

2025年5月改訂(第2版)

市販直後調査

2025年5月～2025年11月

日本標準商品分類番号

874291

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／組織因子標的抗体微小管障害薬複合体

**テブダック**® 点滴静注用40mg

Tivdak® for Intravenous Infusion 40mg

チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)注

剤形	注射剤(バイアル)
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注)注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	テブダック®点滴静注用 40mg: 1 バイアル中 チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え) <sup>注)</sup> 40mg  注)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。
一般名	和名:チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え) (JAN) 洋名:Tisotumab Vedotin (Genetical Recombination) (JAN) tisotumab vedotin (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日:2025年3月27日 薬価基準収載年月日:2025年5月21日 販売開始年月日:2025年5月21日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:ジェンマブ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ジェンマブ株式会社 くすり相談室 フリーダイヤル 0120-470-317 受付時間 9:00～17:30(土日祝日・会社休業日を除く)

本IFは2025年5月改訂の電子化された添付文書(以下、電子添文)(第2版)の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 -日本病院薬剤師会-

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### **4. 利用に際しての留意点**

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	39
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	39
2. 製品の治療学的特性	2	2. 禁忌内容とその理由	39
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	39
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	39
6. RMPの概要	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
II. 名称に関する項目	4	7. 相互作用	41
1. 販売名	4	8. 副作用	42
2. 一般名	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55
3. 構造式又は示性式	4	10. 過量投与	55
4. 分子式及び分子量	5	11. 適用上の注意	55
5. 化学名(命名法)又は本質	5	12. その他の注意	56
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	IX. 非臨床試験に関する項目	57
III. 有効成分に関する項目	6	1. 薬理試験	57
1. 物理化学的性質	6	2. 毒性試験	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	X. 管理的事項に関する項目	61
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	1. 規制区分	61
IV. 製剤に関する項目	7	2. 有効期間	61
1. 剤形	7	3. 包装状態での貯法	61
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	61
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	5. 患者向け資材	61
4. 力価	7	6. 同一成分・同効薬	61
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	7. 国際誕生年月日	61
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	61
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	61
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	61
9. 溶出性	8	11. 再審査期間	61
10. 容器・包装	8	12. 投薬期間制限に関する情報	62
11. 別途提供される資材類	8	13. 各種コード	62
12. その他	8	14. 保険給付上の注意	62
V. 治療に関する項目	9	XI. 文献	63
1. 効能又は効果	9	1. 引用文献	63
2. 効能又は効果に関連する注意	9	2. その他の参考文献	64
3. 用法及び用量	9	XII. 参考資料	65
4. 用法及び用量に関連する注意	10	1. 主な外国での発売状況	65
5. 臨床成績	12	2. 海外における臨床支援情報	66
VI. 薬効薬理に関する項目	29	XIII. 備考	69
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	29	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	69
2. 薬理作用	29	2. その他の関連資料	69
VII. 薬物動態に関する項目	33		
1. 血中濃度の推移	33		
2. 薬物速度論的パラメータ	35		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	35		
4. 吸収	36		
5. 分布	36		
6. 代謝	36		
7. 排泄	37		
8. トランスポーターに関する情報	37		
9. 透析等による除去率	37		
10. 特定の背景を有する患者	37		
11. その他	38		

## 略語表

略語・略号	英語表記	日本語表記
[ <sup>3</sup> H]-MMAE	tritium labeled MMAE	トリチウム標識 MMAE
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody-dependent cell-mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
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
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BSEP	bile salt export pump	-
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CD	cluster of differentiation	-
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration	50%効果濃度
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
ER	endoplasmic reticulum	小胞体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FXa	activated coagulation factor X	活性化型血液凝固第 X 因子
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト急速活性化型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HMGB1	high-mobility group box 1	-
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
HR	hazard ratio	ハザード比
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICD	immunogenic cell death	免疫原性細胞死
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IgG1	immunoglobulin G1	免疫グロブリンG1
IIR	independent imaging review	独立画像評価委員会
IRC	independent review committee	独立審査委員会
IRR	infusion related reactions	注入に伴う反応
ITT	intention to treat	-

略語・略号	英語表記	日本語表記
LPS	lipopolysaccharide	リポ多糖
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
MRP2	multidrug resistance-associated protein 2	-
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
OMP	ocular mitigation plan	眼関連事象のリスク緩和計画
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核細胞
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PDX	patient-derived xenograft	患者由来異種移植
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	-
PT	prothrombin time	プロトロンビン時間
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の効果判定規準
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TEG	thromboelastography	トロンボエラストグラフィ
TF	tissue factor	組織因子
TGA	thrombin generation assay	トロンビン生成アッセイ
$t_{max}$	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
vc	valine-citrulline	バリン-シトルリン

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

テブダック®[一般名:チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)](以下、本剤)は、抗ヒト組織因子(TF)モノクローナル抗体(IgG1κ)であるチソツマブと微小管重合阻害作用を有するモノメチルアウリスタチンE(MMAE)をプロテアーゼで切断可能なポリマーシトルリン(vc)リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体(ADC)である。細胞表面タンパク質であるTFは、子宮頸癌を含む広範な固形癌の腫瘍細胞及び関連する間質細胞に高発現することが判明しており、多くの場合、転移特性の亢進、血管新生、腫瘍の増殖及び疾患の予後不良と相関する<sup>1,2)</sup>。

本剤はTFを発現している腫瘍細胞に結合し、ADC-TF複合体が細胞内に取り込まれ、タンパク質分解を介してMMAEが放出される<sup>3)</sup>。遊離型MMAEは拡散し、微小管に結合して微小管重合を阻害し細胞周期の停止及びアポトーシスを誘導する<sup>4)</sup>。

本剤の対象疾患は、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌である。日本のガイドライン<sup>5)</sup>では、進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療の標準治療は、白金製剤を含む併用化学療法とペムブロリズマブ又はベバシズマブ、若しくはその両方との併用が推奨されており、さらに、白金製剤を含む化学療法歴のある患者にはその後センプリマブ単独療法を行うことが推奨されている。しかし、これまでに一次治療として白金製剤の化学療法を含むペムブロリズマブ(ベバシズマブとの併用又は非併用)の治療歴のある患者に対するセンプリマブの有効性は検討されていない。このように、近年の子宮頸癌に対する治療環境の変化としてペムブロリズマブによる抗PD-1療法が一次治療として使用可能になったが、一次治療後に病勢進行が認められた患者に対する二次治療以降の治療選択肢は限られており、新規の作用機序を有する有効な治療薬が期待されている。

本剤がTFを発現している腫瘍に対する抗腫瘍効果を有していることから、TFを発現している固形癌患者に本剤を投与する海外第I/II相試験[GEN701 (innovaTV 201)試験]を開始し、当該試験において本剤2mg/kg(3週間間隔)投与の忍容性及び安全性が示された。その後、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として実施された海外第II相単群試験[GCT1015-04 (innovaTV 204)試験]で有効性が示され、このデータに基づき、2021年9月、米国食品医薬品局(FDA)は、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた成人の進行又は再発の子宮頸癌患者の治療薬としてチソツマブ ベドチンを迅速承認した。その後、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した化学療法との比較を行う国際共同第III相無作為化試験[SGNTV-003 (innovaTV 301)試験]で有効性の検証及び安全性の評価を行い、SGNTV-003 (innovaTV 301)試験のデータに基づき、2024年4月に本剤は米国で正式承認された。

国内では、全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした国内第I/II相試験[GCT1015-06 (innovaTV 206)試験]において日本人での2mg/kg(3週間間隔)の忍容性及び安全性が示された。その後、SGNTV-003 (innovaTV 301)試験に参加し、これらの結果に基づき、本剤は「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」を効能又は効果として2025年3月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は抗ヒト TF モノクローナル抗体(IgG1 κ)であるチソツマブと微小管重合阻害作用を有する MMAE をプロテアーゼで切断可能なリンカーを介して結合させた ADC である。TF 発現腫瘍細胞に結合して細胞内に取り込まれた後、MMAE を放出することによりアポトーシスを誘導する。(「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項参照)
2. 本剤は、子宮頸癌由来を含むTF発現腫瘍細胞に対して、MMAEの直接的細胞傷害活性及びバイスタンダー効果、抗体依存性細胞毒性、抗体依存性細胞貪食及び免疫原性細胞死の誘導等、複数の細胞傷害作用機序を有していることが示された。(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
3. 一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験[SGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]において、主要評価項目である全生存期間 (OS) の中央値[95%信頼区間 (CI)]は、本剤群で11.5ヵ月 (9.8～14.9ヵ月)、化学療法群で9.5ヵ月 (7.9～10.7ヵ月)、ハザード比 (95%CI)は0.70 (0.54～0.89)であり、統計学的な有意差が認められ(p=0.0038<sup>\*</sup>)、本剤の化学療法に対する優越性が検証された。(「V.5.臨床成績」の項参照)
4. 重大な副作用として、眼障害、末梢神経障害、重度の皮膚障害、出血、好中球減少症、腸炎、腸閉塞、間質性肺疾患が報告されている。主な副作用(10%以上)は、悪心、鼻出血、脱毛症、下痢、便秘、嘔吐、疲労、発熱、無力症、食欲減退であった。(「VIII.8.副作用」の項参照)

※有意水準:0.0226(両側)

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤のバイアルは 1 回使い切りである。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)
2. 40mg バイアルを日局注射用水 4.0mL で溶解し、10mg/mL とする。溶解液を 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、又は L-乳酸ナトリウムリンゲル液のいずれかで希釈し、点滴静注で投与する。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6.RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材:適正使用ガイド 患者向け資材:連絡カード (「XIII.備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

設定されていない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

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>・眼障害</li> <li>・末梢神経障害(ギラン・バレー症候群を含む)</li> <li>・出血</li> <li>・重度の皮膚障害</li> <li>・好中球減少症</li> <li>・腸炎・腸閉塞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血小板減少症・白血球減少症・貧血</li> <li>・infusion reaction</li> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・間質性肺疾患</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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul>
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供</li> <li>・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布</li> <li>・患者向け資材(連絡カード)の作成、配布</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

テブダック®点滴静注用40mg

(2) 洋名

Tivdak® for Intravenous Infusion 40mg

(3) 名称の由来

有効成分であるtisotumab vedotinに由来する。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

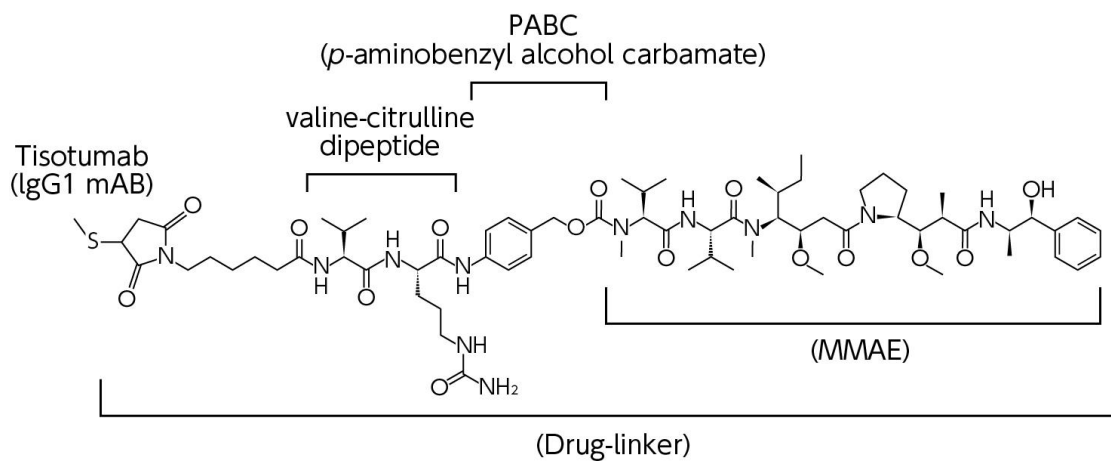
Tisotumab Vedotin (Genetical Recombination)(JAN)

tisotumab vedotin (INN)

(3) ステム

ヒト型モノクローナル抗体:-umab

### 3. 構造式又は示性式



#### 4. 分子式及び分子量

分子式: ベドチン:  $C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$

抗体 :  $C_{6418}H_{9906}N_{1710}O_{2022}S_{44}$  (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖  $C_{2183}H_{3367}N_{579}O_{674}S_{16}$

L鎖  $C_{1026}H_{1590}N_{276}O_{337}S_6$

分子量: 約153,000

#### 5. 化学名(命名法)又は本質

本質: チソツマブ ベドチンは、抗体薬物複合体(分子量: 約153,000)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*R,S*)-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,4S,5S*)-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]アニル]-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、ヒト組織因子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。タンパク質部分は、448個のアミノ酸残基からなるH鎖( $\gamma$  1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖( $\kappa$  鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量: 約147,500)である。**

#### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

HuMax-TF-ADC

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～帯褐黄色の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

イメージキャピラリー等電点電気泳動による等電点:8.8(主要ピーク)

吸光係数\*( $\lambda = 280\text{nm}$ ): $1.47\text{mL mg}^{-1} \text{cm}^{-1}$

※:理論値

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-80℃	高密度ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製スクルーキャップ	60ヵ月	規格内
加速試験	5℃		12ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃ /75%RH		3ヵ月	分解傾向が認められた

測定項目:性状、pH、純度試験、力価、定量法等

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法:ペプチドマップ等

定量法:紫外吸光度測定法(タンパク質含量)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤(バイアル)

(2) 製剤の外観及び性状

白色の塊又は粉末(凍結乾燥製剤)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH<sup>注)</sup>:5.8~6.2

浸透圧比<sup>注)</sup>(日局生理食塩液に対する比):約1

注)本剤1バイアルに日局注射用水4.0mLを加えて溶解した場合。

(5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

1バイアル中

販売名	テブダック点滴静注用40mg	
有効成分	チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え) <sup>注)</sup>	40mg
添加剤	L-ヒスチジン	8.46mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	13.72mg
	精製白糖	120mg
	D-マンニトール	120mg

注)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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物及び目的物質由来不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

テブダック®点滴静注用40mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	ガラスバイアル及びブチルゴム栓	60ヵ月	規格内
加速試験	25℃/60%RH		60ヵ月	規格内
苛酷試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
光安定性試験	総照度120万lux・hr以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup> 以上		-	明確な品質の変化は認められなかった

測定項目：性状、pH、純度試験、力価、定量法等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル:ガラス

栓:ブチルゴム

シール:アルミニウム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

〔解説〕

本剤の効能又は効果は、国際共同第III相試験[SGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]<sup>6)</sup>の結果に基づき設定した。

本試験では一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象としている。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔解説〕

一次治療及び術後補助療法における本剤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設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔解説〕

各40mgバイアルを日局注射用水4.0mLで溶解し、10mg/mLとする。溶解液を5%ブドウ糖注射液、生理食塩液、又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液のいずれかで希釈し、点滴静注で投与する。(「VIII.11.適用上の注意」の項参照)

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

複数の独立した臨床試験[GEN701 (innovaTV 201)、GCT1015-04 (innovaTV 204)、及びSGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]で、本剤2mg/kg 3週間間隔投与の再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対する臨床的ベネフィットが認められた。

用量が1用量での曝露-反応解析のため曝露量の範囲は限定的であるものの、曝露量と有効性の間に関連する傾向が認められ、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に本剤2mg/kg 3週間間隔投与で得られた曝露量の範囲で、OS、無増悪生存期間(PFS)、及び奏効率(ORR)の改善が示唆された。

ロジスティック回帰分析により、チソツマブ ベドチン及び遊離型MMAEの曝露量と安全性との間に関連が認められたものの、2mg/kg 3週間間隔投与による曝露量を通して、子宮頸癌又は他の固形癌の患者に対する安全性プロファイルは管理可能であった。患者はおおむね予定どおり治験薬を投与され、相対用量強度の中央値は約96%であった。全体として、有効性及び安全性の曝露-反応解析で得られた所見はいずれも、推奨用量である2mg/kg(体重100kg以上の場合には1回量として200mgを超えないこと)の3週間間隔投与を支持するものであった。

以上の結果及び企業中核データシート(CCDS)に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 本剤投与に伴う眼障害軽減のため、副腎皮質ステロイド点眼剤を本剤の投与の 24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本剤投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本剤投与開始日から投与終了後 30 日目まで投与すること。使用する血管収縮点眼剤はブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%とし、本剤投与直前に 1~3 滴点眼すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]
- 7.3 本剤投与により副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量段階	投与量
通常投与量	2 mg/kg(最大 200 mg)
1 段階減量	1.3 mg/kg(最大 130 mg)
2 段階減量	0.9 mg/kg(最大 90 mg)
3 段階減量	投与中止

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
角膜炎	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。
	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3 又は 4	投与を中止する。
結膜潰瘍	Grade 1 又は 2	臨床的に安定するまで休薬し、その後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 3 又は 4	投与を中止する。
結膜癒痕、角膜癒痕又は瞼球癒着	全 Grade	投与を中止する。
結膜炎及びその他の眼障害	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。</li> <li>・ 再発した場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後、1 段階減量して再開できる。</li> <li>・ 3 回目の発現時には、投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 3 又は 4	投与を中止する。
末梢神経障害	Grade 2 又は 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、その後、1 段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
重度の皮膚障害	疑い	休薬する。
	確定	投与を中止する。
中枢神経系又は気道の出血	全 Grade	投与を中止する。

副作用	程度 <sup>注)</sup>	処置
その他の出血	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。</li> <li>再発した場合は、投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 4	投与を中止する。
好中球減少症	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。</li> <li>再発した場合は、投与を中止する、又は Grade 2 以下に回復するまで休薬し、その後、1 段階減量して再開できる。</li> </ul>

注) Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

[解説]

- 7.2 本剤投与に伴う眼障害のリスクを軽減するためのアイケアを、本剤の CCDS に基づき設定した。
- 7.3 本剤投与により角膜炎、結膜潰瘍、結膜癒痕、角膜癒痕又は瞼球癒着、結膜炎及びその他の眼障害、末梢神経障害、重度の皮膚障害、中枢神経系又は気道の出血、その他の出血、好中球減少症があらわれた場合の本剤の処置について、臨床試験結果及び CCDS に基づき設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

地域	試験番号 相	試験 デザイン	対象	主な 評価項目	資料 区分
国際 共同	SGNTV-003 (innovaTV 301) 第III相	無作為 化、非盲 検、国際 共同	一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者502例 (日本人患者101例)	有効性、 安全性	評価
国内	GCT1015-06 (innovaTV 206) I/II相	単群、非 盲検、用 量漸増	用量漸増パート： 標準療法施行中に病勢が増 悪した又は標準療法に不耐性 若しくは不適格な、局所進行 若しくは遠隔転移を有する日 本人の固形癌患者 6 例 拡大パート： 全身療法の治療歴のある再発 又は遠隔転移を有する日本人 の子宮頸癌患者 17 例	安全性、PK、 有効性	評価
海外	GEN701 (innovaTV 201) I/II相	ヒト初回投 与、単群、 非盲検、 用量漸増	標的となるTFの発現が判明し ており、標準治療後に再発し た又は標準治療に不適格な 進行又は遠隔転移を有する固 形癌患者 用量漸増パート:27例 拡大パート:168例(子宮頸癌 患者は55例、うち再発又は遠 隔転移を有する子宮頸癌に対 する全身療法の治療歴のある 患者は50例)	安全性、PK、 有効性	評価
海外	GCT1015-04 (innovaTV 204) II相	単群、非 盲検、多 施設共同	全身療法の治療歴のある再発 又は遠隔転移を有する子宮頸 癌患者 101 例	有効性、 安全性	参考
海外	GEN702 (innovaTV 202) I/II相	非盲検、 多施設共 同、用量 漸増、安 全性	標的となる TF の発現が知ら れており、標準治療の一環と して微小管阻害薬の全身投 与が行われている固形癌患者 9 例(用量漸増パート)、24 例 (拡大パート) (うち子宮頸癌患者はそれぞ れ 3 例及び 11 例)	安全性、 PK、有効性	参考
海外	GCT1015-03 (innovaTV 203) II相	非盲検、 多施設共 同	先行試験(GEN701 試験又は GEN702 試験)で本剤の投与 を受け、臨床的ベネフィットが 得られた、固形癌患者 5 例(う ち子宮頸癌患者は 2 例)	安全性、 有効性	参考

地域	試験番号 相	試験 デザイン	対象	主な 評価項目	資料 区分
海外	SGNTV-001 (innovaTV 207) 第II相	非盲検、 多施設共 同	局所進行又は遠隔転移を有 する固形癌患者 72 例(パート A、うち子宮頸癌患者は 0 例)	有効性、 安全性、PK	参考

注意:本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

【効能又は効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

(2) 臨床薬理試験  
該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

国内第I/II相試験[GCT1015-06(innovaTV 206)試験、拡大パート]<sup>7)</sup>

本試験は、進行又は遠隔転移性を有する固形癌の患者を対象とした用量漸増パート、並びに治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした拡大パートの2つのパートで構成される。ここでは、承認時評価資料として使用した拡大パートの概略及び結果を示す。

目的	再発又は遠隔転移を有する日本人の子宮頸癌患者を対象に、本剤の安全性、PK、及び有効性を評価する。
試験デザイン	第I/II相、単群、非盲検、国内試験
対象	全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する日本人の子宮頸癌患者 17 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発又は骨盤外転移を有する子宮頸癌で、組織型が扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌の患者</li> <li>白金製剤を含む 2 剤併用療法又はパクリタキセル+ノギテカン(海外での一般名:トポテカン)療法とベバシズマブ(ベバシズマブの投与が適格な場合)との併用療法の期間中又は投与後に病勢進行が認められた患者</li> <li>再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者(アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみなさない)</li> <li>治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者</li> <li>ECOG PS が 0 又は 1 である患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>凝固異常の合併又は既往を有する患者</li> <li>大量出血が認められる患者</li> <li>組入れ対象のがん以外の悪性腫瘍を有する患者</li> <li>活動性の眼表面疾患を有する患者</li> <li>Grade 2 以上の末梢神経ニューロパチーを有する患者</li> <li>再発若しくは遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 3 以上である、又は臨床的に意義のある両側水腎症を有する患者</li> </ul>
試験方法	1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 に用量漸増パートで決定された RP2D(2mg/kg 3 週間間隔)で本剤を 30 分かけて静脈内投与した。病勢増悪若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は患者が同意を撤回するまで本剤の投与を継続した。投与を中止した患者は、試験を中止又は死亡するまで生存追跡調査が継続された。
主要評価項目	<u>安全性</u> ■有害事象 ■免疫原性[抗薬物抗体(ADA)] <u>PK</u>
副次評価項目	<u>有効性</u> : 独立画像評価委員会(IIR)判定による RECIST 1.1 版に基づく評価 ■確定奏効率(ORR)

	<p>■奏効期間 (DOR)</p> <p>■奏効までの期間 (TTR)</p>
評価・解析対象	<p>有効性及び安全性: 本剤を 1 回以上投与された全ての患者 [FAS17 例、安全性解析対象集団 (FAS と一致) 17 例]</p> <p>PK: 本剤の投与を受け、PK を評価するデータが 1 つ以上得られた患者 (PK 解析対象集団、17 例)</p>
解析計画	統計的検定は実施しなかった。信頼区間 (CI) は、両側 95% CI を示した。
データカットオフ日	有効性、安全性及び PK: 2020 年 8 月 14 日
結果	<p>【主要評価項目】</p> <p><u>安全性</u></p> <p>■有害事象</p> <p>全ての患者 (17 例) で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象が 14 例 (82.4%) に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は貧血 6 例 (35.3%) であり、次いで腫瘍出血及び白血球数減少各 2 例 (11.8%) であった。Grade 4 の腎不全が 1 例 (5.9%) に認められ、治験薬と関連なしと判断された。Grade 5 の有害事象を発現した患者はいなかった。</p> <p>最も多く認められた有害事象は貧血及び悪心各 10 例 (58.8%) であり、次いで脱毛症及び鼻出血各 8 例 (47.1%)、並びに下痢 6 例 (35.3%) であった。全ての患者で治験薬と関連のある有害事象が発現した。最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は脱毛症及び鼻出血各 8 例 (47.1%) であり、次いで悪心 7 例 (41.2%)、並びに貧血及び下痢各 6 例 (35.3%) であった。</p> <p>重篤な有害事象が 8 例 (47.1%) に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は腫瘍出血 2 例 (11.8%) であり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 例に発現した。重篤な有害事象のほとんどが Grade 3 [7 例 (41.2%)] であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象 (疲労、発熱性好中球減少症、下部消化管出血、及び倦怠感が各 1 例) が 4 例 (23.5%) に認められ、全てが Grade 3 であった。</p> <p>死亡に至った有害事象 (疾患進行を除く) は認められなかった。Day 21 に死亡に至った病勢増悪が 1 例に認められ、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の最終投与後 30 日を超えて、病勢増悪により 6 例 (35.3%) が死亡した。</p> <p>治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例 (5.9%) に認められた。本事象は Grade 3 の重篤な下部消化管出血であり、治験薬と関連ありと判断された。</p> <p>治験薬の投与休止に至った有害事象が 2 例 (11.8%) に認められ、いずれの患者も試験期間中に治験薬の投与を 1 回休止した。内訳は、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 の腫瘍出血であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬と関連ありと判断された。治験薬の減量に至った有害事象が 3 例 (17.6%) に認められ、いずれの患者も試験期間中に治験薬の投与を 1 回減量した。内訳は、Grade 2 の強膜炎が 1 例、Grade 2 の結膜炎が 1 例、並びに Grade 3 の食欲減退及び Grade 3 の重篤な疲労が 1 例であった。</p> <p>■免疫原性</p> <p>ベースライン時に結合活性を有する ADA 陽性の患者は認められなかつ</p>

	<p>た。1例(5.9%)で本剤を6回投与後にADA陽性が認められ、最大力価は4.0であった。本患者では、最良総合評価はIIR判定によるPRであり、ADAの一次検出と病勢増悪との間に明らかな相関は認められなかった。本試験で本剤に対する免疫原性の発現割合は非常に低かった。ADA陽性であった患者が少数であり、ADAがPK、安全性、又は有効性に与える影響を結論付けることは困難であった。</p> <p><u>PK</u> 「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <p><u>有効性</u></p> <p>■確定 ORR IIR判定による確定 ORR(95%CI)は29.4%(10.3~56.0%)で、内訳はPRが5例(29.4%)で、CRはいなかった。確定奏効例(CR+PR)にSDの7例(41.2%)を含めた確定DCR(95%CI)は、70.6%(44.0~89.7%)であった。</p> <p>■DOR、TTR 本剤の奏効は持続的で、IIR判定によるDORの中央値(95%CI)は7.1ヵ月(3.1ヵ月~推定不能)であった。IIR判定によるTTRの中央値(範囲)は1.2ヵ月(1.1~2.7ヵ月)であった。</p>
--	---

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

**【効能又は効果】** がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

**【用法及び用量】** 通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 海外第I/II相試験[GEN701(innovaTV 201)試験、拡大パート]<sup>8)</sup>(外国人データ)

本試験は、種々の固形癌患者を対象とした用量漸増パート及び拡大パートの2つのパートで構成された。用量漸増パートはヒト初回投与試験であり、拡大パートは第II相試験であった。ここでは、承認時評価資料として使用した拡大パートの全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者における有効性及び固形癌患者全体の安全性の結果を示す。

<b>目的</b>	標準治療後に再発した又は標準治療に不適格な進行又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象に、本剤の安全性及び有効性について評価する。
<b>試験デザイン</b>	第I/II相、ヒト初回投与、単群、非盲検、用量漸増、海外試験
<b>対象</b>	標準治療後に再発した又は標準治療に不適格な進行又は遠隔転移を有する固形癌患者 168例(子宮頸癌患者は55例、うち全身療法の治療歴のある患者は50例)
<b>主な選択基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 標準治療後に再発した又は標準治療に不適格な進行又は遠隔転移を有する固形癌の患者</li> <li>● ECOG PSが0又は1である患者</li> <li>● RECIST 1.1版に基づく測定可能病変を有する患者。なお、臨床的に難治性又はホルモン療法抵抗性(病勢増悪が確認された)の去勢抵抗性前立腺癌患者は、骨転移又は前立腺特異抗原の状態に基づいて組入れを可能とした</li> </ul>
<b>主な除外基準</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 凝固異常の合併又は既往を有する患者</li> <li>● 大量出血が認められる患者</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要な心疾患を有する患者</li> <li>本剤投与前 6 週間以内に大手術を受けた又は本試験の投与期間中に大手術が予定されている患者</li> <li>アウリスタチン誘導体による前治療歴を有する患者</li> <li>本剤初回投与前 12 週間以内にベバシズマブを投与した患者</li> </ul>
試験方法	<p>1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 に用量漸増パートで決定された RP2D (2mg/kg 3 週間間隔) で本剤を 30 分以上かけて静脈内投与した。</p> <p>治験薬を投与中止した場合を除き患者に 4 サイクル投与した。臨床的ベネフィット (SD 以上と定義) が認められる患者は、最大 8 サイクルの追加投与を可とした (合計で最大 12 サイクル)。追加投与期間の終了時に、臨床的ベネフィットが認められる患者に対して、許容できない毒性又は病勢進行が認められるまでの間、継続投与試験 (GCT1015-03 試験) の一部として、治験薬の投与を継続することを可とした。</p>
主要評価項目	<p><u>安全性</u></p> <p>■有害事象</p>
副次評価項目	<p><u>有効性</u>: IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく評価</p> <p>■確定奏効率 (ORR)</p> <p>■病勢コントロール率 (DCR)</p> <p>■奏効期間 (DOR)</p> <p>■無増悪生存期間 (PFS)</p> <p><u>安全性</u></p> <p>■免疫原性 [抗薬物抗体 (ADA)]</p>
評価・解析対象	<p>有効性: 全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者で、本剤を 1 回以上投与された全ての患者 (FAS、50 例)</p> <p>安全性: 固形癌患者全体で、本剤を 1 回以上投与された全ての患者 (安全性解析対象集団 168 例)</p>
解析計画	統計的検定は実施しなかった。必要に応じて追加解析を実施することとした。
データカットオフ日	有効性: 2019 年 5 月 2 日
結果	<p><b>【主要評価項目】</b></p> <p><u>安全性</u></p> <p>■有害事象</p> <p>全ての患者 (168 例) で有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象が 79 例 (47%) に認められた。Grade 4 の有害事象が 9 例 (5%) に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象が 164 例 (98%) に発現した。死亡に至った有害事象が 4 例 (2%) に、重篤な有害事象が 71 例 (42%) に、治験薬の投与中止に至った有害事象が 49 例 (29%) に発現した。</p> <p>最も多く認められた有害事象は鼻出血 113 例 (67%) であり、次いで疲労 95 例 (57%)、悪心 88 例 (52%)、結膜炎 70 例 (42%) 及び脱毛症 69 例 (41%) であった。</p> <p>最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻出血 105 例 (63%) であり、次いで疲労 87 例 (52%)、悪心 75 例 (45%)、結膜炎 69 例 (41%)、脱毛症 67 例 (40%) 及び食欲減退 52 例 (31%) であった。</p> <p>注入に伴う反応 (IRR) について、プログラム検索式を用いて、拡大パート全体で 66 例 (39%) を特定した。これらの特定された患者の臨床レビュー後、</p>

6例(3%)がIRRの可能性のある事象を発現したと評価された。これらの事象はいずれも呼吸器不全又は血流不全ではなく、また生命を脅かす事象ではなかった。

死亡に至った有害事象が4例(2%)に4件認められ、全て治験薬と関連なしと判断された。2件は悪性新生物進行、1件は遠隔転移を伴う食道癌、1件は全身健康状態悪化であった。また、他に3例(2%)が治験薬最終投与後30日以降に発現した有害事象(中枢神経系転移、全身健康状態悪化及び肺炎、各1例)により死亡した。肺炎は治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象が71例(42%)に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は嘔吐6例(4%)であり、次いで腹痛5例(3%)、並びに貧血、便秘及び尿路感染各4例(2%)であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は41例(24%)に認められた。最も多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は腹痛5例(3%)であり、次いで貧血、低ナトリウム血症、倦怠感及び嘔吐各3例(2%)であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は49例(29%)に認められた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は結膜炎8例(5%)及び末梢性ニューロパチー8例(5%)であり、次いで末梢性感覚ニューロパチー6例(4%)であった。

治験薬の休止(点滴投与中の中断及び次回治験薬投与の遅延)に至った有害事象は22例(13%)に認められた。2例以上に発現した治験薬の休止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー3例(2%)及び角膜生体染色陽性2例(1%)であった。

治験薬の減量に至った有害事象は22例(13%)に認められた。2例以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、結膜炎6例(4%)、結膜潰瘍3例(2%)、並びに疲労及び潰瘍性角膜炎各2例(1%)であった。

#### 【副次評価項目】

##### 有効性

##### ■確定 ORR、DCR

IRC判定による確定 ORR(95%CI)は22%(12~36%)で、内訳はCRが1例(2.0%)、PRが10例(20.0%)であった。確定奏効例(CR+PR)にSDが得られた19例(38.0%)を加えたIRC判定によるDCRは60.0%であった。

確定 ORR は部分集団間で一貫しており、各部分集団の確定 ORR の95%CIは全体集団の95%CIと重なっていた。主な結果では、確定 ORR が、ペバシズマブによる前治療歴を有する患者で20%(8/40例)、ペバシズマブによる前治療歴がない患者で30%(3/10例)であった。

本剤による奏効は、腫瘍のTF発現量に関わらず認められた。

##### ■DOR

IRC判定によるDOR中央値(95%CI)は5.1ヵ月(3.0~9.7ヵ月)であった。

##### ■PFS

IRC判定によるPFS中央値(95%CI)は4.1ヵ月(1.7~5.5ヵ月)であった。子宮頸癌コホート全体(55例)の有効性は、再発又は遠隔転移に対する1つ以上の全身療法レジメンによる治療歴のある患者集団(50例)と同程度

	<p>であった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>■免疫原性</p> <p>治験薬投与後の ADA 陽性に該当した患者は 6 例 (4%) であった。本剤の免疫原性は低かった。ADA を発現した患者が少数であり、ADA が安全性又は有効性に与える影響を結論付けることは困難であった。</p>
--	--

注意: 本剤の承認された効能又は効果は以下のとおりである。

【効能又は効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第III相試験[SGNTV-003(innovaTV 301)試験]<sup>6)</sup>

