enfortumab vedotin（genetical recombination）（JAN）

エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤/抗Nectin-4抗体微小管阻害薬複合体　429

基本添付文書 パドセブ点滴静注用2023年２月改訂

製品 規制等：生物 劇 処方，保険通知　《パドセブ点滴静注用30mg 2021.09.27承認》

パドセブ *Padcev* 点滴静注用20・30mg（アステラス）

組成〔注射用〕：1バイアル中24.0mg※，33.7mg※。（注射用水2.3mL，3.3mLで溶解時）pH：5.8～6.2　浸透圧比：約0.6

本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。※：本剤は1バイアルを注射用水（20mg：2.3mL，30mg：3.3mL）で溶解した時にエンホルツマブ ベドチン濃度が10mg/mLとなるように過量充填されている

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

効能関連注意 ❶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 ❷PD-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 ❸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（臨床成績参照） ❹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 エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回1.25mg/kg（体重）を30分以上かけて点滴静注し，週1回投与を3週連続し，4週目は休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。ただし，1回量として125mgを超えない。なお，患者の状態により適宜減量する

用法関連注意 ❶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 ❷本剤により副作用が発現した場合には，次の基準を考慮して，休薬・減量・中止する

《減量の目安》

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

《副作用に対する休薬，減量及び中止基準》

副作用	程度※	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。休薬した場合は，回復後，1段階減量又は同一用量で再開できる
	・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。回復後，1段階減量又は同一用量で再開できる ・再発した場合，中止
	・Grade 4 ・SJS又はTEN	中止
角膜障害	Grade 2	・Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，同一用量で再開できる ・再発した場合，Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量して再開できる
	Grade 3以上	中止
高血糖	Grade 3	血糖値250mg/dL以下に回復するまで休薬。回復後，同一用量で再開できる
	Grade 4	中止
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。回復後，同一用量で再開できる ・再発した場合，Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量して再開できる
	Grade 3以上	中止
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。回復後，1段階減量又は同一用量で再開できる
	Grade 4	中止，又はGrade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量して再開できる。貧血が改善しない場合には中止する
血小板減少症	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，同一用量で再開できる
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量又は同一用量で再開できる
	Grade 4	中止，又はGrade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量して再開できる
間質性肺疾患	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬。回復後，1段階減量して再開できる
	Grade 3以上	中止
前記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬。回復後，1段階減量又は同一用量で再開できる
	Grade 4	中止

※：GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる

警告 ❶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。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 ❷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現れることがあり，死亡に至った例も報告されている。次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中止し，適切な処置を行う（重要な基本的注意❶，重大な副作用ⓐ参照）。異常が認められた場合には，皮膚科医と連携の上，適切な処置（副腎皮質ホルモン剤，抗ヒスタミン剤の使用等）を行う

禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】❶重度の皮膚障害が現れることがあるので，投与中（特に投与開始最初の1サイクル）は患者の状態を十分に観察する。また，患者に対して，皮膚，粘膜又は眼等の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう指導する（警告❷，重大な副作用ⓐ参照） ❷高血糖が現れることがあるので，投与中は，定期的に血糖値の測定を行い，患者の状態を十分に観察する。また，本剤を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておく（特定背景関連注意❶ⓐ，重大な副作用ⓑ参照） ❸骨髄抑制が現れることがあるので，投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い，患者の状態を十分に観察する（重大な副作用ⓓ参照） ❹腎機能障害が現れることがあるので，投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い，患者の状態を十分に観察する（重大な副作用ⓕ参照） ❺間質性肺疾患が現れることがあるので，初期症状（呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等，観察を十分に行う。また，患者に対して，初期症状が現れた場合には，速やかに医療機関を受診するよう指導する（特定背景関連注意❶ⓒ，重大な副作用ⓒ参照） 【特定背景関連注意】❶合併症・既往歴等のある患者 ⓐ高血糖，糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子〔BMI（Body Mass Index）高値等〕を有する患者：高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。糖尿病の既往を有する患者及びBMI 30kg/m²以上の患者において，高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では，本剤投与前3カ月以内に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された（重要な基本的注意❷，重大な副作用ⓑ参照） ⓑ末梢性ニューロパチーを合併している患者：症状を悪化させるおそれがある（重大な副作用ⓒ参照） ⓒ間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者：間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある（重要な基本的注意❺，重大な副作用ⓒ参照） ❷肝機能障害患者：本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消

