審議結果報告書

令 和 7 年 3 月 4 日
医薬局医薬品審査管理課

［販　売　名］　テブダック点滴静注用40mg
［一　般　名］　チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申 請 者 名］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和６年４月26日

［審 議 結 果］
令和７年２月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は８年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

［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。

令和 7 年 2 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

審査報告書の修正表

［販　売　名］テブダック点滴静注用 40 mg
［一　般　名］チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］ジェンマブ株式会社
［申請年月日］令和 6 年 4 月 26 日

令和 7 年 2 月 14 日付の上記品目の審査報告書の別紙について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
17	14～15	平均腫瘍体積が約 130 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、対照 ADC[19] 若しくは本薬が QW で静脈内投与、	平均腫瘍体積が約 130 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、第 17 日目から対照 ADC[19] 若しくは本薬が QW で静脈内投与、
17	脚注	27） ペムブロリズマブは第 0 日目に 10 mg/kg、第 4、9、14、18 及び 23 日目に 5 mg/kg が投与された。	27） ペムブロリズマブは第 17 日目に 10 mg/kg、第 21、26、31、35 及び 40 日目に 5 mg/kg が投与された。
29	2	5.3　遺伝毒性試験	5.4　遺伝毒性試験
35	18	6.2.6　腎機能の低下が PK に及ぼす影響	6.2.7　腎機能の低下が PK に及ぼす影響
36	1	6.2.7　PK の国内外差	6.2.6　PK の国内外差

（下線部変更）

以上

（修正反映版）

審査報告書

令和 7 年 2 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

［販　売　名］ テブダック点滴静注用 40 mg
［一　般　名］ チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］ ジェンマブ株式会社
［申請年月日］ 令和 6 年 4 月 26 日
［剤形・含量］ 1 バイアル中にチソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）40 mg を含有する用時溶解注射剤
［申請区分］ 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［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*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（γ1 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,500）である。

Tisotumab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca. 153,000) consisting of Vedotin ((3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(carbamoylamino)-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-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl](methyl)carbamoyl}oxy)methyl]anilino}-1-oxopentan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$; molecular weight: 1,317.63)), which is composed of monomethyl auristatin E and linker,

attached to an average of 4 Cys residues of the recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human tissue factor and produced in a Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,500) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 448 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

［構　　造］

アミノ酸配列：

L 鎖

DIQMTQSPPS LSASAGDRVT ITCRASQGIS SRLAWYQQKP EKAPKSLIYA
ASSLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YNSYPYTFGQ
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

H 鎖

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS NYAMSWVRQA PGKGLEWVSS
ISGSGDYTYY TDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSP
WGYYLDSWGQ GTLVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY
FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI
CNVNHKPSNT KVDKRVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD
TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNST
YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY
TLPPSREEMT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD
SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPGK

部分的ピログルタミン酸：H 鎖 E1

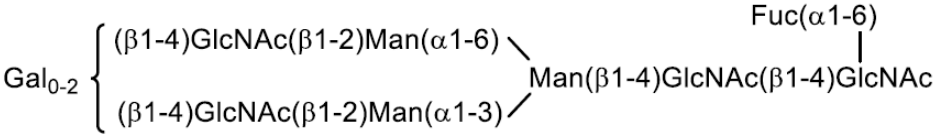
糖鎖結合：H 鎖 N298

部分的プロセシング：H 鎖 K448

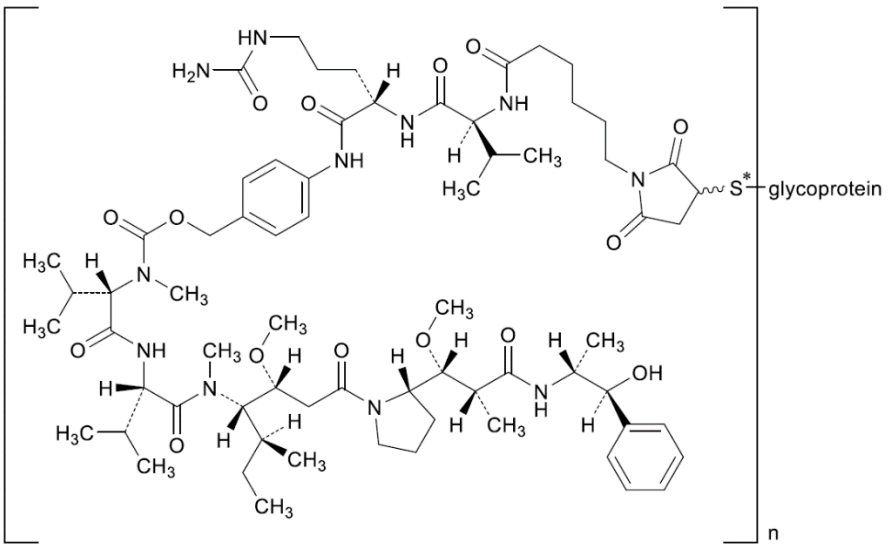
薬物結合可能部位：L 鎖 C214、H 鎖 C221、H 鎖 C227、H 鎖 C230

ジスルフィド結合：L 鎖 C214－H 鎖 C221、H 鎖 C227－H 鎖 C227、H 鎖 C230－H 鎖 C230

主な糖鎖構造の推定構造



ベドチン部位の構造式：



n＝平均 4
*抗体部分のシステイン残基の硫黄原子

分子式：$C_{6418}H_{9906}N_{1710}O_{2022}S_{44}$（タンパク質部分、4 本鎖）
分子量：約 153,000

［特 記 事 項］　なし
［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。
なお、臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者における眼障害の発現リスクについて、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

［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 2 mg/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 200 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（修正反映版）

別　紙

審査報告（1）

令和 6 年 12 月 27 日

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

申請品目

［販　売　名］　テブダック点滴静注用 40 mg
［一　般　名］　チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 4 月 26 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にチソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）40 mg を含有する用時溶解注射剤

［申請時の効能・効果］
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
［申請時の用法・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 2 mg/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 200 mg を超えないこと。

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 12
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 22
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 27
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 32
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 89
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 90

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、申請者及び米国 Seagen 社（現 Pfizer 社）により創製された ADC であり、TF に対するヒト化モノクローナル抗体であるチソツマブと微小管重合阻害作用を有する MMAE が、ペプチドリンカーを介して共有結合している。

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

1.2 開発の経緯等

申請者により、進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（701 試験）が 2013 年 12 月から実施された。その後、Seagen 社により、化学療法歴のある進行・再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）が 2021 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 20■ 年■ 月及び 20■ 年■ 月に承認申請が行われ、米国では 2024 年 4 月に「TIVDAK is a tissue factor-directed antibody and microtubule inhibitor conjugate indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy.」を効能・効果として承認[1)]され、EU では現在審査中である。

なお、2024 年 11 月時点において、本薬は化学療法歴のある進行・再発の子宮頸癌に係る効能・効果にて、米国のみで承認されている。

本邦においては、申請者により、進行固形癌患者を対象とした国内第 I / II 相試験（06 試験）が 2019 年 2 月から実施された。また、003 試験への患者の組入れが 2021 年 10 月から開始された。

今般、003 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、TF に対するモノクローナル抗体であるチソツマブに、微小管阻害作用を有する MMAE とペプチドリンカーからなる vcMMAE を結合させた ADC である。

2.1 原薬

チソツマブ及び vcMMAE が原薬の重要中間体として管理されている。

2.1.1 チソツマブ

2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

マウスにヒト TF 細胞外ドメインを免疫して作製されたモノクローナル抗体の可変領域のアミノ酸配列を基に、コドン最適化、ヒト IgG1 定常領域のコドン最適化配列を有するベクターへの挿入等を経てチソツマブの遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞株に導入し、チソツマブの製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

---

1) 米国では、海外第Ⅱ相試験（04 試験）を主要な試験成績として 2021 年 9 月に迅速承認され、003 試験に基づき通常承認に切り替えられた。

MCB、WCB 及び EOPC に対する特性解析及び純度試験が ICH Q5A（R1）、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、かつ実施された試験項目の範囲では、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外に、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は液体窒素の気相中で保管される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.1.2　製造方法

チソツマブの製造工程は、WCB バイアル解凍・拡大培養、[redacted]拡大培養、生産[redacted]培養、ハーベスト、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]ウイルス不活化、[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、[redacted]、[redacted]クロマトグラフィー、ウイルス低減ろ過、[redacted]及びろ過・充填・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

チソツマブの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.1.3　外来性感染性物質の安全性評価

チソツマブの製造工程では､宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EOPC について純度試験が実施されている（2.1.1.1 参照）。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未加工/未精製バルクについて、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、マウスマイニュートウイルス試験及び[redacted]が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質は検出されなかった。なお、ハーベスト前の未加工/未精製バルクに対するこれらの試験のうち[redacted]以外の試験は、工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1　ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）			
	異種指向性マウス白血病ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	レオウイルス 3 型	マウスマイニュートウイルス
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ウイルス不活化	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]*
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]*	[redacted]	[redacted]
ウイルス低減ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≧21.94	≧19.76	≧12.17	≧7.55

*：[redacted]のため総ウイルスクリアランス指数の算出に用いられていない。

2.1.1.4　製造工程の開発の経緯

チソツマブの開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後のチソツマブの同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法への変更前の製法及び申請製法で製造されたチソツマブを用いて製造された製剤が使用された。

2.1.1.5　特性

2.1.1.5.1　構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2　特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、吸光係数、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）ジスルフィド結合、遊離チオール、二次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物学的性質	TF 結合親和性
	FcγR 結合活性（FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱa、FcγR Ⅲa）、FcRn 結合親和性
	ADCC 活性、ADCP 活性、CDC 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。なお、CDC 活性以外の検討結果については、原薬に関する検討結果とともに「2.1.3.3.1　構造及び特性」の項に記載する。

- CDC 活性：TF を発現するヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 細胞株、ヒト膵癌由来 BxPC-3 細胞株及びヒト乳癌由来 MDA-MB-231 細胞株にチソツマブを結合させた上で、ヒト血清を加え細胞生存率を測定することにより CDC 活性が評価された結果、チソツマブの CDC 活性は認められなかった。

2.1.1.5.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.1.5.1　構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき類縁物質A*、類縁物質B*　及び 類縁物質C*　が目的物質関連物質とされた。不純物A*、不純物B*　及び不純物C*　が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物はいずれもチソツマブ、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.5.3　製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、不純物D*　、不純物E*　、不純物F*　、不純物G*　、不純物H*、　不純物I*　及び 不純物J*　が製造工程由来不純物とされた。不純物E*　以外の製造工程由来不純物は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物E*　については、同じ[redacted]である 不純物H*　が製造工程中で十分に除去されることが確認されていることから、チソツマブ中に残留するリスクは低いと判断されている。HCP はチソツマブの規格及び試験方法により管理される。

2.1.1.6　チソツマブの管理

チソツマブの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted] 及び ELISA）、pH、純度試験（糖鎖プロファイル（NP-HPLC）、CE-SDS（還元）、電荷不均一性（icIEF）、サイズ不均一性（SE-HPLC）及び HCP（ELISA））、エンドトキシン、抗原結合活性（ELISA）、微生物限度及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

2.1.1.7　チソツマブの安定性

チソツマブの主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3　チソツマブの主要な安定性試験の概略

試験名	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	℃	カ月	製容器及び
加速試験			℃	カ月	製スクリューキャップ
苛酷試験			℃	カ月	

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、 における の減少及び の増加、 における の減少、 における の減少、 における の減少傾向、 の増加傾向及び の増加傾向が認められた。

以上より、チソツマブの有効期間は、 製容器及び 製スクリューキャップを用いて、 ℃（ ）で保存するとき、 カ月とされた。

2.1.2　vcMMAE

2.1.2.1　特性

vcMMAE は白色～黄色の粉末であり、性状、溶解性、結晶多形、融解温度及び比旋光度について検討されている。

vcMMAE の化学構造は、MS、UV、NMR（^{1}H-及び ^{13}C-NMR）、IR、元素分析により確認されている。

2.1.2.2　製造方法

vcMMAE は、以下の①～⑥を出発物質として合成される。

① [2)]
②
③
④ [3)]
⑤
⑥ [4)]

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された（表 4）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの PAR の検討

2)
3)
4)

表 4　vcMMAE の管理戦略の概要

CQA	管理方法
確認試験	規格及び試験方法
旋光度	規格及び試験方法
純度	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

なお、■■の製造所（■■■）[5]が設定されており、重要工程として、■■■[6]■■工程（製造所■）、■■■[7]■■工程（製造所■）及び■■■工程（製造所■■■）が設定されている。また、vcMMAE を合成するすべての工程に工程管理項目及び工程管理値が設定され、重要中間体として■■■[8]、■■■、■■[9]、■■[10]（以上、製造所■■■）及び■■[11]（製造所■）が管理されている。

2.1.2.3　管理

vcMMAE の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、旋光度、純度試験（■■■（誘導結合プラズマ質量分析）、類縁物質（HPLC）、純度（HPLC）及び残留溶媒（GC））、水分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.2.4　安定性

vcMMAE の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5　vcMMAE の主要な安定性試験の概略

試験名	製造方法	スケール	ロット数	保存条件（℃）	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法（製造所■）	パイロット	3	−20±5	■カ月	■■■褐色ガラス瓶＋■■■
加速試験			3	■±■	■カ月	■■■
長期保存試験	申請製法（製造所■）	実生産	1	−20±5	■カ月	製のスクリューキャップ
			1		■カ月	■■■褐色ガラス瓶＋■■■
			1		■カ月	■■■
			1		■カ月	製のスクリューキャップ＋■■■
加速試験			1	■±■	■カ月	■袋
長期保存試験	申請製法（製造所■）		3	−20±5	■カ月	褐色ガラス瓶＋■■■
加速試験			3	■±■	■カ月	■■■＋■■■製スクリューキャップ＋■■■＋■■■袋

vcMMAE の安定性試験において、以下の結果が得られた。

---

5) 製造所■■■における各製造方法について、■■■、■■■が異なるが、合成ルートは同一である。

6) ■■■

7) ■■■

8) ■■■

9) ■■■

10) ■■■

11) ■■■

- 製造所[redacted]における申請製法への変更前の製法（変更前製法）[12]のロットについて、長期保存試験及び加速試験が実施された結果、3 ロット中[redacted]ロットにおいて、[redacted]の時点で類縁物質[redacted]の含量が申請規格値の上限を超えたものの[13]、[redacted]の規格値の範囲内であった。また、加速試験の結果、すべてのロットにおいて、[redacted]の時点で[redacted]が申請規格値の上限を超えていた。
- 製造所[redacted]における申請製法[12]のロットについて、長期保存試験及び加速試験が実施された結果、加速試験において[redacted]カ月時点で[redacted]が申請規格値の上限を超えていたものの、長期保存試験ではいずれの包装形態においても安定であった。
- 製造所[redacted]における申請製法のロットについて、長期保存試験及び加速試験が実施された結果、安定であった。
- 光安定性試験の結果、vcMMAE は光に不安定であった。

以上より、vcMMAE のリテスト期間は、[redacted]製のスクリューキャップをした[redacted]の褐色ガラス瓶（製造所[redacted]）又は[redacted]及び[redacted]製スクリューキャップをした褐色ガラス瓶（製造所[redacted]）に入れて、遮光下、[redacted]～[redacted]℃で保存するとき、いずれも[redacted]カ月とされた。なお、長期保存試験（製造所[redacted]）は[redacted]カ月まで継続予定である。

2.1.3 チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）

2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、チソツマブの解凍・[redacted]・ろ過・[redacted]、還元、結合、[redacted]、希釈・製剤化、ろ過・充填及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法への変更前の製法（変更前製法）及び申請製法で製造された原薬を用いて製造された製剤が使用された。

2.1.3.3 特性

2.1.3.3.1 構造及び特性

表 6 に示す特性解析が実施された。

---

12) [redacted]後に[redacted]及び[redacted]のために、軽微な変更が行われ、申請製法が確立された。

13) 申請規格値の上限を超えた不純物は[redacted]であり、安定性試験において増加傾向は認められなかった。

表 6　特性解析における評価項目

一次/高次構造	分子量、吸光係数、アミノ酸配列、N 末端及び C 末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]）ジスルフィド結合、遊離チオール、薬物抗体比、薬物結合分布、二次構造、熱安定性
物理的化学的性質	サイズバリアント、電荷バリアント
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル、糖鎖結合部位
生物学的性質	TF 結合親和性
	FcγR 結合活性（FcγR Ⅰ、FcγR Ⅱa、FcγR Ⅲa）、FcRn 結合親和性
	細胞毒性
	ADCC 活性、ADCP 活性

生物学的性質に関する主な検討結果は、以下のとおりであった。なお、チソツマブについても、細胞毒性以外の評価が同様に行われた。

- 細胞毒性：A431 細胞株を用いて、原薬を添加し培養した後の生細胞数を測定することで評価された結果、原薬による細胞毒性が認められた。
- ADCC 活性：A431 細胞株と[redacted]を発現し[redacted]を発現する[redacted]細胞を共培養した際の、[redacted]で評価された結果、チソツマブ及び原薬の ADCC 活性が認められた。なお、チソツマブのアフコシル化糖鎖割合及び原薬の薬物抗体比が ADCC 活性に及ぼす影響が評価され、それぞれの規格値の範囲において ADCC 活性の変動が認められた。
- ADCP 活性：PKH26[14] で染色した BxPC-3 又は A431 細胞株にチソツマブ又は原薬を結合させた上で、マクロファージと共培養した際の、CD11c[15] と PKH26 の二重染色を指標としたフローサイトメトリーによって評価された結果、チソツマブ及び原薬の ADCP 活性が認められた。

2.1.3.3.2　目的物質関連物質/目的物質由来不純物

「2.1.3.3.1構造及び特性」の項における特性解析結果等に基づき類縁物質A*、類縁物質B*及び類縁物質C*が目的物質関連物質とされた。不純物A*、不純物B*及び不純物C*が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物はいずれもチソツマブ、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.3.3　製造工程由来不純物

不純物K*、不純物L*、不純物M*、不純物N*、不純物O*、不純物P*が製造工程由来不純物とされた。このうち、不純物L*及び不純物M*は製造工程で十分に除去されることが確認されている。不純物N*、不純物G*、不純物L*については、同じ[redacted]である不純物M*が製造工程中で十分に除去されることが確認されていることから、原薬中に残留するリスクは低いと判断されている。不純物K*は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.3.4　原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]、ELISA 及びペプチドマップ）、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（還元）、電荷不均一性（icIEF）、サイズ不均一性（SE-HPLC）及び遊離

14)　細胞膜を標識する蛍光色素
15)　マクロファージ等のマーカー

＊:新薬承認情報提供時に置き換えた

薬物由来不純物（RP-HPLC））、エンドトキシン、抗原結合活性（ELISA）、細胞毒性活性、FcγRⅠ結合活性、FcγRⅡa 結合活性、FcγRⅢa 結合活性、微生物限度、薬物抗体比（HIC）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、FcγRⅠ結合活性、FcγRⅡa 結合活性及び FcγRⅢa 結合活性は、審査の過程で設定された（2.R.1 参照）。

2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 7 のとおりである。

表 7 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	≦[redacted]℃ ([redacted])	[redacted]カ月	[redacted]製容器及び[redacted]製スクリューキャップ
加速試験			[redacted]±[redacted]℃	[redacted]カ月	
苛酷試験			[redacted]±[redacted]℃/[redacted]±[redacted]%RH	[redacted]カ月	

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted]における[redacted]の減少、[redacted]における[redacted]の減少、[redacted]の減少及び[redacted]の増加、[redacted]における[redacted]の増加及び[redacted]の増加傾向、[redacted]における[redacted]の増加及び[redacted]の低下傾向、[redacted]における[redacted]の増加傾向、[redacted]の低下、[redacted]の低下傾向が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[redacted]製容器及び[redacted]製スクリューキャップを用いて、[redacted]℃（[redacted]）で保存するとき、[redacted]カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル（10 mL）あたり本薬 40 mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、L-ヒスチジン、L-ヒスチジン塩酸塩水和物、精製白糖及び D-マンニトールが添加剤として含まれる。なお、注射用水 4.0 mL を用いて溶解（溶解後の本薬濃度は 10 mg/mL）した際に本薬 40 mg を採取できるように、表示量に対して過量に充填されている。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、解凍・プール・混合、無菌ろ過、無菌充填、凍結乾燥、密封・洗浄・全数目視検査、保管及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程での製造方法の変更について、ICH Q5E ガイドラインに従って変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。なお、臨床試験には申請製法への変更前の製法（製法 1 及び製法 2）及び申請製法で製造された製剤が使用された。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[redacted]及び ELISA）、[redacted]、溶状、浸透圧、pH、純度試験（CE-SDS（還元）、電荷不均一性（icIEF）及びサイズ不均一性（SE-HPLC））、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、抗原結合活性（ELISA）、細胞毒性活性、薬物抗体比（HIC）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 8 のとおりである。

表 8　製剤の主要な安定性試験の概略

試験名	製造方法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 2[*1]	3	5±3℃	60 カ月	ガラスバイアル及びブチルゴム栓
	申請製法[*2]	3		[redacted]カ月[*3]	
加速試験	製法 2[*1]	3	25℃/60%RH	60 カ月	
	申請製法[*2]	3		6 カ月[*4]	
苛酷試験	製法 2[*1]	3	40℃/75%RH	6 カ月	
	申請製法[*2]	3			
光安定性	申請製法[*2]	1	総照度 120 万 lux･h 以上及び 総近紫外放射エネルギー200 W･h/m^2 以上		

*1：原薬の製造方法は変更前製法、*2：原薬の製造方法は申請製法、*3：2 ロットは[redacted]カ月まで実施済み、[redacted]カ月まで安定性試験継続中、*4：2 ロットは[redacted]カ月まで実施済み