目的	再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として、二次又は三次治療での本剤の有効性及び安全性を化学療法群と比較し、評価する。
試験デザイン	第III相、無作為化、非盲検、国際共同試験
対象	一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 502 例 (日本人患者 101 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上又は同意取得時に現地の規制により成人とみなされる患者</li> <li>● 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌であり、組織型が扁平上皮癌、腺癌、又は腺扁平上皮癌の患者</li> <li>a) 以下のいずれかに該当する 2 剤併用全身化学療法による標準治療、又は白金製剤を含む治療 (適格な場合) を受けている期間中又は投与後に病勢進行が認められた患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- パクリタキセル+シスプラチン+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤</li> <li>- パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤</li> <li>- パクリタキセル+ノギテカン+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤</li> </ul> </li> </ul> <p>注: ベバシズマブ若しくは抗 PD-(L)1 抗体製剤が標準治療ではない場合、又は現地の基準によりこれらの治療に不適格となった患者の場合、ベバシズマブ又は抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療は不要とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b) 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者 (アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみなさない。再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する抗 PD-(L)1 抗体製剤単独療法は全身療法レジメンとみなす)</li> <li>● 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者</li> <li>● 無作為割付け前の ECOG PS が 0 又は 1 の患者</li> <li>● 3ヵ月以上の生存が期待される患者</li> </ul> <p>腫瘍のTF発現は組入れ基準に含めなかった。</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 原発巣が神経内分泌系、リンパ系、肉腫様、又は原疾患の組織型の選択基準に含まれないその他の組織型を有する患者</li> <li>● 以下の例示を含む臨床的に重大な出血の問題又はリスクを有する患</li> </ul>

	<p>者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 出血リスクの増加につながる凝固異常の既往歴又は合併</li> <li>b) 血管炎によるびまん性肺胞出血</li> <li>c) 既知の出血性素因</li> <li>d) 進行中の大出血</li> <li>e) 生命を脅かす出血リスクの増加を伴う外傷</li> <li>f) 試験組入れ前 8 週間以内に重度の頭部外傷又は頭蓋内手術の既往</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 以下の心血管系の問題又はリスクを有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) スクリーニング前 6 ヶ月以内の臨床的に重要な心疾患 (不安定狭心症又は急性心筋梗塞を含む)</li> <li>b) うっ血性心不全 [ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類で III 度又は IV 度] の既往歴</li> <li>c) 心駆出率 45% 未満に低下した既往歴</li> <li>d) QT/QTc 間隔の顕著な延長 (例: QTc 間隔 450msec 超が繰り返し認められる)</li> <li>e) 完全左脚ブロック (QRS 間隔が左脚ブロック型で 120msec 以上と定義) 又は不完全左脚ブロック</li> </ul> </li> <li>● 脳内動静脈奇形、脳動脈瘤、又は脳卒中の既往歴のある患者 (スクリーニングから 1 ヶ月超前の一過性脳虚血発作は組入れ可能とした)</li> <li>● 活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴、又は瘢痕性結膜炎になりやすい炎症状態 (Wagner 症候群、アトピー性角結膜炎、眼に影響を及ぼす自己免疫疾患等)、眼の徴候・症状を伴う Stevens-Johnson 症候群若しくは中毒性表皮壊死融解症、又は粘液性類天疱瘡を有する、並びに全層角膜移植歴のある患者 (白内障単独であれば組入れ可能とした)</li> <li>● 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた、又は治験薬の初回投与前 7 日以内に小手術を受けた患者</li> <li>● Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する患者</li> <li>● 以下の抗癌療法の治療歴を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) MMAE 含有製剤による治療歴のある患者</li> <li>b) 治験薬の初回投与前 21 日以内に放射線療法を受けた患者。放射線療法に関連した臨床的に重大な全ての毒性から回復していなければならない。また、化学放射線療法の最終投与前から 42 日以上経過していなければならない</li> <li>c) 治験薬の初回投与前 28 日以内に低分子薬、化学療法、免疫療法、又はモノクローナル抗体による治療を受けた患者</li> <li>d) 別の治験薬若しくは治験医療機器の治験に現在参加している、又は過去に参加し、本試験の治験薬の初回投与前 28 日以内に別の治験の実薬投与又は医療機器での治療を受けた患者</li> </ul> </li> <li>● 免疫不全症と診断された、又はチソツマブ ベドチンの初回投与前 7 日以内にステロイドの全身療法 (prednisone 換算で 10mg/日を超える用量) 若しくは他の免疫抑制療法を受けた患者</li> <li>● 現在妊娠中である、又は治験薬投与終了後 6 ヶ月以内に妊娠を希望している患者</li> </ul>
試験方法	<p>適格と判断された患者を、本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与する群又は化学療法を投与する群のいずれかに、1:1 で無作為に割り付けた。本剤群は 1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 に本剤を 2mg/kg で 30~60 分かけて静脈内投与した。</p>

	<p>化学療法群で用いる治療法は治験担当医師により以下のいずれかが選択された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ノギテカン 1 又は 1.25mg/m<sup>2</sup>:1 サイクルを 21 日間とし、Day 1～5 に静脈内投与した</li> <li>● ビノレルビン 30mg/m<sup>2</sup>:1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 及び Day 8 に静脈内投与した</li> <li>● ゲムシタビン 1000mg/m<sup>2</sup>:1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 及び Day 8 に静脈内投与した</li> <li>● イリノテカン 100 又は 125mg/m<sup>2</sup>:1 サイクルを 42 日間とし、28 日間にわたり週 1 回静脈内投与した</li> <li>● ペメトレキセド 500mg/m<sup>2</sup>:1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 に静脈内投与した</li> </ul> <p>(なお、ビノレルビン、ゲムシタビン、及びペメトレキセドは日本では子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない。)</p> <p>病勢進行、治験薬の投与中止を要する許容できない有害事象、治験担当医師の判断、同意の撤回、他の抗癌療法の開始、若しくは治験依頼者による試験の中止が生じるまで、又は患者が妊娠若しくは死亡するまでのいずれか早い時点まで、患者は治験薬の投与を受けることとした。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p><u>有効性</u></p> <p>■ 全生存期間 (OS)</p>
<p>副次評価項目</p>	<p><u>有効性</u>: 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく評価</p> <p>■ 無増悪生存期間 (PFS)</p> <p>■ 確定奏効率 (ORR)</p> <p><u>有効性</u>: 治験担当医師判定による評価</p> <p>■ 奏効期間 (DOR)</p> <p>■ 奏効までの期間 (TTR)</p> <p><u>安全性</u></p> <p>■ 有害事象</p>
<p>評価・解析対象</p>	<p><u>有効性</u>: 本試験で無作為割付けされた全ての患者 (ITT 解析対象集団、本剤群: 253 例、化学療法群: 249 例)</p> <p><u>安全性</u>: 治験薬の投与を受けた全ての患者 (安全性解析対象集団、本剤群: 250 例、化学療法群: 239 例)</p>
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目である OS、並びに有効性の重要な副次評価項目である PFS 及び ORR に対して、群逐次検定による階層的アプローチを用いて全体の第一種過誤率を 5% (両側) に制御した仮説検定を行うこととした。この仮説検定では、最初に OS、次に PFS、最後に ORR の順に各評価項目を検定する。中間解析又は最終解析での最初の OS の仮説検定で、OS に関して有効性の境界を超えた場合にのみ、次の評価項目である PFS の仮説検定に進める。同様に、ORR の仮説検定は、PFS に関して有効性の境界を超えた場合にのみ実施できる。いずれの評価項目の仮説検定でも、実際に適用する名目上の有意水準は、評価項目ごとに規定した消費関数を用いて中間解析又は最終解析時の実際のイベント数を反映するために調整される。なお、中間解析は OS イベントの約 75% (252 イベント) 発生時点で Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) の境界を用いて実施することが計画された。</p> <p>有効性評価項目の主要解析では、無作為割付け時の各層別因子 [ECOG</p>

PS、ペバシズマブ治療歴、及び抗 PD-(L)1 抗体治療歴]の状況に基づく層別解析を行った。なお、層別因子である地域は、例数の少ない層を減らすために層別解析に含めなかった。

主要評価項目である OS の定義は無作為割付け日から原因を問わない死亡日までの期間とした。OS の群間差は、層別ログランク検定を用いて比較した。化学療法に対する本剤の優越性の検定を実施し、p 値(両側検定)を示した。層別 Cox モデルでのハザード比(HR)の推定値とその 95%CI を示した。OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 曲線及びその 95%CI を投与群別に示した。

PFS の解析には、OS の主要解析と同じ方法を用いた。PFS の主要解析では、画像診断に基づく病勢進行又は死亡のいずれにも該当しない患者は、データカットオフ日前又は新たな抗癌治療開始前に実施した最後の腫瘍評価日で観察打ち切りとした。腫瘍評価は、治療反応を画像検査に基づき CR、PR、SD(無作為割付け後に 5 週間以上継続していることと定義)、又は病勢進行のいずれかに分類した。画像検査データを 2 回以上欠測した後に病勢進行が認められた又は死亡した患者は、画像検査データ欠測前の最後の腫瘍評価日で観察打ち切りとした。ベースライン後の画像検査データがない患者は、無作為割付け日で観察打ち切りとした。

ORR は、Cochran-Mantel-Haenszel のカイ二乗検定を用いて解析し、化学療法に対する本剤の優越性の検定による p 値(両側検定)を示した。共通オッズ比を推定し、95%CI を示した。DOR は、Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に記述統計量を示し、TTR は記述統計量を示した。

安全性の解析では、有害事象の概要として、全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、治験薬の投与中止、遅延、休止、及び減量に至った有害事象の発現例数及び発現割合を示した。特に注目すべき有害事象として眼障害、末梢神経障害、出血の発現例数及び発現割合を示した。

**データカットオフ日** 有効性及び安全性:2023 年 7 月 24 日

患者背景		テブダック群 (253 例)	化学療法群 (249 例)
	年齢[歳]	平均値 (SD)	51.9(11.8)
	中央値 (範囲)	51.0(26~80)	50.0(27~78)
年齢区分	65 歳未 満	211(83.4)	208(83.5)
	65 歳以 上	42(16.6)	41(16.5)
ECOG PS	0	137(54.2)	136(54.6)
	1	116(45.8)	113(45.4)
組織型	腺癌	85(33.6)	75(30.1)
	腺扁平 上皮癌	8(3.2)	17(6.8)
	扁平 上皮癌	160(63.2)	157(63.1)
ペバシズマブによ る前治療歴	あり	164(64.8)	157(63.1)
	なし	89(35.2)	92(36.9)

		テブダック群 (253 例)	化学療法群 (249 例)
抗 PD-(L)1 抗体製 剤による前治療歴	あり	71 (28.1)	67 (26.9)
	なし	182 (71.9)	182 (73.1)
ベースライン時の がんの状態	転移 <sup>※1</sup>	226 (89.3)	225 (90.4)
	再発 <sup>※2</sup>	27 (10.7)	24 (9.6)
過去に受けた全身 療法のレジメン数	1	159 (62.8)	149 (59.8)
	2	93 (36.8)	100 (40.2)
	不明	1 (0.4)	0

特に記載がない限り例数 (%)

SD: 標準偏差

※1 骨盤外への転移

※2 骨盤内に限局した再発

## 結果

### 【主要評価項目】

#### 有効性

#### ■ OS

OS の中央値 (95%CI) は、本剤群で 11.5 カ月 (9.8~14.9 カ月)、化学療法群で 9.5 カ月 (7.9~10.7 カ月)、層別 HR (95%CI) は 0.70 (0.54~0.89) であり、統計学的な有意差が認められ (p=0.0038)、死亡リスクが 30% 低下した。

評価項目	本剤群 (253 例)	化学療法群 (249 例)
イベント発生例数 (%)	123 (48.6)	140 (56.2)
OS 中央値 [カ月] (95%CI)	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)
HR (95%CI) <sup>注 1)</sup>	0.70 (0.54, 0.89)	
両側 p 値 <sup>注 2)</sup>	0.0038	

注 1) 層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

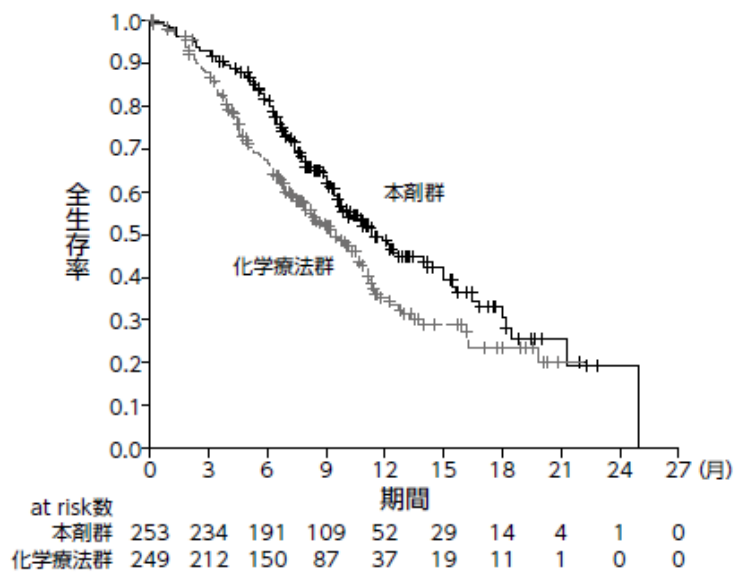
注 2) 層別ログランク検定、有意水準 0.0226 (両側)

OS の主要解析の時点で、追跡調査期間の中央値は 10.8 カ月であった。なお、観測された OS イベント数に基づく統計学的な有意性の閾値は 0.0226 (両側) であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線は、3 カ月以内に本剤群及び化学療法群の間で曲線の乖離が認められ、この差は試験期間を通じて維持された。

12 カ月時点での生存率 (95%CI) は、本剤群で 48.7% (41.0~55.8%)、化学療法群で 35.3% (28.0~42.7%) であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線



【副次評価項目】

有効性

■ PFS

治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく PFS の中央値(95%CI)は、本剤群で 4.2 ヶ月(4.0~4.4 ヶ月)、化学療法群で 2.9 ヶ月(2.6~3.1 ヶ月)、層別 HR(95%CI)は 0.67(0.54~0.82)であり、統計学的な有意差が認められ(p<0.0001)、病勢進行又は死亡のリスクが 33%低下した。なお、観測された PFS のイベント数に基づく統計学的な有意性の閾値は 0.0453(両側)であった。PFS の Kaplan-Meier 曲線は、OS の結果と同様に PFS でも早期に投与群間で曲線の乖離が認められ、この差は試験期間を通じて維持された。

評価項目	本剤群 (253 例)	化学療法群 (249 例)
イベント発生例数 (%)	198 (78.3)	194 (77.9)
中央値[ヵ月] (95%CI)	4.2(4.0, 4.4)	2.9(2.6, 3.1)
HR(95%CI)	0.67(0.54, 0.82)	
両側 p 値	<0.0001	

■ 確定 ORR

治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR は、本剤群で 17.8%、化学療法群で 5.2%であり、統計学的な有意差が認められた[オッズ比(95%CI)4.0(2.1~7.6)、p<0.0001]。なお、統計学的な有意性の閾値は 0.05(両側)であった。

■ DOR

治験担当医師判定による DOR の中央値(95%CI)は、本剤群で 5.3 ヶ月(4.2~8.3 ヶ月)、化学療法群で 5.7 ヶ月(2.8 ヶ月~推定不能)であった。

■TTR

治験担当医師判定による TTR の中央値は、本剤群で 1.58 ヶ月 (1.2~4.5 ヶ月)、化学療法群で 1.74 ヶ月 (1.2~3.9 ヶ月)であった。

評価項目	本剤群 (253 例)	化学療法群 (249 例)
確定 ORR〔例数 (%)〕	45 (17.8)	13 (5.2)
(95%CI)	(13.3, 23.1)	(2.8, 8.8)
オッズ比 (95%CI)	4.0 (2.1, 7.6)	
両側 p 値	<0.0001	
DOR 中央値〔ヵ月 (95%CI)〕	5.3 (4.2, 8.3)	5.7 (2.8, -)
TTR 中央値〔ヵ月 (範囲)〕	1.58 (1.2, 4.5)	1.74 (1.2, 3.9)

安全性

■有害事象

本剤群 246/250 例 (98.4%)、化学療法群 237/239 例 (99.2%) で有害事象が発現した。治験薬と関連のある有害事象は本剤群で 219 例 (87.6%)、化学療法群で 204 例 (85.4%) に発現した。

本剤群で発現した主な有害事象 (発現割合 20%以上) は悪心 83 例 (33.2%)、結膜炎 78 例 (31.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 71 例 (28.4%)、鼻出血 65 例 (26.0%)、便秘 62 例 (24.8%)、脱毛症 61 例 (24.4%)、食欲減退 59 例 (23.6%)、貧血 58 例 (23.2%)、及び下痢 54 例 (21.6%) であった。化学療法群で発現した主な有害事象は貧血 125 例 (52.3%)、悪心 96 例 (40.2%)、好中球減少症 54 例 (22.6%)、及び発熱 50 例 (20.9%) であった。

本剤群で発現した主な治験薬と関連のある有害事象 (発現割合 20%以上) は結膜炎 76 例 (30.4%)、悪心 73 例 (29.2%)、末梢性感覚ニューロパチー 67 例 (26.8%)、脱毛症 61 例 (24.4%)、及び鼻出血 57 例 (22.8%) であった。化学療法群で発現した主な治験薬と関連のある有害事象は貧血 105 例 (43.9%)、悪心 86 例 (36.0%)、及び好中球減少症 52 例 (21.8%) であった。