失することから，肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお，肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない　❸生殖能を有する者　ⓐ妊娠可能な女性患者：投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する（特定背景関連注意❹参照）　ⓑパートナーが妊娠する可能性のある男性患者：投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導する（その他の注意❷ⓑ参照）　❹妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物試験（ラット）において，本剤の臨床用量に相当する曝露量（C_{max}）で生存胎児数の減少，胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また，動物試験（ラット）において，妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ，胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている（特定背景関連注意❸ⓐ参照）　❺授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが，ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている　❻小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 MMAEは主にCYP3A4で代謝される（薬物動態❸参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・リトナビル ・クラリスロマイシン 等 （薬物動態❺ⓐ参照）	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分に注意する	強力なCYP3A阻害剤との併用により，MMAEの代謝が阻害され，MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

❶重大な副作用　ⓐ重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）（頻度不明）等が現れることがあり，死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は，皮膚科医と連携の上，適切な処置（副腎皮質ホルモン剤，抗ヒスタミン剤の使用等）を行う（警告❷，重要な基本的注意❶参照）　ⓑ高血糖（6.4%）：高血糖が現れ，糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。異常が認められた場合には，インスリン製剤の投与等，適切な処置を行う（重要な基本的注意❷，特定背景関連注意❶ⓐ参照）　ⓒ末梢性ニューロパチー（46.3%）：末梢性感覚ニューロパチー（33.8%），末梢性運動ニューロパチー（3.4%），筋力低下（2.4%），歩行障害（1.0%）等が現れることがあるので，しびれ，筋力低下等が認められた場合は，減量，休薬又は中止等の適切な処置を行う（特定背景関連注意❶ⓑ参照）　ⓓ骨髄抑制：好中球減少（16.6%），貧血（11.5%），白血球減少（6.1%），血小板減少（4.1%），リンパ球減少（3.0%），発熱性好中球減少症（0.7%）等が現れることがある（重要な基本的注意❸参照）　ⓔ感染症（14.5%）：肺炎，敗血症等が現れることがある　ⓕ腎機能障害：急性腎障害（2.0%）等の腎機能障害が現れることがある（重要な基本的注意❹参照）　ⓖ間質性肺疾患（2.4%）：間質性肺疾患（頻度不明），肺臓炎（2.0%）等が現れることがある（重要な基本的注意❺，特定背景関連注意❶ⓒ参照）

❷その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
胃腸障害		悪心，下痢，便秘	嘔吐，口内乾燥，腹痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	体重減少，無力症	発熱
代謝及び栄養障害	食欲減退		
神経系障害		味覚不全	浮動性めまい
眼障害			ドライアイ，流涙増加，霧視，結膜炎，角膜炎
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症（45.3%），瘙痒症	斑状丘疹状皮疹，発疹，皮膚乾燥	薬疹，皮膚色素過剰，紅斑性皮疹，水疱性皮膚炎，紅斑
肝胆道系障害			AST増加，ALT増加

