

## 審査報告書

令和6年8月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名] パドセブ点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 30 mg  
[一般名] エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年1月31日  
[剤形・含量] 1バイアル中にエンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）24.0 mg 又は 33.7 mg を含有する用時溶解注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品  
[特記事項] 優先審査（令和6年2月8日付け医薬薬審発 0208 第2号）  
[審査担当部] 新薬審査第五部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

~~がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌~~

(取消線部削除)

### [用法及び用量]

通常、成人には、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.25 mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。  
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人には、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.25 mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和6年7月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名] パドセブ点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 30 mg  
[一般名] エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年1月31日  
[剤形・含量] 1バイアル中にエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) 24.0 mg 又は 33.7 mg を含有する用時溶解注射剤

## [申請時の効能・効果]

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

(取消線部削除)

## [申請時の用法・用量]

ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) との併用において、通常、成人にはエンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え) として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

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

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	50

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

EV は、申請者及び米国 Seagen 社により創製された ADC であり、Nectin-4 に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である AGS-22C3 と微小管重合阻害作用を有する MMAE が、リンカーを介して共有結合している。

EV は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する Nectin-4 に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、EV は、2021 年 9 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能・効果として承認されている。

### 1.2 開発の経緯等

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与に係る臨床開発として、海外において、米国 Seagen 社により、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした第 I b/II 相試験（103 試験）が 2017 年 10 月から実施された。その後、同社により、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（302 試験）が 2020 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、302 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2023 年 11 月及び 2024 年 1 月に化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する EV/Pembro 投与に係る EV の承認申請が行われ、米国では 2023 年 12 月に「PADCEV, in combination with pembrolizumab for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2024 年 5 月時点において、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する EV/Pembro 投与は米国のみで承認されている<sup>1)</sup>。

本邦においては、302 試験への患者登録が 2021 年 7 月から開始された。

今般、302 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する EV/Pembro 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 免疫応答に対する作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、4.2.1.1-3）

ヒト Nectin-4 を発現させたヒト膀胱癌由来 T24 及び UM-UC-3 細胞株に対する EV、MMAE 及び hIgG1-MMAE<sup>2)</sup> による JNK のリン酸化<sup>3)</sup> が、ウエスタンブロット法により検討され、EV 及び MMAE の添加により JNK のリン酸化が認められた。

<sup>1)</sup> EV の承認状況

<sup>2)</sup> ヒト IgG1 と MMAE がリンカーを介して結合した抗体薬物複合体

<sup>3)</sup> 小胞体ストレスが生じた際に JNK がリン酸化され活性化し、細胞死シグナル伝達を誘導することが示唆されている（Front Oncol 2017; 7: 78）。

ヒト Nectin-4 を発現させた T24 細胞株を用いて、EV、MMAE 及び hIgG1-MMAE の ATP 及び HMGB1 の細胞外放出作用<sup>4)</sup>が、それぞれ生物発光分析法及び ELISA 法により検討された。その結果、EV 及び MMAE は ATP 及び HMGB1 の細胞外放出量を増加させた。

ヒト Nectin-4 を発現させた T24 細胞株を皮下移植したヌードマウス (7 例/群) を用いて、EV 及び hIgG1-MMAE の免疫応答に関連する遺伝子に対する作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 15 日目に EV 又は hIgG1-MMAE 3 mg/kg が単回腹腔内投与され、第 20 日目に NGS 法により遺伝子発現が解析された。その結果、対照 (無処理) 群及び hIgG1-MMAE 群と比較して、EV 群で免疫応答に関連する遺伝子 (*HLA-A*、*HLA-B*、*HLA-C*、*TAP2*、*HLA-DMA* 及び *HLA-DRB1*) の発現上昇が認められた。

ヒト Nectin-4 を発現させたマウス尿路上皮癌由来 MB49 細胞株を EV 又は MMAE で 96 時間処理し、皮下移植したマウス (5~15 例/群) を用いて、EV 及び MMAE の腫瘍増殖抑制作用が検討された。EV 5 µg/mL 又は MMAE 50 nmol/L で処理した MB49 細胞株を皮下移植した 14 日後に、EV で処理していないヒト Nectin-4 を発現させた又は発現していない MB49 細胞株を反対の腹側に皮下移植し、腫瘍体積が算出された。その結果、腫瘍体積は表 1 のとおりであった。

表 1 ヒト Nectin-4 を発現させた又は発現していない MB49 細胞株を皮下移植したマウスにおける EV 及び MMAE の腫瘍増殖抑制作用

細胞株	群	n	測定時点*1	腫瘍体積 (mm <sup>3</sup> )	無処理群に対する p 値*2
ヒト Nectin-4 を発現させた MB49 細胞株	無処理	15	20~34 日目	320.5±32.4	—
	EV	10	13~52 日目	12.1±9.6	p<0.0001
	MMAE	5	17~52 日目	65.6±33.6	p<0.001
ヒト Nectin-4 を発現していない MB49 細胞株	無処理	10	14~21 日目	361.6±17.1	—
	EV	7	18~53 日目	157.6±45.8	p<0.001
	MMAE	7	21~53 日目	189.2±21.1	p<0.0001

平均値±標準誤差、\*1: ヒト Nectin-4 を発現させた又は発現していない MB49 細胞株の皮下移植からの日数、\*2: t 検定

### 3.1.2 EV と抗 PD-1 抗体との併用による腫瘍増殖抑制作用 (CTD 4.2.1.1-4)

ヒト Nectin-4 を発現させた MB49 細胞株を皮下移植したマウス (20 例/群) を用いて、EV 若しくは抗 PD-1 抗体単独又は EV/抗 PD-1 抗体投与の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植日を試験開始日 (第 0 日) として、第 5 日目から EV 5 mg/kg が QW で 2 週間静脈内投与、抗 PD-1 抗体 10 mg/kg が週 2 回、2 週間腹腔内投与され、第 21 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照 (無処理) 群と比較して、EV 群、抗 PD-1 抗体群及び EV/抗 PD-1 抗体群のすべてで統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (EV 群: p<0.0012、抗 PD-1 抗体群: p<0.0001、EV/抗 PD-1 抗体群: p<0.0001、いずれも t 検定)。また、①EV 群及び②抗 PD-1 抗体群と比較して、EV/抗 PD-1 抗体群において統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (①p<0.0001、②p=0.0124、いずれも t 検定) (図 1)。

<sup>4)</sup> 細胞がダメージ (小胞体ストレス等) を受けた際に、ATP、HMGB1 等の傷害関連分子が細胞外に放出され、サイトカイン分泌の促進等を介して免疫応答を惹起することが報告されている (J Immunother Cancer 2020; 8: e000337)。

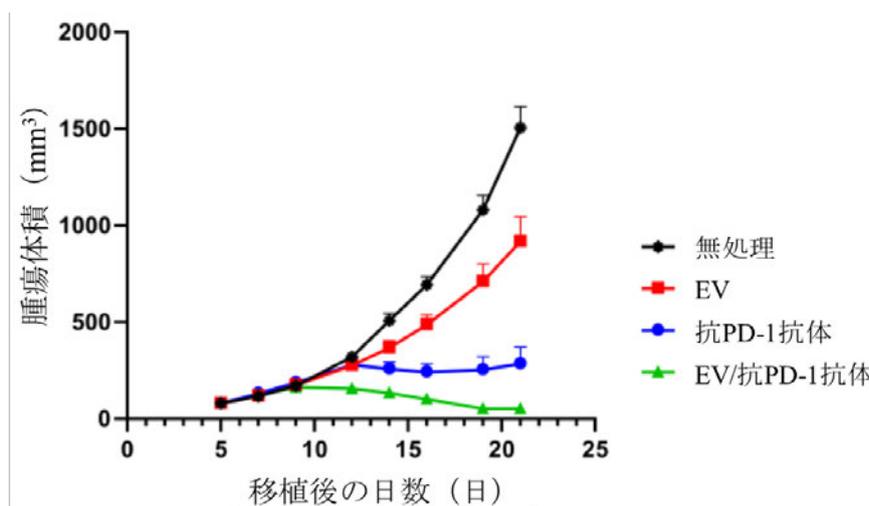


図1 ヒト Nectin-4 を発現させた MB49 細胞株を皮下移植したマウスにおける EV/抗 PD-1 抗体投与の腫瘍増殖抑制作用  
n=20、平均値±標準誤差

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、EV の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 3.R.1 尿路上皮癌に対する抗 PD-1 抗体との併用による有効性について

申請者は、尿路上皮癌に対する EV の抗 PD-1 抗体との併用による有効性について、以下のように説明している。

EV 又は抗 PD-1 抗体の単独投与と比較して、EV/抗 PD-1 抗体投与により腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた (3.1.2 参照)。下記の点等を考慮すると、EV/Pembro 投与は、EV 又は Pembro 単独投与と比較して、より高い有効性が期待できると考える。

- EV は、免疫応答に関連する細胞内シグナルを活性化すること、免疫応答に関連する遺伝子の発現を上昇させること等 (3.1.1 参照) が示唆されており、ネオアンチゲンの産生及び抗原提示に伴い、細胞傷害性 T 細胞に富む微小環境が形成されることにより、Pembro を含む抗 PD-1 抗体との併用により腫瘍増殖抑制作用を増強させる可能性があること (Cancer Lett 2023; 562: 216167)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、EV による免疫応答に関連する細胞内シグナルの活性化、免疫応答に関連する遺伝子の発現上昇等による抗腫瘍免疫応答の寄与の程度については、現時点では不明な点が残されている。当該情報については、EV/Pembro 投与が適切な患者を特定するために有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 6.1 臨床薬理試験

#### 6.1.1 海外第 I b/II 相試験の用量漸増コホート (CTD 5.3.5.2-1 : 103 試験 < 2017 年 10 月 ~ 実施中 [データカットオフ日 : 2022 年 6 月 10 日] >)

根治切除不能な尿路上皮癌患者 10 例 (PK 解析対象は 10 例) を対象に、EV/Pembro 投与時の EV の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目、EV 1.0 又は 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与することとされ、血清中 EV 及び総抗体<sup>5)</sup>濃度、血漿中 MMAE 濃度等が検討された。

EV、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 EV、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

測定日 (日)	測定対象	用量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (µg/mL <sup>*1</sup> )	AUC <sub>7day</sub> (µg·day/mL <sup>*2</sup> )	t <sub>max</sub> <sup>*3</sup> (day)
1	EV	1.0	3	19.1 (16.3)	19.8 (20.5)	0.02 (0.02, 0.10)
		1.25	7	22.6 (22.4)	26.4 (13.6) <sup>*4</sup>	0.10 (0.02, 0.18)
	総抗体	1.0	3	20.9 (19.9)	40.6 (10.2)	0.02 (0.02, 0.02)
		1.25	7	27.7 (18.3)	66.2 (21.2) <sup>*4</sup>	0.03 (0.02, 0.18)
	MMAE	1.0	3	3.4 (74.4)	15.3 (75.9)	1.98 (0.91, 3.10)
		1.25	7	4.2 (41.1)	19.7 (45.3) <sup>*4</sup>	1.94 (1.90, 3.12)
8	EV	1.0	3	19.4 (21.8)	18.8 (19.5)	0.03 (0.02, 0.10)
		1.25	6	23.0 (13.6)	30.9 (17.8)	0.03 (0.02, 0.17)
	総抗体	1.0	3	20.9 (10.5)	48.5 (14.1)	0.02 (0.02, 0.03)
		1.25	6	31.3 (17.4)	82.7 (21.3)	0.03 (0.02, 0.11)
	MMAE	1.0	3	3.3 (74.4)	16.8 (85.8)	1.13 (0.94, 2.05)
		1.25	6	4.4 (50.5)	20.9 (43.2)	1.46 (0.98, 1.94)
22	EV	1.0	3	19.3 (27.4)	24.0 (25.0)	0.02 (0.02, 0.02)
		1.25	5	23.3 (22.5)	31.0 (14.1)	0.09 (0.02, 0.10)
	総抗体	1.0	3	22.8 (3.2)	50.5 (10.1)	0.02 (0.02, 0.02)
		1.25	5	26.7 (17.0)	75.2 (8.4)	0.03 (0.02, 0.11)
	MMAE	1.0	3	2.8 (72.3)	13.9 (80.9)	2.03 (0.91, 2.93)
		1.25	5	2.3 (41.0)	12.2 (30.8)	1.96 (0.96, 3.14)
29	EV	1.0	3	22.2 (11.9)	24.2 (12.5)	0.02 (0.02, 0.03)
		1.25	5	26.2 (16.8)	36.3 (14.7)	0.02 (0.02, 0.03)
	総抗体	1.0	3	24.0 (6.5)	57.9 (12.9)	0.02 (0.02, 0.03)
		1.25	5	31.4 (12.2)	91.6 (8.3)	0.02 (0.02, 0.03)
	MMAE	1.0	3	2.9 (85.0)	14.7 (95.1)	2.03 (0.98, 2.08)
		1.25	5	2.8 (29.4)	14.9 (26.7)	2.00 (0.97, 2.98)

幾何平均値 (変動係数%)、\*1 : MMAE では ng/mL、\*2 : MMAE では ng·day/mL、\*3 : 中央値 (最小値, 最大値)、\*4 : 6 例

<sup>5)</sup> EV 及び AGS-22C3 の合計

## 6.1.2 曝露量と有効性及び安全性との関連

### 6.1.2.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）及び海外第 I b/Ⅱ相試験（103 試験）の結果に基づき、EV/Pembro 投与時の EV の曝露量<sup>6)</sup> ( $C_{avg}^{7)}$  と有効性（OS、PFS 及び奏効率）との関連について検討された。その結果、EV の曝露量の増加に伴い、OS 及び PFS が延長し、奏効率が上昇する傾向が認められた。

### 6.1.2.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）及び海外第 I b/Ⅱ相試験（103 試験）の結果に基づき、EV/Pembro 投与時の EV 及び MMAE の曝露量<sup>6)</sup> ( $C_{avg}^{8)}$  と休薬、減量又は中止に至った有害事象、Grade 3 以上の副作用<sup>9)</sup>、高血糖、発疹及び重症皮膚副作用、並びに Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーとの関連について検討された。その結果、EV の曝露量の増加に伴い、上記の事象の発現割合が増加する傾向が認められた。また、MMAE の曝露量と上記の事象の発現割合との間に明確な関連は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、EV の臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 3 に示す試験が提出された。

---

<sup>6)</sup> PPK 解析により推定された。

<sup>7)</sup> OS 及び PFS に対しては、サイクル 3 までの平均 EV 濃度、奏効率に対しては、①奏効までの期間又は②奏効が得られなかった場合は投与期間（投与開始日から、投与最終日、死亡日、試験最終日、カットオフ日又は次治療開始日の中で最も短い日までの期間）の平均 EV 濃度が用いられた。

<sup>8)</sup> EV では、①投与開始から有害事象発現までの期間又は②有害事象が発現しなかった場合は投与期間（投与開始日から、投与最終日、死亡日、試験最終日、カットオフ日又は次治療開始日の中で最も短い日までの期間）の平均 EV 濃度、MMAE では、遅発性の有害事象である Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーとの関連の解析では上記①又は②の平均 MMAE 濃度、その他の有害事象との関連の解析ではサイクル 1 の平均 MMAE 濃度が用いられた。

<sup>9)</sup> EV との因果関係が否定されなかった有害事象

表3 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	302試験	III	化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者	886 ①442 ②444	21日間を1サイクルとして ①EV 1.25 mg/kg を第1及び8日目、並びに Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 ②GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA*	有効性 安全性
	海外	103試験	I b / II	<用量漸増コホート> 化学療法歴のない CDDP 不適応又は白金製剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者 <コホート A 及び K> 化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者	<用量漸増コホート> 10 <コホート A> 40 <コホート K> 151 ①77 ②74	21日間を1サイクルとして <用量漸増コホート> EV 1.0 又は 1.25 mg/kg を第1及び8日目、並びに Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 <コホート A> EV 1.25 mg/kg を第1及び8日目、並びに Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 <コホート K> ①EV 1.25 mg/kg を第1及び8日目、並びに Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 ②EV 1.25 mg/kg を第1及び8日目に静脈内投与	忍容性 安全性 有効性
					052試験	II	化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者
参考	国際共同	361試験	III	化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者	1,010 ①351 ②307 ③352	21日間を1サイクルとして ①GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA との併用で Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 ②Pembro 200 mg を第1日目に静脈内投与 ③GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA	有効性 安全性

\*：治験実施計画書改訂第4版（2021年11月11日付け）において、投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法が可能とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験において用いられた EV 及び Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量は表4のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

表4 各臨床試験において用いられた EV 及び Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤の用法・用量の一覧