本剤群で発現した主な重篤な有害事象 (発現割合 2%以上) は尿路感染 10 例 (4.0%)、小腸閉塞 6 例 (2.4%)、並びに腹痛及び敗血症各 5 例 (2.0%) であった。化学療法群で発現した主な重篤な有害事象は尿路感染 17 例 (7.1%)、貧血 10 例 (4.2%)、発熱性好中球減少症 8 例 (3.3%)、水腎症 7 例 (2.9%)、及び急性腎障害 5 例 (2.1%) であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、本剤群で 26 例 (10.4%)、化学療法群で 35 例 (14.6%) に認められた。治験薬と関連のある主な重篤な有害事象は、本剤群では疲労及び嘔吐各 3 例 (1.2%) であり、化学療法群では貧血及び発熱性好中球減少症各 7 例 (2.9%) であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、本剤群 4/250 例 (1.6%) と化学療法群 5/239 例 (2.1%) であった。本剤群で死亡に至った有害事象は急性腎障害、肺炎、敗血症、及び Stevens-Johnson 症候群各 1 例 (0.4%) であった。急性腎障害及び Stevens-Johnson 症候群は治験薬と関連ありと判断された。化学療法群で死亡に至った有害事象は COVID-19、汎血球減少症、肺炎、呼吸不全、及び敗血症性ショック各 1 例 (0.4%) であった。汎血

球減少症は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群で 37/250 例(14.8%)、化学療法群で 9/239 例(3.8%)に発現し、本剤群で発現割合が高かった。このうち、治験薬と関連のある事象は本剤群で 34 例(13.6%)、化学療法群で 4 例(1.7%)に発現した。本剤群の主な治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー9 例(3.6%)、角膜炎 6 例(2.4%)、及び結膜炎 3 例(1.2%)であった。化学療法群の治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎、癌疼痛、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、疲労、有熱性骨髄無形成、大腸穿孔、汎血球減少症、敗血症性ショック、及び血小板減少症各 1 例(0.4%)であった。

治験薬の投与休止に至った有害事象は、本剤群で 98 例(39.2%)、化学療法群で 113 例(47.3%)に発現した。本剤群の主な投与休止に至った有害事象は結膜炎 22 例(8.8%)、末梢性感覚ニューロパチー12 例(4.8%)、角膜炎 11 例(4.4%)、尿路感染 6 例(2.4%)、及び COVID-19 5 例(2.0%)であった。化学療法群の主な投与休止に至った有害事象は好中球減少症 28 例(11.7%)、貧血 25 例(10.5%)、尿路感染 10 例(4.2%)、及び無力症 5 例(2.1%)であった。

治験薬の減量に至った有害事象は、本剤群で 74 例(29.6%)、化学療法群で 59 例(24.7%)に発現した。本剤群の主な治験薬の減量に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー17 例(6.8%)、結膜炎 10 例(4.0%)、角膜炎 8 例(3.2%)、及び疲労 5 例(2.0%)であった。このうち、1 例の末梢性感覚ニューロパチーを除く事象が治験薬と関連ありと判断された。化学療法群の主な治験薬の減量に至った有害事象は好中球減少症 27 例(11.3%)及び貧血 13 例(5.4%)であった。これらの事象は、全て治験薬と関連ありと判断された。

■特に注目すべき有害事象

<眼障害>

眼障害は、本剤群で 132/250 例(52.8%)、化学療法群で 15/239 例(6.3%)に発現し、本剤群で発現割合が高かった。本剤群で発現した眼障害の大部分は、結膜、角膜など眼表面の有害事象であった。最も多く発現した眼障害は結膜炎 78 例(31.2%)であり、次いで角膜炎 39 例(15.6%)及びドライアイ 33 例(13.2%)であった。ほとんどの眼障害は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の眼障害は本剤群で 10 例(4.0%)に発現し、化学療法群では発現しなかった。Grade 3 の眼障害を発現した 10 例中 8 例は関連する既往歴又はベースライン時に眼症状を有しており、10 例全てが Grade 3 の眼障害の発現前に、低 Grade(Grade 1 又は 2)の眼障害の発現が患者自身又は医師により特定されていた。Grade 4 の眼障害は認められなかった。

重篤な眼障害は本剤群の 2 例(0.8%)に発現し、報告された事象は Grade 2 の結膜炎及び Grade 1 の細菌性結膜炎であった。これらの事象はいずれも転帰は回復であり、いずれの患者も本剤のその後の投与サイクルを継続した。化学療法群では重篤な眼障害は認められなかった。

本剤群で眼障害を発現した 132 例のうち、92 例(69.7%)は全ての眼障害が消失又は改善した。32 例(24.2%)は一部の眼障害が消失又は改善した。8 例(6.1%)はデータカットオフ時点で眼障害の消失又は改善が認めら

れなかった。化学療法群では、眼障害を発現した 15 例のうち 3 例 (20.0%) は眼障害の消失又は改善は認められなかった。本剤群で 14/250 例 (5.6%) に治験薬の投与中止に至った眼障害が発現した。化学療法群では、治験薬の投与中止に至った眼障害は認められなかった。治験実施計画書で規定された眼障害のリスク緩和計画 (OMP) 及び用量調整手順は、眼障害を早期に特定し、また大部分の眼障害を低 Grade に留める上で有効であった。OMP には、治験担当医師による眼評価、眼症状が認められた場合の眼科医受診、点眼薬の予防的投与、及び保冷剤の使用が含まれた。

#### <末梢神経障害>

末梢神経障害は、本剤群で 96/250 例 (38.4%)、化学療法群で 10/239 例 (4.2%) に発現し、本剤群で発現割合が高かった。本剤群で発現した末梢神経障害の大部分は Grade 1 又は 2 で、用量調整及び標準的な支持療法により管理可能であった。Grade 3 の末梢神経障害は、本剤群で 14 例 (5.6%)、化学療法群で 1 例 (0.4%) に認められた。Grade 4 の末梢神経障害は認められなかった。

重篤な末梢神経障害は本剤群 3 例 (1.2%) に発現し、報告された事象は Grade 3 の歩行障害、Grade 1 の筋力低下、及び Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーであった。化学療法群では重篤な末梢神経障害は認められなかった。

本剤群で末梢神経障害を発現した 96 例のうち、35 例 (36.5%) は全ての末梢神経障害が消失又は改善した。7 例 (7.3%) は一部の末梢神経障害が消失又は改善した。54 例 (56.3%) はデータカットオフ時点で末梢神経障害の消失又は改善は認められなかった。化学療法群では、末梢神経障害を発現した 10 例のうち 4 例 (40.0%) は末梢神経障害の消失又は改善が認められなかった。本剤群の 14/250 例 (5.6%) に治験薬の投与中止に至った末梢神経障害が発現した。化学療法群では、治験薬の投与中止に至った末梢神経障害は認められなかった。

#### <出血>

出血は、本剤群で 105/250 例 (42.0%)、化学療法群で 34/239 例 (14.2%) に発現した。本剤群で発現した出血の大部分が鼻出血 (Grade 1 又は 2) であった。鼻出血は本剤群で 65 例 (26.0%)、化学療法群で 6 例 (2.5%) に認められた。Grade 3 の出血は本剤群で 5 例 (2.0%) に発現し、報告された事象は腔出血 3 例 (1.2%)、並びに血尿及び出血各 1 例 (0.4%) であった。Grade 4 の出血は、血便排泄及び播種性血管内凝固が同じ 1 例 (0.4%) に発現した。化学療法群では Grade 3 の出血が 6 例 (2.5%) に発現し、報告された事象は胃腸出血、月経中間期出血及び直腸出血各 2 例 (0.8%)、並びに血尿及び出血性ショック各 1 例 (0.4%) であった (月経中間期出血、直腸出血、及び血尿を発現した 1 例は同一患者)。Grade 4 の出血は、1 例 (0.4%) に腔出血が認められた。

重篤な出血は本剤群で 6 例 (2.4%) に発現し、報告された事象は腔出血 4 例 (1.6%)、血尿 1 例 (0.4%)、並びに血便排泄及び播種性血管内凝固 1 例 (0.4%、同一患者) であった。化学療法群では重篤な出血が 9 例 (3.8%) に発現し、報告された事象は腔出血 3 例 (1.3%)、胃腸出血 2 例

	(0.8%)、血便排泄、吐血、及び出血性ショック各1例(0.4%)、並びに血尿、月経中間期出血、及び直腸出血1例(0.4%、同一患者)であった。本剤群で出血を発現した105例のうち、77例(73.3%)は全ての出血が消失又は改善し、11例(10.5%)は一部の出血が消失又は改善した。17例(16.2%)はデータカットオフ時点で出血の消失又は改善が認められなかった。化学療法群では、出血を発現した34例のうち13例(38.2%)は出血の消失又は改善が認められなかった。本剤群及び化学療法群で治験薬の投与中止に至った出血は認められなかった。
--	---

注意:本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

【用法及び用量】 通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

・特定使用成績調査

【安全性検討事項】眼障害

【目的】がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、本剤の使用実態下での以下の事項を検討することを目的とする。

●主目的:本剤の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者(活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴若しくは素因又は眼の徴候・症状を伴うStevens-Johnson症候群の既往歴若しくは素因を有する患者)における本剤投与による眼障害の発現リスクについて検討すること。

●副次目的:眼障害軽減のためのアイケアの実施状況を確認すること。

●探索的目的:腫瘍縮小効果を検討すること。

【実施期間】調査予定期間:2025年12月1日～2028年11月30日予定(3年間)

登録予定期間:2025年12月1日～2027年11月30日予定(2年間)

各調査対象集団の目標症例数が登録された時点でそれぞれ登録期間を終了する。

【目標症例数】130例(安全性解析対象症例)

眼疾患等を有する患者(高リスク集団) 65例

眼疾患等を有さない患者(低リスク集団) 65例

【実施方法】中央登録方式

【観察期間】24週間

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エンホルツマブ ベドチン(遺伝子組換え)、ブレンツキシマブ ベドチン(遺伝子組換え)、及びポラツズマブ ベドチン(遺伝子組換え)

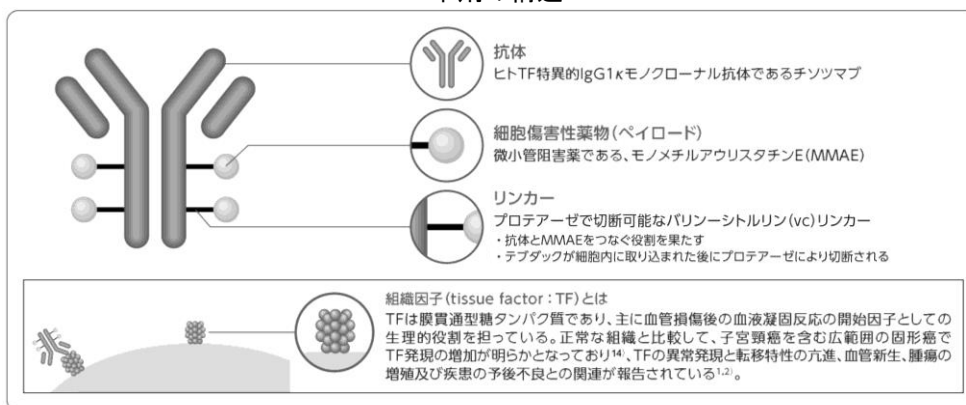
注意: 関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

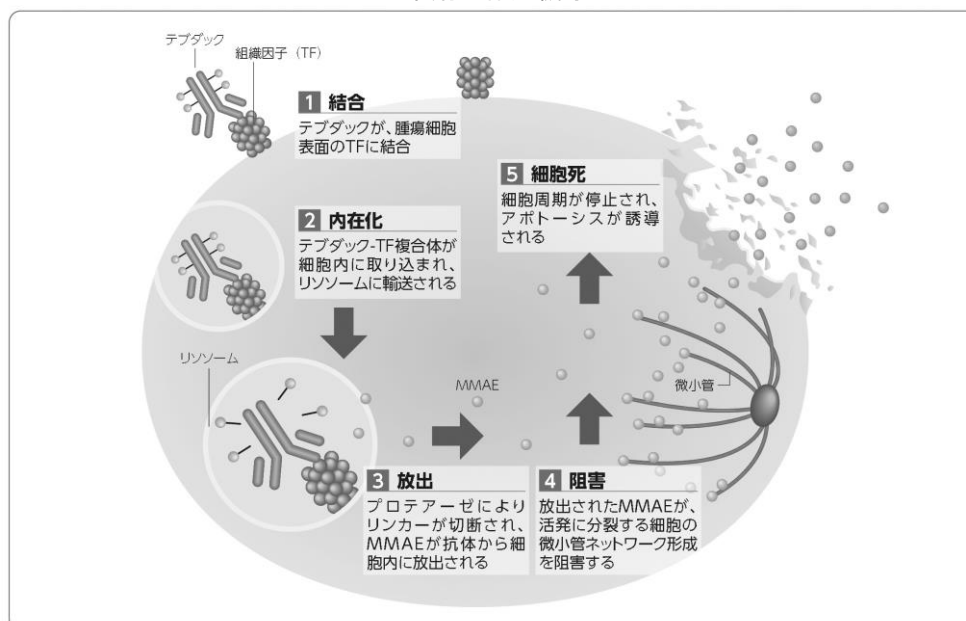
#### (1) 作用部位・作用機序

チソツマブ ベドチンは、抗ヒトTFモノクローナル抗体(IgG1 $\kappa$ )であるチソツマブと微小管重合阻害作用を有するMMAEをプロテアーゼで切断可能なリンカーを介して結合させたADCである。TFタンパク質は、幅広い固形癌の細胞表面に高発現する。本剤の抗腫瘍作用は、子宮頸癌におけるTF発現腫瘍細胞に本剤が結合し、ADC-TF複合体として細胞内に取り込まれた後、タンパク質分解反応によってMMAEが細胞内に放出されることによって発現する。遊離型MMAEが微小管に結合して微小管重合が阻害され、細胞周期の停止及びアポトーシスが誘導される。本剤は腫瘍細胞に対して、MMAEの直接的細胞傷害活性及びバイスタンダー効果、ADCC、ADCP及びICDの誘導等、複数の細胞傷害作用機序を有していることが示された<sup>9~13)</sup>。

#### 本剤の構造



#### 本剤の作用機序



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) ヒト腫瘍組織でのTF発現 (*in vitro*)<sup>15)</sup>

12種類の腫瘍組織でのTF発現を検討した結果、全ての腫瘍組織でTFが発現しており、TF陽性腫瘍(TF陽性の腫瘍細胞が10%を超える場合と定義)のうち、特に子宮頸癌(77%)、非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer、NSCLC)(77%)、大腸癌(76%)、膀胱癌(86%)、膠芽腫(93%)で高発現していた。

### 2) 標的結合特性 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

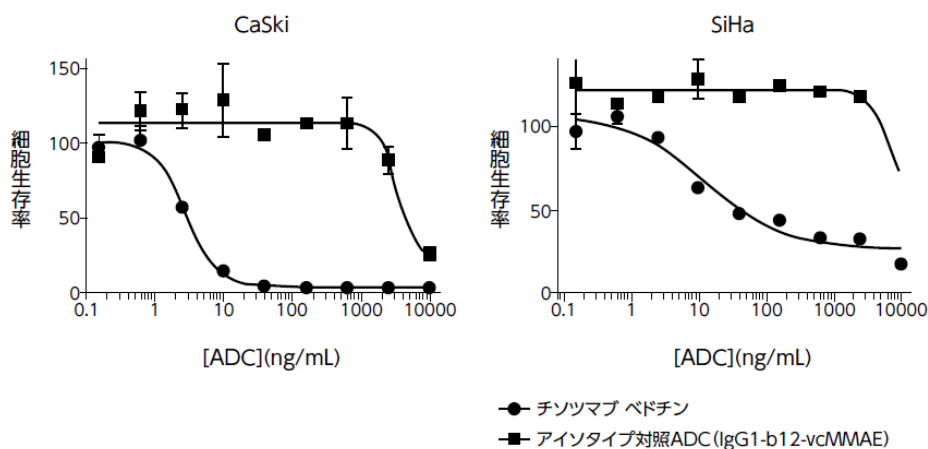
TFの細胞外ドメインに対する結合活性を、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)により測定した。チソツマブ ベドチンはヒトTF発現細胞に対して特異的に結合し、50%効果濃度(EC<sub>50</sub>)は3.1nmol/Lであった。チソツマブ ベドチンの結合親和性はチソツマブ(2.5nmol/L)と同様であり、標的結合はMMAEとの結合による影響を受けないことが示された。

### 3) 直接的細胞傷害活性 (*in vitro*)

#### ①子宮頸癌由来細胞株に対する直接的細胞傷害活性<sup>9)</sup>

チソツマブ ベドチンは、子宮頸癌由来細胞株CaSki及びSiHaに対して用量依存的な細胞傷害活性を示し、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>)は、それぞれ1.63及び7.86ng/mLであった。MMAEと結合していないチソツマブは細胞傷害活性を示さなかったことから、チソツマブ ベドチンの細胞傷害活性はMMAEを介していることが示された。

子宮頸癌由来細胞株CaSki及びSiHa細胞株に対するチソツマブ ベドチンの細胞傷害活性



#### [試験方法]

腫瘍細胞株(0.5~20×10<sup>3</sup>cells)を段階希釈したチソツマブ ベドチン(0.1ng/mL~10μg/mL)と37°Cで3~5日間インキュベートした。細胞生存率は、培養液中の代謝活性を測定する2種類のアッセイ(alamarBlue®又はCellTiter-Glo®)を用いて測定した。各データは平均±標準偏差(n=3)を示す。

## ②標的腫瘍細胞株からの MMAE 拡散によるバイスタンダー効果<sup>10)</sup>

TF発現細胞株に対するチソツマブ ベドチンのバイスタンダー効果を、TF高発現及び低発現の腫瘍細胞と共培養することにより検討した。

TF高発現接着細胞株(乳癌細胞株MDA-MB-231、膵癌細胞株HPAF-II)及びTF低発現接着細胞株(肺癌細胞株A549)、又はTF高発現接着細胞(卵巣癌細胞株SK-OV-3、類表皮癌細胞株A431)及びTF低発現浮遊細胞(Jurkat)と共培養した2種類の試験系を用いた。

チソツマブ ベドチンはTF高発現細胞株に対して細胞傷害活性を示したが、TF低発現細胞株に対しては活性を示さなかった。バイスタンダー効果は、TF低発現細胞をTF高発現細胞と共培養した場合にのみ誘導された。

チソツマブ ベドチンは腫瘍細胞に対してMMAEを介した直接的な細胞傷害活性及びバイスタンダー効果により細胞傷害作用を示すことが示唆された。

## 4) 抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性(*in vitro*)<sup>11)</sup>

エフェクター細胞としてヒト末梢血単核細胞(PBMC)、標的細胞としてTF発現ヒト腫瘍細胞株A431、MDA-MB-231及び膵癌細胞株BxPC-3を用い、エフェクター細胞と標的細胞の比を100:1として、抗体存在下でインキュベートし、チソツマブ及びチソツマブ ベドチンのADCC活性を評価した。

チソツマブは、3種類の細胞株全てに対してADCC活性を示し、A431(n=6)、MDA-MB-231(n=3)及びBxPC-3(n=3)の50%効果濃度(EC<sub>50</sub>)(中央値)は、それぞれ15.4、8.7及び4.7ng/mLであった。A431を用いたアッセイでは、ドナー6例のうち2例でチソツマブ ベドチン及びチソツマブを直接比較した結果、チソツマブ及びチソツマブ ベドチンが同程度のADCC活性を示したことから、ADCC活性は(vc)MMAEとの結合後も保持されていることが示された。

## 5) 抗体依存性細胞貪食(ADCP)活性(*in vitro*)<sup>12)</sup>

標識したTF発現ヒト腫瘍細胞株BxPC-3又はA431をチソツマブ及びチソツマブ ベドチンでオプソニン化した後、標識した単球由来マクロファージと4時間共培養して、フローサイトメトリーによりADCP活性を評価した。

チソツマブ及びチソツマブ ベドチンはいずれの細胞株に対しても用量依存的なADCP活性を示した。

蛍光顕微鏡法により貪食作用を評価した。チソツマブ及びチソツマブ ベドチンでオプソニン化した標識BxPC-3細胞株は、標識マクロファージと共局在することが示された。

## 6) 免疫原性細胞死(ICD)の誘導(*in vitro*)<sup>13)</sup>

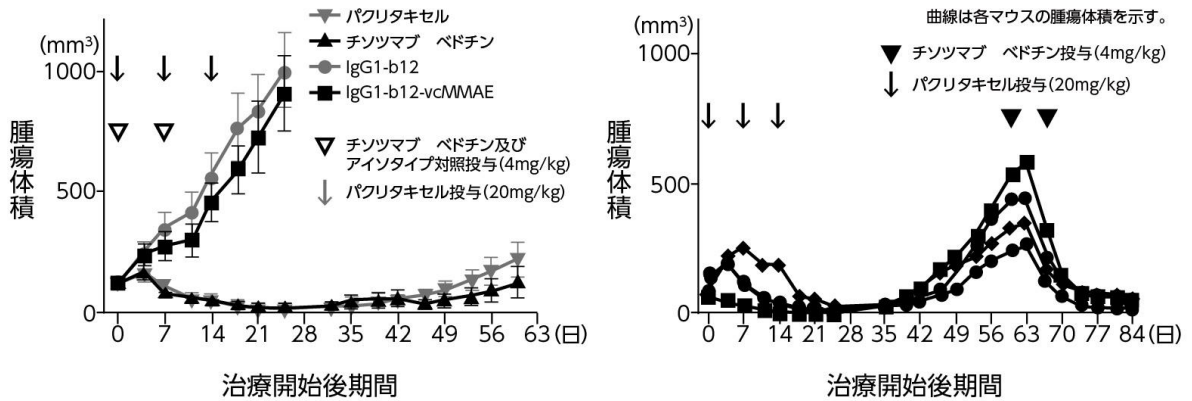
チソツマブ ベドチンによるICDの誘導を、A431、MDA-MB-231及び膵癌細胞株HPAF-IIを用いて評価した。ICDは、アデノシン三リン酸(ATP)及びhigh-mobility group box 1(HMGB1)の放出、小胞体(ER)ストレス応答、自然免疫細胞の活性化及びそれに伴う二次的T細胞応答、並びに抗PD-1抗体との併用によるT細胞応答増加測定により評価した。

チソツマブ ベドチンは、いずれの細胞株でもICDマーカーを誘導した。さらに、チソツマブ ベドチン存在下でMDA-MB-231細胞株をマクロファージと共培養後、マクロファージ上のCD86発現が増加しマクロファージ炎症性タンパク質1βが放出された。この自然免疫細胞の活性化によりT細胞特異的サイトカイン産生を指標としたT細胞増殖が観察され、これらのT細胞応答は抗PD-1抗体の添加により増強した。

7) 子宮頸癌患者由来異種移植(PDX)モデルに対する抗腫瘍活性(マウス)<sup>17)</sup>

子宮頸癌患者由来組織片(CEXF773、CEXF633、CV1664、CV1248及びCV1802)を免疫不全マウスに皮下移植したPDXモデルを用いて、チソツマブ ベドチンの抗腫瘍活性を評価した。チソツマブ ベドチンはいずれの子宮頸癌PDXモデルに対しても抗腫瘍活性を示した。さらに、パクリタキセル処置が奏効し、その後再発した動物に対してもチソツマブ ベドチンは抗腫瘍活性を示した。一例としてCEXF773に対するチソツマブ ベドチンの抗腫瘍活性を示す。

子宮頸癌PDXモデル(CEXF773)に対するチソツマブ ベドチンの抗腫瘍活性



[試験方法]

子宮頸癌患者由来組織片(CEXF773)をNMRI nu/nuマウスの側腹部に皮下投与し、子宮頸癌PDXモデルを作成した。腫瘍体積が一定の体積(～110mm<sup>3</sup>)に達した時点で、マウスを無作為に群分けし、投与を開始した(Day0)。チソツマブ ベドチン及びアイソタイプ対照(IgG1-b12-vcMMAE又はIgG1-b12)(4mg/kg)は週1回計2回(Day0及び7)、パクリタキセル(20mg/kg)は週1回計3回(Day0、7及び14)静脈内投与した(左図)。パクリタキセル投与完了後、腫瘍が再増殖し始めた時点で、チソツマブ ベドチン(4mg/kg)を週1回計2回投与した(右図)。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

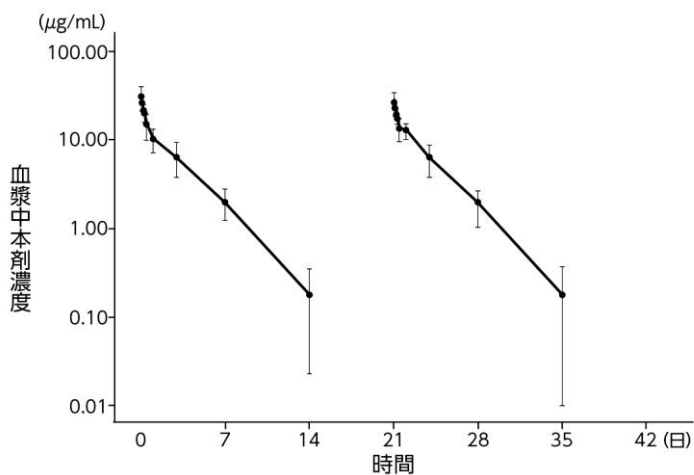
##### 1) 単回及び反復投与: 治療歴のある再発又は遠隔転移を有する日本人の子宮頸癌患者

##### • 国内第I/II相試験[GCT1015-06 (innovaTV 206) 試験、拡大パート]<sup>7)</sup>

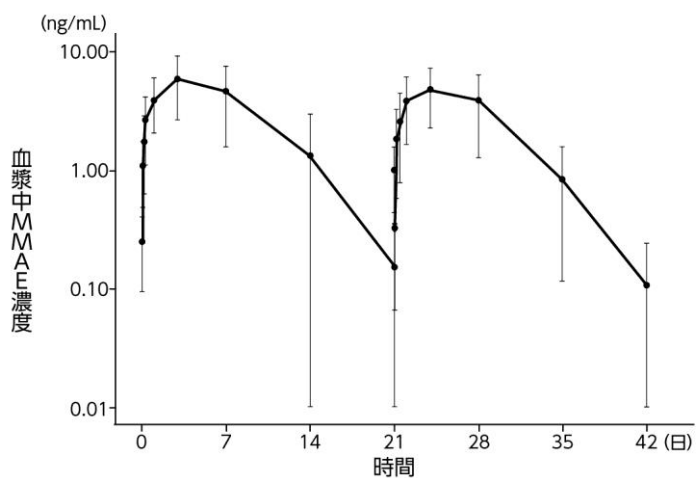
日本人の進行又は再発の子宮頸癌患者に、本剤2mg/kgを3週間に1回点滴静注したときの、サイクル1及び2における本剤及びMMAEの血漿中濃度推移及び薬物動態(PK)パラメータを以下に示す。

本剤及びMMAEの血漿中濃度に明らかな蓄積性は示されなかった。

本剤の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



MMAEの血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)



本剤及びMMAEのPKパラメータ

	本剤	MMAE
サイクル 1		
N	17	17
C <sub>max</sub> 幾何平均値 (% CV)	28.6µg/mL (32.5%)	5.3ng/mL (59.8%)
AUC <sub>0-t</sub> <sup>注1)</sup> 幾何平均値 (% CV)	47.5µg·day/mL (28.0%)	42.4ng·day/mL (71.1%)
t <sub>max</sub> 中央値(最小値, 最大値)	0.82 (0.62, 2.62) hour	70.6 (25.1, 168) hour
t <sub>1/2</sub> 中央値(最小値, 最大値)	2.05 (1.72, 2.52) day	2.80 (1.65, 4.29) <sup>注2)</sup> day
サイクル 2		
N	15	15
C <sub>max</sub> 幾何平均値 (% CV)	26.3µg/mL (26.0%)	4.3ng/mL (59.3%)
AUC <sub>0-t</sub> <sup>注1)</sup> 幾何平均値 (% CV)	46.5µg·day/mL (26.7%)	34.7ng·day/mL (74.8%)
t <sub>max</sub> 中央値(最小値, 最大値)	0.77 (0.58, 2.83) hour	69.8 (23.9, 167) hour
t <sub>1/2</sub> 中央値(最小値, 最大値)	2.17 (1.37, 2.72) day	3.05 (2.25, 4.15) day

注1) 0時間から最終定量可能時点までの薬物濃度-時間曲線下面積

注2) N = 15

CV: 変動係数

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

【用法及び用量】通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響<sup>18)</sup>

本剤の薬物相互作用試験は実施していない。

本剤と同じMMAEを含有する他のADCであるブレンツキシマブ ベドチン(1.8mg/kg/日)の薬物相互作用試験<sup>19)</sup>の結果から本剤と併用薬との影響を検討した。なお、本剤の臨床試験より、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与後のMMAEと、ブレンツキシマブ ベドチンの承認用量である1.8mg/kgを3週間間隔投与後に認められたMMAEの曝露量は類似していた。

- ミダゾラム(CYP3A基質)との併用投与

ブレンツキシマブ ベドチンとの併用投与がミダゾラムのPKに影響を及ぼさなかったことから、本剤投与後のMMAEがCYP3Aで代謝される薬物のPKに臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

- ケトコナゾール (CYP3A阻害剤)との併用投与  
ブレンツキシマブ ベドチンとケトコナゾールを併用投与したとき、MMAEの $C_{max}$ 及びAUCがそれぞれ25%及び34%増加したが、ブレンツキシマブ ベドチンのPKは変化しなかった。
- リファンピシン (CYP3A誘導剤)との併用投与  
ブレンツキシマブ ベドチンとリファンピシンを併用投与したとき、MMAEの $C_{max}$ 及びAUCがそれぞれ44%及び46%減少したが、ブレンツキシマブ ベドチンのPKは変化しなかった。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

本剤の線形及び非線形 (Michaelis-Menten型) の並行する消失過程を伴う2-コンパートメントモデル、遅延コンパートメント及びMMAEの1-コンパートメントモデルから構成されるモデルを用いて母集団PK解析を実施した。(「VII.3.(1) 解析方法」参照)

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>20)</sup>

本剤の線形クリアランスは1.42L/day、MMAEの見かけのクリアランスは42.8L/dayと推定された。

### (5) 分布容積<sup>20)</sup>

本剤の中央コンパートメントの分布容積は3.10L、末梢コンパートメントの分布容積は4.47Lと推定された。MMAEの中央コンパートメントの見かけの分布容積は2.09Lと推定された。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団(ポピュレーション)解析<sup>20)</sup>

### (1) 解析方法

遠隔転移を有する固形癌患者に本剤を点滴静注したときのPKは、臨床試験[GEN701 (innovaTV 201)、GEN702 (innovaTV 202)、GCT1015-06 (innovaTV 206)、GCT1015-04 (innovaTV 204)、SGNTV-001 (innovaTV 207)、及びSGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]から得られた652例(うち日本人72例、子宮頸癌患者420例)の本剤濃度データ6007点及びMMAE濃度データ6422点の血漿中濃度データを用いて母集団PK解析を行った。最終モデルは本剤の線形及び非線形 (Michaelis-Menten型) の並行する消失過程を伴う2-コンパートメントモデル、遅延コンパートメント及びMMAEの1-コンパートメントモデルから構成された。

### (2) パラメータ変動要因

最終モデルに組み込まれた本剤の共変量は体重、性別、及びベースライン時のアルブミン値であり、最終モデルに組み込まれたMMAEの共変量は体重、ベースライン時のアルブミン値、ベースライン時の腫瘍サイズ、癌種、ECOG PSのスコア、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate、eGFR)、肝機能障害、及び年齢であった。これらの共変量は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

注意: 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

【効能又は効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

【用法及び用量】 通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 4. 吸収

該当資料なし

#### 5. 分布

##### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

血球への移行<sup>21)</sup>

[<sup>3</sup>H]-MMAE (2~5000nmol/L)を血液試料に添加し、37°Cで1時間インキュベートした後、血液/血漿放射能濃度比を算出した。検討した全ての濃度で血液/血漿放射能濃度比は1未満であったことから、MMAEはヒト血液中で赤血球にほとんど移行しないことが示唆された。ヒトでは明らかな濃度依存性は認められなかった。

##### (6) 血漿蛋白結合率<sup>22)</sup>

[<sup>3</sup>H]-MMAE (1、10、及び100nmol/L)を血漿試料に添加し、超遠心分離によりタンパク結合画分を分離し、血漿タンパク結合率を算出した。 [<sup>3</sup>H]-MMAEのヒト血漿タンパク結合率は、1~100nmol/Lの濃度範囲で67.9~82.2%であった。検討した濃度範囲での血漿タンパク結合率に濃度依存性はないと考えられた。

#### 6. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>23)</sup>

本剤の抗体部分及び本剤の代謝試験は実施していない。

ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験で、MMAEは主にCYP3A4により代謝された。O-脱メチル化生成物(C4)、N-脱メチル化生成物(C7)、及び脱水素化生成物(C8)の3種の主代謝物が検出された。他のMMAE含有ADCであるブレンツキシマブ ベドチン1.8mg/kgを投与したとき、尿中ではアミド加水分解生成物(C5)、水酸化生成物(C6)、C7及びC8の複数の代謝物が、糞中ではC4、C5、及びC8が検出された。

##### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率<sup>24)</sup>

ヒトCYP発現系とのインキュベーションにより、 [<sup>3</sup>H]-MMAEは主にCYP3A4によってC4、C7、及びC8に代謝されることが示された。また、CYP2D6もC7への代謝に関与していた。さらに、16個体のヒト肝ミクロソームで、 [<sup>3</sup>H]-MMAEと各基質との相関を検討したところ、CYP3A4活性とC4、C7及びC8の生成との

間に強い相関が認められた。また、CYP3A4阻害薬であるケトコナゾール及び抗CYP3A4モノクローナル抗体により、C4、C7及びC8の生成が強力に阻害された。MMAEはヒト肝ミクロソームで主にCYP3A4により代謝され、CYP2D6の寄与はわずかであった。「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」の項参照)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

ラットに放射性標識した MMAE 0.056mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 672 時間後までの放射能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%であった<sup>25)</sup>。

<参考>

MMAE を含む他の ADC 製剤を造血器腫瘍患者に点滴静注したところ、投与後1週間までに投与量の約 23.5%が MMAE として尿及び糞中に排泄され、その中の 72%が糞中に排泄された(外国人データ)<sup>19)</sup>。本剤投与後も、同様の MMAE 排泄プロファイルが想定される。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>26)</sup>

ヒト排出トランスポーターであるP-糖タンパク質(P-gp)、breast cancer resistance protein (BCRP)、及び multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) に対するMMAEの基質能及び阻害能を*in vitro*で評価した。Caco-2単層膜を用いた膜透過性試験で、MMAEはP-gpの基質であるがBCRP及びMRP2の基質ではないことが示された。MMAEはP-gpの基質であるジゴキシンの能動輸送をわずかに阻害したが、IC<sub>50</sub>は 50 µmol/L超であったことから、臨床的に意味のあるP-gp阻害薬ではないことが示された。