【適用上の注意】 ❶薬剤調製時の注意　ⓐ溶解　㋐注射用水（20mg：2.3mL，30mg：3.3mL）により溶解し，エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）を10mg/mLの濃度とする　㋑溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し，振らずに緩徐に撹拌し，完全に溶解する。溶解後のバイアルは，気泡がなくなるまで，静置すること。直射日光にあてない　㋒溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し，完全に溶解しない場合や変色が認められた場合には，使用せず廃棄する　㋓溶解後速やかに希釈しない場合は，2～8℃で保存し，24時間以内に投与する　ⓑ希釈　㋐必要量をバイアルから抜き取り，希釈後の濃度が0.3～4.0mg/mLとなるように5%ブドウ糖注射液，生理食塩液又は乳酸リンゲル液の輸液バッグに加え，溶液が泡立たないよう輸液バッグを静かに回転させ混和する。他剤と混和しない。直射日光にあてない　㋑希釈後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し，粒子状物質や変色が認められた場合には，使用しない　㋒調製後，希釈した液は速やかに使用する。なお，やむを得ず希釈した液を保存する場合は，2～8℃で保存し，希釈後16時間以内に使用する。残液は廃棄する　❷薬剤投与時の注意　ⓐ同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わない　ⓑ静注に際し，薬液が血管外に漏れると，投与部位における紅斑，圧痛，腫脹，水疱，皮膚の落屑等の事象を起こすことがあるので，薬液が血管外に漏れないように投与する　**【その他の注意】** ❶臨床使用に基づく情報：臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている　❷非臨床試験に基づく情報　ⓐ動物試験（ラット）において，臨床曝露量を下回る用量から角膜の異常有糸分裂像が認められた　ⓑ本剤の構成成分であるMMAEは，ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した（特定背景関連注意❸ⓑ参照）　**【保存等】** 2～8℃で保存。有効期間：〔20mg〕30ヵ月，〔30mg〕3年　**【承認条件】** ❶医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施する　❷国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，適正使用に必要な措置を講じる

【薬物動態】 ❶血中濃度：単回及び反復投与　ⓐ化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に，28日間を1サイクルとして，本剤1.0#又は1.25mg/kgを1，8及び15日目に静注時の，サイクル1の1日目及び15日目の本剤及びMMAEの血中濃度推移は添付文書参照，薬物動態パラメータ〔幾何平均値（幾何%CV）〕は次表のとおり。#：本剤の承認用量は1回1.25mg/kg

《本剤の血清中薬物動態パラメータ》

	単回*1 1.0mg/kg（9例）	単回*1 1.25mg/kg（8例）	反復*2 1.0mg/kg（6例）	反復*2 1.25mg/kg（4例）
C_{max}（μg/mL）	20.4（12.4）	24.2（18.5）	21.1（30.1）	20.1（8.0）
T_{max}※1（day）	0.0237（0.0187，0.0429）	0.0254（0.0237，0.0450）	0.0427（0.0237，0.0867）	0.0452（0.0208，0.0800）
AUC_{d0-7}（day・μg/mL）	26.7（19.2）	27.6（17.4）※2	29.7（18.9）	28.1（12.1）
$t_{1/2}$（day）	1.89（17.9）	1.85（6.8）※2	3.20（21.9）	3.02（28.1）

*1：サイクル1の1日目。*2：サイクル1の15日目。※1：中央値（最小値，最大値）。※2：7例

《MMAEの血漿中薬物動態パラメータ》

	単回*1 1.0mg/kg（9例）	単回*1 1.25mg/kg（7例）	反復*2 1.0mg/kg（6例）	反復*2 1.25mg/kg（4例）
C_{max}（μg/mL）	1.69（50.2）	2.10（103.6）	2.44（58.7）	3.94（91.5）
T_{max}※1（day）	2.02（1.00，3.04）	2.07（1.01，3.01）	2.02（0.998，2.95）	1.94（0.977，1.97）
AUC_{d0-7}（day・μg/mL）	9.27（47.4）	11.8（100.4）	13.5（56.5）	21.7（91.5）
$t_{1/2}$（day）	–	–	3.92（11.0）※2	4.30（35.2）

*1：サイクル1の1日目。*2：サイクル1の15日目。※1：中央値（最小値，最大値）。※2：4例

ⓑ本剤1.25mg/kg投与時の，サイクル1の1日目に対する15日目のC_{max}及びAUC_{d0-7}に基づく本剤の蓄積係数はそれぞれ0.946及び1.14。また，本剤1.25mg/kg投与時の，サイクル1の1日目に対する15日目のC_{max}及びAUC_{d0-7}に基づくMMAEの蓄積係数はそれぞれ1.60及び1.57　❷分布：MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%　❸代謝：*in vitro*試験により，MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された（相互作用参照）　❹排泄：ラットに放射性標識したMMAE 0.056mg/kgを単