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[redacted]における[redacted]の減少傾向、[redacted]の増加傾向が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は[redacted]であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びブチルゴム栓を用い、2～8℃で保存するとき、60 カ月とされた。

2.3 品質の管理戦略

以下の検討等により、工程パラメータ、工程内管理試験並びに規格及び試験方法の組合せによる本薬の品質特性の管理戦略が構築された（目的物質由来不純物の管理については 2.1.1.5.2 及び 2.1.3.3.2、製造工程由来不純物の管理については 2.1.1.5.3 及び 2.1.3.3.3 参照）。

- CQA の特定：

  本薬の開発で得られた情報、関連する知見等に基づき、表 9 に示す CQA が特定された。

表 9　特定された CQA 一覧

チソツマブの CQA	含量、[redacted]（[redacted]）、性状（色、濁度、不溶性異物）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]、確認試験、[redacted]、抗原結合活性、[redacted]（浸透圧）、pH、[redacted]
vcMMAE の CQA	確認試験、旋光度、純度、含量
原薬の CQA	含量、[redacted]（[redacted]）、性状（色、濁度、不溶性異物）、エンドトキシン、微生物限度、[redacted]、確認試験、細胞毒性活性、[redacted]、薬物抗体比、抗原結合活性、[redacted]（浸透圧）、pH、[redacted]
製剤の CQA	含量、[redacted]（[redacted]）、不溶性微粒子、性状（色、濁度、不溶性異物、[redacted]）、無菌性、エンドトキシン、[redacted]（浸透圧）、pH、確認試験、[redacted]、水分、[redacted]、細胞毒性活性、[redacted]、薬物抗体比、抗原結合活性、[redacted]

- 工程の特性解析

  工程のリスクアセスメント及び工程特性解析試験により、工程パラメータが CQA 又は工程性能に及ぼす影響が評価され、各工程パラメータの重要度の判定及び許容範囲の設定が行われた。

2.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1　エフェクター機能の管理について

チソツマブの規格及び試験方法である純度試験(糖鎖プロファイル)におけるアフコシル化糖鎖割合、並びに原薬の規格及び試験方法である薬物抗体比の規格値の範囲において、本薬のエフェクター機能の変動が認められている（2.1.3.3.1 参照）。

機構は、本薬のエフェクター機能を適切に管理するよう求め、申請者は、原薬の規格及び試験方法に FcγR Ⅰ結合活性、FcγR Ⅱa 結合活性及び FcγR Ⅲa 結合活性を設定することによりエフェクター機能を管理する旨を回答した。

機構は、以下の点を踏まえ、上記の申請者の回答を了承した。

- FcγR への結合はエフェクター機能の発現に必要な特性であること
- FcγR 結合活性について、チソツマブのアフコシル化糖鎖割合及び原薬の薬物抗体比の範囲において、エフェクター機能と同様の変動が認められたこと
- 製剤の製造工程が FcγR 結合活性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 腫瘍組織における TF 発現（CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）

各種ヒト腫瘍組織における TF の発現状況が IHC 法により検討され、その結果は表 10 のとおりであった。

表 10 各種ヒト腫瘍組織における TF 陽性の割合

由来	TF 陽性割合（%）（陽性例数*/全体例数）	由来	TF 陽性割合（%）（陽性例数*/全体例数）
膠芽腫	93（56/60）	子宮体癌	70（42/60）
膵癌	86（51/59）	前立腺癌	68（41/60）
子宮頸癌	77（47/61）	食道癌	63（39/62）
NSCLC	77（46/60）	卵巣癌	47（28/60）
CRC	76（22/29）	膀胱癌	38（22/58）
頭頸部扁平上皮癌	75（45/60）	乳癌	24（20/85）

*：TF を発現する細胞が 10%以上の場合に TF 陽性と判断された

3.1.2 TF に対する結合（CTD 4.2.1.1-6）

ヒト TF の細胞外ドメインに対する本薬の結合が ELISA 法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（n＝1）は 469 ng/mL であった。

TF を発現するヒト膵癌由来 HPAF-II 細胞株を用いて、TF に対する本薬の結合がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の EC_{50} 値（n＝2、個別値）は 114.3 及び 578.4 ng/mL であった。

3.1.3 本薬の細胞内への取込み（CTD 4.2.1.1-9）

ヒト卵巣癌由来 SK-OV-3 細胞株を用いて、pH 感受性の蛍光色素[16] で標識したチソツマブのリソソーム内への取込みが、蛍光強度を指標に検討された。その結果、チソツマブがリソソーム内に取り込まれることが示された。

SK-OV-3 細胞株及び A431 細胞株を用いて、蛍光基及び消光基を結合させた本薬[17] のリソソーム又はエンドソーム内への取込みが、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬がリソソーム又はエンドソーム内に取り込まれることが示された。

3.1.4 TF と血液凝固第Ⅶa 因子の複合体を介したシグナル伝達に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-8）

TF を発現する①HPAF-II 及び②MDA-MB-231 細胞株を用いて、TF とヒト血液凝固第Ⅶa 因子（組換えタンパク）との結合に対する本薬の阻害作用がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は表 11 のとおりであった。

表 11 TF と血液凝固第Ⅶa 因子との結合に対する本薬の阻害作用

細胞株	IC_{50} 値（ng/mL）
HPAF-II	0.5060、0.2744
MDA-MB-231	0.3394、0.3272

n＝2、個別値

16) リソソーム等の酸性条件下において蛍光性を示す。
17) 蛍光基及び消光基を結合させた抗ヒト IgG Fab フラグメントと本薬との複合体

TF を発現する BxPC-3、HPAF-II 及びヒト表皮角化細胞株（HaCaT 細胞株）を用いて、TF と血液凝固第Ⅶa 因子の複合体の下流のシグナル伝達分子である ERK のリン酸化に対するチソツマブの阻害作用が、ウエスタンブロット法により検討された。その結果、チソツマブは、ERK のリン酸化を阻害した。

3.1.5 ADCC 活性（CTD 4.2.1.1-14）

^{51}Cr で標識した、TF を発現する A431 細胞株と健康成人由来 PBMC を共培養し、本薬の ADCC 活性が、クロム遊離法により検討された。その結果、本薬の ADCC 活性が認められ、EC_{50} 値（n＝2、個別値）は 33.7 及び 35.4 ng/mL であった。

3.1.6 CDC 活性（CTD 4.2.1.1-14）

TF を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株（A431、MDA-MB-231 及び BxPC-3 細胞株）を用いて、チソツマブの CDC 活性が PI 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株をチソツマブで 15 分間処理した後に、ヒト血清で 45 分間処理し、フローサイトメトリー法により PI 陽性細胞の割合が測定された。その結果、チソツマブの CDC 活性は認められなかった。

3.1.7 ADCP 活性（CTD 4.2.1.1-15）

PKH26[14] で標識した、TF を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株（A431 及び BxPC-3 細胞株）を用いて、本薬の ADCP 活性が、CD11c[15] と PKH26 の二重染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株をチソツマブ又は本薬で 30 分間処理した後に、健康成人由来のマクロファージと 4 時間共培養し、フローサイトメトリー法により CD11c と PKH26 が共陽性であるマクロファージの割合が測定された。その結果、本薬の ADCP 活性が認められた。

3.1.8 免疫応答の誘導（CTD 4.2.1.1-12、4.2.1.1-13）

TF を発現するヒト悪性腫瘍由来細胞株（①A431、MDA-MB-231 及び HPAF-II 細胞株、②A431 及び MDA-MB-231 細胞株、並びに③MDA-MB-231 及び HPAF-II 細胞株）を本薬で処理し、免疫応答の誘導のマーカーとして、生細胞由来の①ATP 量及び②HMGB1 量、並びに③小胞体ストレスマーカー（リン酸化 IRE1、リン酸化 JNK 及び ATF4）の発現量が検討された。その結果、対照 ADC[18] 群と比較して、本薬群において生細胞由来の ATP 量及び HMGB1 量の増加、並びに小胞体ストレスマーカーの増加が認められた。

TF を発現する MDA-MB-231 細胞株と蛍光標識した健康成人由来 PBMC を共培養し、CD14 陽性細胞における CD86 発現量及び T 細胞の増殖が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、対照 ADC[19] 群と比較して、本薬群において CD14 陽性細胞における CD86 発現量の増加及び T 細胞の増殖の亢進が認められた。

TF を発現する HPAF-II 細胞株を皮下移植したヌードマウス（12 例/群）を用いて、本薬による免疫応答の誘導が検討された。腫瘍体積が 200 mm^3 に達した時点を第 0 日目として本薬 3 mg/kg を単回腹腔内投与した後、第 3 又は 5 日目に腫瘍を摘出し、NGS 法による遺伝子発現並びに IHC 法によるマウスマクロファージ及び抗原提示細胞（CD11c 陽性細胞）の浸潤が検討された。その結果、対照（0.01% Tween 20 含有 PBS）群と比較して、本薬群で免疫応答に関連する遺伝子（*CXCL10*、*CCL20*、*CXCL1*、*CXCL8*、*IFIT1*、

[18] ヒトタンパクに結合しない IgG1 抗体に MMAE を結合させた ADC
[19] HIV gp120 に対する IgG1 抗体に MMAE を結合させた ADC

IFIT3、*MX1*、*OAS2*、*HLA-A*、*HLA-B*、*HLA-C*、*B2M*、*TAP1* 及び *TAP2*）の発現上昇が認められた。また、対照（0.01% Tween 20 含有 PBS）群と比較して、本薬群で腫瘍組織におけるマウスマクロファージ及び抗原提示細胞割合の増加が認められた。

3.1.9 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.9.1 *in vitro*（CTD 4.2.1.1-9、4.2.1.1-11）

25 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の還元酵素活性若しくは ATP 量又は死細胞由来の蛍光[20] を指標として検討された。また、各ヒト悪性腫瘍細胞株における TF の発現量がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値及び TF の発現量は表 12 のとおりであった。

表 12　ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

由来	細胞株	TF 発現		増殖抑制作用	
		n	TF 発現量[*1、*2]	n	IC_{50} 値[*3]（ng/mL）
子宮頸癌	CaSki	3	599,237	3	1.63±0.53
	ME-180	2	55,832、82,123	3	575.51±666.53
	SiHa	2	98,458、158,164	3	7.86±3.40
NSCLC	NCI-H441	2	10,733、82,387	3	14.21±6.14
	A549	6	4,394	2	178.3、355.5
	LCLC-103H	2	122,253、125,037	3	4.75±1.23
	NCI-H292	2	40,141、97,528	2	9.019、4.302
	SK-MES-1	1	178,149	1	8.55
膵癌	HPAF-II	4	660,940	3	3.84±2.50
	AsPC-1	4	145,135	2	26.47、47.75
	PANC-1	5	18,756	2	171.6、63.7
	PL45	3	112,236	3	2.26±1.91
乳癌	HCC1954	2	434,322、560,540	3	6.77±5.61
	AU565	2	19,968、81,231	2	73.61、213.4
	MDA-MB-231	7	587,192	2	2.8、6.2
前立腺癌	DU-145	4	49,274	1	550
	LN-CAP	2	－[*4]	1	＞10,001
	PC3-M-luc	2	－[*4]	1	＞10,000
膀胱癌	SW-780	3	23,202	2	4.998、1.748
	T24	5	469,109	2	8.464、5.148
卵巣癌	SK-OV-3	4	108,238	2	2.894、2.753
胃癌	NCI-N87	3	81,631	3	15.06±4.48
皮膚癌	A431	4	512,311	3	10.16±6.42
CRC	HCT116	1	14,567	2	748.7、＞10,000
急性 T 細胞性白血病	Jurkat	1	12,249	1	5,299

*1：一細胞あたりの TF の分子数、*2：個別値（n＝1、2）又は中央値（n≧3）、*3：個別値（n＝1、2）又は平均値±標準偏差（n＝3）、*4：定量限界未満

TF 高発現 SK-OV-3 細胞株及び TF 低発現 Jurkat 細胞株を用いて、本薬の増殖抑制作用がフローサイトメトリー法により検討された。その結果、各細胞株を単独で培養した場合には、SK-OV-3 細胞株にのみ増殖抑制作用を示した一方で、SK-OV-3 細胞株と Jurkat 細胞株を共培養した際には、Jurkat 細胞株に対しても本薬の増殖抑制作用が認められた。

[20] CFSE により標識した Jurkat 細胞株を本薬で処理した後、TO-PRO-3 により死細胞を染色した。フローサイトメトリー法により、CFSE 及び TO-PRO-3 の蛍光を測定し、CFSE 陽性細胞に占める TO-PRO-3 陰性の細胞の割合が検討された。

3.1.9.2 *in vivo*

3.1.9.2.1 本薬単独投与

3.1.9.2.1.1 子宮頸癌患者由来腫瘍組織片（CTD 4.2.1.1-20）

子宮頸癌患者由来 CEXF773 腫瘍組織片（TF の発現量（H スコア[21)]）：126）を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 110 mm^3 に達した時点を試験開始日（第 0 日目）として、対照抗体[22)]、対照 ADC[19)] 又は本薬 4 mg/kg が第 0 及び 7 日目に静脈内投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 25 日目において、対照（対照抗体及び対照 ADC）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

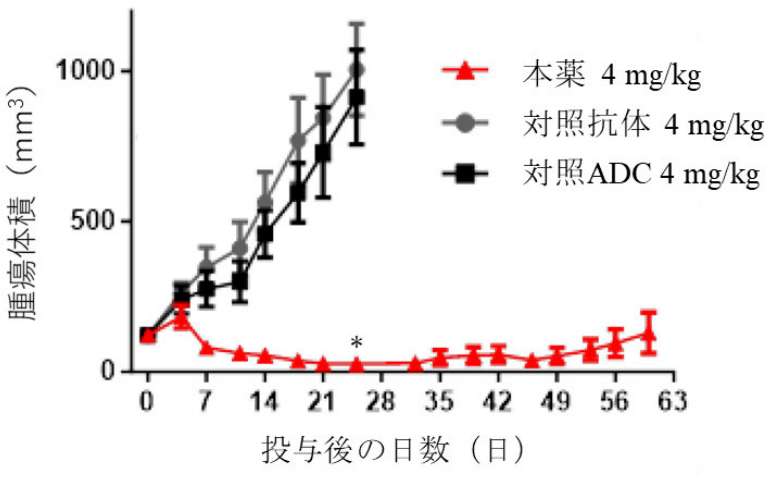


図 1　CEXF773 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n＝8、平均値±標準誤差、*：対照（対照抗体及び対照 ADC）群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）

3.1.9.2.1.2 子宮頸癌以外の悪性腫瘍由来細胞株等（CTD 4.2.1.1-16、4.2.1.1-17、4.2.1.1-20、4.2.1.1-24、4.2.1.1-26）

各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植した SCID マウス又は NSG マウス[23)] を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積に達した時点を第 0 日目として、対照抗体[22)]、対照 ADC[24)] 又は本薬が静脈内投与され、腫瘍体積が算出された[25)]。また、各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植した SCID マウス又は NSG マウスから腫瘍組織を摘出し、IHC 法により TF の発現量（H スコア[21)]）が検討された。その結果、本薬の腫瘍増殖抑制作用及び TF 発現量は表 13 のとおりであった。

---

21) H スコア＝〔1×［染色強度が 1＋の細胞の割合（%）］＋2×［染色強度が 2＋の細胞の割合（%）］＋3×［染色強度が 3＋の細胞の割合（%）］〕（染色強度は、細胞膜の染色強度に基づき 1＋：軽度の染色、2＋：中等度の染色、3＋：高度の染色に分類された）

22) HIV gp120 に対する IgG1 抗体

23) NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖が欠損したマウス

24) NCI-N87 細胞株を皮下移植した SCID マウスを用いた検討のみ、HIV gp120 に対する IgG1 抗体に MMAF を結合させた ADC

25) 本薬又は対照の投与日は以下のとおり。
AsPC-1：第 0 日目、HPAF-II：第 0、3、7 及び 11 日目、PANC-1：第 0 日目、HCC1954：第 0 日目、MDA-MB-231：第 0、7、14 及び 23 日目、A431：第 0 日目、HCT116：第 0、4、7 及び 11 日目、NCI-H441：第 0、4、7 及び 11 日目、NCI-N87：第 0、4、8、及び 11 日目、SK-OV-3：第 0 及び 8 日目
また、それぞれ以下の時点の腫瘍体積に基づき、本薬群と対照（対照抗体又は対照 ADC）群が比較された。
AsPC-1：第 7 日目、HPAF-II：第 15 日目、PANC-1：第 23 日目、HCC1954：第 13 日目、MDA-MB-231：第 18 日目、A431：第 11 日目、HCT116：第 13 日目、NCI-H441：第 55 日目、NCI-N87：第 15 日目、SK-OV-3：第 15 日目

表 13　ヒト悪性腫瘍由来細胞株を皮下移植した SCID マウス又は NSG マウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

由来	細胞株	TF 発現量（H スコア）	薬剤	用量（mg/kg）	n	腫瘍体積（mm^3）	
						第 0 日目（平均腫瘍体積）	腫瘍体積算出日[*1]（平均値±標準誤差）
膵癌	AsPC-1	103	対照抗体	4	7	576	876±54
			対照 ADC	1	8		844±43
				4	6		896±87
			チソツマブ	4	8		868±51
			本薬	1	8		759±59
				4	8		773±45
	HPAF-II	128	対照抗体	3	8	221	1,002±87
			本薬	0.3	8		507±101[*2]
				1	8		13±6[*2]
	PANC-1	0	対照抗体	4	7	221	854±139
			対照 ADC	4	7		618±114
			本薬	1	7		598±112
				4	7		576±142
乳癌	HCC1954	62	対照抗体	4	8	417	835±120
			対照 ADC	4	7		738±70
			本薬	1	8		175±32[*2、*3]
				4	8		86±11[*2、*3]
	MDA-MB-231	－	対照 ADC	1	8	133	586±100
			本薬	0.5	8		377±57
				1	8		195±49[*3]
皮膚癌	A431	125	対照抗体	4	8	212	1,394±110
			対照 ADC	4	8		1,204±93
			本薬	1	8		454±74[*2、*3]
				4	7		45±13[*2、*3]
CRC	HCT116	19	対照抗体	3	7	195	944±152
			対照 ADC	3	7		967±166
			本薬	3	7		883±99
肺癌	NCI-H441	9	対照 ADC	3	7	258	854±231
			本薬	3	7		29±11[*3]
胃癌	NCI-N87	32	対照抗体	9	8	124	268±33
			対照 ADC	9	8		219±22
			本薬	3	8		146±13
卵巣癌	SK-OV-3	58	対照 ADC	4	7	213	716±51
			本薬	1	7		534±33
				4	4		335±23[*3]

－：検討せず、*1：注釈 25）参照、*2：対照抗体群に対して $p<0.05$（Tukey の多重比較検定）、*3：対照 ADC 群に対して $p<0.05$（Tukey の多重比較検定又は Mann-Whitney 検定）

癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。一定の腫瘍体積に達した時点を第 0 日目として、対照抗体[22]、対照 ADC[19]又は本薬 4 mg/kg が第 0 及び 7 日目に静脈内投与され、腫瘍体積が算出された[26]。また、癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスから腫瘍組織を摘出し、IHC 法により TF の発現量（H スコア[21]）が検討された。その結果、本薬の腫瘍増殖抑制作用は表 14 のとおりであった。

[26] それぞれ以下の時点の腫瘍体積に基づき、本薬群と対照（対照抗体及び対照 ADC）群が比較された。
BXF 1036：第 27 日目、ES0195：第 51 日目、LXFA 289：第 30 日目、OVXF 1993：第 21 日目、PAXF 1657：第 8 日目、PRXF MRI-H 1579：第 21 日目

表 14　癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

由来	腫瘍組織片	TF 発現量（H スコア）	薬剤	腫瘍体積（mm^3）	
				第 0 日目（平均腫瘍体積）	腫瘍体積算出日[*1]（平均値±標準誤差）
膀胱癌	BXF 1036	204	対照抗体	110	1,226±149
			対照 ADC		1,464±175
			本薬		0±0[*2、*3]
食道癌	ES0195	－	対照 ADC	140	793±90
			本薬		34±19[*3]
NSCLC	LXFA 289	148	対照抗体	123	737±157
			対照 ADC		1,246±165
			本薬		23±12[*2、*3]
卵巣癌	OVXF 1993	50	対照抗体	99	775±206
			対照 ADC		504±83
			本薬		96±27[*2、*3]
膵癌	PAXF 1657	153	対照抗体	96	1,131±194
			対照 ADC		697±122
			本薬		81±21[*2、*3]
前立腺癌	PRXF MRI-H 1579	128	対照抗体	117	1,312±296
			対照 ADC		695±132
			本薬		0±0[*2、*3]

n＝8、－：検討せず、*1：注釈 26）参照、*2：対照抗体群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*3：対照 ADC 群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）

3.1.9.2.1.3　本薬の腫瘍増殖抑制作用と TF 発現量の関連（CTD 4.2.1.1-30）

ヒト悪性腫瘍由来細胞株又は患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等（3.1.9.2.1.1 及び 3.1.9.2.1.2）から摘出された腫瘍組織における TF 発現量と、本薬の腫瘍増殖抑制作用との関連が検討された。対照 ADC 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた場合（$p<0.05$、Tukey の多重比較検定又は Mann-Whitney 検定）と認められなかった場合に分け、TF の発現量（H スコア）を比較した結果、腫瘍増殖抑制作用が認められた場合では、認められなかった場合と比較して TF の発現量が高かった（$p<0.01$、Mann-Whitney 検定）。