取り込みトランスポーターを過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞又はヒト胎児腎(HEK)293細胞を用いてorganic anion transporting polypeptide (OATP)1B1、OATP1B3、organic cation transporter (OCT)2、organic anion transporter (OAT)1、及びOAT3に対する基質能及び阻害能を評価した。MMAEの細胞膜透過に能動的取り込みはほとんど寄与しておらず、MMAEは検討した全ての取り込みトランスポーターの基質ではないと考えられた。

MMAEとヒト排出トランスポーターであるBCRP、BSEP及びMRP2との相互作用を小胞輸送系で検討し、ヒト取り込みトランスポーターであるOAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1及びOCT2との相互作用をCHO細胞又はHEK293細胞を用いて検討した。臨床的に意義のある濃度で、MMAEは、BSEP、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、OATP1B1又はOATP1B3の阻害薬ではなかった。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### ●腎機能障害患者<sup>27)</sup>

本剤のPKに及ぼす腎機能の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を含む固形癌患者399例の患者データを基に母集団PK解析を実施した。軽度[クレアチニンクリアランス(CrCL) ≥ 60~90mL/min、142例]又は中等度(CrCL ≥ 30~60mL/min、42例)の腎機能障害患者では、本剤及びMMAEの曝露量に、腎機能正常患者と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

重度の腎機能障害患者は臨床試験から除外したため、本剤のPKに及ぼす重度の腎機能障害の影響は

評価していない。

● **肝機能障害患者<sup>27)</sup>**

本剤のPKに及ぼす肝機能の影響を評価するための臨床試験は実施していない。

再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を含む固形癌患者399例の患者データを基に母集団PK解析を実施した。軽度[AST値に関わらず総ビリルビン値が基準値上限(ULN)の1~1.5倍、又は、総ビリルビン値がULN以下かつAST値がULN超、58例]の肝機能障害患者での本剤の曝露量に、肝機能正常患者と比較して、臨床的に意味のある差は認められなかった。MMAEの曝露量は、肝機能正常患者と比較して軽度の肝機能障害患者では37%高かった。軽度の肝機能障害患者で、重篤な有害事象及びGrade 3以上の有害事象の発現割合に顕著な上昇は認められず、軽度の肝機能障害患者でのMMAEの曝露量の増大は臨床的に意味がないことが示された。

11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 視力低下を伴う眼障害があらわれ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、投与中は定期的に眼の異常の有無の確認(問診、視診、眼球運動の評価等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

#### [解説]

- 1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。
- 1.2 国内外の臨床試験で眼障害が報告されていることから、本剤投与開始前等の眼科医による十分な眼科検査の実施、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

#### [解説]

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 眼障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
  - 8.1.1 本剤投与開始前に眼科医による診察を実施すること。投与中は定期的に眼の異常の有無の確認(問診、視診、眼球運動の評価等)を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、眼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患者を指導し、眼科医による評価を行うこと。
  - 8.1.2 本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指導すること。
- 8.2 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて医療機関を受診するよう患者に指導すること。[11.1.3 参照]
- 8.3 発熱性好中球減少症、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5 参照]

〔解説〕

- 8.1.1 国内外の臨床試験で眼障害が報告されていることから、本剤投与開始前等の眼科医による診療の実施、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すために本剤のCCDSに基づき設定した。
- 8.1.2 本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう、患者に指導する必要があることから、本剤のCCDSに基づき設定した。
- 8.2 国内外の臨床試験で重度の皮膚障害の発現が報告されていることから、臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すために本剤のCCDSに基づき設定した。
- 8.3 国内外の臨床試験で発熱性好中球減少症、好中球減少症等の発現が報告されていることから、十分な観察を促すために設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

###### 9.1.1 活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴若しくは素因、又は眼の徴候・症状を伴うStevens-Johnson症候群の既往歴若しくは素因のある患者

眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。臨床試験では、当該患者は除外された。

[1.2、8.1、11.1.1参照]

###### 9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者

出血があらわれるおそれがある。臨床試験では、出血リスクの増加につながる凝固異常を有する患者は除外された。[11.1.4参照]

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 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。

〔解説〕

母集団PK解析により、肝機能障害患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤のCCDSに基づき設定した。

### (4) 生殖能を有する者

#### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2参照]

〔解説〕

非臨床試験において本剤を用いた受胎能試験は実施していないが、作用機序及び動物試験の所見を踏まえ、妊娠する可能性のある女性に本剤の投与期間中及び最終投与後に有効な避妊法の実施を促すために設定した。なお、本剤のCCDSでは、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与の際は妊娠の有無を確認するよう注意喚起している。

動物試験の所見に基づくと、本剤は男性の生殖能を損なう可能性がある<sup>28)</sup>。

(5) 妊婦

9.5 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こと。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<sup>29)</sup>。[9.4 参照]

[解説]

本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤の作用機序及び本剤の構成成分であるMMAEの胚・胎児発生に関する試験の所見から胚・胎児に有害な影響を引き起こす可能性があることから、本剤のCCDSに基づき設定した。

(6) 授乳婦

9.6 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。

[解説]

本剤の乳汁中移行等に関する情報はないが、ヒトIgGは乳汁中に存在することが知られているため、授乳による移行を介した児への曝露の可能性を考慮し本剤のCCDSに基づき設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

[解説]

本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い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 [16.7.1 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注意すること。	強い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。

[解説]

MMAEは主にCYP3A4で代謝されることを考慮し、本剤のCCDSに基づき設定した。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわ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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 眼障害

結膜炎(30.8%)、角膜炎(18.8%)、潰瘍性角膜炎(0.8%)、瞼球癒着(0.8%)等があらわれることがある。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(頻度不明)、末梢性感覚ニューロパチー(26.8%)、末梢性感覚運動ニューロパチー(2.4%)等があらわれることがある。

###### 11.1.3 重度の皮膚障害

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(0.8%)等があらわれることがある。[8.2 参照]

###### 11.1.4 出血

消化管出血(1.2%)等があらわれることがある。[9.1.2 参照]

###### 11.1.5 好中球減少症

発熱性好中球減少症(0.8%)、好中球減少症(7.2%)があらわれることがある。[8.3 参照]

###### 11.1.6 腸炎(1.2%)、腸閉塞(0.4%)

###### 11.1.7 間質性肺疾患(頻度不明)

#### [解説]

本剤を用いた臨床試験で報告されている副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために、本剤の臨床試験結果及びCCDSに基づき設定した。

なお、副作用の発現割合は、国際共同第III相試験[SGNTV-003(innovaTV 301)試験]<sup>6)</sup>の副作用集計結果に基づき記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	20%以上	10%以上 20%未満	10%未満
胃腸障害	悪心	下痢、便秘、嘔吐	腹痛(上腹部痛、下腹部痛、腹痛を含む)、腹部不快感
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱、無力症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血		
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症		そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎
感染症及び寄生虫症			膿疱性皮疹、尿路感染
肝胆道系障害			高トランスアミナーゼ血症
臨床検査			ALT 上昇、AST 上昇

[解説]

国際共同第Ⅲ相試験[SGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]<sup>6)</sup>での副作用の発現割合に基づき設定した。

◆ 副作用頻度一覧表

国際共同第Ⅲ相試験[SGNTV-003 (innovaTV 301) 試験]

調査症例数	250
副作用発現例数	219
副作用発現率	87.6%

器官別大分類／基本語	例数(%)
胃腸障害	130(52.0)
悪心	73(29.2)
便秘	29(11.6)
下痢	40(16.0)
嘔吐	34(13.6)
腹痛	9(3.6)
上腹部痛	3(1.2)
口内炎	8(3.2)
消化不良	5(2.0)
腹部膨満	2(0.8)
口内乾燥	5(2.0)
直腸出血	3(1.2)
腹部不快感	2(0.8)
胃食道逆流性疾患	2(0.8)
血便排泄	2(0.8)

器官別大分類／基本語	例数(%)
下腹部痛	2(0.8)
胃炎	2(0.8)
胃腸毒性	2(0.8)
大腸炎	1(0.4)
小腸炎	1(0.4)
鼓腸	1(0.4)
消化管運動障害	1(0.4)
消化器痛	1(0.4)
歯肉出血	1(0.4)
歯肉痛	1(0.4)
吐血	1(0.4)
痔出血	1(0.4)
麻痺性イレウス	1(0.4)
腹腔内出血	1(0.4)
大腸閉塞	1(0.4)

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
口腔腫脹	1(0.4)
口腔内痛	1(0.4)
直腸炎	1(0.4)
唾液管の炎症	1(0.4)
唾液腺障害	1(0.4)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>83(33.2)</b>
結膜炎	76(30.4)
尿路感染	3(1.2)
鼻炎	2(0.8)
膿疱性皮疹	4(1.6)
副鼻腔炎	1(0.4)
眼感染	2(0.8)
インフルエンザ	1(0.4)
蜂巣炎	1(0.4)
毛包虫眼瞼炎	1(0.4)
感染性小腸結腸炎	1(0.4)
歯肉炎	1(0.4)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>96(38.4)</b>
発熱	26(10.4)
無力症	35(14.0)
疲労	28(11.2)
倦怠感	9(3.6)
末梢性浮腫	2(0.8)
疼痛	2(0.8)
悪寒	2(0.8)
歩行障害	2(0.8)
胸部不快感	1(0.4)
全身健康状態悪化	2(0.8)
末梢腫脹	1(0.4)
顔面腫脹	1(0.4)
熱感	1(0.4)
高体温症	1(0.4)
注射部位反応	1(0.4)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>98(39.2)</b>
脱毛症	61(24.4)
そう痒症	21(8.4)
斑状丘疹状皮疹	8(3.2)
皮膚乾燥	7(2.8)
湿疹	7(2.8)
斑状皮疹	6(2.4)
ざ瘡様皮膚炎	4(1.6)
紅斑	3(1.2)

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
発疹	3(1.2)
多形紅斑	3(1.2)
蕁麻疹	2(0.8)
皮膚炎	1(0.4)
睫毛眉毛脱落症	2(0.8)
紅斑性皮疹	2(0.8)
Stevens-Johnson症候群	2(0.8)
水疱性皮膚炎	1(0.4)
びまん性脱毛症	1(0.4)
爪毒性	1(0.4)
皮膚疼痛	1(0.4)
小水疱性皮疹	1(0.4)
皮膚灼熱感	1(0.4)
<b>神経系障害</b>	<b>95(38.0)</b>
末梢性感覚ニューロパチー	67(26.8)
頭痛	7(2.8)
錯感覚	7(2.8)
浮動性めまい	1(0.4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	6(2.4)
味覚不全	5(2.0)
末梢性運動ニューロパチー	5(2.0)
神経毒性	4(1.6)
神経痛	2(0.8)
感覚鈍麻	2(0.8)
下肢静止不能症候群	2(0.8)
微細運動機能障害	1(0.4)
末梢性ニューロパチー	1(0.4)
<b>眼障害</b>	<b>94(37.6)</b>
角膜炎	39(15.6)
ドライアイ	33(13.2)
眼瞼炎	10(4.0)
眼脂	9(3.6)
点状角膜炎	8(3.2)
霧視	8(3.2)
眼そう痒症	6(2.4)
眼痛	5(2.0)
流涙増加	6(2.4)
白内障	1(0.4)
上強膜炎	3(1.2)
眼刺激	2(0.8)
眼充血	3(1.2)
羞明	4(1.6)

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
結膜出血	1(0.4)
眼瞼内反	2(0.8)
視力低下	2(0.8)
結膜充血	2(0.8)
結膜潰瘍	2(0.8)
アレルギー性結膜炎	1(0.4)
角膜びらん	1(0.4)
眼瞼浮腫	2(0.8)
眼窩周囲浮腫	2(0.8)
瞼球癒着	2(0.8)
睫毛乱生	1(0.4)
潰瘍性角膜炎	2(0.8)
結膜障害	1(0.4)
結膜びらん	1(0.4)
結膜浮腫	1(0.4)
角膜変性	1(0.4)
角膜上皮小嚢胞	1(0.4)
角膜混濁	1(0.4)
眼瞼湿疹	1(0.4)
眼球浮腫	1(0.4)
眼瞼機能障害	1(0.4)
眼瞼縁痂皮	1(0.4)
角膜症	1(0.4)
マイボーム腺機能不全	1(0.4)
眼嚢胞	1(0.4)
強膜炎	1(0.4)
眼瞼腫脹	1(0.4)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>66(26.4)</b>
鼻出血	57(22.8)
咳嗽	1(0.4)
呼吸困難	1(0.4)
発声障害	3(1.2)
鼻漏	2(0.8)
鼻閉	4(1.6)
鼻乾燥	3(1.2)
湿性咳嗽	1(0.4)
労作性呼吸困難	2(0.8)
鼻の炎症	2(0.8)
肺臓炎	1(0.4)
喀血	1(0.4)
鼻閉塞	1(0.4)
変色痰	1(0.4)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>56(22.4)</b>

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
食欲減退	45(18.0)
低カリウム血症	5(2.0)
低マグネシウム血症	7(2.8)
低ナトリウム血症	2(0.8)
高血糖	1(0.4)
低リン血症	2(0.8)
脱水	2(0.8)
高尿酸血症	1(0.4)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>49(19.6)</b>
貧血	32(12.8)
好中球減少症	16(6.4)
白血球減少症	3(1.2)
発熱性好中球減少症	2(0.8)
リンパ球減少症	2(0.8)
鉄欠乏性貧血	1(0.4)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>42(16.8)</b>
四肢痛	7(2.8)
関節痛	10(4.0)
背部痛	1(0.4)
筋肉痛	11(4.4)
筋痙縮	5(2.0)
筋力低下	6(2.4)
側腹部痛	2(0.8)
筋骨格痛	2(0.8)
骨痛	2(0.8)
関節炎	1(0.4)
関節硬直	1(0.4)
<b>臨床検査</b>	<b>41(16.4)</b>
体重減少	15(6.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17(6.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14(5.6)
血中クレアチニン増加	4(1.6)
白血球数減少	4(1.6)
好中球数減少	2(0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.4)
血中尿酸増加	2(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.8)
糸球体濾過率減少	1(0.4)
リンパ球数減少	2(0.8)

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
活性化部分トロンボプラスチ ン時間延長	1(0.4)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素 増加	1(0.4)
血中コレステロール増加	1(0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.4)
血中尿素増加	1(0.4)
体温上昇	1(0.4)
ヘモグロビン減少	1(0.4)
心拍数増加	1(0.4)
国際標準比増加	1(0.4)
網状赤血球数増加	1(0.4)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>8(3.2)</b>
膣出血	8(3.2)
膣分泌物	1(0.4)
<b>腎および尿路障害</b>	<b>11(4.4)</b>
血尿	8(3.2)
排尿困難	1(0.4)
急性腎障害	2(0.8)
<b>血管障害</b>	<b>7(2.8)</b>
高血圧	2(0.8)
低血圧	3(1.2)
潮紅	1(0.4)
出血	1(0.4)

器官別大分類／ 基本語	例数(%)
<b>精神障害</b>	<b>7(2.8)</b>
不眠症	6(2.4)
うつ病	1(0.4)
<b>肝胆道系障害</b>	<b>14(5.6)</b>
高トランスアミナーゼ血症	8(3.2)
肝細胞融解	3(1.2)
肝機能異常	1(0.4)
肝炎	1(0.4)
肝損傷	1(0.4)
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>3(1.2)</b>
結膜瘢痕	1(0.4)
放射線性膀胱炎	1(0.4)
注入に伴う反応	1(0.4)
<b>耳および迷路障害</b>	<b>2(0.8)</b>
回転性めまい	1(0.4)
聴器毒性	1(0.4)
耳鳴	1(0.4)
<b>良性、悪性および詳細不明 の新生物(嚢胞およびポリー プを含む)</b>	<b>1(0.4)</b>
脂漏性角化症	1(0.4)
<b>先天性、家族性および遺伝 性障害</b>	<b>1(0.4)</b>
角膜ジストロフィー	1(0.4)
<b>内分泌障害</b>	<b>1(0.4)</b>
甲状腺機能亢進症	1(0.4)

MedDRA ver.26.0

国内第I/II相試験[GCT1015-06(innovaTV 206)試験]拡大パート]

調査症例数	17
副作用発現例数	17
副作用発現率	100%

器官別大分類/ 基本語	例数(%)
<b>胃腸障害</b>	<b>11(64.7)</b>
悪心	7(41.2)
下痢	6(35.3)
嘔吐	3(17.6)
下部消化管出血	2(11.8)
上腹部痛	1(5.9)
口内炎	1(5.9)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>7(41.2)</b>
貧血	6(35.3)
発熱性好中球減少症	1(5.9)
<b>臨床検査</b>	<b>9(52.9)</b>
白血球数減少	4(23.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(17.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(17.6)
好中球数減少	3(17.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(11.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(11.8)
血中クレアチニン増加	1(5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(5.9)
心電図QT延長	1(5.9)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>9(52.9)</b>
脱毛症	8(47.1)
発疹	2(11.8)

器官別大分類/ 基本語	例数(%)
薬疹	1(5.9)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>8(47.1)</b>
鼻出血	8(47.1)
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>6(35.3)</b>
発熱	2(11.8)
倦怠感	2(11.8)
末梢性浮腫	1(5.9)
疲労	1(5.9)
疼痛	1(5.9)
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>3(17.6)</b>
結膜炎	3(17.6)
<b>神経系障害</b>	<b>3(17.6)</b>
末梢性感覚ニューロパチー	2(11.8)
味覚不全	1(5.9)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>2(11.8)</b>
筋肉痛	2(11.8)
関節痛	1(5.9)
<b>眼障害</b>	<b>2(11.8)</b>
強膜炎	1(5.9)
霧視	1(5.9)
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>2(11.8)</b>
食欲減退	2(11.8)
<b>血管障害</b>	<b>1(5.9)</b>
起立性低血圧	1(5.9)

MedDRA ver.23.1

## 海外第I/II相試験[GEN701 (innovaTV 201) 試験]

	全固形癌患者	子宮頸癌患者
調査症例数	168	55
副作用発現例数	164	54
副作用発現率	98%	98%

器官別大分類/ 基本語	例数 (%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
<b>胃腸障害</b>	<b>119(71)</b>	<b>38(69)</b>
悪心	75(45)	20(36)
嘔吐	38(23)	13(24)
下痢	36(21)	14(25)
便秘	25(15)	8(15)
腹痛	22(13)	11(20)
口内乾燥	11(7)	3(5)
消化不良	11(7)	2(4)
口内炎	9(5)	1(2)
腹部不快感	6(4)	3(5)
下腹部痛	5(3)	1(2)
直腸出血	3(2)	1(2)
上腹部痛	3(2)	1(2)
大腸炎	3(2)	0
胃炎	2(1)	1(2)
歯肉出血	2(1)	0
血便排泄	2(1)	1(2)
口腔内痛	2(1)	1(2)
口唇炎	1(1)	0
胃腸障害	1(1)	1(2)
胃腸出血	1(1)	0
胃食道逆流性疾患	1(1)	0
吐血	1(1)	0
口腔内潰瘍形成	1(1)	0
口腔粘膜水疱形成	1(1)	0
舌潰瘍	1(1)	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	<b>113(67)</b>	<b>28(51)</b>
鼻出血	105(63)	25(45)
呼吸困難	13(8)	2(4)
咳嗽	10(6)	1(2)
鼻閉	10(6)	4(7)
鼻漏	10(6)	1(2)
発声障害	8(5)	2(4)
口腔咽頭痛	4(2)	1(2)
喀血	3(2)	0
鼻の炎症	3(2)	0
鼻閉塞	3(2)	0

器官別大分類/ 基本語	例数(%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
労作性呼吸困難	2(1)	1(2)
鼻乾燥	2(1)	1(2)
肺出血	2(1)	1(2)
湿性咳嗽	1(1)	0
カタル	1(1)	0
咽喉乾燥	1(1)	0
しゃっくり	1(1)	0
低酸素症	1(1)	1(2)
喉頭の炎症	1(1)	0
鼻痂皮	1(1)	0
肺塞栓症	1(1)	0
リバウンド鼻閉	1(1)	0
くしゃみ	1(1)	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	<b>110(65)</b>	<b>31(56)</b>
脱毛症	67(40)	20(36)
発疹	24(14)	6(11)
そう痒症	23(14)	8(15)
皮膚乾燥	13(8)	3(5)
斑状丘疹状皮疹	13(8)	4(7)
皮膚色素過剰	4(2)	2(4)
ざ瘡	3(2)	1(2)
ざ瘡様皮膚炎	2(1)	1(2)
紅斑	2(1)	1(2)
爪の障害	2(1)	0
紅斑性皮疹	1(1)	0
斑状皮疹	1(1)	0
皮膚炎	1(1)	0
多汗症	1(1)	0
網状皮斑	1(1)	1(2)
爪線状隆起	1(1)	0
寝汗	1(1)	1(2)
爪甲剥離症	1(1)	0
皮膚疼痛	1(1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1(1)	0
点状出血	1(1)	0
全身性そう痒症	1(1)	0
丘疹性皮疹	1(1)	1(2)
そう痒性皮疹	1(1)	0
皮膚刺激	1(1)	1(2)
皮膚毒性	1(1)	1(2)
皮膚潰瘍	1(1)	0
中毒性皮疹	1(1)	0

器官別大分類/ 基本語	例数(%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
<b>一般・全身障害および投与部位の状態</b>	<b>104(62)</b>	<b>28(51)</b>
疲労	87(52)	24(44)
粘膜の炎症	12(7)	5(9)
発熱	11(7)	4(7)
倦怠感	7(4)	1(2)
無力症	6(4)	1(2)
悪寒	5(3)	3(5)
末梢性浮腫	5(3)	1(2)
疼痛	3(2)	0
胸痛	2(1)	0
インフルエンザ様疾患	2(1)	1(2)
胸部不快感	1(1)	0
顔面浮腫	1(1)	0
歩行障害	1(1)	0
全身健康状態悪化	1(1)	0
注入部位血管外漏出	1(1)	1(2)
注入部位反応	1(1)	0
浮腫	1(1)	0
腫脹	1(1)	0
<b>神経系障害</b>	<b>92(55)</b>	<b>26(47)</b>
末梢性ニューロパチー	44(26)	15(27)
末梢性感覚ニューロパチー	19(11)	5(9)
頭痛	14(8)	3(5)
嗜眠	9(5)	2(4)
味覚異常	8(5)	2(4)
末梢性運動ニューロパチー	6(4)	2(4)
錯感覚	4(2)	2(4)
多発ニューロパチー	4(2)	0
浮動性めまい	3(2)	0
味覚障害	3(2)	0
平衡障害	2(1)	0
片頭痛	2(1)	0
脱髄性多発ニューロパチー	2(1)	2(4)
異常感覚	2(1)	0
感覚鈍麻	2(1)	2(4)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2(1)	1(2)
下肢静止不能症候群	2(1)	1(2)
手根管症候群	1(1)	0
中枢痛症候群	1(1)	0
脳血管発作	1(1)	0
脳神経障害	1(1)	1(2)
ギラン・バレー症候群	1(1)	0

器官別大分類／ 基本語	例数(%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
過眠症	1(1)	0
虚血性脳卒中	1(1)	0
精神的機能障害	1(1)	0
ミオクローヌス	1(1)	0
神経圧迫	1(1)	0
胸髄神経根障害	1(1)	1(2)
振戦	1(1)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>	<b>81(48)</b>	<b>25(45)</b>
結膜炎	69(41)	23(42)
上咽頭炎	3(2)	0
膿疱性皮疹	3(2)	0
尿路感染	3(2)	3(5)
インフルエンザ	2(1)	0
下気道感染	2(1)	1(2)
口腔カンジダ症	2(1)	1(2)
口腔ヘルペス	2(1)	0
副鼻腔炎	2(1)	0
上気道感染	2(1)	0
眼感染	1(1)	0
歯肉炎	1(1)	0
帯状疱疹	1(1)	0
腎感染	1(1)	0
肺感染	1(1)	1(2)
好中球減少性敗血症	1(1)	0
<b>眼障害</b>	<b>74(44)</b>	<b>24(44)</b>
ドライアイ	37(22)	14(25)
流涙増加	11(7)	1(2)
霧視	11(7)	2(4)
眼瞼炎	10(6)	4(7)
結膜潰瘍	9(5)	4(7)
瞼板腺炎	7(4)	1(2)
角膜炎	6(4)	3(5)
眼痛	5(3)	1(2)
眼刺激	5(3)	1(2)
眼充血	4(2)	0
結膜充血	4(2)	1(2)
非感染性結膜炎	4(2)	0
瞼球癒着	4(2)	0
結膜出血	3(2)	0
結膜障害	3(2)	1(2)
眼そう痒症	3(2)	0
潰瘍性角膜炎	3(2)	3(5)

器官別大分類/ 基本語	例数 (%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
眼の異物感	2(1)	0
点状角膜炎	2(1)	0
複視	1(1)	1(2)
白内障	1(1)	0
角膜上皮欠損	1(1)	0
角膜刺激	1(1)	1(2)
角膜病変	1(1)	0
角膜瘢痕	1(1)	0
角膜菲薄化	1(1)	1(2)
眼瞼紅斑	1(1)	1(2)
眼の炎症	1(1)	0
眼瞼そう痒症	1(1)	0
角膜症	1(1)	0
輪部幹細胞欠乏	1(1)	0
高眼圧症	1(1)	0
眼窩周囲浮腫	1(1)	0
羞明	1(1)	0
後嚢部混濁	1(1)	0
網膜色素上皮症	1(1)	0
網膜静脈閉塞	1(1)	0
<b>代謝および栄養障害</b>	<b>65(39)</b>	<b>19(35)</b>
食欲減退	52(31)	16(29)
低カリウム血症	9(5)	4(7)
脱水	5(3)	2(4)
低マグネシウム血症	5(3)	1(2)
低ナトリウム血症	5(3)	0
高血糖	2(1)	0
高カリウム血症	1(1)	1(2)
低アルブミン血症	1(1)	1(2)
<b>臨床検査</b>	<b>52(31)</b>	<b>20(36)</b>
体重減少	20(12)	5(9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14(8)	5(9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(7)	6(11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6(4)	2(4)
リンパ球数減少	4(2)	2(4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(2)	2(4)
血中クレアチニン増加	4(2)	2(4)
角膜生体染色陽性	4(2)	3(5)
白血球数減少	3(2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3(2)	1(2)
血小板数減少	3(2)	1(2)
好中球数減少	2(1)	0

器官別大分類／ 基本語	例数(%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
ヘモグロビン減少	2(1)	0
血中ビリルビン増加	1(1)	1(2)
血中リン減少	1(1)	1(2)
血中尿素増加	1(1)	0
体温上昇	1(1)	0
結膜染色	1(1)	0
心電図QT延長	1(1)	1(2)
胃内pH低下	1(1)	1(2)
眼科検査異常	1(1)	1(2)
プロトロンビン時間延長	1(1)	1(2)
トランスアミナーゼ上昇	1(1)	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	<b>50(30)</b>	<b>11(20)</b>
筋肉痛	23(14)	5(9)
関節痛	14(8)	3(5)
四肢痛	8(5)	2(4)
筋力低下	6(4)	1(2)
筋骨格系胸痛	4(2)	0
背部痛	4(2)	1(2)
四肢不快感	2(1)	1(2)
筋痙縮	2(1)	0
骨痛	1(1)	0
峯径部痛	1(1)	1(2)
筋萎縮	1(1)	0
筋骨格痛	1(1)	0
筋骨格硬直	1(1)	1(2)
<b>血液およびリンパ系障害</b>	<b>27(16)</b>	<b>12(22)</b>
貧血	18(11)	10(18)
好中球減少症	7(4)	2(4)
発熱性好中球減少症	2(1)	0
<b>精神障害</b>	<b>18(11)</b>	<b>5(9)</b>
不眠症	10(6)	4(7)
不安	2(1)	1(2)
うつ病	2(1)	0
睡眠障害	2(1)	0
錯乱状態	1(1)	0
抑うつ気分	1(1)	0
<b>傷害、中毒および処置合併症</b>	<b>14(8)</b>	<b>6(11)</b>
結膜瘢痕	5(3)	1(2)
挫傷	3(2)	2(4)
転倒	2(1)	1(2)
角膜擦過傷	1(1)	0
眼瞼挫傷	1(1)	0

器官別大分類/ 基本語	例数(%)	
	全固形癌患者	子宮頸癌患者
瘢痕	1(1)	1(2)
ストーマ部出血	1(1)	1(2)
<b>生殖系および乳房障害</b>	<b>13(8)</b>	<b>9(16)</b>
膣出血	8(5)	6(11)
性器出血	1(1)	1(2)
月経過多	1(1)	1(2)
不正子宮出血	1(1)	0
骨盤痛	1(1)	1(2)
精巣痛	1(1)	0
外陰膣そう痒症	1(1)	0
<b>血管障害</b>	<b>11(7)</b>	<b>3(5)</b>
潮紅	6(4)	1(2)
高血圧	2(1)	1(2)
ほてり	1(1)	0
低血圧	1(1)	1(2)
間欠性跛行	1(1)	0
<b>腎および尿路障害</b>	<b>6(4)</b>	<b>2(4)</b>
血尿	5(3)	2(4)
水腎症	1(1)	0
<b>心臓障害</b>	<b>4(2)</b>	<b>2(4)</b>
洞性頻脈	2(1)	2(4)
心房細動	1(1)	0
動悸	1(1)	0
<b>耳および迷路障害</b>	<b>3(2)</b>	<b>1(2)</b>
回転性めまい	2(1)	1(2)
耳閉	1(1)	0
耳痛	1(1)	0
聴力低下	1(1)	0
<b>肝胆道系障害</b>	<b>3(2)</b>	<b>1(2)</b>
肝臓痛	1(1)	0
肝腫大	1(1)	1(2)
高ビリルビン血症	1(1)	0
<b>良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)</b>	<b>3(2)</b>	<b>0</b>
腫瘍疼痛	2(1)	0
癌疼痛	1(1)	0
<b>免疫系障害</b>	<b>2(1)</b>	<b>0</b>
過敏症	2(1)	0
<b>先天性、家族性および遺伝性障害</b>	<b>1(1)</b>	<b>0</b>
睫毛重生	1(1)	0

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 溶解

- (1) 日局注射用水 4.0 mL で溶解し、10 mg/mL とする。
- (2) 内容物が完全に溶解するまで、各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアル内の液体が落ち着くまで、静置する。バイアルを振とうしないこと。直射日光を避けること。
- (3) 粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められたバイアルは使用しないこと。
- (4) 本剤は保存剤を含まない。直ちに希釈しない場合、凍結を避け、2～8℃では 24 時間、9～25℃では 8 時間以内に使用すること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

##### 14.1.2 希釈

- (1) 必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、最終濃度が 0.7～2.4 mg/mL となるように 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液又は L-乳酸ナトリウムリンゲル液の輸液バッグに加える。希釈液を静かに転倒混和すること。輸液バッグは振とうしないこと。直射日光を避けること。
- (2) 輸液バッグに粒子や変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められた場合は、輸液バッグを使用しないこと。
- (3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、凍結を避け、下表に示す条件に従って保存すること。保存後は、4 時間以内に投与を完了すること。未使用残液は適切に廃棄すること。

希釈後点滴溶液の冷蔵保存条件

点滴溶液の調製に使用する希釈液	希釈後点滴溶液の保存条件(投与時間を含む)
生理食塩液	18 時間以内、2～8℃
5%ブドウ糖注射液	24 時間以内、2～8℃
L-乳酸ナトリウムリンゲル液	12 時間以内、2～8℃

〔解説〕

本剤投与時には溶解及び希釈が必要であることから、希釈液の調製方法について本剤のCCDSに基づき設定した。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2µm のインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.2 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こと。

〔解説〕

本剤のCCDSに基づき設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15. その他の注意

##### 15.1 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。

#### [解説]

子宮頸癌患者を対象とした臨床試験で本剤に対する抗体産生が報告されていることから、本剤のCCDSに基づき設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の構成成分であるMMAEは *in vivo* ラット骨髄小核試験において遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した<sup>30)</sup>。[9.4 参照]

#### [解説]

本剤、本剤の構成成分であるMMAE、及びその他のMMAEを含むADCの毒性試験を考慮し、本剤のCCDSに基づき設定した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>31)</sup>

##### 1) hERG K<sup>+</sup>チャンネルに対する MMAE の影響

ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャンネル遺伝子 (hERG) 発現HEK293細胞を用いて、ホールセル電位クランプ法によりカリウムチャンネルに対するMMAEの影響を評価した。被験物質及び対照物質の曝露前及び曝露中 (35℃) に、hERG発現HEK293細胞からのhERGテール電流のピークを測定した。

MMAE10及び100µmol/Lでのfractional block (平均±標準誤差、hERG電流阻害の程度を示す) は、それぞれ0.103±0.030及び0.237±0.056であった。検討した最高濃度 (100µmol/L) で、fractional blockが0.50を超えるhERGテール電流のピークが認められなかったことから、IC<sub>50</sub>値は100µmol/L以上と判断された。

##### 2) カニクイザルの心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対するチソツマブ ベドチンの影響

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として安全性薬理を評価した。

チソツマブ ベドチンの単回投与 (初回投与後) 及び6mg/kgまでの投与量の反復投与では、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対する影響は認められなかった。

#### (3) その他の薬理試験

##### 1) チソツマブ及びチソツマブ ベドチンの *in vitro* 凝固活性<sup>32)</sup>

血液凝固パラメータ及び血栓形成に対するチソツマブの影響を5つの*in vitro*試験で検討した。チソツマブ ベドチンは、標準的なプロトロンビン時間 (PT) 測定のみ実施した。

###### ・ 活性型血液凝固第X因子 (FXa) 生成試験

TF誘導性FXa生成に対するチソツマブの影響を評価するため、遺伝子組換えTFを活性型血液凝固第VII因子 (FVIIa) 及びFXとインキュベートし、比色分析法を用いてFXa生成を測定した。最高濃度 (900ng/mL) でのチソツマブによるFXa生成阻害率は約19%であり、チソツマブはTF誘導性FXa生成に大きく影響しないことが示唆された。

###### ・ 標準的なPT測定

チソツマブ及びチソツマブ ベドチンの血液凝固に対する影響を、標準的なPT測定法により評価した。ヒト及びカニクイザルの血漿にチソツマブ ベドチン、チソツマブ又はアイソタイプ対照IgG1 (濃度範囲0.01~20µg/mL) を添加したところ、チソツマブ ベドチン及びチソツマブはいずれの濃度でもヒト及びカニクイザル血漿のPTに影響を及ぼさなかった。

###### ・ 非標準的な凝固試験

TF誘導性血液凝固に及ぼすチソツマブの影響を検討するため、TFが律速因子となる凝固アッセイを確立した。このアッセイでは、ヒト血漿に外因性TFを添加して凝固反応を開始し、血栓形成時間を測定した。チソツマブ (10µg/mL) により血栓形成時間はアイソタイプ対照と比較して2.3倍延長した。