回静注時，投与48時間後までに約95%が尿又は糞中へ排泄され，投与672時間後までの糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ96.7及び102%，尿中排泄率はそれぞれ15.1及び9.4%　❺薬物相互作用　ⓐケトコナゾール：生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションで，本剤単独投与時に対するケトコナゾール(強いCYP3A阻害剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は，それぞれ1.15及び1.38と推定(相互作用参照)　ⓑその他：生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションで，本剤単独投与時に対するリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は，それぞれ0.72及び0.47と推定　**【臨床成績】**有効性及び安全性に関する試験　国際共同第Ⅲ相試験(EV-301試験)：白金系抗悪性腫瘍剤※1及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある※2根治切除不能な尿路上皮癌患者608例(日本人86例を含む)を対象に，本剤1.25mg/kgを28日サイクルの1，8及び15日目に投与時の有効性及び安全性を，治験担当医師の選択する化学療法(ドセタキセル，パクリタキセル又はvinflunine)※3と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験を実施。※1：白金系抗悪性腫瘍剤が術前又は術後に投与され12カ月以内に疾患進行が認められた場合には，白金系抗悪性腫瘍剤による前治療歴とみなすこととされた。※2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ(遺伝子組換え)が投与された患者も対象とされた。※3：本邦ではvinflunineは未承認であるため，ドセタキセル又はパクリタキセルのいずれかが選択された　❶主要評価項目である全生存期間(OS)は，化学療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した。全生存期間〔中間解析(カットオフ日：2020年7月15日)〕の評価項目は次表のとおり

	イベントの発生した症例数(%)	中央値[月](95%信頼区間)	ハザード比(95%信頼区間)#1 片側P値#2
本剤(301例)	134(44.5)	12.88 (10.58，15.21)	0.702 (0.556，0.886) 0.00142#3
化学療法(307例)	167(54.4)	8.97 (8.05，10.74)	

#1：層別Coxハザードモデルによる化学療法との比較。#2：層別ログランク検定。#3：片側有意水準：0.00679

全生存期間のKaplan-Meier曲線は添付文書参照，at risk数は期間別(本剤群，化学療法群の順)に，0月(301，307)，1月(286，288)，2月(272，274)，3月(257，250)，4月(246，238)，5月(234，219)，6月(222，198)，7月(190，163)，8月(158，131)，9月(130，101)，10月(105，84)，11月(85，66)，12月(63，51)，13月(52，44)，14月(42，32)，15月(33，29)，16月(23，16)，17月(15，11)，18月(7，6)，19月(4，4)，20月(3，2)，21月(2，2)，22月(1，1)，23月(1，0)，24月(0，0)　❷本剤が投与された296例中(日本人36例を含む)，278例(93.9%)に副作用が認められた。主な副作用(20%以上)は，脱毛症(45.3%)，末梢性感覚ニューロパチー(33.8%)，瘙痒症(32.1%)，疲労(31.1%)，食欲減退(30.7%)，下痢(24.3%)，味覚不全(24.3%)及び悪心(22.6%)(効能関連注意⑨参照)　**【薬効薬理】**❶作用機序：本剤は，抗Nectin-4ヒト型IgG1モノクローナル抗体と，微小管重合阻害作用を有するMMAEを，リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するNectin-4に結合し，細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され，MMAEが細胞内に遊離する。遊離したMMAEは微小管に結合し，細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により，腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている　❷抗腫瘍効果：膀胱癌患者由来AG-B8又はAG-B1腫瘍組織片を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて，腫瘍増殖抑制作用を示した

(性状)エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)は，抗体薬物複合体(分子量：約152,000)であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基にモノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン((3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(カルバモイルアミノ)-1-{4-[({[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*，4*S*，5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*，2*R*)-3-{[(1*S*，2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル}オキシ)メチル]アニリノ}-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2，5-ジオキソピロリジン-3-イル基($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1,317.63))が結合している。抗体部分はヒトNectin-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。蛋白質部分は447個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖蛋白質(分子量：約147,000)である

(備考)再審査期間中(2021年9月27日から8年)

(保険通知)**令和3年11月24日保医発1124第4号**　薬価基準の一部改正に伴う留意事項について　パドセブ点滴静注用30mg　本製剤の効能又は効果に関連する注意において，「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。」及び「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。」と記載されているので，PD-1/PD-L1阻害剤を含む化学療法による治療歴を有する患者に投与することとし，その旨を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること