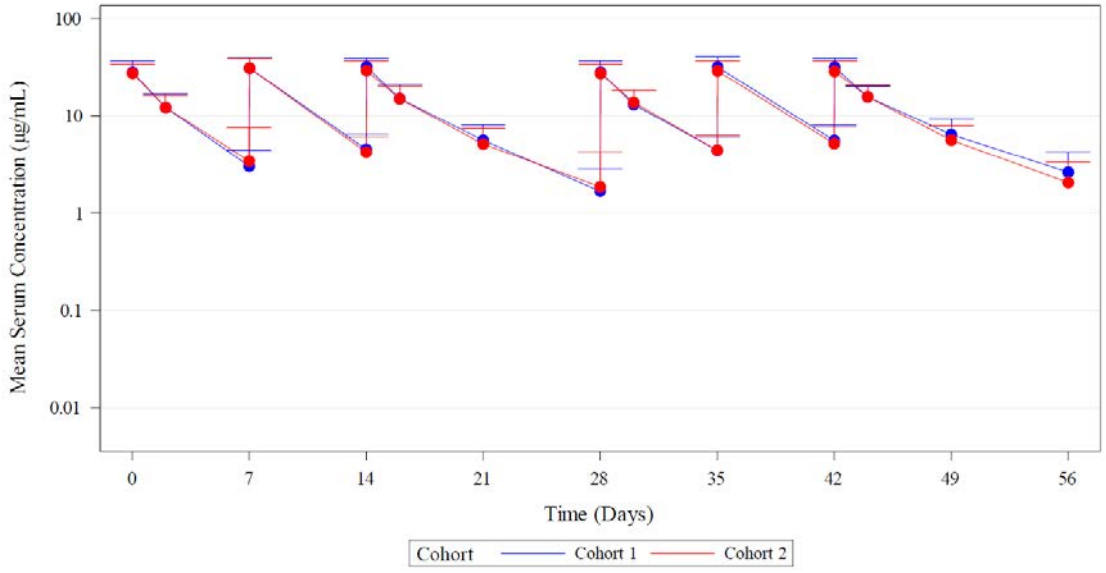
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.4.2.1, Table 12.4.2.4 and Table 12.4.2.7

TAb の薬物動態

コホート 1 及びコホート 2 における平均 TAb 濃度－時間推移を図 2.7.6.5- 8 に示す。TAb 濃度は，いずれのコホートでも投与終了後に減少した。

ADC の薬物動態と同じく TAb の薬物動態はコホート 1 とコホート 2 でほぼ同様であった。TAb の C_{max} 及びトラフ濃度は，同じ採血ポイントの ADC 濃度より高かった（表 2.7.6.5- 13）。

図 2.7.6.5- 8　　平均 TAb 濃度（+ 標準偏差）ー時間曲線（PKAS）



Including TAb concentration-time profile of cycles 1 and 2 enfortumab vedotin intravenous infusion.

Lower limit of TAb assay quantitation is 0.0245 µg/mL.

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.4.3.1

表 2.7.6.5- 13　　TAb の薬物動態パラメータ（PKAS）

	Cohort 1				Cohort 2			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
C_{max} (µg/mL)								
n	120	93	105	95	87	64	74	62
GM	26.6	30.9	26.2	30.2	26.4	27.3	26.3	27.1
%CV	30.4	22.9	30.5	22.7	23.4	25.7	23.8	28.2
t_{max} † (day)								
n	119	92	104	94	87	63	74	62
Median	0.0278	0.0285	0.0264	0.0285	0.0264	0.0264	0.0264	0.0257
Min, Max	0.010, 0.052	0.014, 0.054	0.011, 0.042	0.020, 0.115	0.021, 0.088	0.014, 0.084	0.015, 0.074	0.010, 0.047
AUC_{7d} (day·µg/mL)								
n	115	88	104	88	85	63	72	56
GM	63.4	77.6	73.2	87.9	66.8	72.3	72.9	81.0
%CV	33.6	35.2	33.5	30.6	34.3	37.9	26.4	30.9
AUC_{14d} (day·µg/mL)								
n		93		84		62		62
GM	NC	98.1	NC	113.0	NC	91.1	NC	109.7
%CV	NC	38.8	NC	33.8	NC	40.3	NC	41.5
AccRatio								
n			96				70	
GM	NC	NC	1.1	NC	NC	NC	1.1	NC
%CV	NC	NC	43.1	NC	NC	NC	25.9	NC

AccRatio: accumulation ratio (cycle 2/cycle 1 ratio of day 1 AUC_{7d} estimates);　AUC: area under the concentration-time curve;　AUC_{7d}: AUC from time of dosing to day 7;　AUC_{14d}: AUC from time of dosing to day 14;　C_{max}: maximum concentration;　CV: coefficient of variation;　GM: geometric mean;　NC: not calculated;　t_{max}: time of maximum concentration

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

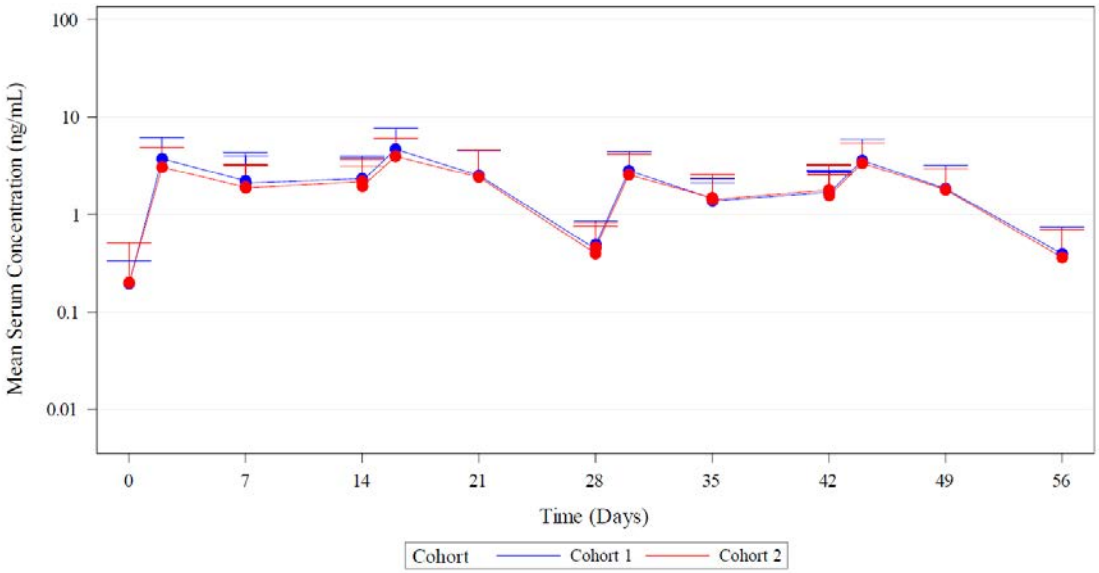
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.4.2.3, Table 12.4.2.6 and Table 12.4.2.9

MMAE の薬物動態

コホート 1 及びコホート 2 における平均 MMAE 濃度－時間推移を図 2.7.6.5- 9 に示す。MMAE 濃度は，同サイクル内でいずれのコホートでも徐々に高くなった。MMAE のピーク濃度はエンホルツマブ　ベドチン投与の 2 日後であり，t_{max} の中央値は 1.8～2.0 日であった。