###### ・ トロンボエラストグラフィ (TEG)

凝固反応に対するチソツマブの影響を検討するために、TEG試験を2試験実施した。凝固反応を開始するため、最初の試験ではリポ多糖 (LPS) で刺激した単球をTF供給源として使用し、次の試験では低濃度の遺伝子組換えTFを使用した。

チソツマブは、LPS誘発TF依存性の凝固時間の短縮を阻害した。ヒト全血を用いたTEGでは、

チソツマブ (20 $\mu$ g/mL)による阻害率は15~30%であった (n=3)。カニクイザル全血を用いたTEGでは、チソツマブ (20 $\mu$ g/mL)による阻害率は61~100%であった (n=3)。低濃度の遺伝子組換えTFを使用した試験において、抗体非存在下での凝固時間は12分 (n=2の平均値)、チソツマブ (20 $\mu$ g/mL)存在下での凝固時間は23分であった。

・ トロンビン生成アッセイ(TGA)

トロンビン生成開始に対するチソツマブの影響を評価するために、遺伝子組換えTFを用いたTGAを2試験実施した。これらの試験結果から、チソツマブはトロンビン生成開始時間(LT)を延長させることが示された。

以上より、チソツマブ ベドチンがTF依存性凝固の開始に影響し、凝固時間に影響を及ぼす可能性が示された。

2) チソツマブ及びチソツマブ ベドチンの *in vivo* 凝固活性<sup>33)</sup>

TFによる血液凝固に対するチソツマブ ベドチン及びチソツマブの影響を検討するため、*in vitro*試験に加えて*in vivo*試験を実施した。カニクイザルを用いた毒性試験の一部として、*in vivo*での凝固パラメータ及び潜在的出血性イベントを観察した。カニクイザルを用いたGLP適用13週間反復投与毒性試験で、薬理作用を上回る用量のチソツマブ (25mg/kg、3週間に1回計5回)を投与したとき、出血に関連する所見は認められず、PTの延長は20%未満であり、投与による毒性所見は認められなかった。

さらに、カニクイザルを用いたGLP非適用反復投与用量漸増試験では、チソツマブ100mg/kg群 (最高用量)の単回投与後でも出血に関連する所見は認められなかった。皮膚切開試験で、チソツマブ100mg/kg群で投与1時間後に溶媒対照群と比較して有意な出血時間の延長が認められたが、その出血時間は投与前値の範囲内であり、本試験の全体的なばらつきの範囲内であると考えられた。カニクイザルを用いたGLP適用反復投与毒性試験で、チソツマブ ベドチン (1、3及び5mg/kg、3週間に1回計5回投与)による凝固及び出血に対する毒性学的に意義のある影響は認められなかった。出血に関する特別な試験は実施しなかったが、明らかな出血の徴候は認められず、臓器出血を示唆する臨床病理学的又は病理組織学的異常も認められなかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

チソツマブ ベドチンの独立した単回投与毒性試験は実施していない。

(2) 反復投与毒性試験

1) チソツマブ ベドチンの反復投与毒性試験<sup>28)</sup>

動物種 (性別: 例数/群)	投与経路 投与スケジュール	投与量 [mg/kg]	主な所見
カニクイザル (主試験 雌雄:各3、 回復性試験 雌雄:各2 皮膚生検群 雌雄:各2)	静脈内投与 3週間間隔×5回 (皮膚生検群は単回 投与)	1、3、5 (皮膚生 検群は 4)	死亡:5mg/kgを投与された雄1例、雌2例 (重度の皮膚反応のため早期安楽死) 一般状態:3mg/kg以上で皮膚反応(皮膚の 発赤及び乾燥した薄片状の皮膚) 臨床検査値:3 mg/kg以上で血小板数、総 白血球数及び好中球数減少 4 mg/kg以上で赤血球パラメータ減少、網 状赤血球数減少 皮膚生検 (4 mg/kg):潰瘍性皮膚炎、皮下 混合型炎症性細胞浸潤、表皮の水腫性変

動物種 (性別:例数/群)	投与経路 投与スケジュール	投与量 [mg/kg]	主な所見
			性/過形成及び病変部位(皮下組織)からの出血 骨髄検査:3 mg/kg以上で顆粒球低形成及び骨髄細胞密度低下 病理組織学的検査:1mg/kg以上で、精巣の精細管萎縮並びに精巣上体の無精子、精子減少及び上皮空胞化 NOAEL:1mg/kg(雌)及び、1mg/kg未満(雄) HNSTD:3mg/kg(雌雄) 回復性あり

## 2) MMAE の反復投与毒性試験<sup>34)</sup>

動物種 (性別:例数/群)	投与経路 投与スケジュール	投与量 [mg/kg]	主な所見
Sprague Dawley ラット (主試験 雌雄:各10、 回復性試験 雌雄:各5)	静脈内投与 1週間間隔×4回	0.0097 (回復性 試験なし)、 0.097、 0.194	体重、体重増加量及び摂餌量:0.194mg/kg群で減少 臨床検査値:赤血球産生の低下、肝酵素上昇 病理組織学的検査:肝臓(凝固壊死)、胸腺(リンパ球減少及び骨髄細胞密度低下)、精巣(精細管変性、セルトリ細胞空胞化及び精子形成減少)、精巣上体(無精子症) NOAEL:0.097mg/kg HNSTD:0.194mg/kg
カニクイザル (主試験 雌雄:各3、 回復性試験 雌雄:各2)	静脈内投与 3週間間隔×4回	0.058	死亡:なし 臨床検査値:赤血球パラメータ及び好中球数減少 病理組織学的検査:骨髄(細胞密度低下)、胸腺及び脾臓(リンパ球減少) NOAEL:0.058mg/kg未満 回復性あり

### (3) 遺伝毒性試験

チソツマブ ベドチンの遺伝毒性試験は実施していない。チソツマブ ベドチンの構成成分である MMAE は、細菌を用いる復帰突然変異試験<sup>35)</sup>及びマウスリンフォーマ試験<sup>36)</sup>で遺伝毒性を示さなかった。*in vivo* ラット骨髄小核試験<sup>30)</sup>では、MMAE を単回投与したラットの骨髄で小核を有する多染性赤血球の形成が確認された。作用機序の解析により、MMAE は異数性誘発性の小核形成により動原体陽性の小核の形成を誘発することが確認され、これは微小管阻害薬である MMAE で予想される作用機序と一致する。

### (4) がん原性試験

チソツマブ ベドチンのがん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>37)</sup>

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

チソツマブ ベドチンを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。

カニクイザルを用いたチソツマブ ベドチンの13週間反復投与毒性試験では、生殖能の評価で精巣毒性が認められたが、用量依存的な回復が見られた。雌では受胎能に関連する所見は認められなかった。

チソツマブ ベドチンの反復投与毒性試験では認められなかったが、標的非結合性対照ADCを用いた反復投与毒性試験においてクラスエフェクトと考えられる卵巣への影響が認められた。

3mg/kg以上を1週間間隔で4回投与した若齢雌カニクイザルで、軽度から中等度の二次及び三次卵胞の減少又は欠乏が観察された。これらの所見は回復期間後、数例で二次及び三次卵胞への発育が見られ、部分的な回復性が認められた。

2) 胚・胎児発生に関する試験

チソツマブ ベドチンの胚・胎児発生に関する試験は実施していない。チソツマブ ベドチンの構成成分であるMMAEを用いた胚・胎児発生に関する試験では、ラットにMMAE 0.2mg/kgを投与した。本試験では、胚・胎児毒性として総吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、早期分娩、生存胎児数の減少及び胎児の外表異常が認められた。これらの所見は、胚発生時の分裂の速い細胞でMMAEが微小管を阻害することと一致する。

(6) 局所刺激性試験<sup>38)</sup>

チソツマブ ベドチンの独立した局所刺激性試験は実施していない。反復投与毒性試験では投与部位にチソツマブ ベドチンの局所刺激性を示す所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 組織交差反応性試験<sup>39)</sup>

各種動物種由来の TF を用いた組織交差反応性試験において、チソツマブはカニクイザル及びヒトの TF に強い結合を示した。一方、チソツマブはイヌ、マウス、ブタ、ラット及びウサギの TF への結合を認めなかった。

ヒト及びカニクイザルの組織パネルを用いたチソツマブ及びチソツマブ ベドチンの組織交差反応性試験では、観察された染色は、報告されている TF 発現部位とおおむね一致し、概して膜及び細胞質の両方で染色が認められた。染色パターンはヒトとカニクイザルの組織でおおむね類似していた。

2) 光毒性試験<sup>40)</sup>

チソツマブ ベドチンの構成成分であるMMAE及びvcMMAEは290～700nmの範囲で光吸収を示さず、光毒性の直接的な懸念はなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤: テブダック®点滴静注用40mg 生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分:チソツマブ ベドチン(遺伝子組換え) 劇薬

### 2. 有効期間

60箇月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:あり

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:連絡カード(RMPのリスク最小化活動のために作成された資材)

「I.4.適正使用に関して周知すべき特性」「XIII.2.その他の関連資材」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2021年9月20日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テブダック® 点滴静注用 40mg	2025年3月27日	30700AMX00085000	2025年5月21日	2025年5月21日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

8年:2025年3月27日～2033年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
テブダック® 点滴静注用 40mg	4291479D1028	4291479D1028	199344801	629934401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Nitori N, et al.: Clin Cancer Res. 2005; 11(7): 2531-2539. (PMID: 15814630)
- 2) Kasthuri RS, et al.: J Clin Oncol. 2009; 27(29): 4834-4838. (PMID: 19738116)
- 3) Breij EC, et al.: Cancer Res. 2014; 74(4): 1214-1226. (PMID: 24371232)
- 4) de Goeij BECG, et al.: Mol Cancer Ther. 2015; 14(5): 1130-1140. (PMID: 25724665)
- 5) 子宮頸癌治療ガイドライン 2022年版CQ21・CQ29アップデート. 金原出版.  
[https://jsgo.or.jp/guideline/keiganguide2022\\_update.html](https://jsgo.or.jp/guideline/keiganguide2022_update.html)[2025年2月5日閲覧]
- 6) 社内資料:国際共同第III相試験[SGNTV-003 (innovaTV 301)試験][承認時評価資料](2025年3月27日承認、CTD2.7.6.1)
- 7) 社内資料:国内第I/II相試験[GCT1015-06 (innovaTV 206)試験][承認時評価資料](2025年3月27日承認、CTD2.7.6.2)
- 8) 社内資料:海外第I/II相試験[GEN701 (innovaTV 201)試験][承認時評価資料](2025年3月27日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) 社内資料:*In vitro*薬理試験(細胞傷害活性)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.5.1)
- 10) 社内資料:*In vitro*薬理試験(バイスタンダー効果)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.5.3)
- 11) 社内資料:*In vitro*薬理試験(抗体依存性細胞傷害)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.7.1)
- 12) 社内資料:*In vitro*薬理試験(抗体依存性細胞貪食)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.7.2)
- 13) 社内資料:*In vitro*薬理試験(免疫原性細胞死誘導)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 14) Rondon AMR, et al.: Semin Thromb Hemost. 2019; 45 (4) : 396-412. (PMID : 31096312)
- 15) 社内資料:各種ヒト腫瘍組織でのTF発現(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.1.1)
- 16) 社内資料:*In vitro*薬理試験(標的結合特性)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 17) 社内資料:*In vivo*薬理試験(子宮頸癌患者由来異種移植モデル)(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.2.8.2)
- 18) 社内資料:薬物相互作用(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.6)
- 19) Han TH, et al.: J Clin Pharmacol. 2013; 53(8): 866-877. (PMID: 23754575)
- 20) 社内資料:母集団PK解析試験報告書(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.7.1)
- 21) 社内資料:血球移行性試験(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.2)
- 22) 社内資料:血漿タンパク結合試験(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
- 23) 社内資料:*In vitro*代謝試験(2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.3.3)
- 24) 社内資料:ヒト肝ミクロソームを用いた試験(2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.4)
- 25) 社内資料:ラットのマスバランス試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.4.6.1)
- 26) 社内資料:トランスポーターとの相互作用評価試験(2025年3月27日承認、CTD 2.7.2.2.1.5)
- 27) 社内資料:母集団PK解析試験報告書(2025年3月27日承認、CTD2.7.2.3.6.1)
- 28) 社内資料:カニクイザルを用いたチソツマブ ベドチンの反復投与毒性試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.3.2)
- 29) 社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.6.2.1)
- 30) 社内資料:*In vivo*ラット骨髄小核試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.4.2.1)
- 31) 社内資料:安全性薬理試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.2.4)
- 32) 社内資料:*In vitro*血液凝固試験(2025年3月27日承認、CTD2.4.2.2.1.1、CTD2.6.2.3.1)
- 33) 社内資料:*In vivo*血液凝固試験(2025年3月27日承認、CTD2.4.2.2.1.2)
- 34) 社内資料:ラット及びカニクイザルを用いたMMAEの反復投与毒性試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.3.3)
- 35) 社内資料:細菌を用いる復帰突然変異試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.4.1.1)
- 36) 社内資料:マウスリンフォーマ試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.4.1.2)

- 37)社内資料:生殖発生毒性試験(2025年3月27日承認、CTD2.4.4.5)
- 38)社内資料:局所刺激性試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.7)
- 39)社内資料:交差反応性試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.8.1)
- 40)社内資料:光毒性試験(2025年3月27日承認、CTD2.6.6.8.2)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II . 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはチソツマブ ベドチン(遺伝子組換え)として1回2mg/kg(体重)を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注する。ただし、1回量として200mgを超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

### 海外での承認状況(2025年4月時点)

国名	米国
販売会社	Seagen Inc. and Genmab Inc.
販売名	TIVDAK
剤形・規格	注射用、静注用・40 mg
承認年月	2021年9月
効能又は効果	化学療法中又は化学療法後に増悪した再発又は遠隔転移を有する成人の子宮頸癌
用法及び用量	TIVDAKの推奨用量は1回2mg/kg(体重100kg以上の患者:最大量200mg)であり、30分かけて点滴静脈内注射し、これを3週間間隔で増悪又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

国名	欧州
販売会社	Pfizer Europe MA EEIG
販売名	Tivdak
剤形・規格	点滴用凍結乾燥製剤・40 mg
承認年月	2025年3月
効能又は効果	全身療法中又は全身療法後に増悪した再発又は遠隔転移を有する成人の子宮頸癌
用法及び用量	Tivdakの推奨用量は2mg/kg(体重100kg以上の患者:最大量200mg)であり、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、3週間ごとに30分かけて点滴静脈内注射する。

## 2. 海外における臨床支援情報

<妊婦等への投与に関する情報>

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の電子添文の記載内容とは異なる。

### 9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヶ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2 参照]

### 9.5 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こと。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<sup>29)</sup>。[9.4 参照]

### 9.6 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。

## ■米国の電子添文(2024年4月)

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animals, TIVDAK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no available human data on TIVDAK use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, administration of the small molecule component of TIVDAK, MMAE, to pregnant rats during organogenesis caused embryo-fetal mortality and structural abnormalities at exposures below the clinical exposure at the recommended dose (*see Data*). Advise patients of the potential risk to a fetus. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

#### Data

##### *Animal Data*

No embryo-fetal development studies in animals have been performed with tisotumab vedotin-tftv. In an embryo-fetal development study in pregnant rats, administration of two intravenous doses of MMAE, the small molecule component of TIVDAK, on gestational days 6 and 13 caused embryo-fetal mortality and structural abnormalities, including protruding tongue, malrotated limbs, gastroschisis, and agnathia compared to controls at a dose of 0.2 mg/kg (approximately 0.5-fold the human area under the curve [AUC] at the recommended dose).

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There are no data on the presence of tisotumab vedotin-tftv in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise lactating women not to breastfeed during treatment with TIVDAK and for 3 weeks after the last dose.

### 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TIVDAK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations*

(8.1)].

#### Pregnancy testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TIVDAK treatment.

#### Contraception

##### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TIVDAK and for 2 months after the last dose.

##### *Males*

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TIVDAK and for 4 months after the last dose.

#### Infertility

##### *Females*

Based on findings in animal studies with MMAE-containing antibody-drug conjugates (ADCs), TIVDAK may impair female fertility. The effect on fertility is reversible [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

##### *Males*

Based on findings from animal studies, TIVDAK may impair male fertility [*see Nonclinical Toxicology (13.1)*].

### ■ 欧州の電子添文 (2025年3月)

#### 4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

##### Women of childbearing potential/Contraception in females and males

The pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiating Tivdak treatment. Females of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 2 months after stopping treatment.

Males with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 4 months after the last dose of Tivdak.

##### Pregnancy

There are no available data from the use of tisotumab vedotin in pregnant women.

Based on its mechanism of action and findings from animal studies, tisotumab vedotin could cause embryo-foetal harm when administered to a pregnant woman, including embryo-foetal toxicity and structural malformations (see section 5.3).

Tivdak should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with tisotumab vedotin.

##### Breast-feeding

It is unknown whether tisotumab vedotin is excreted in human milk. A risk to breast-fed children cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with Tivdak and for at least 3 weeks after the last dose.

##### Fertility

Based on findings from animal studies, tisotumab vedotin may impair fertility in males and females (see section 5.3).

<小児等への投与に関する情報>

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の電子添文の記載内容とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### ■米国の電子添文(2024年4月)

##### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TIVDAK in pediatric patients have not been established.

#### ■欧州の電子添文(2025年3月)

##### 4.2 Posology and method of administration

###### Special populations

###### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Tivdak in children and adolescents below the age of 18 years have not been established. No data are available.

## XⅢ. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資材:適正使用ガイド

患者向け資材:連絡カード