3.1.9.2.2　本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与

3.1.9.2.2.1　本薬とペムブロリズマブとの併用投与（CTD 4.2.1.1-17）

MDA-MB-231 細胞株を皮下移植した NSG マウスを用いて、本薬とペムブロリズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 130 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、対照 ADC[19] 若しくは本薬が QW で静脈内投与、又はペムブロリズマブが 4～5 日間間隔で腹腔内投与[27] され、第 18 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬とペムブロリズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用は表 15 のとおりであった。

27)　ペムブロリズマブは第 0 日目に 10 mg/kg、第 4、9、14、18 及び 23 日目に 5 mg/kg が投与された。

表 15　MDA-MB-231 細胞株を皮下移植した NSG マウスに対する
本薬とペムブロリズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量（mg/kg）		腫瘍体積（mm^3）（平均値±標準誤差）
	本薬	ペムブロリズマブ	
対照 ADC（1 mg/kg）	—	—	586±100
本薬単独	0.5	—	377±57
	1	—	195±49*
ペムブロリズマブ単独	—	10/5	742±125
本薬とペムブロリズマブとの併用	0.5	10/5	287±51*
	1	10/5	70±14*

n＝8、*：対照 ADC 群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）

3.1.9.2.2.2　本薬とベバシズマブとの併用投与（CTD 4.2.1.1-23）

子宮頸癌患者由来 CV2320 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬とベバシズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 154 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、対照 ADC[19] 又は本薬が QW で静脈内投与、ベバシズマブが QW で腹腔内投与され、第 21 及び 32 日目に腫瘍体積が算出された[28]。その結果、本薬とベバシズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用は表 16 のとおりであった。

表 16　子宮頸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する
本薬とベバシズマブとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量（mg/kg）		腫瘍体積（mm^3）（平均値±標準誤差）	
	本薬	ベバシズマブ	第 21 日目	第 32 日目
対照 ADC（4 mg/kg）	—	—	1,184±160	—
本薬単独	2	—	1,343±174	—
	4	—	1,105±191	—
ベバシズマブ単独	—	15	581±88*1	886±105
本薬と ベバシズマブとの併用	2	15	449±31*1、*2	627±44
	4	15	406±61*1、*2	519±80、*3

n＝10、*1：対照 ADC 群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）、*2：同用量の本薬単独投与群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）、*3：ベバシズマブ単独投与群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）

3.1.9.2.2.3　本薬と化学療法との併用投与（CTD 4.2.1.1-22、4.2.1.1-25）

子宮頸癌患者由来 CV1248 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬とシスプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 200 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、対照 ADC[19] 又は本薬が QW で静脈内投与、シスプラチンが QW で腹腔内投与され、第 38 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、本薬とシスプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用は表 17 のとおりであった。

[28] 第 21 日目に、治療群（本薬又はベバシズマブ単独投与群及び本薬とベバシズマブとの併用投与）並びに対照 ADC 群の腫瘍体積が算出され、対照 ADC 群と本薬及びベバシズマブ単独投与群、並びに本薬とベバシズマブとの併用投与群と同用量の本薬単独投与群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。また、第 32 日目に、本薬とベバシズマブとの併用投与群及びベバシズマブ単独投与群の腫瘍体積が算出され、ベバシズマブ単独投与群と本薬とベバシズマブとの併用投与群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。

表 17　子宮頸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬とシスプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量（mg/kg）		腫瘍体積（mm^3）（平均値±標準誤差）
	本薬	シスプラチン	
対照 ADC（4 mg/kg）	—	—	2,056±245
本薬単独	0.5	—	2,186±199
	1	—	1,860±152
	2	—	943±90[*1]
	4	—	745±158[*1]
シスプラチン単独	—	4	1,288±118[*1]
本薬とシスプラチンとの併用	0.5	4	1,645±177
	1	4	1,321±376[*1]
	2	4	345±90[*1、*2、*3]
	4	4	74±20[*1、*2、*3]

n＝8、*1：対照 ADC 群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*2：同用量の本薬単独投与群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*3：シスプラチン単独投与群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）

膀胱癌患者由来 BXF1036 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬、シスプラチン及びゲムシタビンの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 134 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、第 1 日目から対照 ADC[19)]、本薬又はシスプラチンが QW で、ゲムシタビンが 1 週間に 2 回静脈内投与され、第 25 及び 32 日目に腫瘍体積が算出された[29)]。その結果、本薬、シスプラチン及びゲムシタビンの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用は表 18 のとおりであった。

表 18　膀胱癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量（mg/kg）			腫瘍体積（mm^3）（平均値±標準誤差）	
	本薬	シスプラチン	ゲムシタビン	第 25 日目	第 32 日目
対照 ADC（0.5 mg/kg）	—	—	—	1,162±104	—
本薬単独	0.5	—	—	304±145[*1]	517±239
シスプラチン単独	—	2	—	553±63[*1]	843±111
ゲムシタビン単独	—	—	25	578±87[*1]	767±126
本薬とシスプラチン併用	0.5	2		46±10[*1]	48±12[*2、*3]
本薬とゲムシタビン併用	0.5	—	25	111±48[*1]	142±62[*4]
本薬、シスプラチン及びゲムシタビンの併用	0.5	2	25	46±9[*1]	35±9[*2、*3、*4]

n＝10、*1：対照 ADC 群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*2：本薬単独投与群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*3：シスプラチン単独投与群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）、*4：ゲムシタビン単独投与群に対して $p<0.05$（Mann-Whitney 検定）

CV1248 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬とカルボプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 150 mm^3 に達した時点を第 0 日目として、対照 ADC[19)]又は本薬が QW で静脈内投与、カルボプラチンが QW で腹腔内投与され、第 20 及び 27 日目に腫瘍体積

[29)] 第 25 日目に、治療群（本薬、シスプラチン又はゲムシタビン単独投与群、及び本薬とシスプラチン又はゲムシタビンの併用投与群）並びに対照 ADC 群の腫瘍体積が算出され、対照 ADC 群と治療群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。また、第 32 日目に、治療群の腫瘍体積が算出され、本薬、シスプラチン又はゲムシタビン単独投与群と本薬とシスプラチン又はゲムシタビンとの併用投与群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。

が算出された[30]。その結果、本薬とカルボプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用は表 19 のとおりであった。

表 19　子宮頸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスに対する本薬とカルボプラチンとの併用投与等の腫瘍増殖抑制作用

投与群	用量（mg/kg）		腫瘍体積（mm^3）（平均値±標準誤差）	
	本薬	カルボプラチン	第 20 日目	第 27 日目
対照 ADC（2 mg/kg）	—	—	787±101	—
本薬単独	2	—	384±66*1	471±92
カルボプラチン単独	—	40	835±78	—
	—	80	643±40	967±108
本薬とカルボプラチンとの併用	2	40	185±34*1、*3	—
	2	80	135±31*1	97±23*2、*3

n＝10、*1：対照 ADC 群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）、*2：本薬単独投与群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）、*3：同用量のカルボプラチン単独投与群に対して p＜0.05（Mann-Whitney 検定）

3.2　副次的薬理試験

3.2.1　血液凝固に対する作用（CTD 4.2.1.2-1、4.2.1.2-2、4.2.1.2-3、4.2.1.2-4）

TF は正常組織において、血管周囲の内皮細胞の細胞膜上に発現するタンパクであり、TF と血液凝固第Ⅶ因子が複合体を形成することにより、血液凝固反応が開始される（Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24: 1015-22）。本薬が TF と血液凝固第Ⅶ因子との結合を阻害し、血液凝固に影響を及ぼす可能性を考慮し、本薬及びチソツマブの血液凝固に対する作用が検討され、結果は以下のとおりであった。

- ヒト TF（組換えタンパク）とヒト血液凝固第Ⅶ因子（組換えタンパク）との複合体によるヒト血液凝固第Ⅹ因子（組換えタンパク）の活性化（血液凝固第Ⅹa 因子の生成）に対するチソツマブ 0.0012～0.90 μg/mL の阻害作用が、血液凝固第Ⅹa 因子の基質の吸光度を指標に検討された。その結果、チソツマブによる 50%以上の阻害は認められなかった。
- ヒト TF（組換えタンパク）の有無が血液凝固の律速段階となる *in vitro* の試験系において、チソツマブ 10 μg/mL の血液凝固に対する作用が、血液凝固第Ⅹa 因子の基質の吸光度を指標に検討された。その結果、チソツマブは対照抗体[22]群と比較して、血液凝固に要する時間を 2.3 倍延長した。
- プロトロンビン時間に対する本薬の影響が検討された結果、本薬及びチソツマブ 0.01～20 μg/mL の範囲でプロトロンビン時間に対する影響は認められなかった。
- TF による血液凝固までの時間の短縮に対するチソツマブの阻害作用について、トロンボエラストグラフィ法による検討の結果は、下記のとおりであった。
  - ヒトの単球由来の TF 及びヒト全血を用いた検討において、1～50 μg/mL の範囲で最大 30%の阻害作用が認められた。
  - ヒト TF（組換えタンパク）及びヒト全血を用いた検討の結果、凝固時間が 12.0 及び 11.5 分（n＝2、溶媒対照（HEPES）群）から 23.3 分（n＝1、20 μg/mL）に延長した。
- TF によるトロンビン生成開始までの時間に対するチソツマブの作用について検討された結果は、下記のとおりであった。

[30] 第 20 日目に、治療群（本薬単独投与群、カルボプラチン（40 及び 80 mg/kg）単独投与群及び本薬とカルボプラチン（40 及び 80 mg/kg）との併用投与群）並びに対照 ADC 群の腫瘍体積が算出され、対照 ADC 群と治療群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。また、第 27 日目に、治療群（本薬単独投与群、カルボプラチン（80 mg/kg）単独投与群及び本薬とカルボプラチン（80 mg/kg）との併用投与群）の腫瘍体積が算出され、本薬及びカルボプラチン（80 mg/kg）単独投与群と、本薬とカルボプラチン（80 mg/kg）との併用投与群の腫瘍増殖抑制作用が比較された。

- ヒト TF（組換えタンパク）及びヒト血漿を用いた検討において、溶媒対照（HEPES）群と比較して、トロンビン生成開始の時間が 2.3 分から 34.4 分（n＝1、20 μg/mL）に延長した。
- ヒト膵癌由来 L3.6pl 細胞を同所移植したヌ−ドマウスの血漿中の腫瘍由来 TF[31] を用いて、ヒト血漿でのトロンビン生成開始までの時間に対するチソツマブの作用が検討された結果、チソツマブ 20 μg/mL によりトロンビン生成開始までの時間は延長されなかった。

申請者は、上記の結果について、以下の点等から本薬が血液凝固に影響を及ぼす可能性がある旨を説明している。

- プロトロンビン時間に対する影響は認められなかったものの、プロトロンビン時間測定の実験系においては大過剰の TF が使用されていることから、生理的条件における本薬の影響を反映していない可能性があること
- 本薬の臨床曝露量[32] 未満の濃度においても血液凝固に要する時間の延長が認められたこと

なお、本薬による血液凝固の阻害に関する注意喚起の必要性については、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.5　出血」の項において議論する。

3.3　安全性薬理試験

3.3.1　hERG カリウム電流に対する影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に対する MMAE 10 及び 100 μmol/L の影響が検討された。その結果、MMAE の IC_{50} 値は 100 μmol/L 超であった。

3.3.2　中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザルを用いた 13 週間反復投与毒性試験において、本薬（1、3 又は 5 mg/kg Q3W）が静脈内投与され、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.R　機構における審査の概略

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

3.R.1　本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び子宮頸癌に対する有効性について、以下のように説明している。

TF は、正常組織では血管周囲の内皮細胞の細胞膜上に発現するタンパクであるが、子宮頸癌においては腫瘍細胞膜上で高発現することが報告されている（Exp Ther Med 2018; 16: 4075-81 及び BMC Cancer 2011; 11: 263）。また、腫瘍細胞における TF は、PAR2 の活性化を介した ERK のリン酸化の誘導等により、腫瘍増殖に寄与することが報告されている（Breast Cancer Res 2008; 10: 204 等）。

---

31) マウス TF はヒト血漿中で凝固反応を活性化しないことが知られている。

32) PPK 解析（6.2.4 参照）において、本薬を申請用法・用量で投与した際の第 6 サイクルにおける本薬の C_{max} は 40.8 μg/mL であった。

本薬は、TF に対するヒト化モノクローナル抗体であるチソツマブと、微小管重合阻害作用を有する MMAE をペプチドリンカーにより結合させた ADC である。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する TF に結合し（3.1.2 参照）、細胞内に取り込まれた後（3.1.3 参照）、プロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。

上記の作用機序に加えて、下記の点等を考慮すると、子宮頸癌に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）において、腫瘍組織検体の 92.4～94.3%で細胞膜上における TF の発現が確認されたこと（7.R.2.2 参照）
- 本薬は、TF を発現する子宮頸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと（3.1.9.2.1.1 参照）
- TF 低発現の腫瘍細胞に対して、TF 高発現の細胞と共培養した場合にのみ増殖抑制作用が認められていること（3.1.9.1 参照）を踏まえると、本薬が TF を発現する細胞に取り込まれた後、遊離した MMAE が細胞外に拡散し、作用することで、TF を発現していない腫瘍細胞に対しても増殖抑制作用を示す可能性があると考えること

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。また、本薬の構成成分である MMAE の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。なお、本項では、本薬を構成する薬物部分（MMAE）の結合の有無を問わない抗 TF 抗体（チソツマブ）を纏めて「総抗体」と記載する。

サル血漿中における①本薬及び総抗体並びに②MMAE の定量は、それぞれ①ELISA 法及び②LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：それぞれ 0.4 及び 0.2～0.5 μg/mL 並びに 10 pg/mL）。サル血清中の抗チソツマブ　ベドチン抗体の検出は ECL 法により行われた。また、生体試料中における放射能の定量はガンマカウンターにより行われた。

4.1 吸収

4.1.1 反復投与

雌雄サルに本薬 1、3 及び 5 mg/kg を Q3W で 13 週間反復静脈内投与し、本薬、総抗体及び MMAE の血漿中濃度が検討された（表 20）。

抗チソツマブ　ベドチン抗体は 29/30 例で検出された。

表 20　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復静脈内投与）

測定対象	測定日（日）	投与量（mg/kg）	n	C_{max}（μg/mL）		AUC_{0-t}（μg･h/mL）		$t_{1/2}$（h）	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
本薬	1	1	5	32.7±2.54	28.5±4.36	813±61.8	781±167	25.0±2.54	23.9±2.67
		3	5	93.2±3.71	93.8±15.5	3,230±300	3,190±598	31.4±2.29	33.9±4.82
		5	5	150±13.6	174±31.9	5,030±696	6,970±1,160	33.0±2.11[*2]	39.4±3.42
	85	1	4	14.3±13.5	9.09±12.4	647、677	659	19.8、23.4	19.3
		3	5	55.3±42.3	70.0±47.3[*2]	2,200±947[*1]	3,150±138[*1]	20.3±9.09[*1]	30.7±3.16[*1]
		5	4	144±22.8	158、163	4,730±906	4,930、5,980	40.6±8.35	39.0、40.9
総抗体	1	1	5	28.4±1.44	30.9±3.42	895±63.0	1,010±182	29.7±1.33	29.5±3.99
		3	5	82.9±6.32	79.3±17.2	3,540±306	3,340±707	44.8±1.54	45.6±6.13
		5	5	114±7.95	152±17.0	4,670±696	7,400±592	46.6±2.98[*1]	43.8、55.7
	85	1	4	14.5±13.7	10.8±15.1	813、832	835	28.2、28.9	22.1
		3	5	55.2±45.0	62.0±41.7[*2]	2,470±1,220[*1]	3,540±126[*1]	23.7±13.2[*1]	40.5±6.14[*1]
		5	4	124±17.0	145、152	5,130±660	6,200、6,960	49.5±3.33	53.1
				C_{max}（ng/mL）		AUC_{0-t}（ng･h/mL）		$t_{1/2}$（h）	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
MMAE	1	1	5	0.0537±0.00531	0.0432±0.0149	5.10±0.584	3.76±1.14	－	47.8
		3	5	0.123±0.0220	0.131±0.0291	12.3±1.83	12.8±2.40	－	－
		5	5	0.241±0.0136[*2]	0.208±0.0437	23.0±1.33[*2]	20.8±4.75	－	－
	85	1	5	0.0969±0.0649	0.144±0.0800	4.38±1.99	4.51±3.69	52.4	19.5
		3	5	0.217±0.0883	1.37±2.36	20.1±9.01	71.6±116	52.4、55.0	57.5±32.8[*1]
		5	4	0.248±0.0326	31.0±53.3[*1]	34.6±11.7	1,590±2,690[*1]	60.7、69.6	28.6、111

平均値±標準偏差（n＝1 又は 2 の場合は個別値）、－：算出せず、*1：n＝3、*2：n＝4

4.2　分布

4.2.1　組織分布

HPAF-II 細胞株を皮下移植した雌性 SCID マウスに、^{89}Zr 標識したチソツマブを構成成分とする本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、投与 144 時間後において放射能濃度が特に高値を示した組織は腫瘍、脾臓及び肝臓（それぞれ 217、18.9 及び 15.6% ID/g[33)]）であった。なお、投与 144 時間後における血液中放射能濃度は 8.42% ID/g[33)] であった。

4.2.2　血漿タンパク結合

^{3}H 標識した MMAE（1～100 nmol/L）をマウス、ラット、サル及びヒトの血漿とインキュベートし、超遠心分離法を用いて MMAE の血漿タンパク結合が検討された。その結果、血漿タンパク結合率は、マウス、ラット、サル及びヒトでそれぞれ 18.8～28.5、72.0～73.5、17.1～18.9 及び 67.9～82.2%であった。

4.2.3　血球移行性

マウス、ラット、サル及びヒトの血液と ^{3}H 標識した MMAE（2～5,000 nmol/L）を 37℃で 1 時間インキュベートし、MMAE の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、サル及びヒトにおける血液/血漿中放射能活性比は、それぞれ 1.07～11.8、0.954～2.36、1.10～1.57 及び 0.792～0.976 であった。

4.2.4　胎盤通過性及び胎児移行性

申請者は、本薬の胎盤通過性及び胎児移行性について、以下のように説明している。

33)　投与放射能に対する血液又は組織中放射能の割合を血液又は組織重量で標準化した値

ヒト IgG が胎盤を通過し、胎児に移行する旨が報告されていること（Pediatr Int 2000; 42: 337-42）から、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある。

4.3 代謝

4.3.1 血漿中安定性

マウス、サル及びヒトの血漿又は 1%BSA 含有 PBS と本薬（50 μg/mL）を 37℃で 14 日間インキュベートし、血漿中における本薬の安定性が検討された。その結果、本薬からの MMAE の遊離割合は、マウス、サル及びヒトの血漿並びに 1%BSA 含有 PBS でそれぞれ 20.0、0.52、0.69 及び 0.22%であった。

4.3.2 in vitro

ラット、サル及びヒト肝細胞と ^{3}H 標識した MMAE（10 μmol/L）を 37℃で 4 時間インキュベートした。その結果、ラット、サル及びヒト肝細胞における MMAE の消失割合はそれぞれ 32、18 及び 32%であり、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

ヒト肝ミクロソームと ^{3}H 標識した MMAE（0.9～100 μmol/L）を、NADPH 存在下において 37℃で 40 分間インキュベートした。その結果、主な代謝物として C4（*O*-脱メチル体）、C7（*N*-脱メチル体）及び C8（ケトン体）が検出された。また、CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール）又は CYP3A4 に対するモノクローナル抗体の存在下において C4、C7 及び C8 の生成が阻害された。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4）と ^{3}H 標識した MMAE（6 及び 16 μmol/L）を、NADPH 存在下において 37℃で 10 分間インキュベートした。その結果、CYP3A4 存在下において C4、C7 及び C8 が検出され、CYP2D6 存在下において C7 が検出された。

以上より、申請者は、MMAE の代謝には主に CYP3A4 が関与することが示唆された旨を説明している。

4.3.3 in vivo

雌雄ラットに ^{3}H 標識した MMAE 0.056 mg/kg を単回静脈内投与し、尿及び糞中代謝物が検討された。その結果、投与 24 時間後までの尿中には主に未変化体が検出された。投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体が検出され、投与 48 時間後までの糞中には C4 も検出された。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄ラットに ^{3}H 標識した MMAE 0.056 mg/kg を単回静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。その結果、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。

以上より、申請者は、MMAE は主に糞中に排泄されると考える旨を説明している。

4.4.2 乳汁中排泄

申請者は、本薬の乳汁中排泄について、以下のように説明している。

ヒト IgG が乳汁中に移行することから、IgG1 サブクラスのヒト化抗体を構成成分とする本薬についても、乳汁中に排泄される可能性がある。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際のMMAEのC_{max}（5.3 ng/mL[34)]）等を考慮すると、臨床使用時において、MMAEによるCYP分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームとMMAE（0.1～100 µmol/L）をCYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の基質[35)]及びNADPH存在下でインキュベートし、各CYP分子種に対するMMAEの阻害作用が検討された。その結果、MMAEはCYP3Aの基質（ミダゾラム）の代謝に対して阻害作用を示し、IC_{50}値は10 µmol/L[36)]であった。一方、検討された他のCYP分子種の基質の代謝に対して、MMAEは明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームとMMAE（0.1～100 µmol/L）をNADPH存在下でインキュベートした後に、CYP分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A）の基質[35)]とインキュベートし、各CYP分子種に対するMMAEの時間依存的阻害作用が検討された。その結果、MMAEはCYP3Aの基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_I値及びk_{inact}値はそれぞれ1.12 µmol/L及び0.10 min^{-1}[37)]であった。一方、検討された他のCYP分子種の基質の代謝に対して、MMAEは明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