MMAE の薬物動態はコホート 1 とコホート 2 でほぼ同様であった。Cycle 1 day 1 及び cycle 1 day 15 投与後の C_{max} の幾何平均値はコホート 1 ではそれぞれ 3.1 ng/mL 及び 3.9 ng/mL であり，コホート 2 ではそれぞれ 2.6 ng/mL 及び 3.5 ng/mL であった。Cycle 1 day 1 投与後の AUC_{7d} の幾何平均値は，コホート 1 及び 2 でそれぞれ 14.1 day·ng/mL 及び 13.0 day·ng/mL であり差異はみられなかった。同様に cycle 2 day 1 投与後の AUC_{7d}，cycle 1 day 15 及び cycle 2 day 15 投与後の AUC_{14d} でもコホート間に差異はみられなかった。Cycle 1 day 1 に対する cycle 2 day 1 の AUC の比の幾何平均値は両コホートともに 0.8 であった（表 2.7.6.5- 14）。

図 2.7.6.5- 9　　平均 MMAE 濃度（+ 標準偏差）－時間曲線（PKAS）



Including free MMAE concentration-time profile of cycles 1 and 2 enfortumab vedotin intravenous infusion.
Lower limit of MMAE assay quantitation is 0.01 ng/mL.
Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.4.2.1

表 2.7.6.5- 14　　MMAE の薬物動態パラメータ（PKAS）

	Cohort 1				Cohort 2			
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 1		Cycle 2	
	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15	Day 1	Day 15
C_{max} (ng/mL)								
n	117	93	106	90	84	64	72	62
GM	3.1	3.9	2.4	3.0	2.6	3.5	2.2	2.9
%CV	67.0	64.8	57.4	64.8	57.8	51.8	60.8	59.9
t_{max} † (day)								
n	117	93	106	90	84	64	72	62
Median	1.9	2.0	2.0	1.9	1.9	1.9	1.8	1.9
Min, Max	1, 5	1, 11	1, 5	1, 9	1, 4	1, 9	1, 5	1, 10
AUC_{7d} (day·ng/mL)								
n	115	88	104	88	84	66	72	57
GM	14.1	19.1	11.3	14.9	13.0	18.1	10.6	15.3
%CV	81.7	79.1	58.0	64.7	64.1	65.0	65.0	60.2
AUC_{14d} (day·ng/mL)								
n		91		84		62		63
GM	NC	25.9	NC	19.1	NC	22.6	NC	21.3
%CV	NC	74.7	NC	61.2	NC	76.4	NC	65.0
AccRatio								
n			96				69	
GM	NC	NC	0.8	NC	NC	NC	0.8	NC
%CV	NC	NC	52.9	NC	NC	NC	64.9	NC

AccRatio: accumulation ratio (cycle 2/cycle 1 ratio of day 1 AUC_{7d} estimates);　AUC: area under the concentration-time curve;　AUC_{7d}: AUC from time of dosing to day 7;　AUC_{14d}: AUC from time of dosing to day 14;　C_{max}: maximum concentration;　CV: coefficient of variation;　GM: geometric mean;　NC: not calculated;　t_{max}: time of maximum concentration

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

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.4.2.2, Table 12.4.2.5 and Table 12.4.2.8

抗薬物抗体（ATA）

免疫原性の評価が 195 例の患者で実施された。ベースライン時に 3 例（2%）で ATA 陽性が認められ，そのうち 1 例は治験薬投与開始後にも一時的な陽性が認められた。ベースライン時に陰性であった 192 例のうち，7 例の患者が治験薬投与後に陽性（一時的な陽性 5 例，持続的な陽性 2 例）となった。これらの患者でインフュージョンリアクションは認められなかった（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.4.3）。

Nectin-4

ベースラインでの組織中 Nectin-4 の H-スコアは 200 例で測定され，コホート 2 の 1 例を除き全例で Nectin-4 の発現が確認された。H-スコアの中央値は 285.0 であり，コホート間で差異はみられなかった（表 2.7.6.5- 15）。いずれのコホートでも，奏効例（CR+PR）と非奏効例でベースラインの H-スコアの中央値に差異はみられなかった（図 2.7.6.5- 10，図 2.7.6.5- 11）。

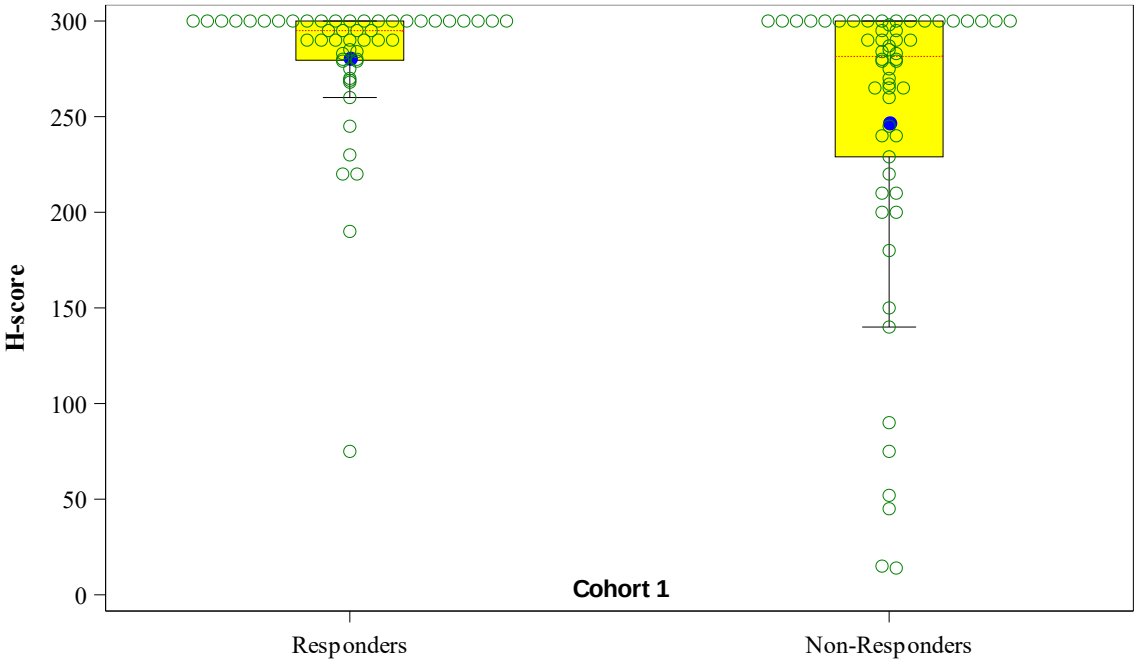
表 2.7.6.5- 15　　ベースラインでの Nectin-4 発現状況（FAS）

	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Nectin-4 H-score			
n †	120	80	200
Mean (STD)	265.3 (60.4)	250.8 (65.3)	259.5 (62.6)
Median	290.0	275.0	285.0
Q1, Q3	265.0, 300.0	230.0, 296.0	245.0, 300.0
Min, Max	14, 300	0, 300	0, 300
Subjects with H-score > 0 (Nectin-4 positive)	120/120 (100.0)	79/80 (98.8)	199/200 (99.5)
Subjects with H-score ≥ 150	113/120 (94.2)	75/80 (93.8)	188/200 (94.0)

† Number of subjects with evaluable data.