	用法・用量
GEM/CDDP	21日間を1サイクルとして、GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第1及び8日目、CDDP 70 mg/m <sup>2</sup> を第1日目 <sup>*1</sup> に静脈内投与（最大6サイクル投与）
GEM/CBDCA	21日間を1サイクルとして、GEM 1,000 mg/m <sup>2</sup> を第1及び8日目、CBDCA AUC 4.5 又は 5 mg・min/mL 相当量 <sup>*2</sup> を第1日目 <sup>*3</sup> に静脈内投与（最大6サイクル投与）

\*1：各施設の基準又は各国のガイドラインに基づき、第2日目に投与することも許容された、\*2：各国のガイドラインに基づき、AUC 4.5 又は 5 mg・min/mL 相当量のいずれかが選択された（302試験では AUC 4.5 mg・min/mL、361試験では AUC 5 mg・min/mL 相当量が推奨された）、\*3：361試験では、各国のガイドラインに基づき、第2日目に投与することも許容された

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国際共同試験

#### 7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：302 試験＜2020年3月～実施中〔データカットオフ日：2023年8月8日〕＞）

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者<sup>10)</sup>（目標症例数：860例<sup>11)</sup>）を対象に、EV/Pembro投与とGEM/白金製剤投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む25の国又は地域、185施設で実施された。なお、試験開始時には、EV/Pembro/白金製剤群が設定されていたものの、103試験におけるEV/Pembro投与の有効性の結果（7.1.2.1参照）、Pembro単独投与及びPembro/GEM/白金製剤投与の有効性及び安全性を検討した361試験において主要評価項目が達成されなかったこと等を踏まえ、EV/Pembro/白金製剤群に11例登録された時点で当該群への患者登録は中止された（治験実施計画書改訂第2版（2020年8月17日付け））。以降、302試験に関しては、EV/Pembro群及びGEM/白金製剤群について記載する。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、EV/Pembro群ではEV 1.25 mg/kgを第1及び8日目、Pembro 200 mgを第1日目に静脈内投与、GEM/白金製剤群ではGEM/CDDP又はGEM/CBDCAのいずれか<sup>12)</sup>を、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされ、投与サイクルの上限については、EVは設定されず、Pembroは最大35サイクル、GEM/CDDP及びGEM/CBDCAは最大6サイクルとされた。なお、試験開始後に根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法後の維持療法に係る効能・効果でアベルマブが国内外で承認されたことを踏まえ、GEM/白金製剤群において、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法が可能とされ、当該内容は治験実施計画書改訂第4版（2021年11月11日付け）において明記された<sup>13)</sup>。

本試験に登録され無作為化されたEV/Pembro群及びGEM/白金製剤群の886例（EV/Pembro群442例、GEM/白金製剤群444例）がITT集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はEV/Pembro群19例、GEM/白金製剤群21例）。また、ITT集団の886例のうち、治験薬が投与されなかった13例（EV/Pembro群2例、GEM/白金製剤群11例）を除く873例（EV/Pembro群440例、GEM/白金製剤群433例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はEV/Pembro群19例、GEM/白金製剤群20例）。

なお、日本人患者の無作為化前に、日本人患者を対象にEV/Pembro投与の忍容性等を評価することを目的としたSafety run-inが実施され、治験薬投与開始後21日までがDLT評価期間とされた。その結果、組み入れられた3例においてDLTは認められず、日本人患者に対するEV/Pembro投与は忍容可能と判断された。

<sup>10)</sup> 根治切除不能と診断された時点以前の12カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

<sup>11)</sup> 主要評価項目の一つとされたOSについて、GEM/白金製剤群に対するEV/Pembro群のハザード比を0.73、GEM/白金製剤群の中央値を15.3カ月と仮定し、EV/Pembro群及びGEM/白金製剤群への割付比を1：1、有意水準（両側）を0.045、イベント数をEV/Pembro群及びGEM/白金製剤群で489件とした場合、検出力は93%と算出されたことから、観察期間等を考慮し、目標症例数は860例と設定された。なお、もう一つの主要評価項目とされたPFSについて、GEM/白金製剤群に対するEV/Pembro群のハザード比を0.70、GEM/白金製剤群の中央値を7カ月と仮定したとき、有意水準（両側）0.005の下、EV/Pembro群及びGEM/白金製剤群で526件のイベント発生を見込んだ場合、検出力は90%以上と算出された。

<sup>12)</sup> 治験実施計画書の基準に従い、GEM/CDDP又はGEM/CBDCAのいずれかを治験担当医師が選択することとされた。

<sup>13)</sup> 試験開始時点では、アベルマブの維持療法への移行について、PFSの打切りとされていたものの、PFSの打切りとしないこととされた（治験実施計画書改訂第4版（2021年11月11日付け））。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS 及び OS とされ、統計解析計画の主な変更は表 5 のとおりであった。

表 5 統計解析計画の主な変更 (302 試験)

治験実施計画書	初版 (2019年12月3日付け)	改訂第2版 (2020年8月12日付け)	改訂第4版 (2021年11月11日付け)
改訂理由及び改訂内容	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro/白金製剤群を削除し、有意水準の割当て、解析時期及び目標症例数を変更</li> <li>361 試験等の結果に基づき、GEM/白金製剤群の OS の中央値の仮定を変更</li> </ul>	GEM/白金製剤群において、アベルマブによる維持療法が可能であることを明確にした上で、アベルマブの国際共同第III相試験 (JAVELIN Bladder 100 試験) の結果を踏まえ、アベルマブによる維持療法は PFS よりも OS に大きな影響を与えると予想し、有意水準の割当て、GEM/白金製剤群の OS の中央値の仮定、解析時期及び目標症例数を変更
主要評価項目	PFS 及び OS	変更なし	変更なし
有意水準 (両側) の割当て	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.015</li> <li>EV/Pembro/白金製剤群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005</li> </ul> </li> <li>OS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.025</li> <li>EV/Pembro/白金製剤群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.020</li> </ul> </li> <li>OS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.030</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.005</li> </ul> </li> <li>OS <ul style="list-style-type: none"> <li>EV/Pembro 群と GEM/白金製剤群との比較: 0.045</li> </ul> </li> </ul>
GEM/白金製剤群の OS の中央値の仮定*1	12 カ月	14 カ月	15.3 カ月
解析時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 511 件のイベントが発生した時点*2</li> <li>OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 495 件のイベントが発生した時点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 438 件のイベントが発生した時点*3</li> <li>OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 489 件のイベントが発生した時点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PFS の主要解析及び OS の中間解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で PFS に関する 526 件のイベントが発生した時点*4</li> <li>OS の最終解析時期: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 489 件のイベントが発生した時点 (変更なし)</li> </ul>
目標症例数	1,095 例 (各群 365 例)	760 例 (各群 380 例)	860 例 (各群 430 例)

\*1: 試験期間を通じて、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の PFS 及び OS のハザード比の仮定 (それぞれ 0.70 及び 0.73) 並びに GEM/白金製剤群の PFS の中央値の仮定 (7 カ月) は変更されなかった、\*2: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 421 件のイベントが発生した時点と見込まれた、\*3: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 374 件のイベントが発生した時点と見込まれた、\*4: EV/Pembro 群及び GEM/白金製剤群で OS に関する 356 件のイベントが発生した時点と見込まれた

複数の評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ (Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20) により、試験全体の第一種の過誤確率が両側 0.05 に制御されるよう調整された (図 2)。なお、OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の  $\alpha$  消費関数が用いられた。

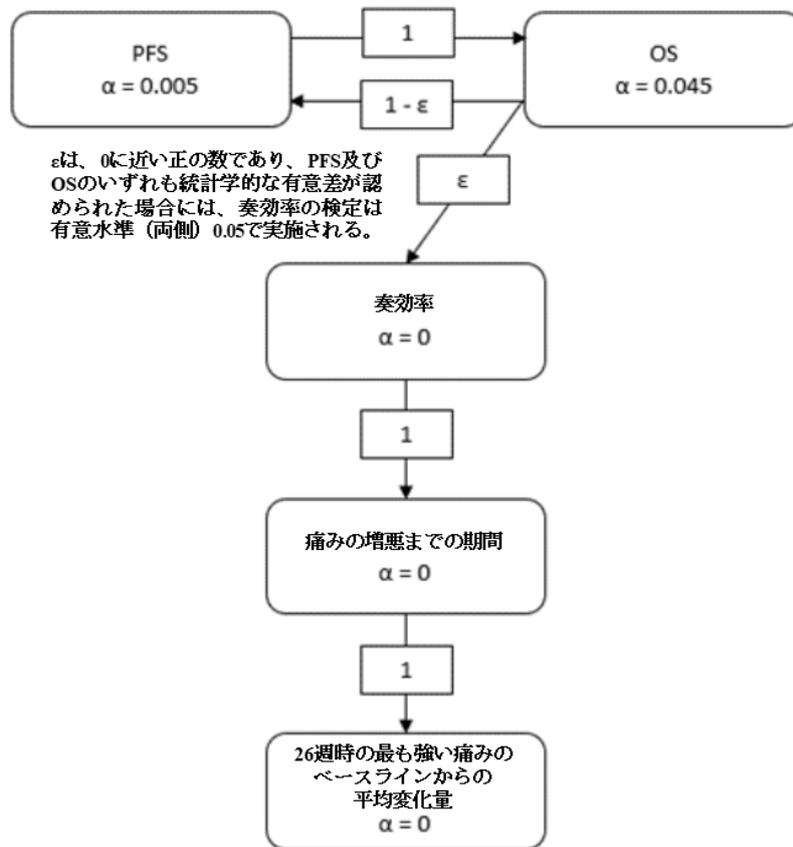


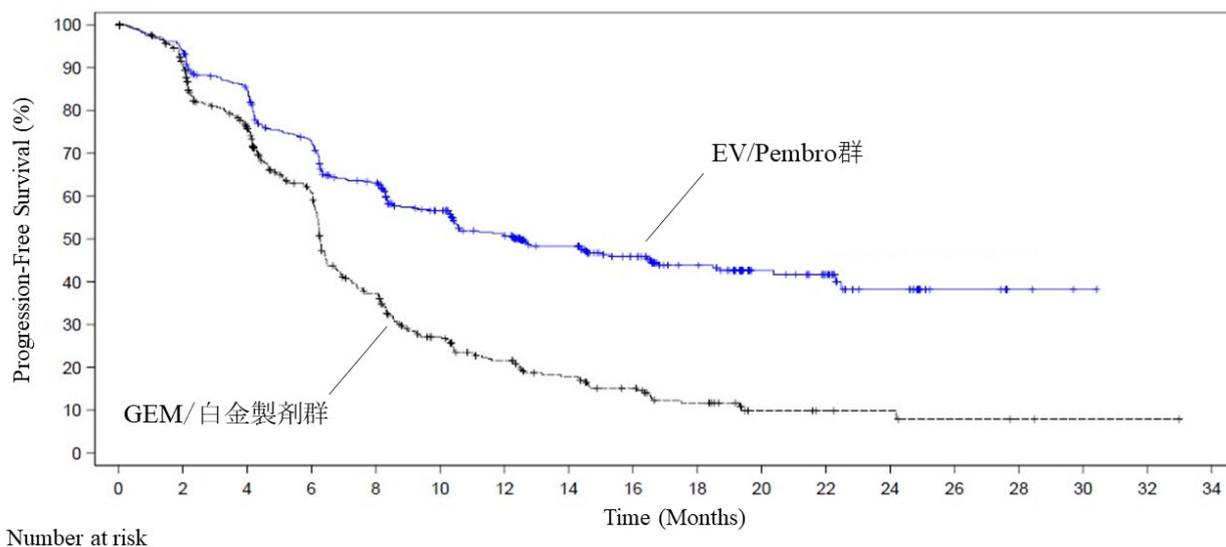
図2 複数の評価項目に関する検定手順及び有意水準（両側）の割当て

有効性について、主要評価項目の一つとされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS の主要解析（2023 年 8 月 8 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 6 及び図 3 のとおりであり、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証された。

表 6 PFS の主要解析結果（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ）

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	442	444
イベント数 (%)	223 (50.5)	307 (69.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [10.4, 16.6]	6.3 [6.2, 6.5]
ハザード比 [95%CI] *1		0.450 [0.377, 0.538] *2
p 値 (両側) *3		<0.00001

\*1 : CDDP の適応（あり、なし）、PD-L1 発現状況（CPS < 10、CPS ≥ 10）及び肝転移の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 有意水準に対応した 99.5%CI は [0.349, 0.580]、\*3 : 層別 log-rank 検定（Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.005



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
EV/Pembro 群	442	409	361	303	253	204	167	132	102	73	45	33	17	6	3	1		
GEM/白金製剤群	444	380	297	213	124	78	56	41	30	19	8	6	5	3	2	1	1	

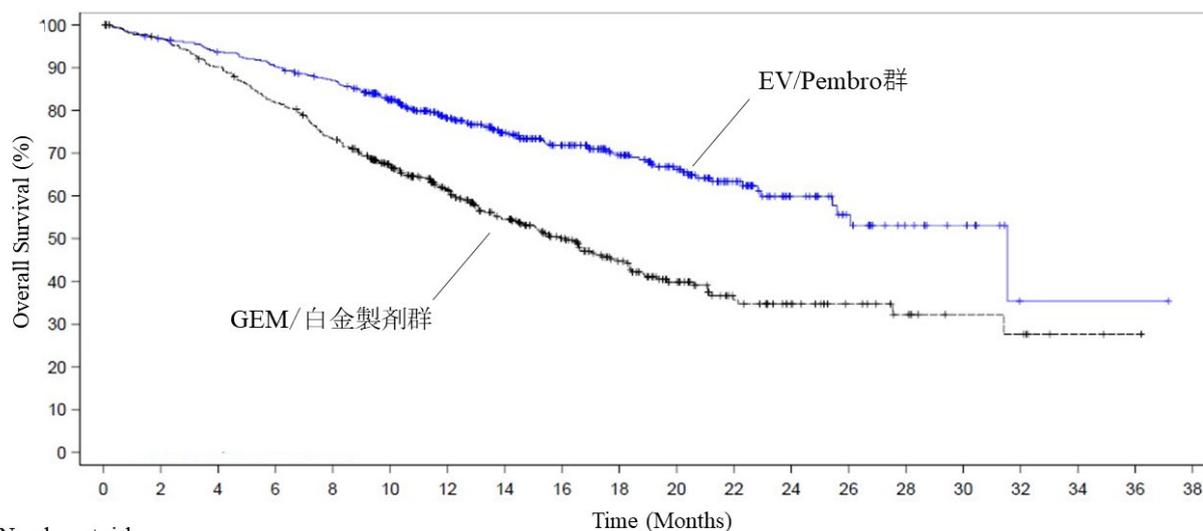
図3 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（BICR判定、ITT集団、2023年8月8日データカットオフ）

主要評価項目の一つとされたOSの中間解析（2023年8月8日データカットオフ）の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表7及び図4のとおりであり、GEM/白金製剤群に対するEV/Pembro群の優越性が検証された。

表7 OSの中間解析結果（ITT集団、2023年8月8日データカットオフ）

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	442	444
イベント数 (%)	133 (30.1)	226 (50.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.5 [25.4, -]	16.1 [13.9, 18.3]
ハザード比 [95%CI] *1		0.468 [0.376, 0.582] *2
p値 (両側) *3		<0.00001

- : 推定不能、\*1 : CDDPの適応（あり、なし）、PD-L1発現状況（CPS<10、CPS≥10）及び肝転移の有無（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2 : 有意水準に対応した98.452%CIは[0.357, 0.613]、\*3 : 層別log-rank検定（Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.01548



	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
EV/Pembro 群	442	426	409	394	376	331	270	222	182	141	108	67	36	22	12	8	1	1	1	
GEM/白金製剤群	444	423	393	356	317	263	209	164	125	90	60	37	25	18	12	7	6	2	1	

図4 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (ITT集団、2023年8月8日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、EV/Pembro群で28/440例(6.4%)、GEM/白金製剤群で21/433例(4.8%)に認められた。疾患進行による死亡(EV/Pembro群14例、GEM/白金製剤群9例)を除く患者の死因は、EV/Pembro群で急性呼吸不全、無力症、心停止、心不全、心肺停止、COVID-19、死亡、多臓器機能不全症候群、肺炎、誤嚥性肺炎、腎不全、呼吸不全、突然死及びその他(安楽死)各1例、GEM/白金製剤群で敗血症2例、急性右室不全、心停止、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患、発熱性好中球減少症、全身健康状態悪化、心筋梗塞、好中球減少性敗血症、腹膜炎及びショック各1例であった。このうち、EV/Pembro群の無力症及び多臓器機能不全症候群各1例、GEM/白金製剤群の敗血症、発熱性好中球減少症、心筋梗塞及び好中球減少性敗血症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

上記のうち、日本人患者における死亡はEV/Pembro群で1例に認められ、死因は疾患進行であった。

## 7.1.2 海外試験

### 7.1.2.1 海外第Ib/II相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 103試験<2017年10月~実施中 [データカットオフ日 : 2022年6月10日] >)