ヒト肝細胞をMMAE（1～1,000 nmol/L）存在下で3日間インキュベーションし、CYP1A2、2B6及び3A4のmRNA発現量並びにCYP1A2、2B6及び3Aの酵素活性が検討された。その結果、いずれのCYP分子種においても、MMAEによるmRNA発現量及び酵素活性の増加は認められなかった。以上の検討結果から、申請者は、臨床使用時において、MMAEによるCYP分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.5.3 トランスポーター

以下の検討結果に基づき、MMAEはP-gpの基質であることが示された。しかしながら、申請者は、MMAEの消失における尿細管分泌の寄与は小さいこと（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）等を考慮すると、P-gp阻害剤との併用が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- ヒト結腸癌由来Caco-2細胞株を用いて、P-gpを介したMMAE（10 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、MMAEのefflux ratioは、P-gp阻害剤（①PSC833 10 µmol/L及び②ベラパミル60 µmol/L）存在下並びに③非存在下において、それぞれ①1.3、②2.9及び③28であった。
- Caco-2細胞株を用いて、BCRP又はMRP2を介したMMAE（10 µmol/L）の輸送が検討された。その結果、MMAEのefflux ratioは、①BCRP阻害剤（Ko143 5 µmol/L）及び②MRP2阻害剤（インド

---

34) 06試験の拡大パートにおいて、進行固形癌患者に本薬2.0 mg/kgをQ3Wで静脈内投与した際の第1サイクルにおけるMMAEのC_{max}（6.2.1.1参照）

35) CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19及び2D6の基質として、それぞれフェナセチン、ブプロピオン、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3Aの基質としてテストステロン及びミダゾラムが用いられた。

36) CYP3Aの基質としてテストステロンを用いた際のIC_{50}値は100 µmol/L超であった。

37) ミダゾラム及びテストステロンの代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_I値及びk_{inact}値はテストステロンのみで算出された。

メタシン 100 μmol/L）存在下並びに③非存在下において、それぞれ①6.0、②4.3 及び③8.8 であった。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞株及びヒト OAT3 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ^{3}H 標識した MMAE（100 nmol/L[38)]）の輸送が検討された。その結果、OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 又は OAT3 阻害剤[39)]により、^{3}H 標識した MMAE の細胞内への取込みは阻害されなかった。

また、申請者は、以下の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の MMAE の C_{max}（5.3 ng/mL[34)]）等を考慮すると、臨床使用時において、MMAE による P-gp、BSEP、MRP2、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1 又は OCT2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

- Caco-2 細胞株を用いて、ジゴキシン（10 μmol/L）の輸送に対する MMAE（50 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は P-gp の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト BCRP を発現させたヒト乳腺癌由来 M 細胞から調製した膜小胞及びヒト BSEP 又は MRP2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[40)]の輸送に対する MMAE（0.008～5 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3 又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞株及びヒト OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質[41)]の輸送に対する MMAE（0.008～5 μmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、MMAE は各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R　機構における審査の概略

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

4.R.1　薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬の構成成分である MMAE は主に CYP3A4 により代謝されること（4.3.2 参照）を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用について、それぞれ以下のように説明している。

①　CYP3A 阻害剤との併用について：

本薬と同様に MMAE を構成成分とする BV 単独投与時に対するケトコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）併用投与時における MMAE の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 1.25 及び 1.34 と報告されていること（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）を考慮すると、本薬と強い CYP3A 阻害剤との併用により MMAE の曝露量が増加する可能性がある。加えて、本薬投与時に MMAE の曝露量の増加に伴い一部の有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められたこと（6.2.5.2 参照）等を考慮すると、強い CYP3A 阻

38) OATP1B1 及び 1B3 では ^{3}H 標識した MMAE 10 及び 100 nmol/L で検討された。

39) ①OARP1B1 及び OATP1B3、②OCT2 並びに③OAT1 及び OAT3 の阻害剤として、それぞれ①シクロスポリン A（0.05～50 μmol/L）、②シメチジン（0.2～200 μmol/L）及び③プロベネシド（0.4～400 μmol/L）が用いられた。

40) BCRP、BSEP 及び MRP2 の基質として、それぞれエストロン-3-硫酸（1 μmol/L）、タウロコール酸（0.2 μmol/L）及びエストラジオール-17β-グルクロニド（50 μmol/L）が用いられた。

41) ①OATP1B1、②OATP1B3、③OAT1、④OAT3、並びに⑤OCT1 及び OCT2 の基質として、それぞれ①エストラジオール-17β-グルクロニド（1 μmol/L）、②コレシストキニンオクタペプチド（0.1 μmol/L）、③テノホビル（5 μmol/L）、④エストロン-3-硫酸（1 μmol/L）及び⑤メトホルミン（10 μmol/L）が用いられた。

害剤との併用投与には注意が必要と考えることから、当該内容を添付文書で注意喚起する。一方、中程度以下の CYP3A 阻害剤については、本薬との併用により MMAE の曝露量に臨床的意義のある影響を及ぼす可能性は低いことから、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

② CYP3A 誘導剤との併用について：

BV 単独投与時に対するリファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）併用投与時における MMAE の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比はそれぞれ 0.56 及び 0.54 と報告されていること（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）を考慮すると、本薬と強い CYP3A 誘導剤との併用により MMAE の曝露量が低下する可能性がある。しかしながら、本薬と同様に MMAE を構成成分とする ADC について、循環血中の MMAE の曝露量と有効性との間に直接的な関連は認められていない旨が報告されていること（CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2023; 12: 1262-73 等）等を考慮すると、CYP3A 誘導剤との併用が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いことから、CYP3A 誘導剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されていない。本薬の急性毒性及び概略の致死量は、カニクイザルを用いた①探索的反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-2）、②10 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-3）、③13 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）における初回投与後の所見に基づき評価された。その結果、いずれの試験においても最高用量（①及び③：5 mg/kg、②：6 mg/kg）で急性毒性及び死亡例は認められず、本薬の概略の致死量はカニクイザルで 6 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いて、本薬及びチソツマブの 13 週間反復投与毒性試験[42)]、MMAE の 11 週間反復投与毒性試験並びに対照 ADC[18)] の 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 21）。本薬の主な毒性所見として、一般状態悪化に伴う死亡例、皮膚の水腫変性/過形成・潰瘍性皮膚炎・グラム陽性細菌叢を伴う皮下混合型炎症性細胞浸潤及び皮膚炎症に関連した臨床検査パラメータ変動、眼充血・眼瞼腫脹・結膜炎、精巣精細管萎縮・精巣上体無精子/乏精子、赤血球系・白血球系パラメータ低値、骨髄細胞密度低下が認められた。また、対照 ADC の主な毒性所見として、卵胞減少/欠乏及び赤血球系・白血球系パラメータ低値、リンパ系組織リンパ球減少が認められた。申請者は、本薬で認められた毒性所見のうち赤血球系及び免疫系パラメータ低下について、本薬の臨床試験において関連する有害事象が認められたものの、その発現割合及び重症度は低いことから、ヒトにおける安全性のリスクは管理可能と考える旨を説明している。

なお、眼への影響について、一般状態観察で毒性所見が認められているが、ヒトにおいて認められたチソツマブの角膜への結合がカニクイザルでは認められず（5.6.2 参照）、角膜への影響を毒性試験から評価することには限界がある。したがって、眼に対する毒性所見に関するリスク評価及び注意喚起の要

42) 皮膚所見の評価を目的とした本薬単回投与群も設定された。

否については、臨床試験における関連する有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.3　眼障害」の項に記載する。また、雌雄生殖器における毒性所見に関する注意喚起の必要性については、「5.5　生殖発生毒性試験」の項に記載する。

表 21　反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/日）	主な所見	無毒性量（mg/kg）	添付資料 CTD
雌雄カニクイザル	静脈内	13 週間（Q3W）＋回復 6 週間	本薬 0[*2]、1、3、5	死亡例 5：1/5 例（雄）、2/5 例（雌） 左上腕部創傷悪化、円背位、振戦、不活発、鼻孔/鼻孔周辺赤色物、鼠径/腋窩リンパ節腫大、全身皮膚痂疲、胸腺小型化、精巣海綿状変化、精巣上体軟化、皮膚混合型炎症性細胞浸潤[*4]・壊死、精巣びまん性精細管萎縮、骨髄細胞密度低下（顆粒球/赤芽球減少）、骨髄顆粒球低形成、腋窩/鼠径リンパ節単核細胞浸潤[*5]、骨髄細胞密度増加[*5]、肺白血球数増加[*5]、副腎髄外造血[*5]、両腕下創傷悪化・黄色分泌物、膝関節皮膚蒼白化/変色、腋窩皮膚欠損・潰瘍性皮膚炎[*4]、膝関節皮膚線維化/混合型炎症性細胞浸潤[*4]、背部皮膚咬傷・軟性腫脹・滲出性膿瘍、背部皮膚欠損・潰瘍性皮膚炎[*4]、胸腺萎縮/退縮 生存例 ≧1：精子数減少、精子運動性低下/消失、精巣精細管びまん性萎縮、精巣上体無精子/乏精子（雄） ≧3：皮膚発赤・乾燥・薄片化、血小板数低値（投与 6 日）、血小板数高値（投与 14・56 日目）、白血球数・好中球数低値、骨髄顆粒球低形成、胸骨骨髄細胞密度減少（雌雄）、精巣サイズ減少、精子完全欠如、精巣・精巣上体重量低値、精巣上体上皮空胞化、精巣軟化（雄）、血小板数低値（投与 43～88 日）（雌） 5：眼充血・半閉眼・眼脂伴う眼瞼腫脹・結膜炎、ヘモグロビン・赤血球数・ヘマトクリット・網状赤血球数低値、リンパ球数・単球数・好酸球数低値、血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン・ハプトグロブリン高値（雌雄）、血小板数低値（投与 4 日）、胸部/腹部/後肢皮膚乾燥・薄片化[*6]（雄） 回復性あり	1 未満（雄） 1（雌）	4.2.3.2-4
			チソツマブ 25	25：なし	－	
		単回[*1]	本薬 4	4：皮膚発赤・乾燥・薄片化、ヘモグロビン濃度・赤血球・ヘマトクリット・網状赤血球低値、血小板数高値、白血球数・好中球低値、血中アルブミン・A/G 比低値、血中グロブリン・ハプトグロブリン高値、腹部体表・生殖器周囲・四肢皮膚乾燥・薄片化、骨髄顆粒球低形成（雌雄）、頸部皮膚欠損、前肢皮膚変色、眼窩周囲皮膚痂疲（雄）、尾部痂疲、後肢皮膚欠損（雌） 皮膚生検所見 4：潰瘍性皮膚炎、表皮下組織混合型炎症性細胞浸潤、表皮水腫変性/出血（雌雄）、表皮下単核細胞浸潤（雄）、表皮過形成（雌）	－	
		11 週間（Q3W）＋回復 5 週間	MMAE 0[*3]、0.058	好中球減少、アルブミン・無機リンの低値、骨髄及びリンパ系細胞の減少 回復性あり	＜0.058	4.2.3.2-8
		4 週間（QW）＋回復 4 週間	対照 ADC 0[*2]、3、4、5	≧3：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・網状赤血球数・白血球数・好中球数・好酸球数・単球数・リンパ球数低値、赤血球分布幅・血小板数高値、胸腺重量低値、骨髄造血細胞減少、M：E 比率低下、胸腺リンパ球枯渇、脾臓胚中心減少（雌雄）、卵巣二次及び三次卵胞減少・欠乏（雌）	－	4.2.3.2-9

				≧4：血中 IL-8[*7]・MIF[*7]・MCP-1[*7] 高値、GALT リンパ球枯渇（雌雄）、血中フィブリノゲン高値、腸間膜リンパ節胚中心減少（雌） 5：血中グロブリン高値、血中 A/G 比低値（雌雄）、血中アルブミン低値、胸腺小型化（雄）、血中 C 反応性タンパク質高値（雌） 3・4：腸間膜リンパ節胚中心減少（雄）、胸腺小型化（雌）		
				回復期間終了後[*8] ≧3：胸腺重量低値（雌） 5：胸腺重量低値（雄）		

*1：単回投与後、皮膚反応の発現（6 又は 8 日目）から 24 時間以内に皮膚生検、11 又は 12 日目に剖検し、皮膚毒性を評価、*2：0.9%塩化ナトリウム水溶液、*3：20 mmol/L クエン酸ナトリウム/113 mg/mL トレハロース/0.21 mg/mL ポリソルベート 80/0.9%塩化ナトリウム水溶液、*4：グラム陽性細菌叢を伴う、*5：皮膚炎症に関連した変化、*6：剖検時所見、*7：雌雄合算評価、*8：回復性の乏しい所見

5.3 遺伝毒性試験

MMAE について、*in vitro* 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験、並びに *in vivo* 試験として、ラット骨髄小核試験が実施された（表 22）。その結果、異数性誘発に関連したと考えられる小核誘発性が認められた。

表 22　遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化（処置）	濃度（μg/plate 又は ng/mL） 用量（mg/kg/日）	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 *uvrA*	S9－	0[*1]、75、200、600、1,800、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0[*1]、75、200、600、1,800、5,000		
	マウスリンフォーマ細胞を用いた突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞株 L5178 $TK^{+/-}$	S9＋（4 時間）	0[*2]、0.25、0.5、1、5、10、20、30、40、50	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9－（4 時間）	0[*2]、0.01、0.05、0.1、0.25、0.5、0.75、2.5、5	陰性	
			S9＋（4 時間）	0[*2]、0.05、0.25、0.5、2.5、5、10、20、30	陰性	
			S9－（24 時間）	0[*2]、0.005、0.01、0.1、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5	陰性	
in vivo	ラット小核試験	雄ラット（Sprague Dawley）骨髄		0[*3]、0.01、0.1、0.2（単回/静脈内）	陽性	4.2.3.3.2-1

*1：DMSO、*2：生理食塩液、*3：0.01 mol/L 塩酸と生理食塩液を 3.9：96.1 の比で混合した水溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）において、精細管萎縮、精巣上体で無精子/乏精子及び上皮空胞化、精子運動性の低下・消失、精巣・精巣上体重量の低値、対照 ADC のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-9）において、卵巣の二次及び三次卵胞の減少が認められた（表 21）。また、MMAE のラットを用いた胚・胎児発生試験において、全吸収胚数、着床後死亡及び死亡胎児数の高値並びに外表奇形の発生が認められた（表 23）。

表 23　生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量（mg/kg/回）	主な所見	無毒性量（mg/kg/回）	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌 ラット（Sprague Dawley）	静脈内	妊娠 6 及び 13 日	MMAE 0[*1]、0.2	親動物：一般状態悪化、体重低値、赤血球系パラメータ低値、脾臓髄外造血亢進、胸腺リンパ球枯渇、胸骨骨髄細胞数増加 胎児：全吸収胚数・着床後死亡・死亡胎児数高値、舌突出[*2]、四肢回転異常[*2]、腹壁破裂[*2]、無顎症[*2]	＜0.2	4.2.3.5.2-1

*1：0.01 mol/L 塩酸と生理食塩液を 3.9：96.1 の比で混合した水溶液、*2：奇形所見

申請者は、本薬の生殖発生毒性について、以下のように説明している。

- 本薬は精子及び卵子形成及び胎児発育に対して悪影響を及ぼす可能性があると考える。
- 本薬の申請効能・効果を踏まえると、男性患者に対する投与は想定されないことを考慮し、女性患者に対して下記の内容を注意喚起する。
  - 妊娠可能な女性には、本薬投与中及び投与終了後 2 カ月間[43)]は適切な避妊を行うよう指導する。
  - 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。

5.6　その他の毒性試験

5.6.1　局所刺激性試験

本薬を静脈内投与した場合の局所刺激性が、カニクイザルを用いた静脈内投与 3 カ月間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2-4）で評価された。その結果、本薬投与に関連した投与部位反応は認められなかった。当該毒性試験における本薬の最大濃度（0.5 mg/mL）は、臨床使用時の最大濃度（2.4 mg/mL）を下回るものの、003 試験における点滴静注時の投与部位反応の発現割合が 0.4%（1/250 例）であったことを考慮すると、本薬による局所刺激性の懸念は低いと考える、と申請者は説明している。

5.6.2　組織交差反応性試験

ヒト及びカニクイザル正常組織を用いた組織交差反応性試験が実施された（表 24）。その結果、本薬の細胞膜への結合が複数の組織で認められた。申請者は、眼、神経系及び消化管以外の組織について、003 試験の本薬群における有害事象の発現割合は低く、安全性上の懸念は低いと考える旨を説明している。

なお、正常ヒト組織のみで細胞膜上で陽性が認められた眼、神経系及び消化管における組織への有害性を反復投与毒性試験から正確に評価することには限界があるが、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、一般状態観察で眼に対する毒性所見が認められた一方で、神経系及び消化管に対する毒性所見は観察されていない（5.2 参照）。ヒトにおける当該組織に対する本薬の安全性については、臨床試験における関連する有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.3　眼障害」、「7.R.3.4　末梢神経障害」及び「7.R.3.8　消化管障害」の項で議論する。

43)　「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」（令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号）を踏まえ、PPK 解析（6.2.4 参照）において本薬のヒトでの $t_{1/2}$（4.04 日）と推定されたことを考慮して設定された。

表 24　組織交差反応性試験

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
ヒト正常組織	ヒト凍結切片に FITC で標識した本薬又はチソツマブ（2 及び 5 μg/mL）を反応させた後、組織への結合を評価	【細胞膜及び/又は細胞質/細胞質顆粒陽性】 乳管・乳腺上皮、眼（角膜*・結膜・水晶体）、食道（粘膜下腺含む）、腎臓（頭頂部）、肝臓（胆管）、肺（細気管支・肺胞）、卵巣（嚢胞*）、膵臓*（腺房細胞・管）、甲状腺上皮小体、下垂体前葉、前立腺、唾液腺（腺房*・導管）、皮膚（表皮・毛包・汗腺*）、胸腺（リンパ上皮・ハッサル小体）、扁桃腺（表皮・陰窩）、尿管（移行上皮）、子宮（内膜表皮・腺）、子宮頸部（内・外子宮口*） 【細胞膜及び細胞質】 全身組織中間質細胞、小脳*・脊髄クモ膜帽細胞*、網膜内外核層・網状層網膜細胞突起、肺胞マクロファージ、心筋細胞、眼横紋筋細胞*、食道*・胃*・前立腺固有平滑筋細胞*、腎臓糸球体係蹄細胞、膵臓膵島細胞*、精巣精子形成細胞*・ライディッヒ細胞 【細胞質】 小脳・大脳・脊髄灰白質及び白質グリア細胞突起、下垂体後葉グリア細胞、卵管・食道・心臓・腎臓・肝臓・リンパ節・末梢神経・前立腺・唾液腺・横紋筋・甲状腺・尿管・膀胱神経周囲細胞、卵管・食道・心臓・肝臓・前立腺・唾液腺・脊椎神経周囲膜、副腎神経節細胞、胃・小腸・結腸筋層間神経叢細胞突起、副腎・乳腺・食道・心臓・リンパ節・尿管・膀胱脂肪細胞、胃・小腸・結腸粘膜下リンパ節単核細胞、リンパ節胚中心・扁桃腺単核細胞、卵巣黄体	4.2.3.7.7-2
カニクイザル正常組織	カニクイザル凍結切片に FITC で標識した本薬又はチソツマブ（2 及び 5 μg/mL）を反応させた後、組織への結合を評価	【細胞膜及び/又は細胞質/細胞質顆粒陽性】 乳管・乳腺上皮、眼（結膜・水晶体）、卵管、食道（粘膜下腺含む）、腎臓（壁側・尿細管）、肝臓（胆管）、肺（細気管支・気管支・肺胞）、卵巣（表皮・卵胞）、甲状腺上皮小体、下垂体前葉、前立腺、唾液腺（導管）、皮膚（表皮・毛包）、胸腺（リンパ上皮・ハッサル小体）、甲状腺（濾胞・管）、扁桃腺（表皮・陰窩）、尿管・膀胱（移行上皮）、子宮（内膜表皮・腺）、子宮頸部（内子宮口） 【細胞膜及び細胞質】 全身組織中間質細胞、卵管・食道・小腸・肺・肝臓・膵臓・脾臓・膀胱中皮、網膜内外核層・網状層網膜細胞突起、肺胞マクロファージ、心筋細胞、腎臓糸球体係蹄細胞、精巣ライディッヒ細胞 【細胞質】 小脳・大脳・脊髄灰白質及び白質グリア細胞突起、下垂体後葉グリア細胞、脾臓内皮、副腎・前立腺・尿管神経周囲膜、胃・小腸・結腸筋層間神経叢細胞突起、副腎脂肪細胞、胃・小腸・結腸・前立腺粘膜下リンパ節単核細胞、心臓・扁桃腺胚中心小型浸潤細胞、卵巣卵膜細胞	

*：ヒト組織細胞膜のみに陽性反応が認められた組織

5.6.3　光安全性試験

本薬の構成成分である MMAE 及び vcMMAE は 290～700 nm の波長における光吸収を示さなかったことから、光安全性試験は実施されていない。

5.R　機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1　皮膚への影響について

申請者は、カニクイザルを用いた本薬の 13 週間反復投与毒性試験（5.2 参照）で認められた皮膚毒性について、以下のように説明し、当該皮膚毒性は、下記の点を考慮すると、本薬の皮膚への移行性及び MMAE による細胞傷害作用の両者が関与していると考えられる。

- MMAE は細胞質内に移行すると細胞分裂を阻害し、細胞死を誘導することから、分裂の早い表皮細胞に対して細胞傷害性を示す可能性があること
- MMAE のカニクイザルへの 11 週間反復静脈内投与試験（5.2 参照）では認められなかった皮膚毒性が、本薬の投与により認められたこと
- ヒト及びカニクイザルの正常皮膚組織において TF の発現が確認されていること（5.6.2 参照）から、本薬は皮膚に分布する可能性があること
- チソツマブのカニクイザルへの反復投与毒性試験では皮膚毒性が認められなかったこと（5.2 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