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.5.1

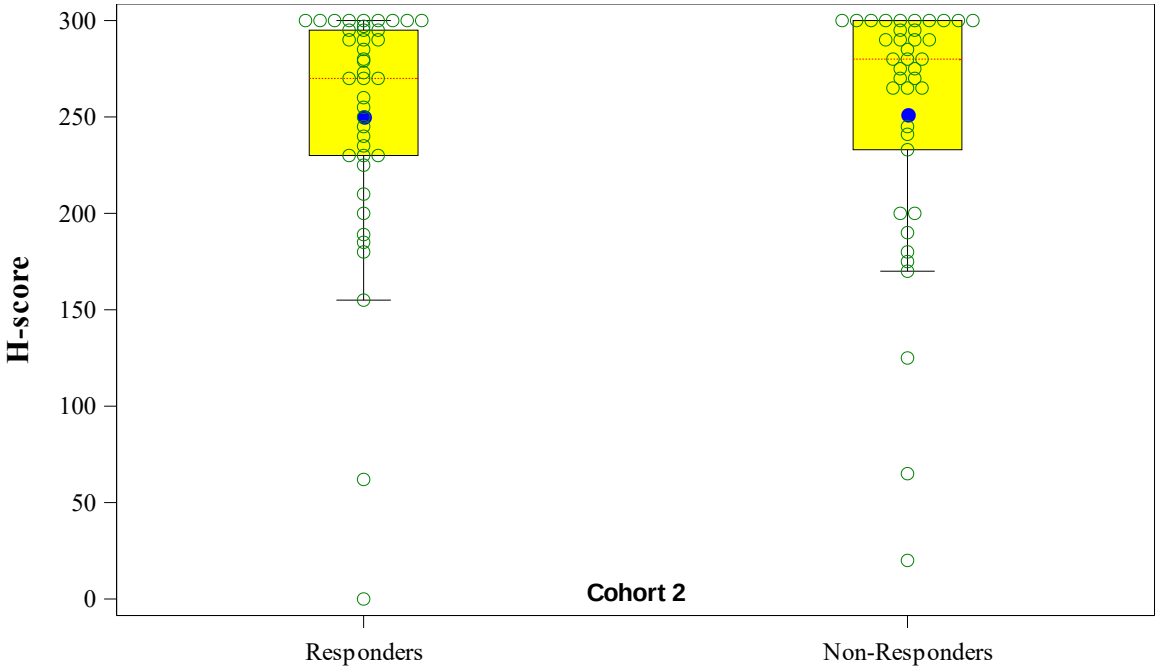
図 2.7.6.5- 10　　奏効の有無別の Nectin-4 H-スコア：コホート 1



	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Responders	52	280.8	37.7	75	300	295	279.5	300
Non-Responders	58	247	78.7	14	300	281.5	229	300

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.5.2

図 2.7.6.5- 11　　奏効の有無別の Nectin-4 H-スコア：コホート 2



	N	Mean	STD	Min	Max	Median	Q1	Q3
Responders	41	250.2	64.5	0	300	270	230	295
Non-Responders	39	251.4	67	20	300	280	233	300

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Figure 12.5.2b

2.7.6.5.6　安全性

有害事象の概要

コホート 1 での有害事象の発現割合は 100.0%であり，副作用の発現割合は 93.6%（117/125 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 74.4%（93/125 例）であった。死亡に至った有害事象は 7 例（5.6%）に見られ，重篤な有害事象の発現割合は 47.2%（59/125 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 16.8%（21/125 例）であった。コホート 2 での有害事象の発現割合は 100.0%であり，副作用の発現割合は 96.6%（86/89 例），Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 69.7%（62/89 例）であった。死亡に至った有害事象は 8 例（9.0%）に見られ，重篤な有害事象の発現割合は 39.3%（35/89 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 20.2%（18/89 例）であった（表 2.7.6.5- 16）。

表 2.7.6.5- 16　　有害事象の概要（SAF）

	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Any TEAEs	125 (100.0)	89 (100.0)	214 (100.0)
Treatment-related TEAEs	117 (93.6)	86 (96.6)	203 (94.9)
Any grade 3-5 TEAEs	93 (74.4)	62 (69.7)	155 (72.4)
Treatment-related grade 3-5 TEAEs	70 (56.0)	49 (55.1)	119 (55.6)
Any TEAEs leading to death	7 (5.6)	8 (9.0)	15 (7.0)
Treatment-related TEAEs leading to death †	0	3 (3.4)	3 (1.4)
Any serious TEAEs	59 (47.2)	35 (39.3)	94 (43.9)
Treatment-related serious TEAEs	24 (19.2)	15 (16.9)	39 (18.2)
Any TEAEs leading to treatment discontinuation	21 (16.8)	18 (20.2)	39 (18.2)
Treatment-related TEAEs leading to treatment discontinuation	15 (12.0)	14 (15.7)	29 (13.6)

Treatment-related adverse event are events deemed by the investigator to be related to study treatment.

† There was one death due to interstitial lung disease (cohort 1) and one death due to pneumonitis (cohort 2) occurred >30 days after last dose of study drug and reported as treatment-related.

Data cutoff date: 08Sep2020

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.1.1

有害事象及び副作用

コホート 1 では全ての患者（125/125 例）で何らかの有害事象が認められ，主な有害事象（発現割合 20%以上）は，疲労（55.2%），食欲減退（52.0%），脱毛症（51.2%），悪心（45.6%），末梢性感覚ニューロパチー（43.2%），下痢（42.4%），味覚不全（39.2%），貧血（35.2%），体重減少（32.0%），便秘（28.0%），皮膚乾燥（28.0%），そう痒症（27.2%），末梢性浮腫（24.8%），ドライアイ（24.0%），斑状丘疹状皮疹（23.2%），腹痛（20.8%）及び嘔吐（20.0%）であった。同様に，コホート 2 でも全ての患者（89/89 例）で何らかの有害事象が認められ，主な有害事象（発現割合 20%以上）は，脱毛症（52.8%），末梢性感覚ニューロパチー（49.4%），疲労（44.9%），食欲減退（40.4%），貧血（38.2%），下痢（34.8%），体重減少及びそう痒症（各 34.8%），斑状丘疹状皮疹（32.6%），悪心（30.3%），味覚不全（29.2%），末梢性浮腫（22.5%）及び便秘（20.2%）であった（表 2.7.6.5- 17）。