根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、EV/Pembro投与の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験の用量漸増コホート<sup>14)</sup>(目標症例数:9~12例)及びコホートA<sup>15)</sup>(目標症例

<sup>14)</sup> 化学療法歴のないCDDP不適応(治験担当医師の判断)又は白金製剤を含む化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。

<sup>15)</sup> 化学療法歴のないCDDP不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。CDDP不適応について、ECOG PS 2、CrCL 30以上60 mL/min未満、難聴若しくは聴覚障害、高齢又はCDDPに対する過敏症のうち、少なくとも1つに該当する場合と定義された。なお、根治切除不能と診断された時点以前の12カ月間に白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

数：39例）、並びにEV/Pembro投与とEV単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験のコホートK<sup>16)</sup>（目標症例数：150例）が、海外71施設で実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして以下のとおりとされ、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判断された場合でも、治験薬の臨床的有用性及び忍容性が認められると判断されている間はPembroの投与が許容された（最大35サイクル）。

<用量漸増コホート>

- EV 1.0又は1.25 mg/kgを第1及び8日目、Pembro 200 mgを第1日目に静脈内投与

<コホートA>

- EV 1.25 mg/kgを第1及び8日目、Pembro 200 mgを第1日目に静脈内投与

<コホートK>

- EV/Pembro群：EV 1.25 mg/kgを第1及び8日目、Pembro 200 mgを第1日目に静脈内投与
- EV単独群：EV 1.25 mg/kgを第1及び8日目に静脈内投与

用量漸増コホート及びコホートAに登録された、それぞれ10例（EV 1.0 mg/kg群3例、EV 1.25 mg/kg群7例）及び40例の全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。用量漸増コホートの安全性の解析対象のうち、DLT評価期間中に治験薬の投与を休薬した1例（EV 1.25 mg/kg群）を除く9例（EV 1.0 mg/kg群3例、EV 1.25 mg/kg群6例）がDLT評価対象とされた。治験薬投与開始後21日までがDLT評価期間とされた。その結果、DLTの発現は認められず、Pembro 200 mgとの併用において、EV 1.25 mg/kg投与がコホートA及びKにおける推奨用量とされた。

コホートKに登録され無作為化された151例（EV/Pembro群77例、EV単独群74例）のうち、治験薬が投与されなかった2例（EV/Pembro群及びEV単独群各1例）を除く149例（EV/Pembro群76例、EV単独群73例）が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、コホートKの主要評価項目とされたRECIST ver.1.1に基づくBICR判定による奏効率の主要解析の結果は表8のとおりであった（2022年6月10日データカットオフ）。

表8 最良総合効果及び奏効率（コホートK）  
（RECIST ver.1.1、BICR判定、有効性解析対象集団、2022年6月10日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	EV/Pembro群 76例	EV単独群 73例
CR	8 (10.5)	3 (4.1)
PR	41 (53.9)	30 (41.1)
SD	17 (22.4)	25 (34.2)
PD	6 (7.9)	7 (9.6)
NE	3 (3.9)	5 (6.8)
NA*1	1 (1.3)	3 (4.1)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*2] (%) )	49 (64.5 [52.7, 75.1] )	33 (45.2 [33.5, 57.3] )

\*1：ベースライン以降の治療評価が行われなかった、\*2：Clopper-Pearson法

<sup>16)</sup> 化学療法歴のないCDDP不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者が組み入れられた。CDDP不適応について、GFR 30以上60 mL/min未満、ECOG PS 2、NCI-CTCAE v4.03 Grade 2以上の難聴又はNYHAクラスⅢの心不全のうち、少なくとも1つに該当する場合と定義された。ただし、ECOG PS 2の患者は、ヘモグロビン10 g/dL以上かつGFR 50 mL/min以上であり、NYHAクラスⅢの心不全が認められない場合にCDDP不適応とされた。なお、根治切除不能と診断された時点以前の12カ月間に白金製剤を含む化学療法による術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増コホートで 0 例、コホート A で 2/40 例 (5.0%)、コホート K の EV/Pembro 群で 5/76 例 (6.6%)、EV 単独群で 5/73 例 (6.8%) に認められた。疾患進行による死亡 (コホート K の EV/Pembro 群 2 例) を除く患者の死因は、コホート A で心停止及び多臓器機能不全症候群各 1 例、コホート K の EV/Pembro 群で肺臓炎、敗血症及び敗血症性ショック各 1 例、コホート K の EV 単独群で塞栓症、多臓器機能不全症候群、肺敗血症、呼吸不全及び敗血症各 1 例であった。このうち、コホート A の多臓器機能不全症候群 1 例、コホート K の EV/Pembro 群の肺臓炎及び敗血症各 1 例、コホート K の EV 単独群の多臓器機能不全症候群及び呼吸不全各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### 7.1.2.2 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 052 試験<2015 年 4 月~実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 9 月 26 日] >)

化学療法歴のない<sup>17)</sup> CDDP 不適応<sup>18)</sup> の根治切除不能な尿路上皮癌患者 (目標症例数 : 350 例) を対象に、Pembro の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 77 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与することとされ、疾患進行等の治験治療中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、疾患進行と判断された場合でも、治験薬の臨床的有用性が認められ、臨床的に安定していると判断されている間は Pembro の投与が許容された (最大 35 サイクル)。

本試験に登録された 374 例のうち、治験薬が投与されなかった 4 例を除く 370 例 (うち、PD-L1 陽性 (CPS<sup>19)</sup>  $\geq 1$ ) 集団 282 例、PD-L1 高発現 (CPS<sup>19)</sup>  $\geq 10$ <sup>20)</sup> ) 集団 110 例) が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた全体集団、PD-L1 陽性 (CPS  $\geq 1$ ) 集団及び PD-L1 高発現 (CPS  $\geq 10$ ) 集団における RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率の主要解析の結果は表 9 のとおりであった (2018 年 9 月 26 日データカットオフ)。

<sup>17)</sup> 根治切除不能と診断された時点以前の 12 カ月間に術前又は術後補助療法を受けた患者は対象外とされた。

<sup>18)</sup> CrCL 30 以上 60 mL/min 未満、ECOG PS 2、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の難聴、NCI-CTCAE v4.0 Grade 2 以上の末梢神経障害又は NYHA クラスⅢの心不全のうち、少なくとも 1 つに該当する場合と定義された。

<sup>19)</sup> 「PD-L1 IHC 22C3 PharmDX 「ダコ」」 (アジレント・テクノロジー株式会社) を用いた検査により判定された。

<sup>20)</sup> 最初に組み入れられた 100 例をバイオマーカー探索集団とし、当該集団の奏効率の結果に基づき PD-L1 高発現のカットオフ (CPS < 10、CPS  $\geq 10$ ) が決定された。なお、バイオマーカー探索集団の患者は PD-L1 高発現集団には含めないこととされた。

表9 最良総合効果及び奏効率  
(RECIST ver.1.1、BICR 判定、有効性解析対象集団、2018年9月26日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)		
	全体集団 370 例	PD-L1 陽性*1 集団 282 例	PD-L1 高発現*2 集団 110 例
CR	33 (8.9)	30 (10.6)	22 (20.0)
PR	73 (19.7)	61 (21.6)	30 (27.3)
SD	67 (18.1)	56 (19.9)	22 (20.0)
PD	157 (42.4)	110 (39.0)	30 (27.3)
NE	9 (2.4)	5 (1.8)	0
NA*3	31 (8.4)	20 (7.1)	6 (5.5)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*4] (%) )	106 (28.6 [24.1, 33.5] )	91 (32.3 [26.8, 38.1] )	52 (47.3 [37.7, 57.0] )

\*1 : CPS $\geq$ 1、\*2 : CPS $\geq$ 10、\*3 : ベースライン以降の治療評価が行われなかった、\*4 : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は 60/370 例 (16.2%) に認められた。疾患進行による死亡 (34 例) を除く患者の死因は、尿路性敗血症 4 例、死亡及び敗血症各 3 例、肺炎 2 例、大腸穿孔/多臓器機能不全症候群、虚血性心筋症/肺炎、慢性腎臓病/2 型糖尿病、十二指腸閉塞、医療機器関連心臓合併症、クロストリジウム・ディフィシル感染、敗血症性ショック、筋炎、脳血管発作、急性腎障害、腎不全、誤嚥、呼吸不全及び塞栓症各 1 例であった。このうち、筋炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 7.2 参考資料

### 7.2.1 国際共同試験

#### 7.2.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : 361 試験<2016年10月~実施中 [データカットオフ日 : 2020年4月29日] >)

治験薬投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡は、Pembro/GEM/白金製剤群で 61/349 例 (17.5%)、Pembro 単独群で 56/302 例 (18.5%)、GEM/白金製剤群で 18/342 例 (5.3%) に認められた (日本人患者における死亡は認められなかった)。疾患進行による死亡 (Pembro/GEM/白金製剤群 30 例、Pembro 単独群 31 例<sup>21)</sup>、GEM/白金製剤群 9 例) を除く患者の死因は、Pembro/GEM/白金製剤群で死亡 5 例、心停止 3 例、尿路性敗血症及び呼吸不全各 2 例、脳血管発作/死亡、脳血管発作、敗血症、急性腎障害、急性呼吸不全、慢性心不全、心肺停止、脳出血、自殺既遂、医療機器関連敗血症、全身健康状態悪化、間質性肺疾患、肝損傷、腎機能障害、陰嚢感染、敗血症性ショック、短腸症候群、突然死、尿路感染及び創傷感染各 1 例、Pembro 単独群で肺炎 4 例、心不全及び死亡各 3 例、心停止、多臓器機能不全症候群及び尿路性敗血症各 2 例、腹部敗血症、急性肝不全、アルコール性肝硬変、塞栓症、大腸菌性敗血症、腸骨動脈閉塞、腸閉塞、肺塞栓症及び敗血症各 1 例、GEM/白金製剤群で肺炎、心停止、尿路性敗血症、誤嚥、虚血性大腸炎、左室不全、心筋梗塞、呼吸不全及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、Pembro/GEM/白金製剤群の心停止及び医療機器関連敗血症各 1 例、Pembro 単独群の心不全 1 例、GEM/白金製剤群の心筋梗塞及び虚血性大腸炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<sup>21)</sup> 疾患進行に含まれる悪性新生物進行 1 例が、治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象として、治験担当医師により報告された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、EV/Pembro 投与の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における EV/Pembro 投与の有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、302 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

### 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対して、EV/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、302 試験における対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

302 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.3.2019）、膀胱癌診療ガイドライン（2019 年版）及び腎盂・尿管癌診療ガイドライン（2014 年版））において、根治切除不能な尿路上皮癌患者の一次治療として、GEM/CDDP 投与又は GEM/CBDCA 投与が推奨されていたことから、302 試験の対照群として GEM/白金製剤投与（GEM/CDDP 又は GEM/CBDCA 投与）を設定した。

なお、302 試験開始後、根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（N Engl J Med 2020; 383: 1218-30）の結果に基づき、根治切除不能な尿路上皮癌に対する化学療法後の維持療法に係る効能・効果でアベルマブが国内外で承認され、国内外の診療ガイドライン（NCCN ガイドライン（v.4.2021）、膀胱癌診療ガイドライン（2021 年版）等）において、302 試験の対象患者のうち、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対してアベルマブ投与が推奨された。当該経緯を踏まえ、GEM/白金製剤投与完了後に疾患進行が認められない患者に対して、治験担当医師が適切と判断する場合にはアベルマブによる維持療法を行うことを可能とし、当該内容は治験実施計画書改訂第 4 版（2021 年 11 月 11 日付け）において明記した。GEM/白金製剤群において、アベルマブによる維持療法は、治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前に治験参加に係る同意が取得された患者では 76/287 例（26.5%）、治験実施計画書改訂第 4 版の改訂後に治験参加に係る同意が取得された患者では 59/157 例（37.6%）に実施された。治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 10 及び図 5 並びに表 11 及び図 6 のとおりであり、改訂前後で明確に異なる傾向は認められず、いずれの患者集団についても ITT 集団と明確に異なる傾向は認められなかった。

表 10 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	改訂前		改訂後	
	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	278	287	164	157
イベント数 (%)	149 (53.6)	206 (71.8)	74 (45.1)	101 (64.3)
中央値 [95%CI] (カ月)	12.5 [10.3, 18.5]	6.3 [6.2, 6.8]	12.0 [8.4, -]	6.2 [5.3, 6.7]
ハザード比 [95%CI] *	0.447 [0.360, 0.557]		0.457 [0.333, 0.626]	

—: 推定不能、\*: CDDP の適応 (あり、なし)、PD-L1 発現状況 (CPS < 10、CPS ≥ 10) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

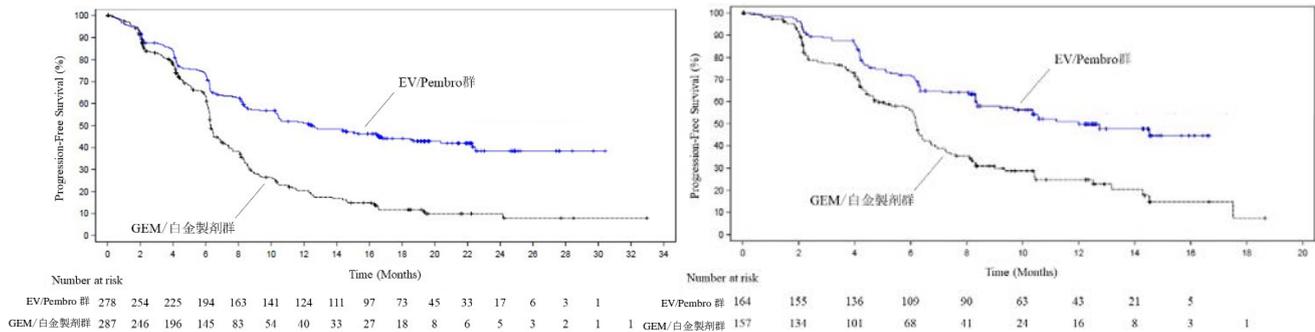


図 5 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ) (左図: 改訂前、右図: 改訂後)

表 11 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	改訂前		改訂後	
	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	278	287	164	157
イベント数 (%)	103 (37.1)	174 (60.6)	30 (18.3)	52 (33.1)
中央値 [95%CI] (カ月)	31.5 [25.4, -]	15.0 [12.5, 17.0]	- [-, -]	- [14.3, -]
ハザード比 [95%CI] *	0.461 [0.359, 0.593]		0.503 [0.320, 0.790]	

—: 推定不能、\*: CDDP の適応 (あり、なし)、PD-L1 発現状況 (CPS < 10、CPS ≥ 10) 及び肝転移の有無 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

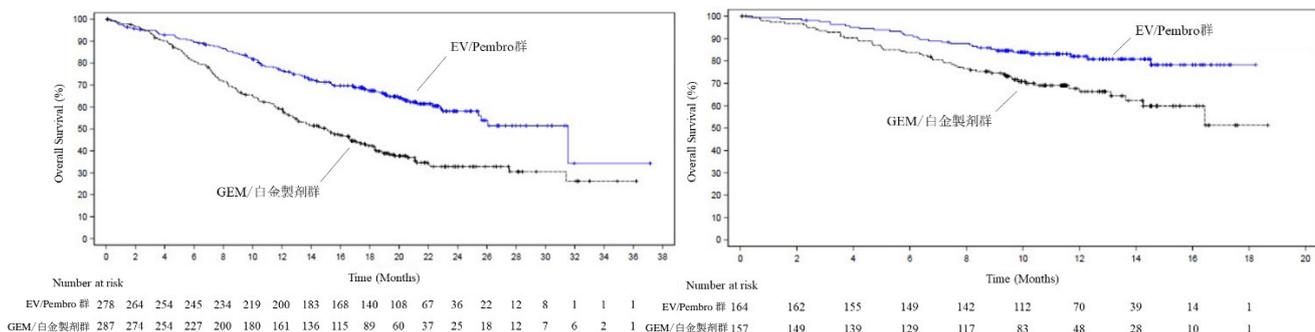


図 6 治験実施計画書改訂第 4 版の改訂前及び改訂後に同意が取得された患者における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ) (左図: 改訂前、右図: 改訂後)

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、302 試験における主要評価項目及び当該試験の対象患者における EV/Pembro 投与の有効性について、以下のように説明している。

化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化、身体機能の低下等を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考え、また、当該患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、302 試験の主要評価項目として PFS 及び OS を設定した。