カニクイザルを用いた本薬の 13 週間反復投与毒性試験の結果から、本薬投与後、MMAE が皮膚に送達されることにより、表皮変性、皮膚潰瘍、細菌感染による混合型炎症性細胞浸潤等を誘導すると考えられ、本薬は、重篤な皮膚障害を誘発するリスクがあると考える。なお、本薬のヒトにおける皮膚に対する安全性については、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、「7.R.3.6　皮膚障害」の項において議論する。

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

本項では、本薬を構成する薬物部分（MMAE）の結合の有無を問わない抗 TF 抗体（チソツマブ）を纏めて「総抗体」と記載する。

6.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト血漿中の本薬及び総抗体の定量は ELISA 法（定量下限：それぞれ 60 及び 300 ng/mL）、ヒト血漿中の MMAE の定量は LC-MS/MS 法（定量下限：10 又は 25 pg/mL[44)]）により行われた。

また、ヒト血清中の抗チソツマブ　ベドチン抗体の検出は ECL 法、抗チソツマブ　ベドチン中和抗体の検出は ECL 法[45)] 又はセルベース分析法[46)] により行われた。

6.2　臨床薬理試験

6.2.1　国内試験

6.2.1.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：06 試験＜2019 年 2 月～2021 年 10 月＞）

進行固形癌患者 23 例（PK 解析対象は 23 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとし、第 1 日目に用量漸増パートでは本薬 1.5 又は 2 mg/kg を、拡大パートでは本薬 2 mg/kg を静脈内投与することとされ、本薬、総抗体及び MMAE の血漿中濃度が検討された。

---

44)　①003 試験、並びに②701 試験、702 試験、04 試験、06 試験及び 001 試験では、それぞれ定量下限①10 pg/mL 及び②25 pg/mL の測定法が用いられた。

45)　04 試験及び 06 試験で用いられた。

46)　003 試験で用いられた。

本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータは表 25 のとおりであった。

表 25　本薬、総抗体及び MMAE の PK パラメータ

パート	サイクル	測定対象	用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL[*1]）	t_{max}[*2]（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･day/mL[*3]）	$t_{1/2}$[*2]（day）
用量漸増	1	本薬	1.5	3	24.5（25.1）	0.88（0.67, 1.00）	38.7（37.2）	1.93（1.71, 1.94）
			2	3	39.9（19.6）	0.68（0.67, 0.72）	54.1（29.4）	2.03（1.78, 2.32）
		総抗体	1.5	3	29.1（25.4）	0.88（0.67, 1.00）	56.7（22.5）	2.50（2.18, 3.80）
			2	3	37.0（21.0）	0.68（0.67, 0.72）	75.3（31.6）	2.40（2.02, 2.51）
		MMAE	1.5	3	1.7（15.3）	49.5（24.0, 70.1）	13.4（32.4）	3.45（3.43, 4.92）
			2	3	4.0（51.2）	72.3（49.3, 72.6）	36.5（26.8）	3.02（2.28, 4.23）
	2	本薬	1.5	1	17.5	0.85	23.9	2.07
			2.0	3	29.3（15.7）	0.78（0.67, 1.25）	44.6（18.5）	1.85（1.83, 1.91）
		総抗体	1.5	1	22.5	0.85	49.8	4.30
			2	3	29.2（12.5）	0.78（0.67, 1.25）	59.3（17.7）	2.24（2.18, 2.60）
		MMAE	1.5	1	1.1	49.1	8.4	2.28
			2	3	3.4（25.6）	49.2（49.1, 51.0）	28.0（26.3）	3.26（2.16, 3.30）
拡大	1	本薬	2	17	28.6（32.5）	0.82（0.62, 2.62）	47.5（28.0）	2.05（1.72, 2.52）
		総抗体		17	39.6（20.3）	0.85（0.63, 48.7）	79.6（33.2）	2.33（1.84, 2.74）[*4]
		MMAE		17	5.3（59.8）	70.6（25.1, 168）	42.4（71.1）	2.80（1.65, 4.29）[*4]
	2	本薬		15	26.3（26.0）	0.77（0.58, 2.83）	46.5（26.7）	2.17（1.37, 2.72）
		総抗体		15	37.9（19.8）	0.77（0.58, 2.90）	74.8（28.1）	2.43（1.42, 4.87）
		MMAE		15	4.3（59.3）	69.8（23.9, 167）	34.7（74.8）	3.05（2.25, 4.15）

幾何平均値（変動係数%）（1 例の場合は個別値）、*1：MMAE では ng/mL、*2：中央値（最小値, 最大値）、*3：MMAE では ng･day/mL、*4：15 例

6.2.2　海外試験

6.2.2.1　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：701 試験　用量漸増パート＜2013 年 12 月～2019 年 5 月＞）

進行固形癌患者 27 例（PK 解析対象は 27 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした無作為化非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬 0.3～2.2 mg/kg を Q3W で静脈内投与することとされ、本薬、MMAE 等の血漿中濃度が検討された。

初回投与時における本薬及び MMAE の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26　本薬及び MMAE の PK パラメータ

測定対象	用量（mg/kg）	例数	C_{max}（μg/mL[*1]）	t_{max}[*2]（h）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･day/mL[*3]）
本薬	0.3	3	4.78（12.4）	1.1（0.9, 3.2）	2.5（3.1）
	0.6	3	12.2（9.47）	1.1（1.1, 1.4）	15.4（8.2）
	0.9	3	19.8（17.3）	1.4（1.2, 1.5）	25.1（16.9）
	1.2	3	34.7（18.5）	1.2（1.0, 1.2）	45.2（9.3）
	1.5	3	23.1（21.1）	1.2（1.0, 1.2）	33.1（19.0）
	1.8	3	35.4（39.2）	1.2（1.0, 1.4）	63.0（49.3）
	2	3	32.3（22.1）	1.2（1.1, 1.3）	52.3（33.1）
	2.2	6	55.5（10.3）	1.1（1.0, 1.4）	84.9（33.7）
MMAE	0.3	3	0.760（62.5）	23.3（23.3, 25.1）	6.20（72.1）
	0.6	3	1.67（30.8）	25.1（18.6, 25.3）	12.6（28.2）
	0.9	3	1.52（54.5）	25.5（22.3, 25.6）	12.2（67.2）
	1.2	3	1.41（19.1）	24.8（22.7, 25.2）	11.6（52.7）
	1.5	3	2.81（39.4）	25.0（25.0, 25.3）	26.6（44.2）
	1.8	3	2.59（29.2）	25.3（25.1, 172）	22.6（57.3）
	2	3	6.35（61.5）	139.4（25.3, 164）	67.4（60.0）
	2.2	6	4.88（31.4）	152.5（23.3, 167）	26.5（59.4）

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

6.2.3 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

04 試験及び 001 試験のデータに基づき、本薬及び MMAE の血漿中濃度と ΔQTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度の増加に伴い ΔQTcF が延長し、血漿中 MMAE 濃度の増加に伴い ΔQTcF が短縮する傾向が認められたものの、本薬を申請用法・用量で投与した際の第 6 サイクルにおける本薬の C_{max}（40.8 μg/mL）における ΔQTcF の 95%CI の上限値は 10 ms を下回り、検討された血漿中 MMAE 濃度の範囲内（0～18.1 ng/mL）においても ΔQTcF の 95%CI の上限値は 10 ms を下回ることが推定された。

以上より、申請者は、本薬を申請用法・用量で投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.4 PPK 解析

06 試験及び 003 試験で得られた本薬及び MMAE の PK データを用いて、701 試験、702 試験、04 試験及び 001 試験で得られた本薬及び MMAE の PK データに基づき構築された PPK モデルの外部バリデーションが実施された。以下には、最終モデルを用いた解析の概要を記載する。

06 試験、003 試験、701 試験、702 試験、04 試験及び 001 試験で得られた本薬及び MMAE の PK データ（652 例、本薬：6,007 測定時点、MMAE：6,422 測定時点）[47] に基づき、非線形混合効果モデルを用いて PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.5.1）。なお、本薬及び MMAE の PK は、本薬の線形及び 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、並びに遅延コンパートメントを組み込んだ MMAE の 1-コンパートメントモデルで構成される 4-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、①本薬の CL 及び V1、②本薬の Q 及び V2、③MMAE の CL、④MMAE の V 並びに⑤MMAE の k_{tr} に対する共変量として、それぞれ①体重、アルブミン及び性別、②体重、③体重、アルブミン、がん種、腫瘍サイズ、eGFR、ECOG PS 及び肝機能障害、④体重、ECOG PS 及びアルブミン並びに⑤体重及び年齢を組み込んだモデルを用いて、抗チソツマブ　ベドチン抗体、製剤の製法及び人種が本薬及び MMAE の曝露量（第 1 サイクルの C_{ave}）に及ぼす影響について検討された。その結果、製剤の製法及び人種が本薬及び MMAE の曝露量に及ぼす影響、並びに抗チソツマブ　ベドチン抗体が MMAE の曝露量に及ぼす影響はいずれも限定的[48] であった。なお、抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響については、「6.R.2　抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について」の項に記載する。

---

47) 解析対象とされた患者の背景項目（中央値（最小値, 最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。体重：65.8（30, 148）kg、アルブミン：40（18, 52）g/L、腫瘍サイズ：56（0, 299）mm、eGFR：89.6（24.1, 145）mL/min/1.73m^2、年齢：55（21, 81）歳、性別：男性 107 例、女性 545 例、がん種：子宮頸癌 420 例、卵巣癌 58 例、頭頸部癌 19 例、その他 155 例、ECOG PS（0：293 例、1：359 例）、肝機能障害：正常 562 例、軽度 90 例、抗チソツマブ　ベドチン抗体：陽性 26 例、陰性 625 例、製剤の製法：製法 1 228 例、製法 2 194 例、申請製法 230 例、人種：白人 482 例、アジア人 117 例（うち日本人 72 例）、黒人 10 例、その他 43 例

48) 抗チソツマブ　ベドチン抗体陽性例及び陰性例における MMAE の C_{ave}（平均値±標準偏差）は、それぞれ 1.9±1.01 及び 2.32±1.73 ng/mL であった。製法 1、製法 2 及び申請製法で製造された製剤投与時における①本薬及び②MMAE の C_{ave}（平均値±標準偏差）は、それぞれ①2.7±0.601、2.76±0.677 及び 3.1±0.917 μg/mL 並びに②2.64±1.98、2.07±1.26 及び 2.17±1.7 ng/mL であった。アジア人及び非アジア人における①本薬及び②MMAE の C_{ave}（平均値±標準偏差）は、それぞれ①2.90±0.667 及び 2.85±0.788 μg/mL 並びに②2.02±1.2 及び 2.37±1.79 ng/mL であった。

6.2.5 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.5.1 曝露量と有効性との関連

003 試験における本薬群の結果に基づき、本薬の曝露量[49)]（第 1 サイクルにおける C_{max} 及び AUC）と OS との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量の増加に伴い、OS が延長する傾向が認められた。

6.2.5.2 曝露量と安全性との関連

06 試験、701 試験及び 702 試験の拡大パート、003 試験、04 試験並びに 001 試験のパート A で本薬 2.0 mg/kg を Q3W で投与された患者の結果に基づき、本薬及び MMAE の曝露量[49)]（第 1 サイクルにおける C_{max} 及び AUC[50)]）と有害事象[51)]の発現割合との関連について、線形ロジスティック回帰モデルを用いて検討された。その結果、本薬の C_{max} 及び AUC の増加に伴い、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、投与中止に至った有害事象、減量に至った有害事象及び休薬に至った有害事象、並びに全 Grade 及び Grade 2 以上の眼障害及び末梢性ニューロパチーの発現割合が上昇する傾向が認められ、本薬の C_{max} と本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合との間にも同様の傾向が認められた。また、MMAE の AUC の増加に伴い、重篤な有害事象、並びに本薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合が上昇する傾向が認められた。

6.2.6 腎機能の低下が PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬及び MMAE の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬の構成成分である IgG1 サブクラスのヒト化抗体はアミノ酸に異化され、消失すると考えること
- 本薬の構成成分である MMAE の消失における腎排泄の寄与は小さい旨が報告されていること（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）
- PPK 解析（6.2.4 参照）により、第 1 サイクルにおける本薬及び MMAE の曝露量を腎機能[52)]の程度別に推定した結果、腎機能が正常な患者（308 例）、並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者（それぞれ 251 及び 92 例）における①本薬及び②MMAE の C_{ave}（平均値±標準偏差）は、それぞれ①2.87±0.69、2.89±0.812 及び 2.72±0.875 μg/mL、並びに②2.39±1.87、2.19±1.47 及び 2.35±1.75 ng/mL であったこと

---

49) 701 試験、702 試験、04 試験及び 001 試験で得られた本薬及び MMAE の PK データ（399 例、本薬：4,847 測定時点、MMAE：5,145 測定時点）に基づき構築された PPK モデル（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.3）により推定された。

50) MMAE は第 1 サイクルの AUC のみで検討された。

51) 重篤な有害事象、全 Grade 及び Grade 2 以上の出血関連の有害事象、眼障害及び末梢性ニューロパチー、並びに本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の有害事象、減量に至った有害事象、休薬に至った有害事象、投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象

52) CLcr（mL/min）が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度の腎機能障害と分類された。

6.2.7　PK の国内外差

申請者は、06 試験の日本人患者と 701 試験及び 001 試験の外国人患者との間で、本薬 2.0 mg/kg 投与時における本薬及び MMAE の曝露量の個別値の範囲は概ね重なっていたこと（表 27）等を考慮すると、本薬及び MMAE の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

表 27　第 1 サイクルにおける本薬及び MMAE の PK パラメータ

	試験名	パート	測定対象	例数	C_{max}（μg/mL[*1]）	$AUC_{0\text{-}t}$（μg･day/mL[*2]）
日本人患者	06 試験	用量漸増	本薬	3	38.5（33.5, 49.2）	59.7（39.1, 67.7）
			MMAE	3	3.1（3.0, 7.1）	31.9（30.9, 49.5）
		拡大	本薬	17	28.7（15.1, 46.3）	48.1（32.2, 73.8）
			MMAE	17	5.9（1.8, 12.1）	37.6（15.6, 133）
外国人患者	701 試験	用量漸増	本薬	3	34.6（24.9, 39.1）	57.3（35, 71）
			MMAE	3	6.70（3.16, 12.1）	77.9（31.4, 125）
	001 試験	A	MMAE	82	3.62（0.9, 21.8）	29.0（4.8, 116）[*3]

中央値（最小値, 最大値）*1：MMAE では ng/mL、*2：MMAE では ng･day/mL、*3：80 例

6.R　機構における審査の概略

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

6.R.1　肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬及び MMAE の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- PPK 解析（6.2.4 参照）により、第 1 サイクルにおける本薬及び MMAE の曝露量を肝機能[53)] の程度別に推定した結果、肝機能が正常な患者（562 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（90 例）における①本薬及び②MMAE の C_{ave}（平均値±標準偏差）は、それぞれ①2.86±0.765 及び 2.84±0.789 μg/mL、並びに②2.23±1.66 及び 2.79±1.89 ng/mL であったこと
- 003 試験の結果、肝機能[53)] が正常な患者（220 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（30 例）における、①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象及び③投与中止に至った有害事象の発現割合は、それぞれ①51.4 及び 56.7%、②33.2 及び 30.0%、並びに③15.9 及び 6.7%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で、有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかったこと

しかしながら、MMAE は主に肝代謝により消失すること（J Clin Pharmacol 2013; 53: 866-77）を考慮し、肝機能障害を有する患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある旨及び肝機能障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない旨を添付文書に記載する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

53)　NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

申請者の説明を了承した。ただし、肝機能障害を有する患者における本薬及びMMAEのPKに関する新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

6.R.2　抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬のPKに及ぼす影響について

申請者は、抗チソツマブ　ベドチン抗体の発現状況及び抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬のPKに及ぼす影響について、以下のように説明している。

抗チソツマブ　ベドチン抗体の発現状況は、701試験、702試験、04試験、06試験、001試験及び003試験で検討され、本薬が申請用法・用量で投与され、抗チソツマブ　ベドチン抗体が評価された患者（551例）のうち、27例（4.9%）で抗チソツマブ　ベドチン抗体が検出された[54)]。また、抗チソツマブ　ベドチン抗体中和抗体の発現状況は、04試験、06試験及び003試験で検討され、04試験の2例で抗チソツマブ　ベドチン中和抗体が検出された。

検体中の本薬が抗チソツマブ　ベドチン抗体の測定に及ぼす影響について、①701試験、702試験、04試験及び06試験、②001試験並びに③003試験で使用された抗チソツマブ　ベドチン抗体の測定法（6.1参照）において、測定結果に影響を及ぼさない検体中本薬濃度の上限値は、それぞれ①50、②100及び③44.5 μg/mLであり、これらの試験において、抗チソツマブ　ベドチン抗体が測定された時点で得られた1検体の本薬濃度は上記の上限値を上回った[55)]ものの、その他の検体では上記の上限値未満であったことを考慮すると、検体中の本薬が抗チソツマブ　ベドチン抗体の測定結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

また、下記の点を考慮すると、抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- 701試験、702試験、04試験、06試験及び001試験において、本薬が申請用法・用量で投与された患者における抗チソツマブ　ベドチン抗体陽性例及び陰性例での血漿中本薬濃度は表 28 のとおりであり、両者の間で血漿中本薬濃度に明確な差異は認められなかったこと

表28　抗チソツマブ　ベドチン抗体陰性例及び陽性例における血漿中本薬濃度

投与日	抗チソツマブ　ベドチン抗体陰性例		抗チソツマブ　ベドチン抗体陽性例*	
	例数	投与終了時濃度（μg/mL）	例数	投与終了時濃度（μg/mL）
第2サイクル第1日目	297	40.6±10.3	11	34.9±10.1
第3サイクル第1日目	211	40.5±11.4	4	42.6±11.6
第4サイクル第1日目	178	38.0±10.2	9	38.7±9.43
第5サイクル第1日目	133	37.3±15.6	5	35.9±10.7
第6サイクル第1日目	90	35.6±9.58	4	30.8±11.4
第7サイクル第1日目	64	36.4±11.8	3	29.9±14.9

平均値±標準偏差、*：各サイクル投与前の時点で抗チソツマブ　ベドチン抗体が陽性であった患者

54) 701試験、04試験、001試験及び003試験における抗チソツマブ　ベドチン抗体が初回発現したサイクルの中央値は、それぞれ第4、4、2、及び2サイクルであった。なお、702試験では抗チソツマブ　ベドチン抗体は検出されず、06試験で抗チソツマブ　ベドチン抗体が検出されたのは1例のみであり、初回発現は第7サイクルであった。

55) 003試験の1検体において、抗チソツマブ　ベドチン抗体が測定された時点における検体中本薬濃度が44.5 μg/mLを上回った。

- PPK 解析（6.2.4 参照）により、抗チソツマブ　ベドチン抗体陽性例及び陰性例における本薬の C_{ave}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 2.92±0.752 及び 2.86±0.769 μg/mL と推定され、抗チソツマブ　ベドチン抗体が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本薬の有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 29 に示す試験が提出された。

表 29　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	06	Ⅰ/Ⅱ	①用量漸増パート： 進行固形癌患者 ②拡大パート： 化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者	23 ① 6 ②17	①本薬 1.5 又は 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
	国際共同	003	Ⅲ	化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者	502 ①253 ②249	① 本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ② ICC[*1]	有効性 安全性
	海外	701	Ⅰ/Ⅱ	進行固形癌患者	195 ① 27 ②168	①用量漸増パート： 本薬 0.3～2.2 mg/kg を Q3W で静脈内投与 ②拡大パート： 本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
参考	海外	702	Ⅰ/Ⅱ	進行固形癌患者	33 ① 9 ②24	①用量漸増パート： 本薬 0.9 又は 1.2 mg/kg を 3Q4W[*2] で静脈内投与 ②拡大パート： 本薬 1.2 mg/kg を 3Q4W[*2] 又は 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	忍容性 安全性 PK
		04	Ⅱ	化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者	102	本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		03	Ⅱ	進行固形癌患者	6	本薬 1.5 又は 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性
		001（パート A）	Ⅱ	進行固形癌患者	100	本薬 2 mg/kg を Q3W で静脈内投与	有効性 安全性

*1：治験担当医師がノギテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、イリノテカン又はペメトレキセドのいずれかを選択することとされた（用法・用量は表 30 参照）、*2：4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：06 試験＜2019 年 2 月～2021 年 10 月＞）

進行固形癌患者（用量漸増パート）及び化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者（拡大パート）（目標症例数：用量漸増パート 10 例、拡大パート 15 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 1.5 又は 2 mg/kg（ただし、それぞれ 150 又は 200 mg を超えない）、拡大パートでは本薬 2 mg/kg（ただし、200 mg を超えない）をそれぞれ Q3W で静脈内投与する

こととされ、疾患進行等の治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。なお、眼障害に対する安全対策（OMP）として、眼表面の疾患を有する患者又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者の除外、スクリーニング時点における眼科の専門家による診察、潤滑点眼剤[56)]、血管収縮点眼剤[57)]及び副腎皮質ステロイド点眼剤[58)]の投与、本薬投与中の冷却アイパッドの着用、治験担当医師による定期的な眼球の観察・問診、コンタクトレンズの着用を避ける旨の注意喚起、結膜炎及び角膜炎発現時の対処法及び休薬・減量・中止基準の設定等の対応が行われた。

本試験の用量漸増パートに登録された 6 例（1.5 mg/kg 群及び 2 mg/kg 群各 3 例）及び拡大パートに登録された 17 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。また、用量漸増パートの本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。

その結果、用量漸増パートにおいて DLT は認められず、本薬 2 mg/kg Q3W 投与の日本人患者における忍容性が確認された。

本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートでは認められず、拡大パートの 1/17 例（5.9%）に認められ、死因は疾患進行であった。

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：003 試験＜2021 年 3 月～実施中［データカットオフ日：2023 年 7 月 24 日］＞）

化学療法歴のある[59)]進行又は再発の子宮頸癌患者（目標症例数：約 482 例[60)]）を対象に、本薬と ICC の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 25 の国又は地域、125 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 2 mg/kg（ただし、200 mg を超えない）を Q3W で静脈内投与、ICC 群では治験担当医師が表 30 のいずれかの薬剤を選択することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

表 30　003 試験の ICC 群において選択可能とされた薬剤及び用法・用量

薬剤名	用法・用量
ノギテカン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1～5 日目に 1 又は 1.25 mg/m^2 を静脈内投与
ビノレルビン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 30 mg/m^2 を静脈内投与
ゲムシタビン	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に 1,000 mg/m^2 を静脈内投与
イリノテカン	6 週間を 1 サイクルとして、第 1、8、15 及び 22 日目に 100 又は 125 mg/m^2 を静脈内投与
ペメトレキセド	500 mg/m^2 を Q3W で静脈内投与

56) 本薬投与開始日から投与終了後 30 日目まで投与することとされた。

57) 本薬の静脈内投与開始前に投与することとされた。

58) 本薬投与開始日（初回投与は本薬の静脈内投与開始前）から 72 時間まで投与することとされた。

59) 進行又は再発の子宮頸癌に対して 1 又は 2 つ（放射線治療と併用された化学療法は含まない）の化学療法歴のある患者であり、当該化学療法歴において少なくとも以下のいずれかの治療歴を有する患者（ただし、各国又は地域においてベバシズマブ又は抗 PD-1 抗体若しくは抗 PD-L1 抗体が標準治療ではない場合又はこれらの治療が適格でない場合には、ベバシズマブ又は抗 PD-1 抗体若しくは抗 PD-L1 抗体による治療歴は、必須とされなかった）
- パクリタキセル、シスプラチン、ベバシズマブ及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の併用投与
- パクリタキセル、カルボプラチン、ベバシズマブ及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の併用投与
- パクリタキセル、ノギテカン、ベバシズマブ及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の併用投与

60) 主要評価項目とされた OS について、本薬群及び ICC 群への割付比を 1：1、ICC 群に対する本薬群のハザード比を 0.7（中央値は本薬群及び ICC 群でそれぞれ 12.9 及び 9 カ月）と仮定し、有意水準（両側）を 0.05 とした場合、検出力 90%を確保するために必要なイベント数は 336 件と算出されたことから、観察期間等を考慮して約 482 例と設定された。

なお、眼障害に対する安全対策として、06 試験と同様の OMP（7.1.1.1 参照）が実施された。血管収縮点眼剤及び副腎皮質ステロイド点眼剤の用法・用量等は以下のように設定された。

- 血管収縮点眼剤：ブリモニジン酒石酸塩 0.2%又は類似品を用い、本薬の静脈内投与開始直前に各眼 3 滴ずつ又は添付文書に従って投与する。
- 副腎皮質ステロイド点眼剤：デキサメタゾン 0.1%又は同等品を用い、本薬の静脈内投与開始 24 時間前から各眼 1 滴を 1 日 3 回又は添付文書に従って、4 日間投与する。

本試験に登録され無作為化された 502 例（本薬群 253 例、ICC 群 249 例）全例が ITT 集団とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 50 例、ICC 群 51 例）。また、ITT 集団のうち、治験薬が投与されなかった 13 例（本薬群：3 例[61)]、ICC 群：10 例[62)]）を除く 489 例（本薬群：250 例、ICC 群：239 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者は本薬群 49 例、ICC 群 50 例）。

本試験の主要評価項目は OS とされ、252 件及び 336 件の OS イベントが発生した時点でそれぞれ中間解析及び最終解析を行うこととされた。OS の中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、主要評価項目とされた OS の中間解析（2023 年 7 月 24 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線はそれぞれ表 31 及び図 2 のとおりであり、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 31　OS の中間解析結果（ITT 集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬群	ICC 群
例数	253	249
イベント数（%）	123（48.6）	140（56.2）
中央値［95%CI］（カ月）	11.5［9.8, 14.9］	9.5［7.9, 10.7］
ハザード比［95%CI］*1	0.70［0.54, 0.89］*2	
p 値（両側）*3	0.0038	

*1：ECOG PS（0、1）、ベバシズマブ投与歴の有無（あり、なし）及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の投与歴の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した 97.74%CI は［0.52, 0.93］、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.0226

61) 治験薬が投与されなかった理由は、全例が疾患進行であった。

62) 治験薬が投与されなかった理由は、5 例が同意撤回、2 例が放射線治療を受けるために治験中止、3 例が疾患進行であった。

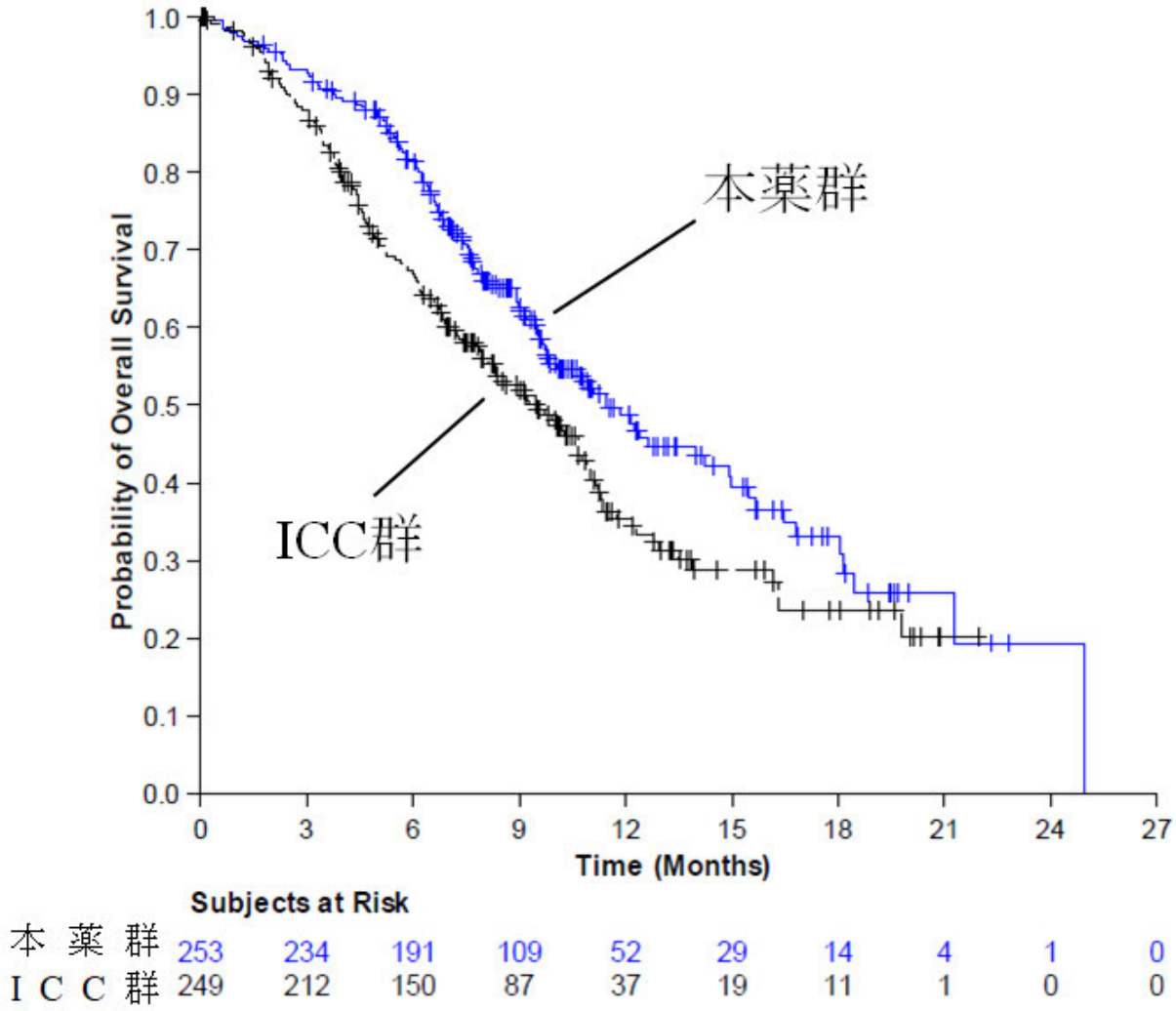


図 2　OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群で 12/250 例（4.8%）、ICC 群で 18/239 例（7.5%）に認められ、疾患進行による死亡（本薬群 8 例及び ICC 群 11 例）を除く患者の死因は、本薬群で急性腎障害、肺炎、敗血症及び SJS 各 1 例、ICC 群で不明 2 例、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 例であった。このうち、本薬群の急性腎障害及び SJS 各 1 例、並びに ICC 群の汎血球減少症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人患者における治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、本薬群では認められず、ICC 群で 2 例に認められ、いずれも疾患進行による死亡であった。

7.1.3 海外試験

7.1.3.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-2：701 試験＜2013 年 12 月～2019 年 5 月＞）

進行固形癌患者[63]（目標症例数：用量漸増パートは最大 48 例、拡大パートは 88～144 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8、2 又は 2.2 mg/kg[64]、拡大パートでは本薬 2 mg/kg[64] を Q3W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで最大 12 サイクル投与継続することとされた。また、702 試験において Grade 3 の結膜炎が認められたこと（7.2.1.1 参照）を踏まえ、OMP として、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、スクリーニング時の視力検査の実施、潤滑点眼剤の投与、コンタクトレンズの着用を避ける旨の注意喚起、結膜炎発現時の対処法及び休薬基準の設定等の対応が行われたものの、本試験の拡大パートにおいて結膜瘢痕が 2 例、Grade 3 の結膜炎が 1 例に認められたこと等を踏まえ、追加の対策として、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、眼科的診察の定期的な実施、眼球表面の疾患を有する患者又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者の除外、眼障害発現時の休薬・減量・中止基準の追加等、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、血管収縮点眼剤[65] 及び副腎皮質ステロイド点眼剤[66] の投与、本薬投与中の冷却アイパッドの着用、Grade 3 以上の角膜炎発現時の中止基準の設定等の対応が行われた。

本試験に登録された 195 例（用量漸増パート：27 例（0.3～2 mg/kg 群に各 3 例、2.2 mg/kg 群に 6 例）、拡大パート：168 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされ、本試験の用量漸増パートに登録され本薬投与を受けた 27 例全例が DLT 評価対象とされた。2.2 mg/kg 群の 3/6 例（Grade 3 の 2 型糖尿病、Grade 3 の粘膜の炎症、Grade 3 の発熱性好中球減少症各 1 例）に DLT が認められたことから、RP2D は 2 mg/kg Q3W 投与と決定された。

安全性について、本試験の①用量漸増パート及び②拡大パートにおいて、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡はそれぞれ以下のとおりであった。

① 用量漸増パート：

3/27 例（11%、0.3 mg/kg 群の 2/3 例、0.6 mg/kg 群の 1/3 例）に認められ、疾患進行による死亡（0.3 mg/kg 群の 2 例）を除く患者の死因は、0.6 mg/kg 群の咽頭出血[67] 1 例であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

② 拡大パート：

4/168 例（2%）に認められ、疾患進行による死亡（2 例）を除く患者の死因は、遠隔転移を伴う食道癌及び全身健康状態悪化各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

---

63) 用量漸増パートでは標準的治療に不応又は標準治療に適応のない卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、膀胱癌、前立腺癌、頭頸部癌、食道癌又は非小細胞肺癌を有する患者、拡大パートではがん化学療法後に増悪した卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、膀胱癌、前立腺癌、頭頸部癌、食道癌又は非小細胞肺癌を有する患者が対象とされた。

64) ただし、BMI が 30 kg/m^2 を超える場合には、以下の量を投与することとされた。
投与量（mg）＝用量（mg/kg）×30（kg/m^2）×身長（m）×身長（m）

65) ブリモニジン酒石酸塩 0.2%又は類似品を用い、本薬の静脈内投与開始直前に各眼 3 滴ずつ又は添付文書に従って投与することとされた。

66) デキサメタゾン 0.1%又は同等品を用い、本薬投与開始日（初回投与は本薬の静脈内投与開始前）から各眼 1 滴を 1 日 3 回又は添付文書に従って、3 日間投与することとされた。

67) 咽頭を原発とする頭頸部癌患者において、咽頭の腫瘍から出血し死亡に至った。腫瘍は内頚動脈の近傍に位置していることから、原疾患に伴う出血である可能性も疑われたが、治験薬との関連も完全には否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 海外試験

7.2.1.1 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-4：702 試験＜2015 年 11 月～2017 年 12 月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：用量漸増パート 12～24 例、拡大パート 20～30 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 10 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬 0.9 又は 1.2 mg/kg を 3Q4W で静脈内投与、拡大パートでは 1.2 mg/kg を 3Q4W で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで、用量漸増パートでは最大 4 サイクル、拡大パートでは最大 9 サイクル継続することとされた。なお、本試験の用量漸増パートの 0.9 mg/kg 群で Grade 3 の結膜炎が認められたことを踏まえ、OMP として、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）においてスクリーニング時の視力検査の実施、潤滑点眼剤の投与、コンタクトレンズの着用を避ける旨の注意喚起、結膜炎発現時の対処法及び休薬基準の設定等の対応が行われたものの、同様の対応が導入された 701 試験の拡大パートにおいて結膜瘢痕が 2 例、Grade 3 の結膜炎が 1 例に認められたこと等から、追加の対策として、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、眼科的診察の定期的な実施、眼球表面の疾患を有する患者又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者の除外、眼障害発現時の休薬・減量・中止基準の追加等、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、血管収縮点眼剤及び副腎皮質ステロイド点眼剤の投与、本薬投与中の冷却アイパッドの着用、Grade 3 以上の角膜炎発現時の中止基準の設定等の対応が行われた。しかしながら、当該対応後も結膜炎及び瞼球癒着が認められたことを考慮し、治験実施計画書第■版（20■年■月■日付け）において、本試験の拡大パートにおける用法・用量を 701 試験において忍容性の確認された用法・用量である本薬 2 mg/kg の Q3W 投与に変更することとされた[68)]。

本試験に登録された 33 例（用量漸増パート：9 例（0.9 mg/kg 群：3 例、1.2 mg/kg 群：6 例）、拡大パート：24 例（1.2 mg/kg 3Q4W 投与：14 例、1.2 mg/kg 3Q4W 投与から 2 mg/kg Q3W 投与に切り替え：6 例、2 mg/kg Q3W 投与：4 例））全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の用量漸増パートにおいて、本薬投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされ、本試験の用量漸増パートに登録され本薬投与を受けた 9 例全例が DLT 評価対象とされた。DLT は認められなかったことから、拡大パートにおける RP2D は 1.2 mg/kg と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートでは認められず、拡大パートでは 1/24 例（4.2%、1.2 mg/kg 3Q4W 投与例）に認められ、死因は疾患進行であった。

7.2.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-3：04 試験＜2018 年 6 月～2022 年 5 月＞）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 9/101 例（8.9%）に認められ、疾患進行による死亡例（5 例）を除く患者の死因は、死亡 2 例[69)]、イレウス及び敗血症性ショック各 1 例であった。このうち、敗血症性ショック 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

---

68) 眼障害に対する安全対策施行後から 20■年■月■日までの間に、701 試験の拡大パートでは、Grade 3 以上の結膜炎又は角膜炎は認められなかったのに対し、702 試験の拡大パートでは Grade 3 の結膜炎 4 件及び瞼球癒着 3 件が認められた。

69) 1 例は心房細動合併のためエノキサパリン投与中の患者であり、本薬投与開始から 43 日目に CT にて総腸骨静脈等に血栓が認められたものの、47 日目の死亡時点では出血や感染症の兆候は認められなかった。他の 1 例は本薬投与開始 14～8 日前まで真菌感染症に対する治療歴のある患者であり、本薬投与開始から 27 日目に肺臓炎、35 日目に胸水及び気管支炎が認められ、46 日目に死亡した。

7.2.1.3　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-5：03 試験＜2017 年 8 月～2019 年 1 月＞）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.4　海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-6：001 試験パート A＜2018 年 6 月～実施中［データカットオフ日：20■ 年■ 月■ 日］＞）

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 7/89 例（7.9%）に認められ、疾患進行による死亡例（6 例）を除く患者の死因は、肺塞栓症/疾患進行 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、003 試験を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」（平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号）、「「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」について」の一部改正について」（令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」（平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号）等を踏まえ、003 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2　有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　対照群の設定について

申請者は、003 試験における対照群について、以下のように説明している。

003 試験の計画時点において、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する標準的な治療は確立していなかったものの、NCCN ガイドライン（v.3.2019）等においてノギテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、イリノテカン、ペメトレキセド等が二次治療の選択肢とされていたことを考慮し、003 試験の対照群として、ノギテカン、ビノレルビン、ゲムシタビン、イリノテカン及びペメトレキセドを設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の有効性の評価結果に基づき、ICC 群に設定された薬剤の差異が本薬の有効性評価に及ぼした影響について確認する必要があると判断した（7.R.2.2 参照）。

7.R.2.2　有効性の評価結果について

申請者は、003 試験における有効性の結果について、以下のように説明している。

003 試験において、主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証された（7.1.2.1 参照）。

また、003 試験の①無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別、②抗悪性腫瘍剤の投与歴別、③TF 発現状況別及び④日本人集団における本薬の有効性について検討した結果は、それぞれ下記のとおりであり、003 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

① 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別：

無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の OS の解析結果は表 32 のとおりであった。ビノレルビンが選択された集団ではその他の薬剤が選択された集団と異なる傾向が認められたものの、以下の点等を考慮すると、当該結果はビノレルビンが選択された集団における本薬の有効性を否定するものではないと考える。

- 無作為化前にビノレルビンが選択された患者数は限られていたこと
- 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の奏効率（%）は、ビノレルビンが選択された部分集団の本薬群及び ICC 群でそれぞれ 17.9 及び 5.6 であり、本薬群で高い傾向が認められたこと
- 化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者における奏効率はビノレルビン（13.7%）とノギテカン等（4.5～21%）との間で同様であることが報告されていること（Gynecol Oncol 2004; 92: 639-43、Gynecol Oncol 2005; 96: 103-7）

表 32 無作為化前に選択された ICC 群の薬剤別の部分集団における OS の解析結果
（ITT 集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

薬剤	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
ノギテカン	本薬群	27	16（59.3）	9.2［5.3, －］	0.57［0.25, 1.31］
	ICC 群	24	14（58.3）	6.1［3.5, 11.2］	
ビノレルビン	本薬群	28	16（57.1）	9.1［6.7, －］	1.19［0.41, 3.46］
	ICC 群	18	5（27.8）	－［6.6, －］	
ゲムシタビン	本薬群	103	43（41.7）	14.2［10.1, 16.8］	0.62［0.41, 0.94］
	ICC 群	105	58（55.2）	10.0［8.0, 11.0］	
イリノテカン	本薬群	12	6（50.0）	16.5［5.9, －］	0.49［0.13, 1.88］
	ICC 群	16	12（75.0）	9.3［4.6, 11.7］	
ペメトレキセド	本薬群	83	42（50.6）	10.9［8.9, 14.0］	0.68［0.44, 1.05］
	ICC 群	86	51（59.3）	8.5［5.1, 11.4］	

－：推定不能、*：ECOG PS（0、1）、ベバシズマブ投与歴の有無（あり、なし）及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の投与歴の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

② 抗悪性腫瘍剤の投与歴別：

003 試験において層別因子とされた、ベバシズマブ投与歴及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体投与歴の有無別の OS の解析結果は表 33 のとおりであった。ベバシズマブによる治療歴のない集団では、全体集団と異なる傾向が認められたものの、以下の点等を考慮すると、ベバシズマブの投与歴にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

- ICC 群に対する本薬群の治験担当医師判定による PFS のハザード比［95%CI］はベバシズマブによる治療歴のない集団で 0.83［0.59, 1.16］であり、全体集団の結果（0.67［0.54, 0.82］）と明確に異なる傾向は認められなかったこと
- 本薬群のベバシズマブによる治療歴のある集団及びない集団における治験担当医師判定による奏効率（%）はそれぞれ 16.5 及び 20.2 であったこと

表 33　抗悪性腫瘍剤投与歴別の OS の解析結果（2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

投与歴		投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*［95%CI］
ベバシズマブ	あり	本薬群	164	77（47.0）	12.4［9.9, 16.5］	0.57［0.42, 0.78］
		ICC 群	157	92（58.6）	8.6［6.9, 10.6］	
	なし	本薬群	89	46（51.7）	9.8［7.7, 14.2］	1.00［0.66, 1.50］
		ICC 群	92	48（52.2）	10.7［7.8, 11.4］	
抗 PD-1 又は抗 PD-L1 抗体	あり	本薬群	71	42（59.2）	9.8［7,7, 12.4］	0.72［0.46, 1.14］
		ICC 群	67	42（62.7）	9.9［6.6, 11.2］	
	なし	本薬群	182	81（44.5）	12.6［9.9, 15.7］	0.67［0.50, 0.90］
		ICC 群	182	98（53.8）	9.3［7.9, 10.7］	

*：ベバシズマブ投与歴の有無別の解析については、ECOG PS（0、1）、及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体投与歴の有無（あり、なし）、抗 PD-1 又は抗 PD-L1 抗体投与歴の有無別の解析については、ECOG PS（0、1）及びベバシズマブ投与歴の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