表 2.7.6.5- 17　　有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	125 (100.0)	89 (100.0)	214 (100.0)
血液およびリンパ系障害	**58 (46.4)**	**41 (46.1)**	**99 (46.3)**
貧血	44 (35.2)	34 (38.2)	78 (36.4)
好中球減少症	14 (11.2)	12 (13.5)	26 (12.1)
発熱性好中球減少症	5 (4.0)	1 (1.1)	6 (2.8)
血小板減少症	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
白血球減少症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
播種性血管内凝固	1 (0.8)	0	1 (0.5)
内出血発生の増加傾向	0	1 (1.1)	1 (0.5)
脾臓梗塞	0	1 (1.1)	1 (0.5)
血小板増加症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
心臓障害	**15 (12.0)**	**14 (15.7)**	**29 (13.6)**
頻脈	9 (7.2)	1 (1.1)	10 (4.7)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
心房細動	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
動悸	1 (0.8)	5 (5.6)	6 (2.8)
洞性頻脈	0	2 (2.2)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	0	1 (1.1)	1 (0.5)
狭心症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心房粗動	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心房頻脈	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心房血栓症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
心不全	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心筋梗塞	0	1 (1.1)	1 (0.5)
右室機能不全	0	1 (1.1)	1 (0.5)
洞性徐脈	1 (0.8)	0	1 (0.5)
上室性頻脈	1 (0.8)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	**8 (6.4)**	**4 (4.5)**	**12 (5.6)**
耳鳴	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
回転性めまい	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
片耳難聴	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
難聴	1 (0.8)	0	1 (0.5)
耳閉	1 (0.8)	0	1 (0.5)
前庭障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
内分泌障害	**0**	**3 (3.4)**	**3 (1.4)**
甲状腺機能低下症	0	2 (2.2)	2 (0.9)
副腎機能不全	0	1 (1.1)	1 (0.5)
眼障害	**64 (51.2)**	**35 (39.3)**	**99 (46.3)**
ドライアイ	30 (24.0)	17 (19.1)	47 (22.0)
流涙増加	21 (16.8)	12 (13.5)	33 (15.4)
霧視	20 (16.0)	9 (10.1)	29 (13.6)
点状角膜炎	9 (7.2)	3 (3.4)	12 (5.6)
眼瞼炎	8 (6.4)	3 (3.4)	11 (5.1)
白内障	5 (4.0)	3 (3.4)	8 (3.7)
眼脂	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
硝子体剥離	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
眼刺激	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
角膜炎	3 (2.4)	0	3 (1.4)
角膜症	3 (2.4)	0	3 (1.4)
マイボーム腺機能不全	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
結膜出血	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
アレルギー性結膜炎	0	2 (2.2)	2 (0.9)
後天性涙道狭窄	2 (1.6)	0	2 (0.9)
複視	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
眼痛	2 (1.6)	0	2 (0.9)
眼そう痒症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
羞明	0	2 (2.2)	2 (0.9)
瞼裂斑	2 (1.6)	0	2 (0.9)
加齢黄斑変性	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼瞼色素沈着	1 (0.8)	0	1 (0.5)
嚢下白内障	1 (0.8)	0	1 (0.5)
網脈絡膜萎縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)
渦巻き角膜	1 (0.8)	0	1 (0.5)
角膜変性	1 (0.8)	0	1 (0.5)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
角膜浮腫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
角膜混濁	1 (0.8)	0	1 (0.5)
角膜瘢痕	0	1 (1.1)	1 (0.5)
上強膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼瞼紅斑	0	1 (1.1)	1 (0.5)
眼出血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
緑内障	0	1 (1.1)	1 (0.5)
輪部幹細胞欠乏	1 (0.8)	0	1 (0.5)
黄斑線維症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
黄斑症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
眼部不快感	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼充血	0	1 (1.1)	1 (0.5)
光視症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
網膜変性	1 (0.8)	0	1 (0.5)
網膜滲出物	1 (0.8)	0	1 (0.5)
網膜症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
視力低下	1 (0.8)	0	1 (0.5)
視力障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼球乾燥症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
胃腸障害	**109 (87.2)**	**63 (70.8)**	**172 (80.4)**
下痢	53 (42.4)	31 (34.8)	84 (39.3)
悪心	57 (45.6)	27 (30.3)	84 (39.3)
便秘	35 (28.0)	18 (20.2)	53 (24.8)
嘔吐	25 (20.0)	12 (13.5)	37 (17.3)
腹痛	26 (20.8)	6 (6.7)	32 (15.0)
口内乾燥	11 (8.8)	8 (9.0)	19 (8.9)
口内炎	10 (8.0)	7 (7.9)	17 (7.9)
胃食道逆流性疾患	9 (7.2)	5 (5.6)	14 (6.5)
腹部膨満	4 (3.2)	7 (7.9)	11 (5.1)
上腹部痛	6 (4.8)	5 (5.6)	11 (5.1)
嚥下障害	7 (5.6)	2 (2.2)	9 (4.2)
消化不良	5 (4.0)	3 (3.4)	8 (3.7)
下腹部痛	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
大腸炎	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
鼓腸	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
腹部不快感	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
腹水	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
痔核	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
肛門周囲痛	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
肛門失禁	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
口角口唇炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
腸炎	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
胃炎	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
胃腸出血	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
血便排泄	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
鼠径ヘルニア	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
舌潰瘍	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
歯痛	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
便意切迫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
おくび	1 (0.8)	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
舌炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.1)	1 (0.5)
大腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.5)
マロリー・ワイス症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
メレナ	0	1 (1.1)	1 (0.5)
嚥下痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口腔内痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
歯周病	0	1 (1.1)	1 (0.5)
吐き戻し	0	1 (1.1)	1 (0.5)
小腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.5)
上部消化管出血	0	1 (1.1)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**92 (73.6)**	**63 (70.8)**	**155 (72.4)**
疲労	69 (55.2)	40 (44.9)	109 (50.9)
末梢性浮腫	31 (24.8)	20 (22.5)	51 (23.8)
発熱	17 (13.6)	15 (16.9)	32 (15.0)
歩行障害	7 (5.6)	9 (10.1)	16 (7.5)
無力症	7 (5.6)	8 (9.0)	15 (7.0)
悪寒	6 (4.8)	6 (6.7)	12 (5.6)
倦怠感	10 (8.0)	2 (2.2)	12 (5.6)
疼痛	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
非心臓性胸痛	3 (2.4)	2 (2.2)	5 (2.3)
全身性浮腫	1 (0.8)	3 (3.4)	4 (1.9)
インフルエンザ様疾患	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
注入部位血管外漏出	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
胸部不快感	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
早期満腹	2 (1.6)	0	2 (0.9)
温度変化不耐症	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
カテーテル留置部位血腫	1 (0.8)	0	1 (0.5)
カテーテル留置部位損傷	1 (0.8)	0	1 (0.5)
不快感	0	1 (1.1)	1 (0.5)
顔面浮腫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
異常高熱	0	1 (1.1)	1 (0.5)
嵌頓ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.5)
注入部位反応	1 (0.8)	0	1 (0.5)
限局性浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.8)**	**1 (1.1)**	**2 (0.9)**
胆管結石	1 (0.8)	0	1 (0.5)
脂肪肝	0	1 (1.1)	1 (0.5)
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
免疫系障害	**4 (3.2)**	**0**	**4 (1.9)**
過敏症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
薬物過敏症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	1 (0.8)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**66 (52.8)**	**38 (42.7)**	**104 (48.6)**
尿路感染	24 (19.2)	13 (14.6)	37 (17.3)
肺炎	8 (6.4)	5 (5.6)	13 (6.1)
口腔カンジダ症	7 (5.6)	5 (5.6)	12 (5.6)
敗血症	4 (3.2)	4 (4.5)	8 (3.7)
蜂巣炎	7 (5.6)	0	7 (3.3)
結膜炎	5 (4.0)	2 (2.2)	7 (3.3)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
上気道感染	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
上咽頭炎	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
膿疱性皮疹	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
膀胱炎	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
気管支炎	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
帯状疱疹	3 (2.4)	0	3 (1.4)
喉頭炎	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
副鼻腔炎	3 (2.4)	0	3 (1.4)
皮膚感染	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
体部白癬	0	2 (2.2)	2 (0.9)
憩室炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
感染性小腸結腸炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
皮膚真菌感染	2 (1.6)	0	2 (0.9)
インフルエンザ	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
気道感染	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
菌血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性大腸炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ウイルス性結膜炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
医療機器関連感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
気腫性膀胱炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
大腸菌性菌血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
眼感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ブドウ球菌性眼感染	0	1 (1.1)	1 (0.5)
毛包炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
消化管内細菌過剰増殖	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ウイルス性消化管感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
陰部ヘルペス	1 (0.8)	0	1 (0.5)
歯肉炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
麦粒腫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
関節膿瘍	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ウイルス性角膜炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腎感染	0	1 (1.1)	1 (0.5)
限局性感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
鼻炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
真菌性舌感染	0	1 (1.1)	1 (0.5)
歯感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿路性敗血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
外陰腟真菌感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
創傷感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**32 (25.6)**	**20 (22.5)**	**52 (24.3)**
転倒	15 (12.0)	8 (9.0)	23 (10.7)
注入に伴う反応	4 (3.2)	5 (5.6)	9 (4.2)
皮膚擦過傷	3 (2.4)	2 (2.2)	5 (2.3)
挫傷	3 (2.4)	0	3 (1.4)
皮膚裂傷	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
ウロストミー合併症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
創傷	2 (1.6)	0	2 (0.9)
咬刺傷	0	1 (1.1)	1 (0.5)
鎖骨骨折	0	1 (1.1)	1 (0.5)
圧迫骨折	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腓骨骨折	0	1 (1.1)	1 (0.5)
足骨折	0	1 (1.1)	1 (0.5)
消化管ストーマ合併症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
上腕骨骨折	0	1 (1.1)	1 (0.5)
切開部位痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
顎の骨折	1 (0.8)	0	1 (0.5)
靭帯捻挫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
外傷後疼痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
処置による頭痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
交通事故	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ストーマ部不快感	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ストーマ部刺激感	1 (0.8)	0	1 (0.5)
輸血関連合併症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
創部分泌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
臨床検査	**69 (55.2)**	**56 (62.9)**	**125 (58.4)**
体重減少	40 (32.0)	31 (34.8)	71 (33.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (15.2)	11 (12.4)	30 (14.0)
アミラーゼ増加	12 (9.6)	15 (16.9)	27 (12.6)
リパーゼ増加	16 (12.8)	10 (11.2)	26 (12.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (12.0)	9 (10.1)	24 (11.2)
血中クレアチニン増加	10 (8.0)	5 (5.6)	15 (7.0)
白血球数減少	7 (5.6)	4 (4.5)	11 (5.1)
リンパ球数減少	8 (6.4)	1 (1.1)	9 (4.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (5.6)	1 (1.1)	8 (3.7)
好中球数減少	5 (4.0)	3 (3.4)	8 (3.7)
血小板数減少	5 (4.0)	2 (2.2)	7 (3.3)
血中ビリルビン増加	4 (3.2)	0	4 (1.9)
国際標準比増加	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
体重増加	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.5)
血中クレアチニン減少	1 (0.8)	0	1 (0.5)
体温変動	1 (0.8)	0	1 (0.5)