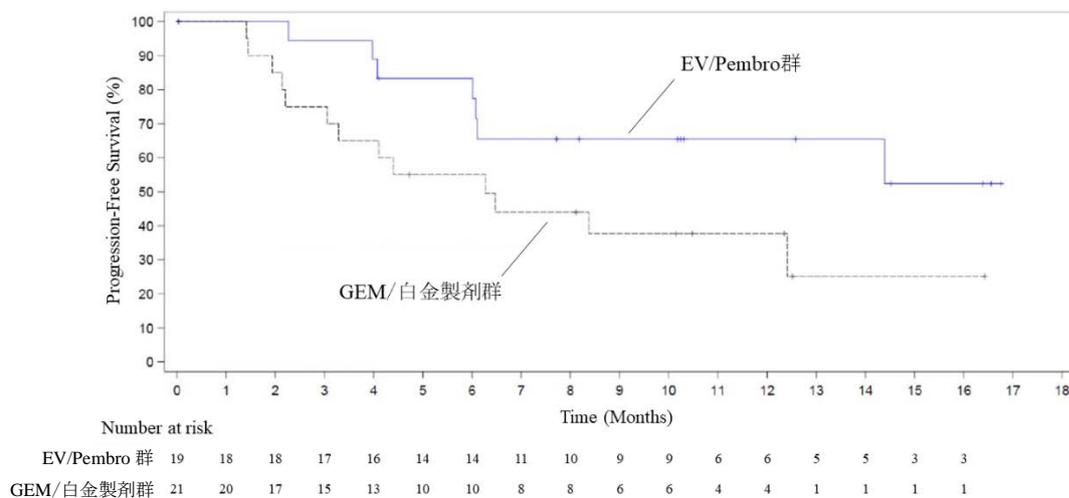
302 試験において、主要評価項目とされた PFS 及び OS について、いずれも GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

また、302 試験の日本人集団における PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 12 及び図 7 並びに表 13 及び図 8 のとおりであった。

**表 12 日本人集団における PFS の主要解析結果 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)**

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	19	21
イベント数 (%)	7 (36.8)	13 (61.9)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [6.1, —]	6.3 [2.2, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.417 [0.164, 1.061]	

— : 推定不能、\* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル



**図 7 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)**

**表 13 日本人集団における OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)**

	EV/Pembro 群	GEM/白金製剤群
例数	19	21
イベント数 (%)	5 (26.3)	5 (23.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [13.2, —]	— [11.6, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.971 [0.281, 3.357]	

— : 推定不能、\* : 非層別 Cox 比例ハザードモデル

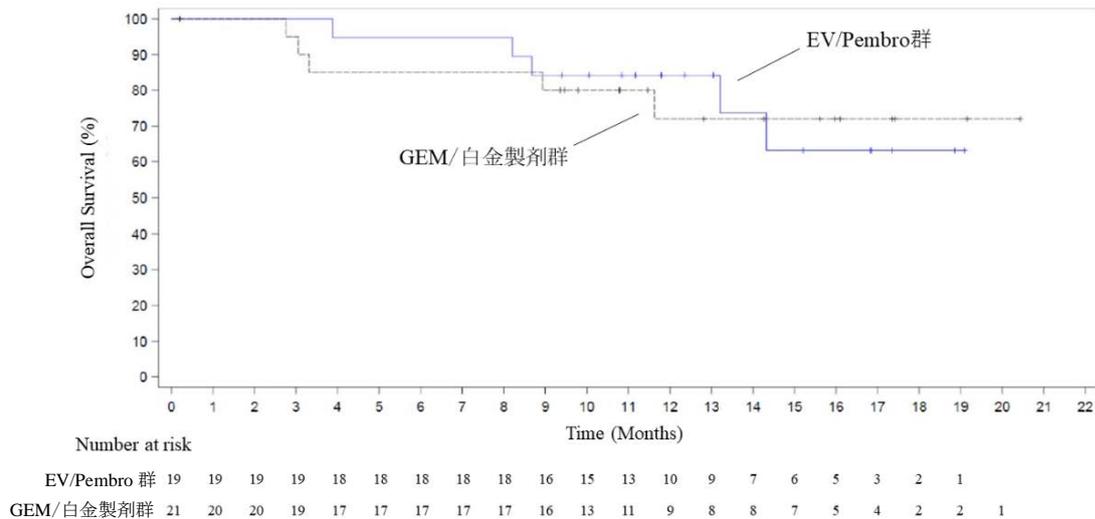


図8 日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線  
(ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与の有効性は示されたと判断した。

- 302 試験の主要評価項目の一つとされた OS について、GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の優越性が検証されたこと
- 302 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者における EV/Pembro 投与の有効性を評価することには限界があるものの、以下の点等を考慮すると、日本人患者においても EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考えること
  - 302 試験の主要評価項目の一つとされた PFS の結果について、日本人集団と全体集団の結果に明確に異なる傾向は認められなかったこと
  - 302 試験の主要評価項目の一つとされた OS の結果について、日本人集団において GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で明らかに短縮する傾向は認められなかったこと
  - EV 及び Pembro の薬物動態並びに根治切除不能な尿路上皮癌患者の診断及び治療体系について、明確な国内外差は認められていないこと

### 7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与時に特に注意を要する有害事象は、①EV 及び②Pembro の既承認の効能・効果に対する承認時等に

注意が必要とされたそれぞれの事象<sup>22)</sup>であると判断した。また、機構は、EV/Pembro 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、302 試験において認められた安全性情報を基に、EV/Pembro 投与の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

302 試験における安全性の概要は表 14 のとおりであった。また、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が高かった有害事象は表 15 のとおりであった。なお、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が 1%以上高かった死亡に至った有害事象、3%以上高かった重篤な有害事象及び 10%以上高かったいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

表 14 安全性の概要 (302 試験、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	EV/Pembro 群 440 例	GEM/白金製剤群 433 例
全有害事象	439 (99.8)	427 (98.6)
Grade 3 以上の有害事象	321 (73.0)	341 (78.8)
死亡に至った有害事象	19 (4.3)	14 (3.2)
重篤な有害事象	220 (50.0)	169 (39.0)
投与中止に至った有害事象 <sup>*1</sup>	175 (39.8)	93 (21.5)
EV	153 (34.8)	—
Pembro	117 (26.6)	—
休薬に至った有害事象 <sup>*1</sup>	347 (78.9)	279 (64.4)
EV	319 (72.5)	—
Pembro	268 (60.9)	—
減量に至った有害事象 <sup>*2</sup>	184 (41.8)	177 (40.9)

—: 該当なし、\*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2: EV 又は GEM 若しくは白金製剤のいずれかの減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

<sup>22)</sup> ①EV: 重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction 及び肝機能障害 (「令和 3 年 8 月 17 日付け審査報告書 パドセブ点滴静注用 30 mg」参照)

②Pembro: ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害 (尿管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、内分泌障害 (下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1 型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害 (ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害 (中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害 (免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴 (造血幹細胞移植歴を含む) のある患者への使用及び結核 (「令和 6 年 4 月 11 日付け審査報告書 キイトルーダ点滴静注 100 mg」参照)

表 15 GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が高かった有害事象  
(302 試験、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	EV/Pembro 群 440 例	GEM/白金製剤群 433 例
全有害事象*1		
末梢性感覚ニューロパチー	229 (52.0)	44 (10.2)
そう痒症	182 (41.4)	29 (6.7)
下痢	166 (37.7)	69 (15.9)
脱毛症	152 (34.5)	34 (7.9)
斑状丘疹状皮疹	146 (33.2)	15 (3.5)
体重減少	145 (33.0)	38 (8.8)
味覚不全	93 (21.1)	37 (8.5)
皮膚乾燥	76 (17.3)	6 (1.4)
高血糖	72 (16.4)	11 (2.5)
ドライアイ	50 (11.4)	5 (1.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
斑状丘疹状皮疹	36 (8.2)	0
高血糖	32 (7.3)	3 (0.7)
投与中止に至った有害事象*3,4		
末梢性感覚ニューロパチー	49 (11.1)	1 (0.2)
休薬に至った有害事象*2,4		
末梢性感覚ニューロパチー	79 (18.0)	1 (0.2)
COVID-19	51 (11.6)	9 (2.1)
斑状丘疹状皮疹	43 (9.8)	0
下痢	27 (6.1)	2 (0.5)
減量に至った有害事象*2,5		
末梢性感覚ニューロパチー	38 (8.6)	2 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	26 (5.9)	0

\*1 : EV/Pembro 群で発現割合が 10%以上高かった事象、\*2 : EV/Pembro 群で発現割合が 5%以上高かった事象、\*3 : EV/Pembro 群で発現割合が 3%以上高かった事象、\*4 : いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*5 : EV 又は GEM 若しくは白金製剤のいずれかの減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

また、申請者は、根治切除不能な尿路上皮癌患者等を対象として、EV/Pembro 投与、EV 単独投与又は Pembro 単独投与により実施された臨床試験の併合 (表 16) における解析結果に基づき、EV 単独投与及び Pembro 単独投与と EV/Pembro 投与の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

表 16 安全性併合解析対象集団の概要

併合解析対象集団	対象の臨床試験	用法・用量
EV/Pembro 併合集団	①化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (302 試験) の EV/Pembro 群及び Safety run in ②根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 I b/ II 相試験 (103 試験) の用量漸増コホート (EV 1.25 mg/kg 群)、コホート A 及びコホート K (EV/Pembro 群)	21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与
EV 単独併合集団	①根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 I b/ II 相試験 (103 試験) のコホート K (EV 単独群)	21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目に静脈内投与
	②進行固形癌患者等を対象とした海外第 I 相試験 (101 試験) の 1.25 mg/kg 群 ③化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (102 試験) の 1.25 mg/kg 群 ④化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (201 試験) ⑤化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (301 試験) の EV 群 ⑥化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (203 試験)	28 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1、8 及び 15 日目に静脈内投与
Pembro 単独併合集団	①化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (361 試験) の Pembro 単独群 ②化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (045 試験) の Pembro 群 ③化学療法歴のない CDDP 不適応の根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第 II 相試験 (052 試験)	21 日間を 1 サイクルとして、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与

EV/Pembro 併合集団、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団における有害事象の発現状況を比較した結果は表 17 のとおりであった。また、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で発現割合が高かった有害事象は表 18 のとおりであった。なお、EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で発現割合が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても EV/Pembro 併合集団で COVID-19 の発現割合が高かったものの、EV/Pembro 併合集団で認められた COVID-19 はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 17 各集団における安全性の概要

	例数 (%)		
	EV/Pembro 併合集団 564 例	EV 単独併合集団 793 例	Pembro 単独併合集団 938 例
全有害事象	563 (99.8)	786 (99.1)	900 (95.9)
Grade 3 以上の有害事象	425 (75.4)	564 (71.1)	573 (61.1)
死亡に至った有害事象	26 (4.6)	56 (7.1)	65 (6.9)
重篤な有害事象	281 (49.8)	363 (45.8)	441 (47.0)
投与中止に至った有害事象*1	238 (42.2)	166 (20.9)	137 (14.6)
休薬に至った有害事象*1	448 (79.4)	495 (62.4)	276 (29.4)
減量に至った有害事象*2	239 (42.4)	301 (38.0)	—

—：該当なし、\*1：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：EV の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 18 EV 単独併合集団及び Pembro 単独併合集団のいずれと比較しても  
EV/Pembro 併合集団で発現割合が高かった有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)		
	EV/Pembro 併合集団 564 例	EV 単独併合集団 793 例	Pembro 単独併合集団 938 例
全有害事象*1			
末梢性感覚ニューロパチー	301 (53.4)	305 (38.5)	9 (1.0)
体重減少	203 (36.0)	200 (25.2)	107 (11.4)
斑状丘疹状皮疹	203 (36.0)	187 (23.6)	30 (3.2)
COVID-19	75 (13.3)	15 (1.9)	0
Grade 3 以上の有害事象*2			
斑状丘疹状皮疹	54 (9.6)	43 (5.4)	1 (0.1)
体重減少	22 (3.9)	7 (0.9)	5 (0.5)
中止に至った有害事象*3,4			
末梢性感覚ニューロパチー	69 (12.2)	38 (4.8)	0
休薬に至った有害事象*3,4			
末梢性感覚ニューロパチー	112 (19.9)	117 (14.8)	0
斑状丘疹状皮疹	57 (10.1)	32 (4.0)	2 (0.2)
COVID-19	57 (10.1)	10 (1.3)	0
下痢	34 (6.0)	22 (2.8)	19 (2.0)
好中球減少症	26 (4.6)	15 (1.9)	1 (0.1)
肺臓炎	23 (4.1)	4 (0.5)	14 (1.5)
斑状皮疹	13 (2.3)	2 (0.3)	0
減量に至った有害事象*3,5			
斑状丘疹状皮疹	36 (6.4)	33 (4.2)	—

—：該当なし、\*1：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 10%以上高かった事象、\*2：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 3%以上高かった事象、\*3：EV/Pembro 併合集団で発現割合が 2%以上高かった事象、\*4：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*5：EV の減量に至った有害事象（Pembro の減量は不可とされた）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験において、GEM/白金製剤群と比較して EV/Pembro 群で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも EV 又は Pembro において既知の有害事象であった。また、EV 単独投与及び Pembro 単独投与と比較して EV/Pembro 投与で発現割合が高い有害事象が認められたものの、いずれも EV 又は Pembro において既知の有害事象であったこと等を考慮すると、引き続きがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされる場合には、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

### 7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、302 試験において認められた安全性情報を基に、EV/Pembro 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

302 試験の EV/Pembro 群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 19 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 20 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 0.5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 19 安全性の概要 (302 試験の EV/Pembro 群、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	19 例	421 例
全有害事象	19 (100)	420 (99.8)
Grade 3 以上の有害事象	14 (73.7)	307 (72.9)
死亡に至った有害事象	0	19 (4.5)
重篤な有害事象	10 (52.6)	210 (49.9)
投与中止に至った有害事象*1	5 (26.3)	170 (40.4)
EV	2 (10.5)	151 (35.9)
Pembro	5 (26.3)	112 (26.6)
休薬に至った有害事象*1	16 (84.2)	331 (78.6)
EV	16 (84.2)	303 (72.0)
Pembro	11 (57.9)	257 (61.0)
減量に至った有害事象*2	10 (52.6)	174 (41.3)

\*1：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*2：EV の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

表 20 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった\*1有害事象 (302 試験の EV/Pembro 群、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver. 26.0)	例数 (%)	
	日本人患者	外国人患者
	19 例	421 例
全有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	12 (63.2)	217 (51.5)
脱毛症	10 (52.6)	142 (33.7)
体重減少	10 (52.6)	135 (32.1)
味覚不全	9 (47.4)	84 (20.0)
発熱	7 (36.8)	70 (16.6)
嘔吐	5 (26.3)	46 (10.9)
倦怠感	5 (26.3)	9 (2.1)
肝機能異常	4 (21.1)	5 (1.2)
皮膚色素過剰	3 (15.8)	21 (5.0)
転倒	3 (15.8)	18 (4.3)
水疱性皮膚炎	3 (15.8)	14 (3.3)
低アルブミン血症	3 (15.8)	13 (3.1)
ILD	3 (15.8)	2 (0.5)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
起立性低血圧	2 (10.5)	2 (0.5)
低亜鉛血症	2 (10.5)	0
Grade 3 以上の有害事象		
食欲減退	3 (15.8)	5 (1.2)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
ILD	2 (10.5)	2 (0.5)
低アルブミン血症	2 (10.5)	0
重篤な有害事象		
食欲減退	3 (15.8)	5 (1.2)
発熱性好中球減少症	2 (10.5)	2 (0.5)
ILD	2 (10.5)	2 (0.5)
投与中止に至った有害事象*2		
ILD	2 (10.5)	1 (0.2)
休薬に至った有害事象*2		
ILD	2 (10.5)	1 (0.2)
減量に至った有害事象*3		
末梢性感覚ニューロパチー	4 (21.1)	34 (8.1)

\*1：日本人患者で発現割合が 10%以上高かった事象、\*2：EV 又は Pembro の投与中止又は休薬に至った有害事象、\*3：EV の減量に至った有害事象 (Pembro の減量は不可とされた)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験において検討された日本人の患者数は限られており、EV/Pembro 投与の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、上記の申請者の説明に加えて下記の点等を踏まえると、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても EV/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は、いずれも EV 又は Pembro の既知の有害事象であったこと
- 外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象、重篤な有害事象等の発現割合が明らかに高い傾向は認められなかったこと

機構は、以下の項では、302 試験の EV/Pembro 群において外国人患者と比較して日本人患者で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった ILD に着目して検討を行った。

### 7.R.3.3 ILD

申請者は、EV 投与（EV/Pembro 投与を含む）による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ（広域）「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

302 試験における ILD の発現状況は、表 21 及び表 22 のとおりであった。302 試験の①EV/Pembro 群及び②GEM/白金製剤群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（カ月）は、それぞれ①3.94（0.3、14.5）及び②2.05（2.0、2.1）であった。