③　TF 発現状況別の部分集団

003 試験において、腫瘍組織検体の TF の発現状況が評価可能であった患者集団（本薬群 210 例（83.0%）、ICC 群 194 例（77.9%）のうち本薬群の 92.4%、ICC 群の 94.3%の患者で腫瘍細胞膜に TF の発現が認められた。腫瘍組織検体中の TF の発現状況別の OS の解析結果は表 34 のとおりであり、TF の発現状況にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

表 34　TF の発現状況（H スコア*1）別の OS の解析結果（2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

TF 発現	投与群	例数	イベント数（%）	中央値［95%CI］（カ月）	ハザード比*2［95%CI］
H スコア 55*3 未満	本薬群	110	52（47.3）	12.4［9.5, 16.8］	0.73［0.49, 1.10］
	ICC 群	88	51（58.0）	10.7［8.1, 11.7］	
H スコア 55*3 以上	本薬群	100	50（50.0）	12.2［9.5, 18.0］	0.56［0.38, 0.82］
	ICC 群	106	65（61.3）	7.2［5.8, 9.7］	

*1：H スコア＝〔1×［染色強度が 1＋の細胞の割合（%）］＋2×［染色強度が 2＋の細胞の割合（%）］＋3×［染色強度が 3＋の細胞の割合（%）］〕（染色強度は、細胞膜の染色強度に基づき 1＋：軽度の染色、2＋：中等度の染色、3＋：高度の染色に分類された）、*2：ECOG PS（0、1）、ベバシズマブ投与歴の有無（あり、なし）及び抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体の投与歴の有無（あり、なし）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*3：003 試験で TF が評価可能であった 404 例における中央値

④　日本人集団：

日本人集団における OS の解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 35 及び図 3 のとおりであり、全体集団と一貫した結果であったことから、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考える。

表 35　日本人集団における OS の中間解析結果（ITT 集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

	本薬群	ICC 群
例数	50	51
イベント数（%）	22（44.0）	36（70.6）
中央値［95%CI］（カ月）	15.0［9.7, －］	8.5［6.8, 10.6］
ハザード比［95%CI］*	0.45［0.27, 0.77］	

－：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

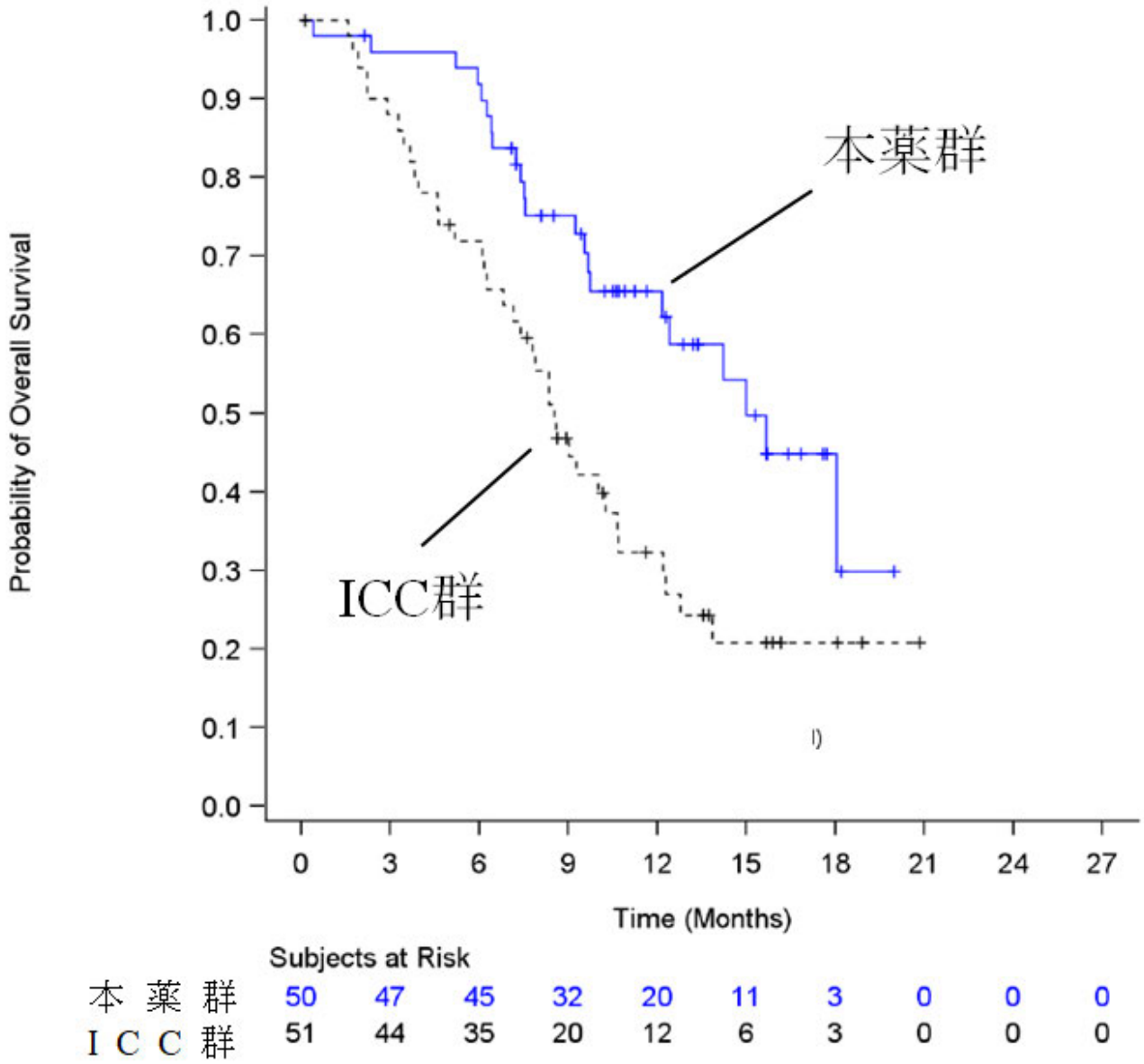


図 3　日本人集団における OS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、003 試験におけるベバシズマブ投与歴の有無別の有効性の結果については医療現場に情報提供することが適切と判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、眼障害、末梢神経障害、出血、皮膚障害、好中球減少症、腸炎、腸閉塞、infusion reaction、アナフィラキシー及び ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　安全性プロファイルについて

申請者は、003 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

003 試験における安全性の概要は表 36 のとおりであった。また、本薬群で一定以上[70)]の発現が認められた有害事象は表 37 のとおりであった。なお、本薬群で発現割合が 1%以上の死亡に至った有害事象、2%以上の投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 36　安全性の概要（003 試験、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
全有害事象	246（98.4）	237（99.2）
Grade 3 以上の有害事象	130（52.0）	149（62.3）
死亡に至った有害事象	4（1.6）	5（2.1）
重篤な有害事象	82（32.8）	94（39.3）
投与中止に至った有害事象	37（14.8）	9（3.8）
休薬に至った有害事象	98（39.2）	113（47.3）
減量に至った有害事象	74（29.6）	59（24.7）
投与中断に至った有害事象	2（0.8）	0

70)　全有害事象は発現割合が 15%以上、その他は発現割合が 2%以上の事象

表 37　本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象*（003 試験、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
全有害事象		
悪心	83（33.2）	96（40.2）
結膜炎	78（31.2）	1（0.4）
末梢性感覚ニューロパチー	71（28.4）	6（2.5）
鼻出血	65（26.0）	6（2.5）
便秘	62（24.8）	39（16.3）
脱毛症	61（24.4）	7（2.9）
食欲減退	59（23.6）	42（17.6）
貧血	58（23.2）	125（52.3）
下痢	54（21.6）	36（15.1）
嘔吐	44（17.6）	44（18.4）
発熱	42（16.8）	50（20.9）
無力症	40（16.0）	38（15.9）
角膜炎	39（15.6）	0
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	21（8.4）	66（27.6）
尿路感染	11（4.4）	17（7.1）
腹痛	10（4.0）	4（1.7）
疲労	9（3.6）	10（4.2）
好中球減少症	9（3.6）	32（13.4）
末梢性感覚ニューロパチー	7（2.8）	0
小腸閉塞	6（2.4）	1（0.4）
無力症	5（2.0）	5（2.1）
角膜炎	5（2.0）	0
敗血症	5（2.0）	2（0.8）
重篤な有害事象		
尿路感染	10（4.0）	17（7.1）
小腸閉塞	6（2.4）	1（0.4）
腹痛	5（2.0）	2（0.8）
敗血症	5（2.0）	2（0.8）
投与中止に至った有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	9（3.6）	0
角膜炎	6（2.4）	0
休薬に至った有害事象		
結膜炎	22（8.8）	0
末梢性感覚ニューロパチー	12（4.8）	0
角膜炎	11（4.4）	0
尿路感染	6（2.4）	10（4.2）
COVID-19	5（2.0）	4（1.7）
減量に至った有害事象		
末梢性感覚ニューロパチー	17（6.8）	0
結膜炎	10（4.0）	0
角膜炎	8（3.2）	0
疲労	5（2.0）	1（0.4）

*：全有害事象は発現割合が 15%以上、その他は発現割合が 2%以上の事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において認められた有害事象については、本薬投与時に発現する可能性があることから、本薬投与時には本薬との関連も考慮しつつ患者の状態を注意して観察する必要がある。しかしながら、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2　安全性の国内外差について

申請者は、003 試験の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

003 試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 38 のとおりであった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった有害事象は表 39 のとおりであった。なお、外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象並びに、外国人患者と比較して 10%以上高かった投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象、減量に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象は認められなかった。

表 38　国内外の安全性の概要（003 試験の本薬群、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

	例数（%）	
	日本人患者 49 例	外国人患者 201 例
全有害事象	49（100）	197（98.0）
Grade 3 以上の有害事象	21（42.9）	109（54.2）
死亡に至った有害事象	0	4（2.0）
重篤な有害事象	7（14.3）	75（37.3）
投与中止に至った有害事象	6（12.2）	31（15.4）
休薬に至った有害事象	16（32.7）	82（40.8）
減量に至った有害事象	16（32.7）	58（28.9）
投与中断に至った有害事象	0	2（1.0）

表 39　外国人患者と比較して日本人患者において発現割合が高かった有害事象*（003 試験の本薬群、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	日本人患者 49 例	外国人患者 201 例
全有害事象		
結膜炎	23（46.9）	55（27.4）
末梢性感覚ニューロパチー	18（36.7）	53（26.4）
倦怠感	8（16.3）	3（1.5）
湿疹	6（12.2）	2（1.0）

*：10%以上高かった事象を記載した

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験において本薬が投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、003 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が高かった事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

以下の項では、003 試験等において本薬投与時に発現割合が高かった有害事象、本薬と同一の構成成分（MMAE）を含む ADC である BV、ポラツズマブ　ベドチン及びエンホルツマブ　ベドチンにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3　眼障害

申請者は、本薬投与による①眼障害の発現状況及び②眼障害に対する安全対策について、以下のように説明している。

①　眼障害の発現状況：

003 試験における眼障害[71)]の発現状況は表 40 及び表 41 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における眼障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 37（1、150）及び 63（1、254）であった。

表 40　いずれかの群で 1%以上に認められた眼障害の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
眼障害*	132（52.8）	10（4.0）	15（6.3）	0
結膜炎	78（31.2）	0	1（0.4）	0
角膜炎	39（15.6）	5（2.0）	0	0
ドライアイ	33（13.2）	0	1（0.4）	0
眼瞼炎	11（4.4）	0	0	0
眼脂	11（4.4）	0	0	0
点状角膜炎	8（3.2）	1（0.4）	0	0
霧視	8（3.2）	0	2（0.8）	0
眼そう痒症	7（2.8）	0	0	0
眼痛	6（2.4）	0	2（0.8）	0
流涙増加	6（2.4）	0	1（0.4）	0
白内障	5（2.0）	1（0.4）	0	0
上強膜炎	4（1.6）	0	0	0
眼刺激	4（1.6）	0	0	0
眼充血	4（1.6）	0	1（0.4）	0
羞明	4（1.6）	0	1（0.4）	0
結膜出血	3（1.2）	0	0	0
眼瞼内反	3（1.2）	1（0.4）	0	0
視力低下	3（1.2）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

71)　MedDRA SOC の「眼障害」、並びに MedDRA SMQ の「結膜障害（狭域）」、「角膜障害（広域）」、「緑内障（広域）」、「涙器障害（狭域）」、「眼感染（広域）」、「視神経障害（広域）」、「眼窩周囲および眼瞼障害（狭域）」、「網膜障害（広域）」及び「強膜障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 41　重篤な眼障害等の発現状況（003 試験）

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った眼障害	0	0
重篤な眼障害	2（0.8）	0
結膜炎	1（0.4）	0
細菌性結膜炎	1（0.4）	0
投与中止に至った眼障害*	14（5.6）	0
角膜炎	6（2.4）	0
結膜炎	3（1.2）	0
瞼球癒着	2（0.8）	0
休薬に至った眼障害*	40（16.0）	0
結膜炎	22（8.8）	0
角膜炎	11（4.4）	0
点状角膜炎	4（1.6）	0
ドライアイ	2（0.8）	0
霧視	2（0.8）	0
減量に至った眼障害*	25（10.0）	0
結膜炎	10（4.0）	0
角膜炎	8（3.2）	0
点状角膜炎	2（0.8）	0

*：個別事象はいずれかの群で 0.5%以上に認められた事象

なお、003 試験において本薬投与開始前の時点で眼障害の合併のある患者及びない患者における眼障害の発現割合は、Grade 1 の眼障害で 17.0 及び 22.6%、Grade 2 の眼障害で 28.1 及び 30.4%、Grade 3 の眼障害で 5.2 及び 2.6%であった。

また、003 試験を含む本承認申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない[72)]重篤な眼障害[73)]が発現した患者の詳細は、表 42 のとおりであり、3Q4W 投与が行われた 702 試験において重篤な事象が多く認められた。

72) 以下の事象が「因果関係が否定できない」と定義された。
- 003 試験及び 001 試験：治験責任医師が related 及び unrelated のうち、related を選択した事象
- 701 試験、702 試験及び 03 試験：治験責任医師が related、possibly related 及び not related のうち、related 又は possibly related を選択した事象
- 06 試験及び 04 試験：治験責任医師が related 及び not related のうち、related を選択した事象
- その他の臨床試験及び製造販売後：報告者及び申請者の両者が not related 又は unrelated と判断した事象以外の事象

73) 003 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、702 試験は ver.20.0、04 試験は ver.22.1 を用いて集計された。

表 42　本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	3[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	2	30	5	不変	回復
				結膜炎	2	56	3	減量	回復
701	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	3	18	94	中止	未回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	2	99	15	不変	回復
702	7[redacted]	男	0.9 mg/kg Q3W	結膜炎	3	17	108	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	78	39	非該当	後遺症あり
				瞼球癒着	4	88	29	中止	後遺症あり
	6[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	58	50	中止	後遺症あり
				瞼球癒着	4	58	50	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	15	89	中止	後遺症あり
				瞼球癒着	4	48	56	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	53	47	中止	後遺症あり
				瞼球癒着	4	53	47	中止	後遺症あり
	6[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	瞼球癒着	3	64	22	中止	回復
04	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	潰瘍性角膜炎	3	565	39	中止	回復

加えて、（ⅰ）視力への影響及び（ⅱ）眼障害の回復性については下記のとおりであった。

（ⅰ）視力への影響

003 試験の本薬群において片眼でスネレン視力スコアが 20/50（小数視力 0.4）及び 20/200（小数視力 0.1）以下になった患者は、それぞれ 4 例（1.6%）及び 3 例（1.2%）認められた。また、両眼でスネレン視力スコアが 20/50 以下となった患者は 2 例（0.8%）認められたものの、両眼でスネレン視力スコアが 20/200 以下に低下した患者は認められなかった。

（ⅱ）眼障害の回復性

003 試験の本薬群において眼障害が発現した 132 例のうち、全ての眼障害が回復又は軽快した患者、一部の眼障害が回復又は軽快した患者、及び回復又は軽快が認められなかった患者の割合（%）は、それぞれ 69.7、24.2 及び 6.1 であった。

② 眼障害に対する安全対策：

701 試験及び 702 試験において、重篤な眼障害が認められたことを踏まえ、701 試験及び 702 試験の実施中に下記の眼障害に対する安全対策（OMP）を導入した（7.1.3.1 及び 7.2.1.1 参照）。

- スクリーニング時の視力検査の実施
- 眼球表面の疾患を有する患者又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者の除外
- 眼科的診察の定期的な実施
- 潤滑点眼剤、血管収縮点眼剤及び副腎皮質ステロイド点眼剤の投与[64、65)]
- 本薬投与中の冷却アイパッドの着用[74)]
- コンタクトレンズの着用を避ける旨の注意喚起[75)]
- 眼障害発現時の対処法（表 43）及び休薬・減量・中止基準の設定

74) 本薬点滴静注開始直前から終了まで装着することとされた。
75) 本薬投与開始日から投与終了 30 日後まで控えることが推奨された。

表 43　眼障害発現時の対処法（701 試験）

事象	程度*	推奨される対処法
結膜炎	Grade 1	保存剤を含まない副腎皮質ステロイド点眼剤の頻回投与
	Grade 2 又は 3	保存剤を含まない抗菌点眼剤（例：クロラムフェニコール）との併用における、保存剤を含まない副腎皮質ステロイド点眼剤の頻回投与
角膜炎	Grade 1	保存剤を含まない副腎皮質ステロイド点眼剤の頻回投与
	Grade 2	保存剤を含まない抗菌点眼剤（例：クロラムフェニコール）との併用における、保存剤を含まない副腎皮質ステロイド点眼剤の頻回投与
結膜潰瘍	すべて	保存剤を含まない抗菌点眼剤（例：クロラムフェニコール）との併用における、保存剤を含まない副腎皮質ステロイド点眼剤の頻回投与

*：NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる

701 試験の拡大パートにおける OMP 施行状況別の眼障害の発現概要は表 44 のとおりであった。

表 44　701 試験の拡大パートにおける OMP 施行状況別の本薬投与状況及び眼障害等の発現概要

	本薬投与開始時点から OMP 実施 49 例	本薬投与開始後、途中から OMP 実施 63 例	OMP 未実施 56 例
本薬投与期間中央値（日）	57	73	28
眼障害（%）			
全 Grade の事象	63.3	71.4	66.1
Grade 3 以上の事象	4.1	0	7.1
重篤な事象	0	1.0	1.8
投与中止に至った事象	6.1	4.8	10.7
休薬に至った事象	8.2	4.8	0
減量に至った事象	10.2	11.1	0
有害事象全体（%）			
全 Grade の事象	100	100	100
Grade 3 以上の事象	53.1	54.0	57.1
重篤な事象	40.8	42.9	42.9
投与中止に至った事象	20.4	25.4	41.1
休薬に至った事象	16.3	17.5	5.4
減量に至った事象	24.5	15.9	0

701 試験の拡大パートにおいて、OMP の実施により、OMP 未実施の患者と比較して、投与中止に至った事象の発現割合が減少し、本薬の投与期間の中央値が延長する傾向が認められたことを踏まえると、OMP による眼障害の管理は、本薬による治療継続に寄与したと考えることから、003 試験では、試験開始時点から 701 試験と同様の OMP[76)] を実施することとした。その結果、本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたことから、003 試験における設定に基づき、添付文書において臨床試験では、活動

76) 701 試験との主な相違点は以下のとおりであった。
- 003 試験では 701 試験で除外されていた活動性の眼表面疾患又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者に加えて、瘢痕性結膜炎に至るリスクの高い炎症状態（Wagner 症候群、アトピー性角結膜膜炎、眼に影響を及ぼす自己免疫性疾患等）、眼の所見・症状を伴う SJS、TEN 又は粘膜類天疱瘡の既往歴を有する患者、及び全層角膜移植歴のある患者が除外された。
- 潤滑点眼剤について、701 試験では本薬投与終了時まで投与することとされていた一方、003 試験では本薬投与終了 30 日後まで投与することとされた。
- 副腎皮質ステロイド点眼剤について、701 試験では本薬投与日から 3 日間投与することとされていた一方、003 試験では本薬投与 24 時間前から 72 時間にわたって投与することとされた。
- 冷却アイパッドについて、本薬点滴静注開始 5 分前から終了 30 分後まで装着することとされた。

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所見・症状を伴うSJSの既往歴若しくは素因を有する患者は除外されていたことを情報提供するとともに、以下の内容を注意喚起する。

- 本薬投与開始前及び投与開始後に臨床的に必要と判断された場合の眼科医等による検査を実施する旨
- 潤滑点眼剤、血管収縮点眼剤及び副腎皮質ステロイド点眼剤の投与（7.R.5.1参照）
- 眼障害発現時の休薬・減量・中止基準（7.R.5.2参照）

なお、血管収縮点眼剤について、701試験の拡大パート及び003試験の本薬群における各点眼剤の投与状況は表45及び表46のとおりであった。

表45　701試験の拡大パート及び003試験の本薬群における点眼剤の投与状況

		血管収縮点眼剤	副腎皮質ステロイド点眼剤	潤滑点眼剤
701試験（拡大パート）	本薬投与開始時点で各点眼剤が投与された患者の割合（%）	53.0	52.4	29.8
	本薬投与期間中のいずれかの時点で各点眼剤が投与された患者の割合(%)	66.1	66.1	66.1
003試験本薬群	本薬投与開始時点で各点眼剤が投与された患者の割合（%）	98.4	99.6	90.8
	本薬投与期間中のいずれかの時点で各点眼剤が投与された患者の割合(%)	99.2	100	96.0