カンジダ検査陽性	0	1 (1.1)	1 (0.5)
真菌検査陽性	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1)	1 (0.5)
涙液層破壊時間短縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)
トロポニン増加	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿量減少	0	1 (1.1)	1 (0.5)
角膜生体染色陽性	1 (0.8)	0	1 (0.5)
白血球数増加	0	1 (1.1)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**94 (75.2)**	**58 (65.2)**	**152 (71.0)**
食欲減退	65 (52.0)	36 (40.4)	101 (47.2)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
高血糖	19 (15.2)	14 (15.7)	33 (15.4)
低ナトリウム血症	18 (14.4)	9 (10.1)	27 (12.6)
脱水	12 (9.6)	12 (13.5)	24 (11.2)
低カリウム血症	16 (12.8)	6 (6.7)	22 (10.3)
高尿酸血症	9 (7.2)	4 (4.5)	13 (6.1)
低リン酸血症	8 (6.4)	5 (5.6)	13 (6.1)
低アルブミン血症	4 (3.2)	5 (5.6)	9 (4.2)
高カルシウム血症	2 (1.6)	6 (6.7)	8 (3.7)
高カリウム血症	2 (1.6)	6 (6.7)	8 (3.7)
低カルシウム血症	6 (4.8)	2 (2.2)	8 (3.7)
低マグネシウム血症	4 (3.2)	4 (4.5)	8 (3.7)
高ナトリウム血症	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
発育不全	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
糖尿病	2 (1.6)	0	2 (0.9)
耐糖能障害	0	2 (2.2)	2 (0.9)
高リパーゼ血症	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
低血糖	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
アシドーシス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
痛風	0	1 (1.1)	1 (0.5)
高アミラーゼ血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
高脂血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
高リン酸塩血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
乳酸アシドーシス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
栄養障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**62 (49.6)**	**35 (39.3)**	**97 (45.3)**
背部痛	20 (16.0)	4 (4.5)	24 (11.2)
四肢痛	14 (11.2)	10 (11.2)	24 (11.2)
筋力低下	10 (8.0)	8 (9.0)	18 (8.4)
関節痛	10 (8.0)	7 (7.9)	17 (7.9)
筋肉痛	10 (8.0)	6 (6.7)	16 (7.5)
筋痙縮	4 (3.2)	4 (4.5)	8 (3.7)
筋骨格痛	7 (5.6)	1 (1.1)	8 (3.7)
骨痛	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
頚部痛	5 (4.0)	1 (1.1)	6 (2.8)
側腹部痛	3 (2.4)	0	3 (1.4)
鼡径部痛	3 (2.4)	0	3 (1.4)
筋炎	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
四肢拘縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)
痛風性関節炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
筋萎縮	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋緊張	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋攣縮	1 (0.8)	0	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ミオパチー	1 (0.8)	0	1 (0.5)
変形性関節症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
サルコペニア	0	1 (1.1)	1 (0.5)
強皮症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
脊椎痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
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）	**7 (5.6)**	**4 (4.5)**	**11 (5.1)**
遠隔転移を伴う移行上皮癌	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
癌疼痛	2 (1.6)	0	2 (0.9)
結腸癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
メラノサイト性母斑	1 (0.8)	0	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.1)	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
神経系障害	**88 (70.4)**	**64 (71.9)**	**152 (71.0)**
末梢性感覚ニューロパチー	54 (43.2)	44 (49.4)	98 (45.8)
味覚不全	49 (39.2)	26 (29.2)	75 (35.0)
浮動性めまい	20 (16.0)	10 (11.2)	30 (14.0)
末梢性運動ニューロパチー	13 (10.4)	8 (9.0)	21 (9.8)
頭痛	6 (4.8)	5 (5.6)	11 (5.1)
錯感覚	4 (3.2)	6 (6.7)	10 (4.7)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
味覚障害	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
下肢静止不能症候群	3 (2.4)	0	3 (1.4)
味覚消失	2 (1.6)	0	2 (0.9)
手根管症候群	2 (1.6)	0	2 (0.9)
体位性めまい	2 (1.6)	0	2 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
記憶障害	2 (1.6)	0	2 (0.9)
神経痛	2 (1.6)	0	2 (0.9)
坐骨神経痛	0	2 (2.2)	2 (0.9)
脊髄圧迫	2 (1.6)	0	2 (0.9)
失神	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
平衡障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
頚髄神経根障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
認知障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
脱髄性多発ニューロパチー	0	1 (1.1)	1 (0.5)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.8)	0	1 (0.5)
注意力障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
構語障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ジスキネジア	0	1 (1.1)	1 (0.5)
脳症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
不全片麻痺	0	1 (1.1)	1 (0.5)
過眠症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
味覚減退	1 (0.8)	0	1 (0.5)
嗜眠	1 (0.8)	0	1 (0.5)
運動機能障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
対麻痺	0	1 (1.1)	1 (0.5)
腓骨神経麻痺	0	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
振戦	0	1 (1.1)	1 (0.5)
精神障害	**32 (25.6)**	**22 (24.7)**	**54 (25.2)**
不眠症	18 (14.4)	13 (14.6)	31 (14.5)
不安	4 (3.2)	5 (5.6)	9 (4.2)
うつ病	6 (4.8)	3 (3.4)	9 (4.2)
錯乱状態	3 (2.4)	2 (2.2)	5 (2.3)
譫妄	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
幻覚	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
激越	1 (0.8)	0	1 (0.5)
抑うつ気分	1 (0.8)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.8)	0	1 (0.5)
精神状態変化	1 (0.8)	0	1 (0.5)
気分変化	0	1 (1.1)	1 (0.5)
持続性抑うつ障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
睡眠障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
身体疾患による睡眠障害、不眠症型	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**32 (25.6)**	**33 (37.1)**	**65 (30.4)**
急性腎障害	8 (6.4)	15 (16.9)	23 (10.7)
血尿	12 (9.6)	10 (11.2)	22 (10.3)
排尿困難	6 (4.8)	4 (4.5)	10 (4.7)
頻尿	4 (3.2)	5 (5.6)	9 (4.2)
慢性腎臓病	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
尿失禁	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
腎不全	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
尿路閉塞	3 (2.4)	0	3 (1.4)
尿路痛	3 (2.4)	0	3 (1.4)
着色尿	2 (1.6)	0	2 (0.9)
夜間頻尿	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
蛋白尿	2 (1.6)	0	2 (0.9)
尿閉	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
非感染性膀胱炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿路出血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
水腎症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
尿意切迫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
乏尿	0	1 (1.1)	1 (0.5)
腎機能障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
尿管狭窄	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿管結石症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	**8 (6.4)**	**7 (7.9)**	**15 (7.0)**
腟出血	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
骨盤痛	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
良性前立腺肥大症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
乳房痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
性器不快感	0	1 (1.1)	1 (0.5)
女性化乳房	1 (0.8)	0	1 (0.5)
性器浮腫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
陰茎紅斑	0	1 (1.1)	1 (0.5)
陰茎出血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
陰茎痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
会陰痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
陰嚢痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)
陰嚢腫脹	0	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**60 (48.0)**	**41 (46.1)**	**101 (47.2)**
咳嗽	22 (17.6)	12 (13.5)	34 (15.9)
呼吸困難	20 (16.0)	14 (15.7)	34 (15.9)
鼻漏	7 (5.6)	9 (10.1)	16 (7.5)
発声障害	7 (5.6)	4 (4.5)	11 (5.1)
鼻閉	6 (4.8)	3 (3.4)	9 (4.2)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
労作性呼吸困難	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
湿性咳嗽	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
低酸素症	4 (3.2)	2 (2.2)	6 (2.8)
鼻出血	3 (2.4)	2 (2.2)	5 (2.3)
口腔咽頭痛	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
肺臓炎	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
肺塞栓症	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
アレルギー性鼻炎	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
鼻乾燥	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
胸水	1 (0.8)	3 (3.4)	4 (1.9)
上気道咳症候群	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
喘鳴	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
急性呼吸不全	2 (1.6)	0	2 (0.9)
無気肺	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
副鼻腔不快感	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
誤嚥性肺炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
失声症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
誤嚥	0	1 (1.1)	1 (0.5)
しゃっくり	0	1 (1.1)	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	1 (0.5)
下気道うっ血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
起坐呼吸	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肺線維症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
副鼻腔うっ血	0	1 (1.1)	1 (0.5)
くしゃみ	0	1 (1.1)	1 (0.5)
頻呼吸	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**101 (80.8)**	**75 (84.3)**	**176 (82.2)**
脱毛症	64 (51.2)	47 (52.8)	111 (51.9)
そう痒症	34 (27.2)	31 (34.8)	65 (30.4)
斑状丘疹状皮疹	29 (23.2)	29 (32.6)	58 (27.1)
皮膚乾燥	35 (28.0)	17 (19.1)	52 (24.3)
紅斑性皮疹	15 (12.0)	6 (6.7)	21 (9.8)
皮膚色素過剰	13 (10.4)	4 (4.5)	17 (7.9)
斑状皮疹	6 (4.8)	6 (6.7)	12 (5.6)
紅斑	6 (4.8)	4 (4.5)	10 (4.7)
皮膚剥脱	7 (5.6)	3 (3.4)	10 (4.7)
水疱	6 (4.8)	3 (3.4)	9 (4.2)
水疱性皮膚炎	6 (4.8)	3 (3.4)	9 (4.2)
丘疹性皮疹	5 (4.0)	4 (4.5)	9 (4.2)
睫毛眉毛脱落症	4 (3.2)	2 (2.2)	6 (2.8)
そう痒性皮疹	6 (4.8)	0	6 (2.8)
爪破損	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
発疹	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
皮膚変色	5 (4.0)	0	5 (2.3)
皮膚潰瘍	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
多形紅斑	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
寝汗	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
皮膚萎縮	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
蕁麻疹	1 (0.8)	3 (3.4)	4 (1.9)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
小水疱性皮疹	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
皮膚色素減少	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
ざ瘡様皮膚炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
多汗症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
間擦疹	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
爪変色	2 (1.6)	0	2 (0.9)
爪甲脱落症	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
皮膚脆弱性	2 (1.6)	0	2 (0.9)
光線角化症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
血管浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.5)
血性水疱	1 (0.8)	0	1 (0.5)
皮膚嚢腫	0	1 (1.1)	1 (0.5)
接触皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
薬疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)
斑状出血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
湿疹	0	1 (1.1)	1 (0.5)
剥脱性発疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)
毛髪成長異常	0	1 (1.1)	1 (0.5)
過角化	1 (0.8)	0	1 (0.5)
多毛症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
乏汗症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
白斑	1 (0.8)	0	1 (0.5)
爪甲白斑	0	1 (1.1)	1 (0.5)
爪の障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0	1 (0.5)
炎症後色素沈着変化	1 (0.8)	0	1 (0.5)
乾癬	0	1 (1.1)	1 (0.5)
痂皮	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚色素脱失	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0	1 (0.5)
うっ滞性皮膚炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尋常性白斑	0	1 (1.1)	1 (0.5)
乾皮症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
血管障害	**26 (20.8)**	**12 (13.5)**	**38 (17.8)**
低血圧	9 (7.2)	5 (5.6)	14 (6.5)
高血圧	7 (5.6)	4 (4.5)	11 (5.1)
深部静脈血栓症	5 (4.0)	0	5 (2.3)
静脈炎	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
塞栓症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
血腫	2 (1.6)	0	2 (0.9)
大動脈狭窄	1 (0.8)	0	1 (0.5)
間欠性跛行	0	1 (1.1)	1 (0.5)
リンパ浮腫	1 (0.8)	0	1 (0.5)
起立性低血圧	0	1 (1.1)	1 (0.5)
末梢血管塞栓症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ショック	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.2.1.2