表 21 ILD の発現状況（302 試験）

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	45 (10.2)	17 (3.9)	2 (0.5)	2 (0.5)
肺臓炎	29 (6.6)	7 (1.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
免疫性肺疾患	7 (1.6)	5 (1.1)	0	0
ILD	5 (1.1)	4 (0.9)	0	0
自己免疫性肺疾患	1 (0.2)	0	0	0
肺陰影	1 (0.2)	0	0	0
器質化肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肺線維症	1 (0.2)	0	0	0
肺毒性	1 (0.2)	0	0	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胞隔炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

\*：集計対象とされた事象の合計

表 22 重篤なILD等の発現状況 (302試験)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	EV/Pembro 群 440 例	GEM/白金製剤群 433 例
死亡に至ったILD	1 (0.2)	0
免疫性肺疾患	1 (0.2)	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡に至ったILD	1 (0.2)	0
免疫性肺疾患	1 (0.2)	0
重篤なILD	20 (4.5)	0
肺臓炎	9 (2.0)	0
免疫性肺疾患	5 (1.1)	0
ILD	4 (0.9)	0
肺陰影	1 (0.2)	0
器質化肺炎	1 (0.2)	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0
治験薬との因果関係が否定できない重篤なILD	20 (4.5)	0
肺臓炎	9 (2.0)	0
免疫性肺疾患	5 (1.1)	0
ILD	3 (0.7)	0
肺陰影	1 (0.2)	0
器質化肺炎	1 (0.2)	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0
投与中止に至ったILD*1	21 (4.8)	0
肺臓炎	9 (2.0)	0
免疫性肺疾患	6 (1.4)	0
ILD	3 (0.7)	0
自己免疫性肺疾患	1 (0.2)	0
器質化肺炎	1 (0.2)	0
サルコイドーシス	1 (0.2)	0
休薬に至ったILD*1	26 (5.9)	1 (0.2)
肺臓炎	16 (3.6)	1 (0.2)
免疫性肺疾患	5 (1.1)	0
ILD	3 (0.7)	0
器質化肺炎	1 (0.2)	0
肺毒性	1 (0.2)	0
減量に至ったILD*2	1 (0.2)	0
肺臓炎	1 (0.2)	0

\*1: いずれかの治験薬の投与中止又は休薬に至ったILD、\*2: EV又はGEM若しくは白金製剤のいずれかの減量に至ったILD (Pembroの減量は不可とされた)

また、302試験以外の臨床試験を含めたEVの臨床試験<sup>23)</sup>において、EVとの因果関係が否定できない重篤なILDの発現が認められた患者の詳細は、表23のとおりであった。なお、EVの製造販売後にお

<sup>23)</sup> 本一変申請で提出された臨床試験以外に以下の臨床試験を含む。  
 SGN22E-001 試験: PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有する根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第II相試験  
 SGN22E-002 試験: 根治切除不能な尿路上皮癌及び筋層浸潤性膀胱癌患者を対象とした海外第I b/II相試験  
 7465-CL-202 試験: 化学療法歴のある固形癌患者を対象とした国際共同第II相試験  
 7465-CL-0301 試験: 化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第III相試験  
 7465-CL-1104 試験: 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした海外第II相試験  
 7465-CL-0902\_EAP、7465-CL-0902\_CUP: 根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象としたEVの拡大アクセスプログラム  
 D910PC00001 試験: CDDP不適合の筋層浸潤性膀胱癌患者を対象とした国際共同第III相試験  
 MK-3475-B15 試験: CDDP適合の周術期の筋層浸潤性膀胱癌患者を対象とした国際共同第III相試験  
 ASG-22CE-13-2 試験: 遠隔転移を有する尿路上皮癌患者又はNectin-4陽性の固形癌患者を対象とした海外第I相試験  
 ASP7465 Non-AST IIT 試験: 化学療法歴のある治癒切除不能な膀胱癌患者を対象とした海外第II相試験  
 Enfortumab vedotin\_Intl Pharmacy: EVのコンパッションネートユース  
 EV\_Non-AST Study Interventional: 企業非主導の介入研究

いて、EV との因果関係が否定できない重篤な ILD は 160 例（うち、死亡に至った ILD は 21 例）に認められた（2023 年 8 月 8 日時点）。

表 23 EV との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者一覧（2024 年 3 月 31 日データカットオフ）

試験名	年齢	性別	人種	併用薬	事象名 (MedDRA ver.27.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	EV の 処置	転帰
302	5	男	外国人	Pembro	肺陰影	2	161	不明	不変	軽快
302	5	男	外国人	Pembro	ILD	3	267	不明	中止	軽快
302	7	男	外国人	Pembro	免疫性肺疾患	不明	74	不明	中止	死亡
302	7	男	外国人	Pembro	免疫性肺疾患	3	81	46	中止	回復
302	6	男	日本人	Pembro	ILD	3	119	不明	中止	軽快
302	6	男	外国人	Pembro	肺臓炎	2	134	不明	中止	未回復
302	6	男	外国人	Pembro	免疫性肺疾患	2	762	15	中止	回復
302	7	男	外国人	Pembro	肺臓炎	3	390	不明	不変	未回復
302	6	男	外国人	Pembro	肺臓炎	2	235	不明	中止	未回復
SGN22E-001	5	男	日本人	なし	ILD	4	120	不明	中止	死亡
SGN22E-001	7	男	外国人	なし	肺臓炎	不明	132	不明	中止	死亡
SGN22E-002	8	男	外国人	Pembro	肺臓炎	5	50	不明	中止	死亡
SGN22E-002	7	男	外国人	なし	肺臓炎	2	85	94	中止	回復
SGN22E-002	7	男	外国人	Pembro	肺臓炎	3	464	2	中止	後遺症
SGN22E-002	7	男	外国人	Pembro	肺臓炎	3	55	112	中止	回復
7465-CL-202	6	男	外国人	なし	肺臓炎	3	84	72	中止	回復
7465-CL-202	6	女	外国人	なし	肺臓炎	3	17	10	中止	回復
7465-CL-0301	5	女	外国人	なし	器質化肺炎	5	88	不明	休薬	死亡
7465-CL-1104	7	女	外国人	なし	ILD	2	42	不明	中止	軽快
7465-CL-0902_EAP	8	男	日本人	なし	ILD	1	50	不明	中止	軽快
7465-CL-0902_CUP	7	男	外国人	なし	ILD	3	88	不明	中止	軽快
7465-CL-0902_CUP	8	男	外国人	なし	ILD	不明	不明	不明	中止	不明
D910PC00001	7	男	外国人	Durv/Trem	肺臓炎	3	49	36	中止	回復
D910PC00001	7	男	外国人	Durv/Trem	肺臓炎	3	42	126	中止	回復
MK-3475-B15	7	男	外国人	Pembro	肺臓炎	4	87	63	中止	回復
MK-3475-B15	6	男	外国人	Pembro	ILD	3	63	不明	中止	未回復
MK-3475-B15	7	男	外国人	Pembro	肺臓炎	3	63	24	中止	回復
MK-3475-B15	6	女	外国人	Pembro	肺臓炎	3	102	93	中止	回復
MK-3475-B15	6	女	外国人	Pembro	免疫性肺疾患	2	236	不明	中止	軽快
MK-3475-B15	6	男	外国人	Pembro	肺毒性	2	137	71	中止	回復
MK-3475-B15	6	男	外国人	Pembro	ILD	2	137	71	中止	回復
ASG-22CE-13-2	6	女	外国人	なし	器質化肺炎	3	49	135	中止	回復
ASP7465 Non-AST IIT	5	男	外国人	なし	肺臓炎	5	33	不明	中止	死亡
Enfortumab vedotin_Intl Pharmacy	7	男	外国人	なし	肺臓炎	不明	27	不明	中止	不明
Enfortumab vedotin_Intl Pharmacy	5	男	外国人	なし	ILD	不明	不明	不明	中止	不明
EV_Non-AST Study Interventional	7	男	外国人	なし	肺臓炎	5	40	不明	中止	死亡
EV_Non-AST Study Interventional	8	男	外国人	なし	免疫性肺疾患	3	40	不明	中止	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

302 試験において、EV 又は Pembro との因果関係が否定できない死亡に至った ILD 及び重篤な ILD が認められていること、外国人患者と比較して日本人患者において ILD の発現頻度が高い傾向が認められること（7.R.3.2 参照）等を考慮すると、EV 投与（EV/Pembro 投与を含む）に際して ILD の発現に注意が必要である。EV 及び Pembro のいずれにおいても ILD は既知の有害事象であり、特に Pembro では添付文書の警告において ILD の発現が注意喚起されている。EV の臨床試験において、EV との因果関係が

否定できない重篤なILD（日本人患者の死亡を含む）が一定数認められていることを踏まえると、EVの添付文書の警告においてもILDの発現を注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請において、EVの尿路上皮癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVの一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者におけるEVの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、EVの有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。</li> <li>EVの手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、EVの尿路上皮癌に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>EVの一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者におけるEVの有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、EVを単独で投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、EVの有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。</li> <li>EVの手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

##### 7.R.4.1 EV/Pembroの臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対するEV/Pembro投与に関する記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCNガイドライン（膀胱癌）（v.3.2024）
  - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro投与が強く推奨される。
- ESMOガイドライン（尿路上皮癌）（Ann Oncol 2024; 35: 485-90）
  - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro投与が強く推奨される。
- EAUガイドライン（筋層浸潤性及び遠隔転移を有する膀胱癌並びに上部尿路上皮癌）（2024年版）
  - 根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する一次治療として、EV/Pembro投与が強く推奨される。

申請者は、302試験において、EVとPembroを併用投与することとした経緯・理由について、以下のように説明している。

下記の理由から、302試験においてEVとPembroを併用投与することとした。

- 非臨床試験において、EV又は抗PD-1抗体の単独投与と比較して、EV/抗PD-1抗体投与により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと（3.1.2参照）等から、EVとPembroとの併用投与により、いずれかの薬剤の単独投与より高い抗腫瘍効果が得られると考えたこと

- 根切除不能な尿路上皮癌患者を対象に、EV/Pembro 投与の安全性及び忍容性を検討することを目的とした海外第 I b/ II 相試験 (103 試験) において、EV/Pembro 投与は忍容可能であったこと (7.1.2.1 参照)

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV と Pembro の併用意義、EV/Pembro 投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

302 試験の結果、EV/Pembro 投与の奏効率は、67.7% (296/437 例) であった一方で、103 試験のコホート K の EV 単独群並びに 361 試験の Pembro 単独群及び 052 試験の全体集団における Pembro 単独投与の奏効率は、それぞれ 45.2% (33/73 例) 並びに 30.3% (93/307 例) 及び 28.6% (106/370 例) であった。試験間の比較であること並びに 103 試験のコホート K 及び 052 試験の対象患者は 302 試験と異なる CDDP 不適応の患者であったことから解釈には注意が必要であるものの、上記の臨床試験成績等から、EV/Pembro 投与により、いずれの薬剤の単独投与よりも高い抗腫瘍効果が得られると考える。

また、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした 302 試験の結果、EV/Pembro 投与の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、EV/Pembro 投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、302 試験の結果に加え、302 試験の GEM/白金製剤群において、維持療法としてアベルマブが投与された患者は 135/444 例 (30.4%) であり、米国におけるアベルマブによる維持療法が行われている患者の割合 (約 20~30%) (JAMA Netw Open 2023; 6: e238395 等) と同等の結果であったことを踏まえると、EV/Pembro 投与はアベルマブによる維持療法を含む GEM/白金製剤投与よりも優先して選択されると考える。

ただし、術後補助療法の対象となる尿路上皮癌患者に対して EV/Pembro 投与の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する EV/Pembro 投与は推奨されないと考える。

以上より、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した (現行の内容から取消線部削除)。なお、初回承認時に設定した PD-1/PD-L1 阻害薬による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない旨については、EV を単独投与する際に必要な注意事項であることから、用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>EV の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、EV の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。</li> <li>EV の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、EV の効能・効果に関連する注意の項を下表のように整備した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した (現行の内容から下線部追加、取消線部削除)。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none"> <li>EV の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV の有効性及び安全性は確立していない。</li> <li>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、EV を単独で投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、EV の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。</li> <li>EV の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li> </ul>

#### 7.R.4.2 PD-L1 の発現状況別の EV/Pembro 投与の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、Pembro がヒト PD-1 に対する抗体医薬品であることから、PD-1 のリガンドである PD-L1 の発現状況別の EV/Pembro 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

302 試験において、「PD-L1 IHC 22C3 pharmDX 「ダコ」」（アジレント・テクノロジー株式会社）を用いて腫瘍組織検体中の PD-L1 の発現状況（CPS）が測定可能であった患者集団における、PD-L1 発現状況別（CPS のカットオフ値：1 及び 10）の EV/Pembro 投与の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

##### ① 有効性

302 試験における PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 24 及び図 9 並びに表 25 及び図 10 のとおりであった。CPS < 1 の集団における症例数及びイベント数が限られることに留意が必要であるものの、PD-L1 の発現状況別の部分集団の間で GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の有効性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考える。

表 24 PD-L1 の発現状況別の PFS の主要解析結果（BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ）

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2
CPS < 1	EV/Pembro 群	22	11 (50.0)	10.5 [6.2, -]	0.611 [0.249, 1.497]	0.3438
	GEM/白金製剤群	18	12 (66.7)	7.4 [5.9, 10.4]		
CPS ≥ 1	EV/Pembro 群	416	210 (50.5)	12.5 [10.4, 16.8]	0.449 [0.375, 0.539]	
	GEM/白金製剤群	421	291 (69.1)	6.3 [6.2, 6.4]		
CPS < 10	EV/Pembro 群	184	105 (57.1)	10.5 [8.3, 12.7]	0.501 [0.384, 0.653]	0.1821
	GEM/白金製剤群	185	127 (68.6)	6.3 [6.1, 7.2]		
CPS ≥ 10	EV/Pembro 群	254	116 (45.7)	18.5 [10.4, -]	0.415 [0.326, 0.529]	
	GEM/白金製剤群	254	176 (69.3)	6.2 [6.1, 6.5]		

－：推定不能、\*1：CDDP の適応（あり、なし）及び肝転移の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：①投与群、②PD-L1 の発現状況及び③投与群と PD-L1 の発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子は\*1 と同一）

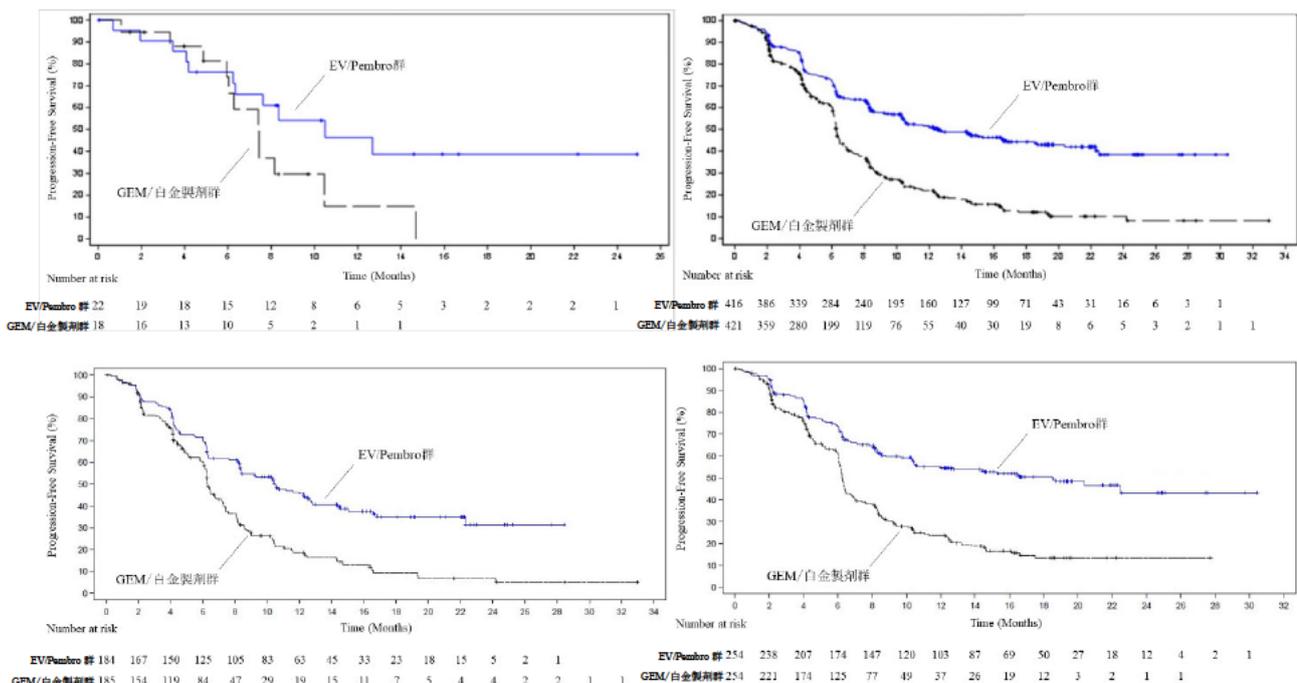


図9 PD-L1の発現状況別のPFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線  
(BICR判定、ITT集団、2023年8月8日データカットオフ)  
(左上図：CPS<1集団、右上図：CPS≥1集団、左下図：CPS<10集団、右下図：CPS≥10集団)