コホート 1 では 93.6%（117/125 例）の患者で副作用が認められ，主な副作用（発現割合 20%以上）は，脱毛症（49.6%），疲労（49.6%），食欲減退（44.0%），末梢性感覚ニューロパチー及び悪心（各 40.0%），味覚不全（37.6%），下痢（32.8%），そう痒症（25.6%），皮膚乾燥（24.0%），体重減少（23.2%），斑状丘疹状皮疹（22.4%），貧血（21.6%）及びドライアイ（20.0%）であった。同様に，コホート 2 では 96.6%（86/89 例）の患者で副作用が認められ，主な副作用（発現割合 20%以上）は，脱毛症（50.6%），末梢性感覚ニューロパチー（47.2%），疲労（33.7%），食欲減退（32.6%），そう痒症（30.3%），斑状丘疹状皮疹（30.3%），味覚不全（27.0%），体重減少（25.8%），貧血（24.7%），悪心及び下痢（各 22.5%）であった（表 2.7.6.5- 18）。

表 2.7.6.5- 18　　いずれかのコホートで 10%以上にみられた主な副作用（SAF）

MedDRA version 23.0 Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	117 (93.6)	86 (96.6)	203 (94.9)
脱毛症	62 (49.6)	45 (50.6)	107 (50.0)
疲労	62 (49.6)	30 (33.7)	92 (43.0)
末梢性感覚ニューロパチー	50 (40.0)	42 (47.2)	92 (43.0)
食欲減退	55 (44.0)	29 (32.6)	84 (39.3)
味覚不全	47 (37.6)	24 (27.0)	71 (33.2)
悪心	50 (40.0)	20 (22.5)	70 (32.7)
下痢	41 (32.8)	20 (22.5)	61 (28.5)
そう痒症	32 (25.6)	27 (30.3)	59 (27.6)
斑状丘疹状皮疹	28 (22.4)	27 (30.3)	55 (25.7)
体重減少	29 (23.2)	23 (25.8)	52 (24.3)
貧血	27 (21.6)	22 (24.7)	49 (22.9)
皮膚乾燥	30 (24.0)	16 (18.0)	46 (21.5)
ドライアイ	25 (20.0)	11 (12.4)	36 (16.8)
流涙増加	21 (16.8)	9 (10.1)	30 (14.0)
嘔吐	19 (15.2)	7 (7.9)	26 (12.1)
末梢性浮腫	15 (12.0)	10 (11.2)	25 (11.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (13.6)	7 (7.9)	24 (11.2)
好中球減少症	13 (10.4)	11 (12.4)	24 (11.2)
霧視	16 (12.8)	5 (5.6)	21 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (11.2)	6 (6.7)	20 (9.3)
リパーゼ増加	13 (10.4)	7 (7.9)	20 (9.3)
紅斑性皮疹	14 (11.2)	6 (6.7)	20 (9.3)
便秘	15 (12.0)	4 (4.5)	19 (8.9)

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.2.2.1

コホート 1 では 74.4%（93/125 例）の患者で Grade 3 以上の有害事象が認められ，主な有害事象（発現割合 5%以上）は，貧血（13.6%），好中球減少症（8.8%），高血糖（7.2%），疲労（6.4%）及び低ナトリウム血症（5.6%）であった。同様に，コホート 2 では 69.7%（62/89 例）の患者で Grade 3 以上の有害事象が認められ，主な有害事象（発現割合 5%以上）は，急性腎障害（12.4%），貧血（11.2%），好中球減少症（10.1%），高血糖及びリパーゼ増加（各 9.0%），疲労，尿路感染，

斑状丘疹状皮疹及びアミラーゼ増加（各 7.9%），低ナトリウム血症及び下痢（各 6.7%）及び食欲減退（5.6%）であった（表 2.7.6.5- 19）。

表 2.7.6.5- 19　　いずれかのコホートで 3%以上にみられた Grade 3 以上の有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	93 (74.4)	62 (69.7)	155 (72.4)
貧血	17 (13.6)	10 (11.2)	27 (12.6)
好中球減少症	11 (8.8)	9 (10.1)	20 (9.3)
高血糖	9 (7.2)	8 (9.0)	17 (7.9)
急性腎障害	4 (3.2)	11 (12.4)	15 (7.0)
疲労	8 (6.4)	7 (7.9)	15 (7.0)
リパーゼ増加	6 (4.8)	8 (9.0)	14 (6.5)
低ナトリウム血症	7 (5.6)	6 (6.7)	13 (6.1)
尿路感染	6 (4.8)	7 (7.9)	13 (6.1)
斑状丘疹状皮疹	5 (4.0)	7 (7.9)	12 (5.6)
下痢	5 (4.0)	6 (6.7)	11 (5.1)
アミラーゼ増加	3 (2.4)	7 (7.9)	10 (4.7)
食欲減退	3 (2.4)	5 (5.6)	8 (3.7)
敗血症	4 (3.2)	4 (4.5)	8 (3.7)
好中球数減少	4 (3.2)	3 (3.4)	7 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.2)	2 (2.2)	6 (2.8)
呼吸困難	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
発熱性好中球減少症	5 (4.0)	1 (1.1)	6 (2.8)
高血圧	2 (1.6)	4 (4.5)	6 (2.8)
低リン酸血症	4 (3.2)	2 (2.2)	6 (2.8)
肺炎	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
紅斑性皮疹	4 (3.2)	2 (2.2)	6 (2.8)
無力症	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
蜂巣炎	5 (4.0)	0	5 (2.3)
脱水	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
低血圧	1 (0.8)	4 (4.5)	5 (2.3)
低酸素症	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
悪心	4 (3.2)	1 (1.1)	5 (2.3)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
そう痒症	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
遠隔転移を伴う移行上皮癌	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
高カリウム血症	0	3 (3.4)	3 (1.4)

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1） Table 12.6.1.3.1

死亡及び重篤な有害事象

コホート 1 では死亡に至った有害事象が 7/125 例（5.6%）で認められ，その内訳は遠隔転移を伴う移行上皮癌 2 例，敗血症，急性呼吸不全，心障害，誤嚥性肺炎及び移行上皮癌各 1 例であった。コホート 1 では死亡に至った副作用はなかった。コホート 2 では死亡に至った有害事象が 8/89 例（9.0%）で認められ，その内訳は遠隔転移を伴う移行上皮癌 3 例，急性腎障害 2 例，敗血症，代謝性アシドーシス及び多臓器機能不全症候群各 1 例であった。このうち急性腎障害，代謝性ア

シドーシス及び多臓器機能不全症候群各 1 例は副作用と判定された（表 2.7.6.5- 20，EV-201 総括報告書 Table 12.6.1.7.2）。

表 2.7.6.5- 20　　死亡に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	7 (5.6)	8 (9.0)	15 (7.0)
遠隔転移を伴う移行上皮癌	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
急性腎障害	0	2 (2.2)	2 (0.9)
敗血症	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.8)	0	1 (0.5)
心障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
代謝性アシドーシス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)

There was one death due to interstitial lung disease (cohort 1) and one death due to pneumonitis (cohort 2) occurred >30 days after last dose of study drug and reported as treatment-related.

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.7.1

コホート 1 では重篤な有害事象が 59/125 例（47.2%）に見られ，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，尿路感染及び蜂巣炎（各 4.8%），発熱性好中球減少症（4.0%），敗血症，急性腎障害及び呼吸困難（各 3.2%），下痢，悪心，腹痛，嘔吐，疲労，肺炎，低ナトリウム血症，血尿及び低酸素症（各 2.4%）であった。同様にコホート 2 では重篤な有害事象が 35/89 例（39.3%）に見られ，発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は，急性腎障害（10.1%），敗血症（4.5%），下痢，尿路感染，肺炎及び遠隔転移を伴う移行上皮癌（各 3.4%），好中球減少症，心房細動，悪心，高血糖，食欲減退，脱水及び低血圧（各 2.2%）であった（表 2.7.6.5- 21）。