表25 PD-L1の発現状況別のOSの中間解析結果 (ITT集団、2023年8月8日データカットオフ)

PD-L1 発現	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用のp値*2
CPS<1	EV/Pembro 群	22	5 (22.7)	— [12.6, —]	0.627 [0.183, 2.150]	0.7194
	GEM/白金製剤群	18	8 (44.4)	15.5 [14.5, —]		
CPS≥1	EV/Pembro 群	416	127 (30.5)	31.5 [25.6, —]	0.469 [0.376, 0.586]	
	GEM/白金製剤群	421	216 (51.3)	16.1 [13.3, 18.3]		
CPS<10	EV/Pembro 群	184	53 (28.8)	— [22.3, —]	0.435 [0.311, 0.609]	0.4776
	GEM/白金製剤群	185	99 (53.5)	15.5 [12.9, 17.7]		
CPS≥10	EV/Pembro 群	254	79 (31.1)	31.5 [25.4, —]	0.492 [0.368, 0.658]	
	GEM/白金製剤群	254	125 (49.2)	16.6 [13.1, 20.6]		

—：推定不能、\*1：CDDPの適応（あり、なし）及び肝転移の有無（あり、なし）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、\*2：①投与群、②PD-L1の発現状況及び③投与群とPD-L1の発現状況との交互作用を共変量とした層別Cox比例ハザードモデル（層別因子は\*1と同一）

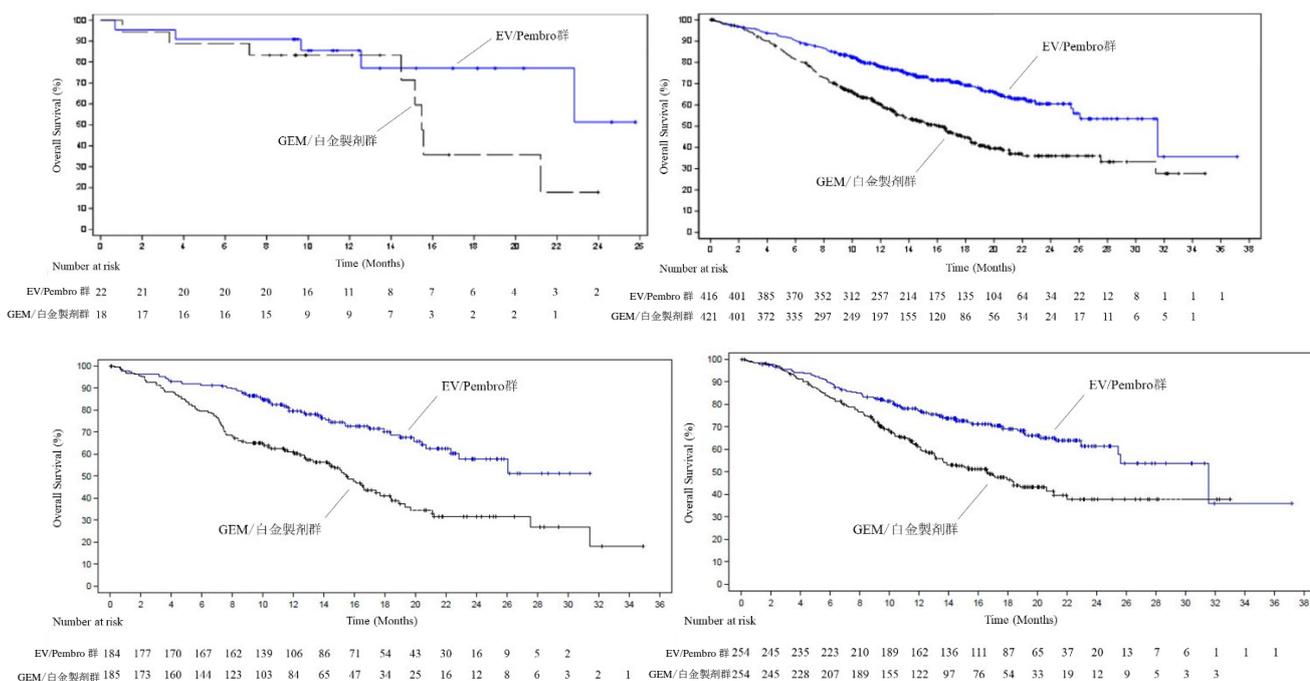


図 10 PD-L1 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)  
 (左上図：CPS<1 集団、右上図：CPS≥1 集団、左下図：CPS<10 集団、右下図：CPS≥10 集団)

## ② 安全性

302 試験の EV/Pembro 群における PD-L1 の発現状況別の安全性の概要は表 26 のとおりであった。CPS < 1 の集団における症例数が限られることに留意が必要であるものの、PD-L1 の発現状況別の各集団間で EV/Pembro 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、PD-L1 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与は忍容可能と考える。

表 26 PD-L1 の発現状況別の安全性の概要 (2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	CPS<1 集団 22 例	CPS≥1 集団 414 例	CPS<10 集団 183 例	CPS≥10 集団 253 例
全有害事象	22 (100)	413 (99.8)	182 (99.5)	253 (100)
Grade 3 以上の有害事象	14 (63.6)	303 (73.2)	130 (71.0)	187 (73.9)
死亡に至った有害事象	1 (4.5)	18 (4.3)	6 (3.3)	13 (5.1)
重篤な有害事象	10 (45.5)	208 (50.2)	91 (49.7)	127 (50.2)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において、PD-L1 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.4.3 Nectin-4 の発現状況別の EV/Pembro の有効性及び安全性並びに投与対象について

機構は、EV が Nectin-4 に対する ADC であることから、Nectin-4 の発現状況別の EV/Pembro 投与の有効性及び安全性、並びに投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

302 試験において、Nectin-4 抗体 (clone M22-321b41.1) を用いて腫瘍組織検体中の Nectin-4 の発現状況が測定可能であった患者集団における Nectin-4 の発現状況 (カットオフ: H スコア<sup>24)</sup> 150 又は 225) 別の EV/Pembro 投与の①有効性及び②安全性は、それぞれ下記のとおりであった。

① 有効性

302 試験における Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析及び OS の中間解析の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 27 及び図 11 並びに表 28 及び図 12 のとおりであった。H スコア<150 の部分集団は症例数及びイベント数が限られることに留意が必要であるものの、Nectin-4 の発現状況別の部分集団の間で GEM/白金製剤群に対する EV/Pembro 群の有効性に明確な差異は認められなかったことから、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与の有効性は期待できると考える。

表 27 Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析結果  
(BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

H スコア	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2	
< 150	EV/Pembro 群	38	19 (50.0)	10.4 [4.2, -]	0.538 [0.290, 0.998]	0.6064	
	GEM/白金製剤群	50	34 (68.0)	6.2 [4.3, 6.4]			
≥ 150	EV/Pembro 群	356	182 (51.1)	12.3 [10.3, 18.5]	0.443 [0.364, 0.540]		
	GEM/白金製剤群	356	246 (69.1)	6.3 [6.2, 6.8]			
< 225	EV/Pembro 群	88	53 (60.2)	6.3 [5.6, 11.2]	0.637 [0.438, 0.926]		0.0259
	GEM/白金製剤群	106	75 (70.8)	6.2 [5.3, 6.4]			
≥ 225	EV/Pembro 群	306	148 (48.4)	14.6 [10.5, 22.5]	0.399 [0.320, 0.497]		
	GEM/白金製剤群	300	205 (68.3)	6.4 [6.2, 6.9]			

—: 推定不能、\*1: CDDP の適応 (あり、なし)、肝転移の有無 (あり、なし) 及び PD-L1 発現状況 (CPS<10、CPS≥10) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: ①投与群、②Nectin-4 の発現状況及び③投与群と Nectin-4 の発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル (層別因子は\*1 と同一)

<sup>24)</sup> H スコア = [1 × [染色強度が+1 の細胞の割合 (%) ] + 2 × [染色強度が+2 の細胞の割合 (%) ] + 3 × [染色強度が+3 の細胞の割合 (%) ] ] (染色強度は、+1: わずかな染色、+2: 中程度の染色、+3: 強い染色と定義された)

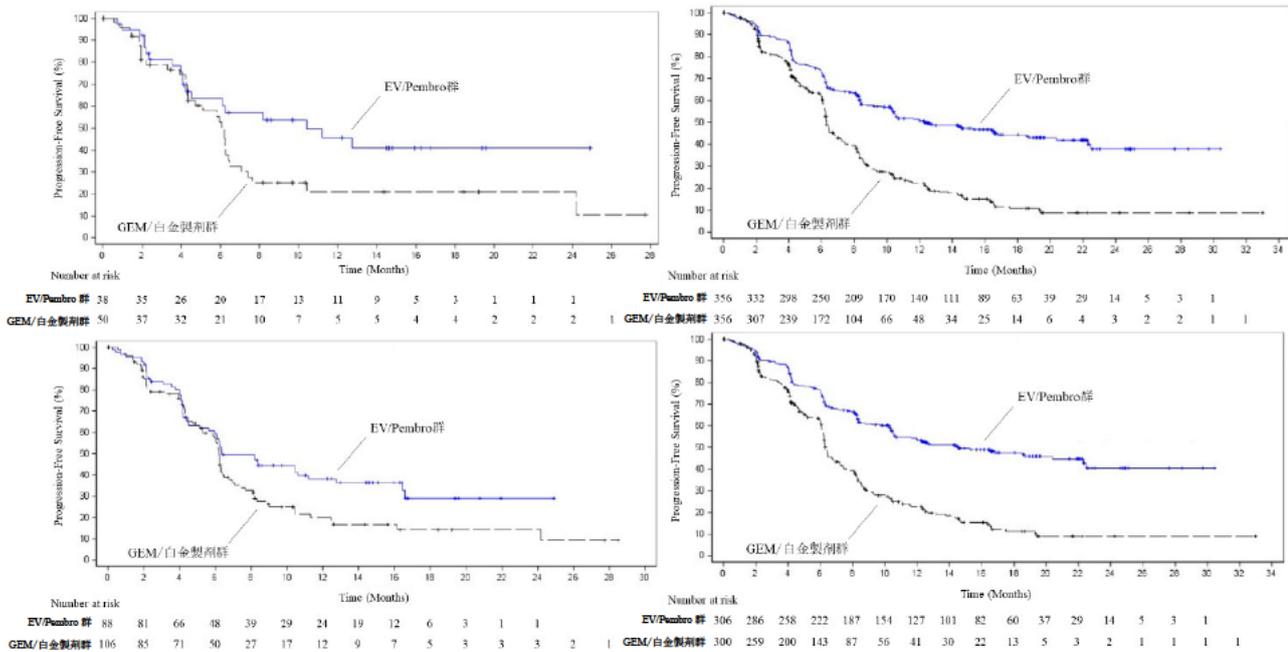


図 11 Nectin-4 の発現状況別の PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線 (BICR 判定、ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

(左上図：H スコア < 150、右上図：H スコア ≥ 150、左下図：H スコア < 225、右下図：H スコア ≥ 225)

表 28 Nectin-4 の発現状況別の OS の中間解析結果 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

H スコア	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*1 [95%CI]	交互作用の p 値*2	
< 150	EV/Pembro 群	38	15 (39.5)	18.4 [13.6, -]	0.531 [0.268, 1.052]	0.3716	
	GEM/白金製剤群	50	28 (56.0)	10.4 [8.9, 19.7]			
≥ 150	EV/Pembro 群	356	104 (29.2)	31.5 [25.4, -]	0.460 [0.359, 0.590]		
	GEM/白金製剤群	356	175 (49.2)	16.6 [14.6, 18.4]			
< 225	EV/Pembro 群	88	31 (35.2)	25.4 [17.7, -]	0.456 [0.288, 0.724]		0.8432
	GEM/白金製剤群	106	60 (56.6)	11.8 [9.4, 16.6]			
≥ 225	EV/Pembro 群	306	88 (28.8)	31.5 [25.6, -]	0.466 [0.355, 0.613]		
	GEM/白金製剤群	300	143 (47.7)	17.1 [15.1, 19.3]			

—：推定不能、\*1：CDDP の適応（あり、なし）、肝転移の有無（あり、なし）及び PD-L1 発現状況 (CPS < 10、CPS ≥ 10) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2：①投与群、②Nectin-4 の発現状況及び③投与群と Nectin-4 の発現状況との交互作用を共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデル（層別因子は\*1 と同一）

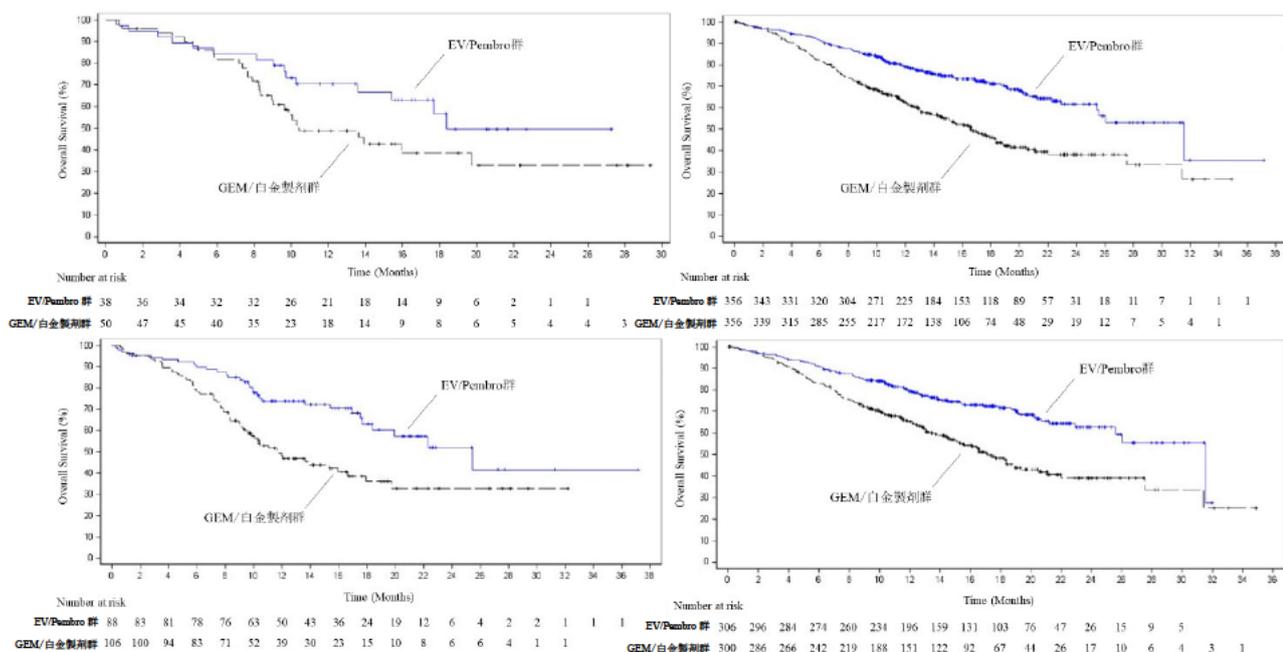


図 12 Nectin-4 の発現状況別の OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団、2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

(左上図：H スコア < 150、右上図：H スコア ≥ 150、左下図：H スコア < 225、右下図：H スコア ≥ 225)

## ② 安全性

302 試験の EV/Pembro 群における Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要は表 29 のとおりであった。H スコア < 150 の集団における症例数が限られることに留意が必要であるものの、Nectin-4 の発現状況別の各集団間で EV/Pembro 投与の安全性に明確な差異は認められなかったことから、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与は忍容可能と考える。

表 29 Nectin-4 の発現状況別の安全性の概要 (2023 年 8 月 8 日データカットオフ)

	例数 (%)			
	H スコア < 150 集団 38 例	H スコア ≥ 150 集団 356 例	H スコア < 225 集団 88 例	H スコア ≥ 225 集団 306 例
全有害事象	38 (100)	355 (99.7)	88 (100)	305 (99.7)
Grade 3 以上の有害事象	24 (63.2)	260 (73.0)	58 (65.9)	226 (73.9)
死亡に至った有害事象	3 (7.9)	15 (4.2)	5 (5.7)	13 (4.2)
重篤な有害事象	20 (52.6)	174 (48.9)	44 (50.0)	150 (49.0)

上記①及び②の検討結果から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において、Nectin-4 の発現状況にかかわらず EV/Pembro 投与が推奨されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 7.R.5 用法・用量について

本一変申請において、EV の尿路上皮癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項は、下表のように設定されていた（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p><u>Pembro との併用において、通常、成人には EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>EV を単独投与する場合、通常、成人には EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• <u>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• 副作用発現時の EV の減量・休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul>

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、EV の尿路上皮癌に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>通常、成人には、<u>EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>Pembro と併用する場合は、通常、成人には、EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>他の Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• <u>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• 副作用発現時の EV の減量・休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul>

#### 7.R.5.1 EV の用法・用量について

申請者は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に係る EV の用法・用量について、以下のよう

に説明している。

下記の点を踏まえ、本一変申請に係る EV の申請用法・用量を設定した。

- 以下の臨床試験成績を基に設定した用法・用量で実施された 302 試験において、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV/Pembro 投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）
  - 海外第 I b/II 相試験（103 試験）の用量漸増コホートにおいて、21 日間を 1 サイクルとして、EV 1.25 mg/kg を第 1 及び 8 日目、Pembro 200 mg を第 1 日目に静脈内投与した際の忍容性が確認された（7.1.2.1 参照）。

また、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者に対して、EV 単独投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、EV 単独投与は推奨されないと考える。

なお、有害事象発現時の EV の用量調節基準について、302 試験では既承認の効能・効果と同様の内容が設定され、EV/Pembro 投与の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、副作用発現時の EV の休薬・減量・中止の目安として既承認の効能・効果と同一の内容を設定した。

以上より、根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する EV の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように設定した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p><u>Pembro との併用において、通常、成人には EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>EV を単独投与する場合、通常、成人には EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</del></li> <li>• <u>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• 副作用発現時の EV の減量・休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul>

機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、EV と Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与で臨床的有用性を示した臨床成績は得られていないことから、Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起することが適切と判断し、EV の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を下表のように整備して設定することが適切と判断した（現行の内容から下線部追加、取消線部削除）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<p>通常、成人には、<u>EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p> <p><u>Pembro と併用する場合は、通常、成人には、EV として 1 回 1.25 mg/kg (体重) を 30 分以上かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1 回量として 125 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>他の Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</del></li> <li>• <u>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</u></li> <li>• 副作用発現時の EV の減量・休薬・中止の目安について（現行の内容と同一）</li> </ul>

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、現時点では、EV/Pembro 投与を受けた根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした新たな製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 103 試験及び 302 試験の EV/Pembro 群の安全性プロファイルについて、既承認の効能・効果における EV 群と比較して発現割合が高かった有害事象が認められたものの、いずれの事象も EV 又は Pembro の既知の有害事象であり、EV/Pembro 投与について新たに特定された安全性の検討事項はないこと（7.R.3.1 参照）
- 日本人患者に特有の安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.2 参照）

- 既承認の効能・効果の患者を対象とした製造販売後調査<sup>25)</sup>において、日本人患者に対するEVの安全性情報は一定程度収集されており、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないと考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（302 試験）

有害事象はEV/Pembro 群で 439/440 例（99.8%）、GEM/白金製剤群で 427/433 例（98.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はEV/Pembro 群で 427/440 例（97.0%）、GEM/白金製剤群で 414/433 例（95.6%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象は表 30 のとおりであった。

---

<sup>25)</sup> がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査が実施されており、2023 年 12 月 17 日時点で 574 例の調査票が回収されている。

表 30 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	439 (99.8)	321 (73.0)	427 (98.6)	341 (78.8)
血液およびリンパ系障害				
貧血	108 (24.5)	31 (7.0)	267 (61.7)	148 (34.2)
好中球減少症	43 (9.8)	22 (5.0)	181 (41.8)	130 (30.0)
血小板減少症	19 (4.3)	4 (0.9)	153 (35.3)	87 (20.1)
白血球減少症	17 (3.9)	4 (0.9)	47 (10.9)	20 (4.6)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	46 (10.5)	2 (0.5)	3 (0.7)	0
眼障害				
ドライアイ	50 (11.4)	0	5 (1.2)	0
胃腸障害				
下痢	166 (37.7)	21 (4.8)	69 (15.9)	6 (1.4)
便秘	116 (26.4)	0	147 (33.9)	3 (0.7)
悪心	116 (26.4)	7 (1.6)	178 (41.1)	12 (2.8)
腹痛	51 (11.6)	6 (1.4)	27 (6.2)	3 (0.7)
嘔吐	51 (11.6)	6 (1.4)	69 (15.9)	7 (1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	155 (35.2)	17 (3.9)	170 (39.3)	20 (4.6)
無力症	77 (17.5)	10 (2.3)	88 (20.3)	11 (2.5)
発熱	77 (17.5)	3 (0.7)	67 (15.5)	5 (1.2)
末梢性浮腫	60 (13.6)	0	48 (11.1)	1 (0.2)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	91 (20.7)	22 (5.0)	83 (19.2)	35 (8.1)
COVID-19	63 (14.3)	5 (1.1)	21 (4.8)	3 (0.7)
臨床検査				
体重減少	145 (33.0)	16 (3.6)	38 (8.8)	1 (0.2)
ALT 増加	76 (17.3)	9 (2.0)	33 (7.6)	3 (0.7)
AST 増加	69 (15.7)	8 (1.8)	27 (6.2)	1 (0.2)
血中クレアチニン増加	39 (8.9)	0	50 (11.5)	3 (0.7)
好中球数減少	16 (3.6)	11 (2.5)	56 (12.9)	40 (9.2)
血小板数減少	4 (0.9)	0	64 (14.8)	29 (6.7)
代謝および栄養障害				
食欲減退	145 (33.0)	8 (1.8)	112 (25.9)	8 (1.8)
高血糖	72 (16.4)	32 (7.3)	11 (2.5)	3 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	58 (13.2)	2 (0.5)	21 (4.8)	0
背部痛	53 (12.0)	4 (0.9)	34 (7.9)	2 (0.5)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	229 (52.0)	17 (3.9)	44 (10.2)	0
味覚不全	93 (21.1)	0	37 (8.5)	0
精神障害				
不眠症	45 (10.2)	1 (0.2)	24 (5.5)	0
腎および尿路障害				
血尿	58 (13.2)	7 (1.6)	39 (9.0)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	58 (13.2)	6 (1.4)	51 (11.8)	5 (1.2)
咳嗽	54 (12.3)	0	23 (5.3)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	182 (41.4)	5 (1.1)	29 (6.7)	0
脱毛症	152 (34.5)	2 (0.5)	34 (7.9)	1 (0.2)
斑状丘疹状皮疹	146 (33.2)	36 (8.2)	15 (3.5)	0
皮膚乾燥	76 (17.3)	1 (0.2)	6 (1.4)	0
斑状皮疹	44 (10.0)	8 (1.8)	6 (1.4)	0

重篤な有害事象は EV/Pembro 群で 220/440 例 (50.0%)、GEM/白金製剤群で 169/433 例 (39.0%) に認められた。いずれかの群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 10 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
全有害事象	220 (50.0)	122 (27.7)	169 (39.0)	85 (19.6)
急性腎障害	23 (5.2)	10 (2.3)	11 (2.5)	8 (1.8)
尿路感染	16 (3.6)	1 (0.2)	31 (7.2)	4 (0.9)
下痢	14 (3.2)	10 (2.3)	2 (0.5)	1 (0.2)
肺炎	10 (2.3)	2 (0.5)	5 (1.2)	1 (0.2)
発熱	9 (2.0)	4 (0.9)	10 (2.3)	4 (0.9)
血尿	7 (1.6)	0	10 (2.3)	2 (0.5)
発熱性好中球減少症	4 (0.9)	4 (0.9)	12 (2.8)	11 (2.5)
貧血	3 (0.7)	1 (0.2)	17 (3.9)	16 (3.7)
血小板減少症	0	0	13 (3.0)	13 (3.0)

投与中止に至った有害事象は EV/Pembro 群で 175/440 例 (39.8%)、GEM/白金製剤群で 93/433 例 (21.5%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)			
	EV/Pembro 群 440 例		GEM/白金製剤群 433 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
全有害事象	175 (39.8)	154 (35.0)	93 (21.5)	80 (18.5)
末梢性感覚ニューロパチー	49 (11.1)	47 (10.7)	1 (0.2)	1 (0.2)
肺臓炎	9 (2.0)	9 (2.0)	0	0
斑状丘疹状皮疹	7 (1.6)	7 (1.6)	0	0
免疫性肺疾患	6 (1.4)	6 (1.4)	0	0
錯感覚	6 (1.4)	6 (1.4)	0	0
急性腎障害	5 (1.1)	4 (0.9)	10 (2.3)	8 (1.8)
下痢	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (0.2)
貧血	2 (0.5)	1 (0.2)	12 (2.8)	12 (2.8)
疲労	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (1.4)	5 (1.2)
血小板減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.4)	6 (1.4)
血中クレアチニン増加	0	0	8 (1.8)	7 (1.6)
好中球減少症	0	0	7 (1.6)	7 (1.6)

### 7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (361 試験)

有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 348/349 例 (99.7%)、Pembro 単独群で 289/302 例 (95.7%)、GEM/白金製剤群で 341/342 例 (99.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 337/349 例 (96.6%)、Pembro 単独群で 199/302 例 (65.9%)、GEM/白金製剤群で 329/342 例 (96.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 10% 以上の有害事象は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/白金製剤群 342 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	348 (99.7)	305 (87.4)	289 (95.7)	190 (62.9)	341 (99.7)	280 (81.9)
血液およびリンパ系障害						
貧血	234 (67.0)	120 (34.4)	79 (26.2)	31 (10.3)	222 (64.9)	138 (40.4)
好中球減少症	128 (36.7)	94 (26.9)	2 (0.7)	0	130 (38.0)	97 (28.4)
血小板減少症	92 (26.4)	47 (13.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	96 (28.1)	57 (16.7)
内分泌障害						
甲状腺機能低下症	35 (10.0)	2 (0.6)	30 (9.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
胃腸障害						
腹痛	43 (12.3)	5 (1.4)	29 (9.6)	2 (0.7)	30 (8.8)	2 (0.6)
便秘	125 (35.8)	3 (0.9)	58 (19.2)	5 (1.7)	107 (31.3)	5 (1.5)
下痢	105 (30.1)	8 (2.3)	63 (20.9)	9 (3.0)	74 (21.6)	7 (2.0)
悪心	181 (51.9)	7 (2.0)	44 (14.6)	3 (1.0)	155 (45.3)	9 (2.6)
嘔吐	92 (26.4)	9 (2.6)	33 (10.9)	2 (0.7)	75 (21.9)	10 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	84 (24.1)	11 (3.2)	42 (13.9)	8 (2.6)	84 (24.6)	11 (3.2)
疲労	147 (42.1)	11 (3.2)	78 (25.8)	7 (2.3)	122 (35.7)	13 (3.8)
末梢性浮腫	47 (13.5)	1 (0.3)	27 (8.9)	2 (0.7)	44 (12.9)	1 (0.3)
発熱	79 (22.6)	5 (1.4)	45 (14.9)	1 (0.3)	44 (12.9)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	89 (25.5)	36 (10.3)	71 (23.5)	27 (8.9)	63 (18.4)	25 (7.3)
臨床検査						
ALT 増加	54 (15.5)	6 (1.7)	20 (6.6)	2 (0.7)	21 (6.1)	2 (0.6)
AST 増加	52 (14.9)	7 (2.0)	21 (7.0)	0	20 (5.8)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	69 (19.8)	3 (0.9)	38 (12.6)	2 (0.7)	39 (11.4)	1 (0.3)
好中球数減少	78 (22.3)	57 (16.3)	2 (0.7)	0	72 (21.1)	59 (17.3)
血小板数減少	80 (22.9)	41 (11.7)	6 (2.0)	3 (1.0)	83 (24.3)	57 (16.7)
体重減少	38 (10.9)	2 (0.6)	38 (12.6)	2 (0.7)	22 (6.4)	0
白血球数減少	56 (16.0)	21 (6.0)	1 (0.3)	0	52 (15.2)	28 (8.2)
代謝および栄養障害						
食欲減退	121 (34.7)	3 (0.9)	74 (24.5)	7 (2.3)	95 (27.8)	5 (1.5)
代謝および栄養障害						
低マグネシウム血症	39 (11.2)	4 (1.1)	9 (3.0)	0	24 (7.0)	2 (0.6)
低ナトリウム血症	36 (10.3)	18 (5.2)	25 (8.3)	11 (3.6)	17 (5.0)	6 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	37 (10.6)	5 (1.4)	31 (10.3)	4 (1.3)	16 (4.7)	1 (0.3)
背部痛	50 (14.3)	3 (0.9)	38 (12.6)	4 (1.3)	19 (5.6)	0
神経系障害						
浮動性めまい	45 (12.9)	0	19 (6.3)	0	36 (10.5)	0
頭痛	43 (12.3)	0	17 (5.6)	1 (0.3)	27 (7.9)	1 (0.3)
精神障害						
不眠症	35 (10.0)	0	19 (6.3)	0	16 (4.7)	1 (0.3)
腎および尿路障害						
血尿	59 (16.9)	10 (2.9)	39 (12.9)	15 (5.0)	21 (6.1)	6 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	55 (15.8)	0	30 (9.9)	0	28 (8.2)	0
呼吸困難	56 (16.0)	3 (0.9)	34 (11.3)	6 (2.0)	36 (10.5)	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	81 (23.2)	3 (0.9)	66 (21.9)	0	17 (5.0)	0
発疹	82 (23.5)	5 (1.4)	40 (13.2)	0	24 (7.0)	2 (0.6)

重篤な有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 188/349 例 (53.9%)、Pembro 単独群で 145/302 例 (48.0%)、GEM/白金製剤群で 138/342 例 (40.4%) に認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/白金製剤群 342 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	188 (53.9)	102 (29.2)	145 (48.0)	37 (12.3)	138 (40.4)	90 (26.3)
尿路感染	31 (8.9)	7 (2.0)	19 (6.3)	1 (0.3)	21 (6.1)	4 (1.2)
血尿	9 (2.6)	4 (1.1)	14 (4.6)	1 (0.3)	3 (0.9)	1 (0.3)
急性腎障害	17 (4.9)	8 (2.3)	13 (4.3)	2 (0.7)	9 (2.6)	5 (1.5)
尿路性敗血症	13 (3.7)	2 (0.6)	7 (2.3)	0	7 (2.0)	2 (0.6)
貧血	15 (4.3)	11 (3.2)	6 (2.0)	0	19 (5.6)	15 (4.4)
血小板数減少	11 (3.2)	10 (2.9)	1 (0.3)	0	15 (4.4)	14 (4.1)
発熱性好中球減少症	9 (2.6)	9 (2.6)	0	0	11 (3.2)	11 (3.2)
血小板減少症	12 (3.4)	10 (2.9)	0	0	10 (2.9)	10 (2.9)

投与中止に至った有害事象は Pembro/GEM/白金製剤群で 108/349 例 (30.9%)、Pembro 単独群で 48/302 例 (15.9%)、GEM/白金製剤群で 62/342 例 (18.1%) に認められた。いずれかの群で 5 例以上に認められた重篤な有害事象は表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの群で 5 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	Pembro/GEM/白金製剤群 349 例		Pembro 単独群 302 例		GEM/白金製剤群 342 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	108 (30.9)	78 (22.3)	48 (15.9)	25 (8.3)	62 (18.1)	56 (16.4)
急性腎障害	8 (2.3)	7 (2.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
貧血	9 (2.6)	8 (2.3)	0	0	11 (3.2)	11 (3.2)
血中クレアチニン増加	4 (1.1)	4 (1.1)	0	0	8 (2.3)	8 (2.3)
好中球減少症	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	7 (2.0)	7 (2.0)
汎血球減少症	7 (2.0)	7 (2.0)	0	0	0	0
血小板数減少	6 (1.7)	6 (1.7)	0	0	5 (1.5)	4 (1.2)
血小板減少症	9 (2.6)	8 (2.3)	0	0	8 (2.3)	7 (2.0)

### 7.3.3 海外第 I b/II 相試験 (103 試験)

有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、EV 1.25 mg/kg 群で 7/7 例 (100%)、コホート A で 40/40 例 (100%)、コホート K の EV/Pembro 群で 76/76 例 (100%)、EV 単独群で 73/73 例 (100%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、EV 1.25 mg/kg 群で 6/7 例 (85.7%)、コホート A で 39/40 例 (97.5%)、コホート K の EV/Pembro 群で 76/76 例 (100%)、EV 単独群で 68/73 例 (93.2%) に認められた。いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象は表 36 のとおりであった。

表 36 いずれかの群で発現割合が 40%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群 3 例		EV 1.25 mg/kg 群 7 例		40 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	7 (100)	6 (85.7)	40 (100)	32 (80.0)
血液およびリンパ系障害						
貧血	3 (100)	2 (66.7)	3 (42.9)	1 (14.3)	12 (30.0)	5 (12.5)
眼障害						
ドライアイ	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	0
胃腸障害						
下痢	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (57.1)	0	20 (50.0)	2 (5.0)
悪心	0	0	3 (42.9)	0	16 (40.0)	0
便秘	0	0	2 (28.6)	0	16 (40.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (85.7)	2 (28.6)	23 (57.5)	4 (10.0)
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	5 (71.4)	0	10 (25.0)	0
感染症および寄生虫症						
尿路感染	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0	11 (27.5)	8 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	2 (66.7)	0	0	0	6 (15.0)	1 (2.5)
臨床検査						
体重減少	0	0	2 (28.6)	0	15 (37.5)	1 (2.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	1 (33.3)	0	4 (57.1)	0	16 (40.0)	1 (2.5)
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	2 (5.0)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (66.7)	0	1 (14.3)	0	13 (32.5)	1 (2.5)
神経系障害						
末梢性感覚ニューロパチー	1 (33.3)	0	3 (42.9)	0	25 (62.5)	2 (5.0)
味覚不全	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	18 (45.0)	0
浮動性めまい	0	0	4 (57.1)	0	10 (25.0)	0
腎および尿路障害						
血尿	0	0	3 (42.9)	1 (14.3)	6 (15.0)	0
排尿困難	0	0	3 (42.9)	0	2 (5.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	1 (2.5)
咳嗽	0	0	3 (42.9)	0	4 (10.0)	0
鼻漏	0	0	3 (42.9)	0	9 (22.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	1 (33.3)	0	2 (28.6)	0	24 (60.0)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (66.7)	0	5 (71.4)	1 (14.3)	15 (37.5)	4 (10.0)
そう痒症	0	0	2 (28.6)	0	18 (45.0)	1 (2.5)

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	76 (100)	65 (85.5)	73 (100)	57 (78.1)
血液およびリンパ系障害				
貧血	22 (28.9)	12 (15.8)	18 (24.7)	8 (11.0)
眼障害				
ドライアイ	18 (23.7)	0	9 (12.3)	0
胃腸障害				
下痢	31 (40.8)	6 (7.9)	30 (41.1)	5 (6.8)
悪心	25 (32.9)	1 (1.3)	29 (39.7)	2 (2.7)
便秘	15 (19.7)	0	26 (35.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	46 (60.5)	7 (9.2)	36 (49.3)	6 (8.2)
末梢性浮腫	19 (25.0)	0	19 (26.0)	0
感染症および寄生虫症				
尿路感染	22 (28.9)	7 (9.2)	18 (24.7)	7 (9.6)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	11 (14.5)	1 (1.3)	10 (13.7)	0
臨床検査				
体重減少	41 (53.9)	5 (6.6)	29 (39.7)	3 (4.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	26 (34.2)	0	39 (53.4)	1 (1.4)
低アルブミン血症	4 (5.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	14 (18.4)	1 (1.3)	14 (19.2)	1 (1.4)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	40 (52.6)	1 (1.3)	33 (45.2)	2 (2.7)
味覚不全	23 (30.3)	0	26 (35.6)	0
浮動性めまい	15 (19.7)	0	10 (13.7)	0
腎および尿路障害				
血尿	13 (17.1)	7 (9.2)	12 (16.4)	2 (2.7)
排尿困難	3 (3.9)	1 (1.3)	5 (6.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
呼吸困難	13 (17.1)	0	9 (12.3)	0
咳嗽	13 (17.1)	0	10 (13.7)	0
鼻漏	3 (3.9)	0	4 (5.5)	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	37 (48.7)	0	29 (39.7)	0
斑状丘疹状皮疹	38 (50.0)	13 (17.1)	23 (31.5)	1 (1.4)
そう痒症	30 (39.5)	3 (3.9)	23 (31.5)	1 (1.4)

重篤な有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 3/3 例 (100%)、EV 1.25 mg/kg 群で 5/7 例 (71.4%)、コホート A で 19/40 例 (47.5%)、コホート K の EV/Pembro 群で 36/76 例 (47.4%)、EV 単独群で 30/73 例 (41.1%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 37 のとおりであった。

表 37 いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群 3 例		EV 1.25 mg/kg 群 7 例		40 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	5 (71.4)	2 (28.6)	19 (47.5)	5 (12.5)
貧血	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
大腸炎	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
尿路感染	0	0	0	0	4 (10.0)	0
敗血症	0	0	0	0	1 (2.5)	0
尿路性敗血症	0	0	1 (14.3)	0	2 (5.0)	0
肺炎	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	0	1 (2.5)	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
AST 増加	0	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0
筋炎	0	0	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)
重症筋無力症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0
譫妄	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)
急性腎障害	0	0	1 (14.3)	0	4 (10.0)	1 (2.5)
血尿	0	0	0	0	0	0
尿閉	0	0	1 (14.3)	0	1 (2.5)	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	1 (2.5)	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	2 (5.0)	1 (2.5)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 例	
全有害事象	全有害事象	全有害事象	全有害事象	
		治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	
全有害事象	36 (47.4)	18 (23.7)	30 (41.1)	11 (15.1)
貧血	3 (3.9)	2 (2.6)	2 (2.7)	0
下痢	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
大腸炎	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	2 (2.7)
多臓器機能不全症候群	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)
尿路感染	4 (5.3)	0	5 (6.8)	0
敗血症	3 (3.9)	1 (1.3)	3 (4.1)	0
尿路性敗血症	3 (3.9)	0	0	0
肺炎	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.4)	0
腎盂腎炎	1 (1.3)	0	2 (2.7)	1 (1.4)
AST 増加	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
高血糖	2 (2.6)	2 (2.6)	2 (2.7)	2 (2.7)
筋炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
重症筋無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
譫妄	0	0	1 (1.4)	0
急性腎障害	4 (5.3)	1 (1.3)	6 (8.2)	0
血尿	4 (5.3)	0	2 (2.7)	0
尿閉	1 (1.3)	0	2 (2.7)	0
肺臓炎	4 (5.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
誤嚥性肺炎	0	0	2 (2.7)	1 (1.4)
呼吸不全	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.7)	1 (1.4)
低血圧	1 (1.3)	0	1 (1.4)	0

投与中止に至った有害事象は用量漸増コホートの EV 1.0 mg/kg 群で 1/3 例 (33.3%)、EV 1.25 mg/kg 群で 1/7 例 (14.3%)、コホート A で 20/40 例 (50.0%)、コホート K の EV/Pembro 群で 38/76 例 (50.0%)、EV 単独群で 18/73 例 (24.7%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 38 のとおりであった。

表 38 いずれか群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)					
	用量漸増コホート				コホート A (EV/Pembro)	
	EV 1.0 mg/kg 群 3 例		EV 1.25 mg/kg 群 7 例		40 例	
全有害事象	全有害事象	全有害事象	全有害事象	全有害事象	全有害事象	
		治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象		治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象	
全有害事象	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (14.3)	1 (14.3)	20 (50.0)	19 (47.5)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	8 (20.0)	8 (20.0)
肺臓炎	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (5.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	3 (7.5)	3 (7.5)
重症筋無力症	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	2 (5.0)	2 (5.0)
免疫性肝炎	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	0	0

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	コホート K			
	EV/Pembro 群 76 例		EV 単独群 73 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象	全有害事象	治験薬との因果関係 が否定されなかった 有害事象
全有害事象	38 (50.0)	36 (47.4)	18 (24.7)	14 (19.2)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (11.8)	9 (11.8)	4 (5.5)	4 (5.5)
肺臓炎	4 (5.3)	4 (5.3)	1 (1.4)	1 (1.4)
斑状丘疹状皮疹	6 (7.9)	6 (7.9)	1 (1.4)	1 (1.4)
末梢性運動ニューロパチー	1 (1.3)	1 (1.3)	0	0
重症筋無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
無力症	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
下痢	0	0	0	0
免疫性肝炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (2.6)	2 (2.6)	1 (1.4)	1 (1.4)

### 7.3.4 海外第Ⅱ相試験 (052 試験)

有害事象は 361/370 例 (97.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 249/370 例 (67.3%) に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	370 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	361 (97.6)	235 (63.5)
血液およびリンパ系障害		
貧血	77 (20.8)	29 (7.8)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	42 (11.4)	0
胃腸障害		
腹痛	47 (12.7)	4 (1.1)
便秘	90 (24.3)	4 (1.1)
下痢	85 (23.0)	6 (1.6)
悪心	79 (21.4)	5 (1.4)
嘔吐	57 (15.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	46 (12.4)	7 (1.9)
疲労	131 (35.4)	20 (5.4)
末梢性浮腫	65 (17.6)	4 (1.1)
発熱	54 (14.6)	3 (0.8)
感染症および寄生虫症		
尿路感染	91 (24.6)	41 (11.1)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	54 (14.6)	4 (1.1)
体重減少	44 (11.9)	1 (0.3)
代謝および栄養障害		
食欲減退	102 (27.6)	7 (1.9)
高血糖	37 (10.0)	8 (2.2)
低ナトリウム血症	43 (11.6)	16 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	45 (12.2)	3 (0.8)
背部痛	51 (13.8)	8 (2.2)
腎および尿路障害		
血尿	60 (16.2)	12 (3.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	76 (20.5)	0
呼吸困難	51 (13.8)	5 (1.4)
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	84 (22.7)	2 (0.5)
発疹	56 (15.1)	2 (0.5)

重篤な有害事象は 190/370 例 (51.4%)、投与中止に至った有害事象は 61/370 例 (16.5%) に認められた。3%以上に認められた重篤な有害事象及び 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 40 のとおりであった。

表 40 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象

PT (MedDRA ver.21.0)	例数 (%)	
	370 例	
	全有害事象	治験薬との因果関係が 否定されなかった有害事象
重篤な有害事象*1	190 (51.4)	43 (11.6)
尿路感染	26 (7.0)	0
肺炎	14 (3.8)	1 (0.3)
尿路性敗血症	14 (3.8)	0
急性腎障害	13 (3.5)	2 (0.5)
血尿	12 (3.2)	0
投与中止に至った有害事象*2	61 (16.5)	34 (9.2)
肺臓炎	6 (1.6)	6 (1.6)
大腸炎	4 (1.1)	4 (1.1)
敗血症	4 (1.1)	0
尿路性敗血症	4 (1.1)	0

\*1：3%以上に認められた事象、\*2：1%以上に認められた事象

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌に対する EV/Pembro 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。EV/Pembro 投与は、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、安全性等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和6年8月15日

### 申請品目

[販売名] パドセブ点滴静注用 20 mg、同点滴静注用 30 mg  
[一般名] エンホルツマブ ベドチン (遺伝子組換え)  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和6年1月31日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(302試験)において、主要評価項目とされたOS及びRECIST ver.1.1に基づくBICR判定によるPFSについて、いずれもGEM/白金製剤群に対するEV/Pembro群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対するEV/Pembro投与の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者に対するEV/Pembro投与時に特に注意を要する有害事象は、①EV及び②Pembroの既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断されたそれぞれ以下の事象であると判断した。

- ① 重度の皮膚障害、高血糖、末梢性ニューロパチー、骨髄抑制、感染症、腎機能障害、ILD、infusion reaction及び肝機能障害
- ② ILD、大腸炎・小腸炎・重度の下痢、劇症肝炎・肝不全・肝機能障害・肝炎・硬化性胆管炎、腎機能障害(尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎等)、内分泌障害(下垂体機能障害、甲状腺機能障害、副腎機能障害)、1型糖尿病、ぶどう膜炎、筋炎・横紋筋融解症、膵炎、神経障害(ギラン・バレー症候群等)、重度の皮膚障害(中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、類天疱瘡等)、脳炎・髄膜炎、重症筋無力症、心筋炎、重篤な血液障害(免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、赤芽球癆、無顆粒球症等)、重度の胃炎、血球貪食症候群、infusion reaction、臓器移植歴(造血幹細

胞移植歴を含む)のある患者への使用及び結核

また、機構は、EV/Pembro 投与にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、過度の免疫反応による副作用を考慮した鑑別診断や管理、EV 及び Pembro の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者において EV/Pembro 投与は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、EV の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能な尿路上皮癌	<ul style="list-style-type: none"><li>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、EV を単独で投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、EV の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。</li><li>EV の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。</li></ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、EV の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には、EV として1回 1.25 mg/kg (体重)を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。 Pembro と併用する場合は、通常、成人には、EV として1回 1.25 mg/kg (体重)を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"><li>Pembro 以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。</li><li>PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における EV 単独投与の有効性及び安全性は確立していない。</li><li>副作用発現時の EV の減量・休薬・中止の目安について (現行の内容と同一)</li></ul>

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

## 1.5 製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、化学療法歴のない根治切除不能な尿路上皮癌患者におけるEVの安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画(案)について、表41に示す安全性検討事項を設定すること、及び表42に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表41 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>重度の皮膚障害</li> <li>高血糖</li> <li>末梢性ニューロパチー</li> <li>骨髄抑制</li> <li>感染症</li> <li>腎機能障害</li> <li>ILD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>infusion reaction</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表42 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者を対象とした使用成績調査</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向け資材の作成及び提供</li> <li>患者向け資材の作成及び提供</li> </ul>

下線：今般の一変申請に係る実施予定の活動

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、EVの使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間(令和11年9月26日まで)と設定する。

[効能・効果] (取消線部削除)

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

[用法・用量] (下線部追加)

通常、成人には、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.25 mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。  
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）と併用する場合は、通常、成人には、エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回 1.25 mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし、1回量として125 mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（下線部追加）

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。
3. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

- ~~1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。~~
- ~~2. PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。~~
31. がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌に対して、本剤を単独で投与する場合には、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。
42. 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加、取消線部削除）

1. 他のペムブロリズマブ（遺伝子組換え）以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

2. PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のない患者における本剤単独投与の有効性及び安全性は確立して  
いない。

23. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

#### 減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.25 mg/kg (最大 125 mg)
1 段階減量	1.0 mg/kg (最大 100 mg)
2 段階減量	0.75 mg/kg (最大 75 mg)
3 段階減量	0.5 mg/kg (最大 50 mg)

#### 副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
皮膚障害	Grade 2	症状が増悪する場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	• Grade 3 • Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 又は中毒性表皮壊死融解症 (TEN) 疑い	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、投与中止する。
	• Grade 4 • SJS 又は TEN	投与中止する。
角膜障害	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
高血糖	Grade 3	血糖値 250 mg/dL 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade 2	• Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 • 再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
骨髄抑制 (血小板減少症以外)	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止、又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量して投与再開できる。
	Grade 3 以上	投与中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade 4	投与中止する。

注) Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央画像判定機関
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19		重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
CPS	combined positive score	腫瘍組織における PD-L1 を発現した細胞（腫瘍細胞、マクロファージ及びリンパ球）数を総腫瘍細胞数で除し、100 を乗じた値
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
Durv	durvalumab (genetical recombination)	デュルバルマブ（遺伝子組み換え）
Durv/Trem		Durv と Trem との併用
EAU ガイドライン	European Association of Urology Oncology guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer, Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma	
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ESMO ガイドライン	ESMO Clinical Practice Guidelines	
EV	enfortumab vedotin (genetical recombination)	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組み換え）
EV/抗 PD-1 抗体		EV と抗 PD-1 抗体との併用
EV/Pembro		EV と Pembro との併用
EV/Pembro/白金製剤		EV、Pembro 及び白金製剤の併用
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GEM/CBDCA		GEM と CBDCA との併用
GEM/CDDP		GEM と CDDP との併用
GEM/白金製剤		GEM と白金製剤との併用
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HMGB1	high mobility group box 1	
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	
JNK	c-Jun N-terminal kinase	c-Jun N 末端キナーゼ

略語	英語	日本語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
NA	no assessment	評価非該当
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bladder Cancer	
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NE	not evaluable	評価不能
NGS	next generation sequencing	次世代シーケンサー
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
Pembro	pembrolizumab (genetical recombination)	ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
Pembro/GEM/ 白金製剤		Pembro、GEM 及び白金製剤の併用
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
Trem	tremelimumab (genetical recombination)	トレメリムマブ (遺伝子組換え)
アベルマブ		アベルマブ (遺伝子組換え)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
045 試験		KEYNOTE-045 試験
052 試験		KEYNOTE-052 試験
101 試験		EV-101 試験
102 試験		EV-102 試験
103 試験		EV-103/KEYNOTE-869 試験
201 試験		EV-201 試験
203 試験		EV-203 試験
301 試験		EV-301 試験
302 試験		EV-302/KEYNOTE-A39 試験
361 試験		KEYNOTE-361 試験
腎盂・尿管癌診療ガイドライン		腎盂・尿管癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
白金製剤		白金系抗悪性腫瘍剤
膀胱癌診療ガイドライン		膀胱癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編