表 2.7.6.5- 21　　重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	59 (47.2)	35 (39.3)	94 (43.9)
血液およびリンパ系障害	**7 (5.6)**	**3 (3.4)**	**10 (4.7)**
発熱性好中球減少症	5 (4.0)	1 (1.1)	6 (2.8)
好中球減少症	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
心臓障害	**1 (0.8)**	**6 (6.7)**	**7 (3.3)**
心房細動	0	2 (2.2)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心房血栓症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
心不全	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心筋梗塞	0	1 (1.1)	1 (0.5)
内分泌障害	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**
副腎機能不全	0	1 (1.1)	1 (0.5)
眼障害	**0**	**1 (1.1)**	**1 (0.5)**
白内障	0	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
胃腸障害	**14 (11.2)**	**7 (7.9)**	**21 (9.8)**
下痢	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
悪心	3 (2.4)	2 (2.2)	5 (2.3)
腹痛	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
嘔吐	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
大腸炎	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
胃腸出血	1 (0.8)	0	1 (0.5)
大腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.5)
嚥下痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
小腸閉塞	1 (0.8)	0	1 (0.5)
口内炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
上部消化管出血	0	1 (1.1)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8 (6.4)**	**3 (3.4)**	**11 (5.1)**
疲労	3 (2.4)	0	3 (1.4)
発熱	2 (1.6)	1 (1.1)	3 (1.4)
悪寒	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
注入部位血管外漏出	2 (1.6)	0	2 (0.9)
無力症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
嵌頓ヘルニア	1 (0.8)	0	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肝胆道系障害	**1 (0.8)**	**0**	**1 (0.5)**
胆管結石	1 (0.8)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	**19 (15.2)**	**13 (14.6)**	**32 (15.0)**
尿路感染	6 (4.8)	3 (3.4)	9 (4.2)
敗血症	4 (3.2)	4 (4.5)	8 (3.7)
蜂巣炎	6 (4.8)	0	6 (2.8)
肺炎	3 (2.4)	3 (3.4)	6 (2.8)
菌血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
医療機器関連感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
関節膿瘍	0	1 (1.1)	1 (0.5)
腎感染	0	1 (1.1)	1 (0.5)
細菌性肺炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
ブドウ球菌性尿路感染	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿路性敗血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (2.4)**	**0**	**3 (1.4)**
転倒	2 (1.6)	0	2 (0.9)
圧迫骨折	1 (0.8)	0	1 (0.5)
創傷	1 (0.8)	0	1 (0.5)
臨床検査	**1 (0.8)**	**3 (3.4)**	**4 (1.9)**
アミラーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (1.1)	1 (0.5)
リパーゼ増加	0	1 (1.1)	1 (0.5)
好中球数減少	1 (0.8)	0	1 (0.5)
尿量減少	0	1 (1.1)	1 (0.5)
白血球数減少	1 (0.8)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	**10 (8.0)**	**8 (9.0)**	**18 (8.4)**
高血糖	2 (1.6)	2 (2.2)	4 (1.9)
低ナトリウム血症	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
食欲減退	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
脱水	1 (0.8)	2 (2.2)	3 (1.4)
高カリウム血症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
高尿酸血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
低血糖	1 (0.8)	0	1 (0.5)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
代謝性アシドーシス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	**2 (1.6)**	**2 (2.2)**	**4 (1.9)**
背部痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
骨痛	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋力低下	1 (0.8)	0	1 (0.5)
筋炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
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 (4.0)**	**4 (4.5)**	**9 (4.2)**
遠隔転移を伴う移行上皮癌	2 (1.6)	3 (3.4)	5 (2.3)
癌疼痛	1 (0.8)	0	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.1)	1 (0.5)
移行上皮癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
神経系障害	**3 (2.4)**	**3 (3.4)**	**6 (2.8)**
脊髄圧迫	2 (1.6)	0	2 (0.9)
脱髄性多発ニューロパチー	0	1 (1.1)	1 (0.5)
脳症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
対麻痺	0	1 (1.1)	1 (0.5)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	1 (0.5)
精神障害	**2 (1.6)**	**1 (1.1)**	**3 (1.4)**
譫妄	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	**9 (7.2)**	**11 (12.4)**	**20 (9.3)**
急性腎障害	4 (3.2)	9 (10.1)	13 (6.1)
血尿	3 (2.4)	1 (1.1)	4 (1.9)
尿路閉塞	2 (1.6)	0	2 (0.9)
腎機能障害	0	1 (1.1)	1 (0.5)
尿管結石症	0	1 (1.1)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9 (7.2)**	**3 (3.4)**	**12 (5.6)**
呼吸困難	4 (3.2)	0	4 (1.9)
低酸素症	3 (2.4)	0	3 (1.4)
急性呼吸不全	2 (1.6)	0	2 (0.9)
咳嗽	2 (1.6)	0	2 (0.9)
誤嚥性肺炎	2 (1.6)	0	2 (0.9)
肺塞栓症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
誤嚥	0	1 (1.1)	1 (0.5)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (1.1)	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	1 (0.5)
胸水	1 (0.8)	0	1 (0.5)
肺臓炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**4 (3.2)**	**3 (3.4)**	**7 (3.3)**
小水疱性皮疹	2 (1.6)	0	2 (0.9)
水疱性皮膚炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
薬疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)
発疹	0	1 (1.1)	1 (0.5)

MedDRA version 23.0 **System Organ Class** Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.1)	1 (0.5)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.8)	0	1 (0.5)
血管障害	**5 (4.0)**	**3 (3.4)**	**8 (3.7)**
深部静脈血栓症	2 (1.6)	0	2 (0.9)
高血圧	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
低血圧	0	2 (2.2)	2 (0.9)
大動脈狭窄	1 (0.8)	0	1 (0.5)
塞栓症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
ショック	0	1 (1.1)	1 (0.5)

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1） Table 12.6.1.8.1.2

投与中止に至った有害事象

コホート 1 では投与中止に至った有害事象が 21/125 例（16.8%）に見られ，発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー（7.2%）であった。同様にコホート 2 では投与中止に至った有害事象が 18/89 例（20.2%）に見られ，発現割合が 2%以上の投与中止に至った有害事象は，末梢性感覚ニューロパチー（4.5%），急性腎障害（3.4%）及びリパーゼ増加（2.2%）であった（表 2.7.6.5- 22）。

表 2.7.6.5- 22　　投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 23.0 Preferred Term	Cohort 1 (N=125) n (%)	Cohort 2 (N=89) n (%)	Total (N=214) n (%)
Overall	21 (16.8)	18 (20.2)	39 (18.2)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (7.2)	4 (4.5)	13 (6.1)
急性腎障害	0	3 (3.4)	3 (1.4)
リパーゼ増加	0	2 (2.2)	2 (0.9)
敗血症	1 (0.8)	1 (1.1)	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.8)	0	1 (0.5)
無力症	1 (0.8)	0	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	1 (0.5)
心障害	1 (0.8)	0	1 (0.5)
結腸癌	1 (0.8)	0	1 (0.5)
水疱性皮膚炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
薬疹	1 (0.8)	0	1 (0.5)
腸炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
疲労	1 (0.8)	0	1 (0.5)
高血糖	1 (0.8)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	1 (0.8)	0	1 (0.5)
代謝性アシドーシス	0	1 (1.1)	1 (0.5)
多臓器機能不全症候群	0	1 (1.1)	1 (0.5)
筋力低下	0	1 (1.1)	1 (0.5)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.1)	1 (0.5)
肺炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	0	1 (0.5)
肺臓炎	0	1 (1.1)	1 (0.5)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.8)	0	1 (0.5)

Source：EV-201 総括報告書（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.4.1

臨床検査値

試験期間中にみられた臨床検査値の異常値の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。5%以上にみられた Grade 3 又は Grade 4 の異常値は，コホート 1 ではヘモグロビン減少，リンパ球数減少，リン酸塩減少及びリパーゼ増加各 9.8%（12/122 例），血糖値上昇及び血清ナトリウム減少各 8.2%（10/122 例），尿酸増加 6.6%（8/122 例），好中球数減少 5.7%（7/122 例）であり，コホート 2 ではリンパ球数減少 14.8%（13/88 例），血糖値上昇 12.5%（11/88 例），リパーゼ増加 11.4%（10/88 例），好中球数減少及び尿酸増加各 9.1%（8/88 例），リン酸塩減少及び血清ナトリウム減少各 6.8%（6/88 例）及び血清カリウム増加 5.7%（5/88 例）であった（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.6.2.3.1, Table 12.6.2.3.2）。いずれのコホートでも Hy's Law に該当する患者はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

いずれのコホートでも臨床的に問題となるバイタルサインの変動はみられなかった。治験薬投与終了時に心電図検査で異常所見がみられた患者は，コホート 1，コホート 2 で各 1 例であった（EV-201 総括報告書［5.3.5.2-1］Table 12.6.4.2）。

2.7.6.5.7　結論

PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者を対象としたコホート 1 では，エンホルツマブ　ベドチンの良好な有効性が示された。確定 ORR は 44%（95%信頼区間：35.1%，53.2%）であり，CR が認められた患者は 15 例（12%）であった。DOR の中央値は 7.6 カ月（95%信頼区間：6.34 カ月，推定不能）であった。

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がなくシスプラチン不適応である局所進行性又は転移性 UC 患者を対象としたコホート 2 では，確定 ORR は 51.7%（95%信頼区間：40.8%，62.4%）であり，CR が認められた患者は 18 例（20.2%）であり，コホート 1 以上に良好な有効性が示された。なお，2020 年 12 月 4 日データカットオフによる追加解析における確定 ORR は 50.6%（95%信頼区間：39.8%，61.3%）であり，CR が認められた患者は 20 例（22.5%）であった。

エンホルツマブ　ベドチンはいずれのコホートでも忍容性があり，管理可能な安全性プロファイルであった。また，既知の安全性プロファイルと同様であった。注目すべき有害事象は全体的に軽度から中等度の症状であった。

エンホルツマブ　ベドチンは PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴を有する局所進行性又は転移性 UC 患者において良好な有効性と管理可能な安全性を示しており，治療選択肢が限定されたこれらの患者に対し有効な治療選択肢を提供すると考えられる。