表46　701試験の拡大パート及び003試験の本薬群において主に使用された点眼剤

点眼剤*	例数（%）	
	701試験（拡大パート） 168例	003試験本薬群 250例
血管収縮点眼剤		
ブリモニジン/ブリモニジン酒石酸塩	102（60.7）	220（88.0）
ナファゾリン硝酸塩/塩酸塩	0	22（8.8）
副腎皮質ステロイド点眼剤		
デキサメタゾンリン酸ナトリウム	109（64.9）	189（75.6）
フルオロメトロン	0	42（16.8）
ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	0	14（5.6）
潤滑点眼剤		
ヒアルロン酸ナトリウム	41（24.4）	78（31.2）
カルボキシビニルポリマー	29（17.3）	5（2.0）
カルメロース	25（14.9）	13（5.2）
ヒプロメロース	18（10.7）	23（9.2）
レチノールパルチミン酸	10（6.0）	2（0.8）
デキストラン	5（3.0）	96（38.4）

*：いずれかの試験で5%以上の患者で使用された点眼剤

機構は、本薬を用いた臨床試験において、OMPとして複数の対策が同時期に導入され、003試験においてはほぼ全例において各点眼剤が投与されたことを踏まえ、眼障害に対する各点眼剤の寄与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

潤滑点眼剤、血管収縮点眼剤及び副腎皮質ステロイド点眼剤の投与について、下記の点を考慮すると、いずれも本薬投与に伴う眼障害の管理に寄与すると考える。

- 潤滑点眼剤は、本薬投与に伴い発現するドライアイによる不快感を軽減するとともに、眼障害による刺激を低減すると考えること

- 本薬投与に伴う眼障害は、角膜、結膜等の眼組織への本薬の結合（5.6.2 参照）及び MMAE の細胞毒性が寄与していると考えることから、前眼部の血管収縮作用を有することが報告されているブリモニジン（Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42: 2049-55、J Ocul Pharmacol Ther 2020; 36: 234-7 等）等の投与（点眼）により、本薬の眼球組織への分布を抑制することで本薬投与による眼障害の予防に寄与すると考えること
- 副腎皮質ステロイド点眼剤は、本薬投与に伴う角膜、結膜等における炎症を抑制し、眼障害の予防に寄与すると考えること

なお、701 試験の拡大パートにおいて OMP が実施された集団（112 例）のうち、血管収縮点眼剤、副腎皮質ステロイド点眼剤及び潤滑点眼剤の投与の有無別の眼障害の発現状況は表 47～表 50 のとおりであった。

表 47　701 試験の拡大パートにおける潤滑点眼剤投与状況別の眼障害の発現概要

	OMP あり	
	潤滑点眼剤投与あり 94 例	潤滑点眼剤投与なし 18 例
眼障害（%）		
全 Grade の事象	71.3	50.0
Grade 3 以上の事象	2.1	0
重篤な事象	0	5.6
投与中止に至った事象	4.3	11.1
休薬に至った事象	6.4	5.6
減量に至った事象	12.8	0

表 48　701 試験の拡大パートにおける血管収縮点眼剤投与状況別の眼障害の発現概要

	OMP あり	
	本薬開始時点から血管収縮点眼剤投与あり 89 例	本薬開始時点での血管収縮点眼剤投与なし 23 例
本薬開始から 1 カ月以内に認められた眼障害（%）		
全 Grade の事象	47.2	47.8
Grade 3 以上の事象	0	0
重篤な事象	0	0
投与中止に至った事象	1.1	0
休薬に至った事象	1.1	4.3
減量に至った事象	2.2	4.3

表 49　701 試験の拡大パートにおける副腎皮質ステロイド点眼剤投与状況別の眼障害の発現概要

	OMP あり	
	本薬開始時点から副腎皮質ステロイド点眼剤投与あり 88 例	本薬開始時点での副腎皮質ステロイド点眼剤投与なし 24 例
本薬開始から 1 カ月以内に認められた眼障害（%）		
全 Grade の事象	47.7	45.8
Grade 3 以上の事象	0	0
重篤な事象	0	0
投与中止に至った事象	1.1	0
休薬に至った事象	1.1	4.2
減量に至った事象	2.3	4.2

表 50　701 試験の拡大パートにおける潤滑点眼剤投与状況別の眼障害の発現概要

	OMP あり	
	本薬開始時点から潤滑点眼剤投与あり 50 例	本薬開始時点での潤滑点眼剤投与なし 62 例
本薬開始から 1 カ月以内に認められた眼障害（%）		
全 Grade の事象	46.0	48.4
Grade 3 以上の事象	0	0
重篤な事象	0	0
投与中止に至った事象	0	1.6
休薬に至った事象	2.0	1.6
減量に至った事象	4.0	1.6

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において眼障害が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な眼障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては眼障害の発現に注意が必要である。OMP における各点眼剤の寄与は明確ではないものの、下記の点を踏まえると、本薬投与にあたっては 003 試験の設定に準じて OMP を適切に実施する必要があると考える。

- 701 試験の拡大パートにおいて導入された OMP により、眼障害に伴う本薬の投与中止が減少し、本薬の投与期間の延長傾向が認められたこと
- 701 試験と同様の OMP が実施された 003 試験の結果、本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと

以上より、臨床試験における眼障害に対する安全対策（OMP）及び眼障害の発現状況について、添付文書及び資材を用いて医療現場に適切に注意喚起及び情報提供する必要があると判断した。なお、701 試験では眼球表面の疾患を有する患者又は瘢痕性結膜炎の既往歴を有する患者が除外されていたこと、003 試験における本薬開始時点での眼障害の合併のある患者とない患者における眼障害の発現状況を踏まえると、眼障害の合併のない患者と比較して、合併のある患者において Grade 3 の眼障害の発現頻度が高い可能性が否定できないことから、眼障害の合併を含む本薬投与による眼障害のリスク因子について今後も情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供することが適切と判断した。

7.R.3.4　末梢神経障害

申請者は、本薬投与による末梢神経障害について、以下のように説明している。

003 試験における末梢神経障害[77)] の発現状況は表 51 及び表 52 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における末梢神経障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 72.5（1、282）及び 35（2、170）であった。

77)　MedDRA SMQ の「末梢性ニューロパチー（広域）」に該当する事象を集計した。

表 51　末梢神経障害の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
末梢神経障害*	96（38.4）	14（5.6）	10（4.2）	1（0.4）
末梢性感覚ニューロパチー	71（28.4）	7（2.8）	6（2.5）	0
錯感覚	10（4.0）	1（0.4）	1（0.4）	0
筋力低下	7（2.8）	2（0.8）	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	6（2.4）	2（0.8）	0	0
末梢性運動ニューロパチー	5（2.0）	0	0	0
神経毒性	4（1.6）	0	0	0
歩行障害	3（1.2）	3（1.2）	1（0.4）	0
神経痛	3（1.2）	1（0.4）	1（0.4）	1（0.4）
感覚鈍麻	2（0.8）	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1（0.4）	0	1（0.4）	0
皮膚灼熱感	1（0.4）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 52　重篤な末梢神経障害等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った末梢神経障害	0	0
重篤な末梢神経障害	3（1.2）	0
歩行障害	1（0.4）	0
筋力低下	1（0.4）	0
末梢性感覚ニューロパチー	1（0.4）	0
投与中止に至った末梢神経障害*	14（5.6）	0
末梢性感覚ニューロパチー	9（3.6）	0
休薬に至った末梢神経障害*	15（6.0）	0
末梢性感覚ニューロパチー	12（4.8）	0
減量に至った末梢神経障害*	24（9.6）	0
末梢性感覚ニューロパチー	17（6.8）	0

*：個別事象はいずれかの群で 1%以上に認められた事象

また、003 試験を含む本承認申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない[72]重篤な末梢神経障害[78]が発現した患者の詳細は、表 53 のとおりであった。

[78] 003 試験及び 001 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、03 試験は ver.21.0、04 試験は ver.22.1 を用いて集計された。

表 53　本薬との因果関係が否定できない重篤な末梢神経障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	4■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚ニューロパチー	3	152	139	非該当	未回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	筋力低下	1	1	2	非該当	回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	歩行障害	3	191	9	非該当	軽快
				歩行障害	2	199	126	中止	軽快
701	6■	女	1.8 mg/kg Q3W	ギラン・バレー症候群	3	112	43	中止	未回復
	6■	男	2 mg/kg Q3W	末梢性ニューロパチー	3	155	214	中止	未回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	ギラン・バレー症候群	2	243	29	中止	未回復
	5■	男	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	2	151	31	中止	未回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	72	125	不変	未回復
03	3■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	16	28	中止	未回復
04	5■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	140	不明	中止	未回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性運動ニューロパチー	2	190	不明	中止	未回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	末梢性感覚運動ニューロパチー	3	169	不明	休薬	未回復
001	7■	男	2 mg/kg Q3W	筋力低下	3	77	85	不変	未回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において末梢神経障害が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できないギラン・バレー症候群を含む重篤な末梢神経障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては末梢神経障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における末梢神経障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5　出血

申請者は、本薬投与による出血について、以下のように説明している。

003 試験における出血[79)] の発現状況は表 54 及び表 55 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における出血の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 13（1、318）及び 28（1、145）であった。

表 54　いずれかの群で 1%以上に認められた出血の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
出血*	105（42.0）	6（2.4）	34（14.2）	7（2.9）
鼻出血	65（26.0）	0	6（2.5）	0
腟出血	25（10.0）	3（1.2）	13（5.4）	1（0.4）
血尿	18（7.2）	1（0.4）	5（2.1）	1（0.4）
直腸出血	5（2.0）	0	5（2.1）	2（0.8）
結膜出血	3（1.2）	0	0	0
血便排泄	3（1.2）	1（0.4）	3（1.3）	0
子宮出血	3（1.2）	0	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

79) MedDRA SMQ の「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（狭域）」及び「出血関連臨床検査用語（狭域）」に該当する事象を集計した。

表 55　重篤な出血等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った出血	0	0
重篤な出血	6（2.4）	9（3.8）
膣出血	4（1.6）	3（1.3）
播種性血管内凝固	1（0.4）	0
血便排泄	1（0.4）	1（0.4）
血尿	1（0.4）	1（0.4）
胃腸出血	0	2（0.8）
吐血	0	1（0.4）
月経中間期出血	0	1（0.4）
直腸出血	0	1（0.4）
出血性ショック	0	1（0.4）
投与中止に至った出血	0	0
休薬に至った出血	2（0.8）	2（0.8）
血尿	1（0.4）	0
膣出血	1（0.4）	1（0.4）
胃腸出血	0	1（0.4）
減量に至った出血	0	0

また、003 試験を含む本承認申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない[72]重篤な出血[80]が発現した患者の詳細は、表 56 のとおりであった。

表 56　本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	3■	女	2 mg/kg Q3W	膣出血	3	122	10	不変	回復
				膣出血	3	145	8	不変	回復
701	6■	男	0.6 mg/kg Q3W	咽頭出血	5	27	非該当	非該当	死亡
	6■	女	2 mg/kg Q3W	胃腸出血	3	1	10	中止	回復
	3■	女	2 mg/kg Q3W	膣出血	2	178	1	不変	後遺症あり
				膣出血	3	184	4	不変	回復
	4■	女	2.2 mg/kg Q3W	膣出血	3	2	56	休薬・中止	回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	鼻出血	2	3	89	不変	回復
06	6■	女	2 mg/kg Q3W	下部消化管出血	2	23	不明	中止	未回復
04	4■	女	2 mg/kg Q3W	直腸出血	2	20	93	休薬	未回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	出血性膀胱炎	3	133	10	休薬	回復
001	5■	女	2 mg/kg Q3W	処置後出血	3	83	2	不変	軽快
	6■	男	2 mg/kg Q3W	喀血	1	32	3	不変	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	上部消化管出血	3	92	3	不変	回復

なお、003 試験の本薬群におけるベバシズマブの投与歴の有無別の出血に関連する有害事象の発現状況、並びに凝固機能検査及び血小板値について検査値異常としての最悪 Grade はそれぞれ、表 57 及び表 58 のとおりであった。本薬群において、Grade 3 の APTT 延長が認められた 4 例のうち、1 例で Grade 3 の膣出血、1 例で Grade 1 の鼻出血が認められた。ただし、Grade 3 の膣出血の発現時期は APTT 延長が認められた時期と異なっていた。また、PT-INR 増加と出血の発現時期に関連は認められなかった。

80)　003 試験及び 001 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、06 試験は ver.23.1、04 試験は ver.22.1 を用いて集計された。

表 57　ベバシズマブの投与歴の有無別の出血に関連する有害事象の概要
（003 試験の本薬群、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

	例数（%）	
	ベバシズマブの投与歴あり 163 例	ベバシズマブの投与歴なし 87 例
全有害事象	72（44.2）	33（37.9）
Grade 3 以上の有害事象	5（3.1）	1（1.1）
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	4（2.5）	2（2.3）

表 58　検査値異常の最悪 Grade（003 試験、2023 年 7 月 24 日データカットオフ）

		例数	例数（%）			
			Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
PT-INR 増加	本薬群	250	22（8.8）	4（1.6）	0	0
	ICC 群	239	22（9.2）	9（3.8）	1（0.4）	0
APTT 延長	本薬群	250	37（14.8）	5（2.0）	4（1.6）	0
	ICC 群	239	40（16.7）	6（2.5）	1（0.4）	0

003 試験では、本薬による出血リスクを考慮し、下記の安全対策を講じた結果、本薬の忍容可能な安全性プロファイルが示されたこと、003 試験における重篤な出血の発現は限定的であったことを踏まえ、添付文書においては、臨床試験において凝固異常を有する患者を除外した旨を記載する。

- APTT が正常上限の 1.5 倍以下かつ PT-INR が 1.2 以下（抗凝固療法を受けていない場合）又は PT-INR 2.5 以下（抗凝固療法を受けている場合）の患者を対象とした。
- 出血リスクの増加につながる凝固異常の既往又は合併を有する患者、登録前 8 週間以内に重度頭部外傷の既往又は当該内手術歴を有する患者、治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術を予定している患者又は 7 日以内に小手術を予定している患者等は除外した。
- 本薬投与期間中に白内障手術などの小手術を要する場合には、本薬の直近の投与から 2 週間間隔を開けて実施することが提案された。
- 治験治療期間中の各サイクルの第 1 日目に PT-INR、APTT 等を測定した。
- 出血事象発現時の本薬の休薬・減量・中止基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において出血が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な出血が複数例認められていること、本薬を構成するチソツマブに関して臨床曝露量未満の濃度で TF を介した血液凝固の時間を延長する作用が認められたこと（3.2.1 参照）を考慮すると、本薬の投与に際しては、観血的処置等の実施及び出血の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬による治療中に観血的処置が必要となった場合の適切な休薬期間については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供することが適切と判断した。

7.R.3.6　皮膚障害

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

003 試験における皮膚障害[81] の発現状況は表 59 及び表 60 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における皮膚障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 13.5（1、169）及び 8（1、183）であった。

表 59　いずれかの群で 1%以上に認められた皮膚障害の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
皮膚障害*	108（43.2）	7（2.8）	56（23.4）	5（2.1）
脱毛症	61（24.4）	0	7（2.9）	0
そう痒症	25（10.0）	1（0.4）	7（2.9）	0
斑状丘疹状皮疹	9（3.6）	1（0.4）	11（4.6）	1（0.4）
皮膚乾燥	8（3.2）	0	1（0.4）	0
湿疹	8（3.2）	0	2（0.8）	0
斑状皮疹	7（2.8）	1（0.4）	3（1.3）	1（0.4）
ざ瘡様皮膚炎	4（1.6）	0	2（0.8）	1（0.4）
紅斑	4（1.6）	1（0.4）	1（0.4）	0
発疹	4（1.6）	0	5（2.1）	0
多形紅斑	3（1.2）	0	1（0.4）	0
蕁麻疹	3（1.2）	1（0.4）	5（2.1）	0
丘疹性皮疹	0	0	4（1.7）	0
皮膚毒性	0	0	3（1.3）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 60　重篤な皮膚障害等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った皮膚障害	1（0.4）	0
SJS	1（0.4）	0
重篤な皮膚障害	3（1.2）	2（0.8）
SJS	2（0.8）	1（0.4）
紅斑	1（0.4）	0
斑状皮疹	1（0.4）	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1（0.4）
投与中止に至った皮膚障害	3（1.2）	1（0.4）
SJS	2（0.8）	0
斑状皮疹	1（0.4）	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1（0.4）
休薬に至った皮膚障害	0	3（1.3）
減量に至った皮膚障害	0	1（0.4）

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験[82] 及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない[72] 重篤な皮膚障害[83] が発現した患者の詳細は、表 61 のとおりであった。

81) MedDRA SOC の「皮膚および皮下組織障害」、及び MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用（狭域）」に該当する事象を集計した。

82) 003 試験、06 試験、701 試験、702 試験、04 試験、03 試験、001 試験、進行子宮頸癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（05 試験）、化学療法歴のある卵巣癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（002 試験）及び進行固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（ZL 試験）

83) 003 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、海外製造販売後は ver.27.0 を用いて集計された。

表 61　本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	アレルギー性疾患の既往・合併	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	5[redacted]	女	造影剤アレルギー、パクリタキセルアレルギー	2 mg/kg Q3W	紅斑	3	6	25	不変	未回復
					SJS	4	27	4	中止	未回復
						5	30	非該当	非該当	死亡
	3[redacted]	女	花粉症	2 mg/kg Q3W	斑状皮疹	3	12	17	中止	回復
	6[redacted]	女	アレルギー性結膜炎、花粉症	2 mg/kg Q3W	SJS	3	30	56	中止	未回復
701	6[redacted]	男	なし	2 mg/kg Q3W	発疹	3	25	5	中止	未回復
製造販売後	6[redacted]	女	なし	2 mg/kg Q3W	化学療法時の中毒性紅斑	5	43	非該当	非該当	死亡
	不明	女	薬物アレルギー	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	女	なし	不明	発疹	不明	不明	不明	不明	不明
	不明	女	なし	不明	SJS	不明	不明	不明	不明	増悪

なお、本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が認められた上記 8 例のうち 4 例でアレルギー性疾患の既往・合併症を有していた。しかしながら、本薬の毒性試験において皮膚毒性が認められたものの、アレルギー反応を示す所見は認められなかったこと等から、本薬投与による重篤な皮膚障害とアレルギー性疾患との関連は明らかではないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において皮膚障害が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な皮膚障害が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては皮膚障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。また、本薬投与に伴う皮膚障害のリスク因子については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には臨床現場に情報提供することが適切と考える。

7.R.3.7　血球減少

申請者は、本薬投与による血球減少について、以下のように説明している。

003 試験における血球減少[84)] の発現状況は表 62 及び表 63 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における血球減少の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 24（2、253）及び 22（1、380）であった。

84)　MedDRA SMQ の「造血障害による血球減少症（広域）」に該当する事象を集計した。

表 62　いずれかの群で 1%以上に認められた血球減少の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血球減少*	74（29.6）	30（12.0）	168（70.3）	105（43.9）
貧血	58（23.2）	21（8.4）	125（52.3）	66（27.6）
好中球減少症	17（6.8）	9（3.6）	54（22.6）	32（13.4）
白血球数減少	4（1.6）	1（0.4）	9（3.8）	4（1.7）
白血球減少症	3（1.2）	0	16（6.7）	7（2.9）
好中球数減少	3（1.2）	0	22（9.2）	11（4.6）
発熱性好中球減少症	2（0.8）	2（0.8）	11（4.6）	9（3.8）
リンパ球減少症	2（0.8）	1（0.4）	7（2.9）	2（0.8）
リンパ球数減少	2（0.8）	0	3（1.3）	2（0.8）
血小板数減少	0	0	14（5.9）	5（2.1）
血小板減少症	0	0	13（5.4）	5（2.1）
汎血球減少症	0	0	4（1.7）	4（1.7）

*：集計対象とされた事象の合計

表 63　本薬群で認められた重篤な血球減少等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った血球減少	0	1（0.4）
重篤な血球減少	5（2.0）	25（10.5）
貧血	2（0.8）	10（4.2）
好中球減少症	2（0.8）	4（1.7）
発熱性好中球減少症	1（0.4）	8（3.3）
休薬に至った血球減少	6（2.4）	61（25.5）
好中球減少症	3（1.2）	28（11.7）
貧血	2（0.8）	25（10.5）
発熱性好中球減少症	1（0.4）	2（0.8）
減量に至った血球減少	3（1.2）	52（21.8）
好中球減少症	2（0.8）	27（11.3）
発熱性好中球減少症	1（0.4）	2（0.8）

また、003 試験を含む本承認申請で提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない[72)]重篤な血球減少[85)]が発現した患者の詳細は、表 64 のとおりであった。

[85)] 003 試験及び 001 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、06 試験は ver.23.1、04 試験は ver.22.1 を用いて集計された。

表 64　本薬との因果関係が否定できない重篤な血球減少が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	貧血	3	22	28	休薬	未回復
	3[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	好中球減少症	4	9	2	不変	軽快
					4	11	4	不変	軽快
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	好中球減少症	4	13	3	不変	軽快
	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	発熱性好中球減少症	4	33	9	非該当	回復
701	6[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	好中球減少性敗血症	4	32	4	中止	回復
	5[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	発熱性好中球減少症	4	13	5	中止	回復
	4[redacted]	女	2.2 mg/kg Q3W	貧血	2	7	3	非該当	回復
	7[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	発熱性好中球減少症	4	12	4	中止	回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	貧血	3	79	7	中止	回復
	2[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	貧血	3	106	21	非該当	未回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	好中球減少症	3	28	37	不変	回復
06	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	発熱性好中球減少症	3	38	4	不変	未回復
04	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	貧血	3	8	105	不変	軽快
	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	好中球減少性敗血症	4	10	5	中止	回復
001	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	発熱性好中球減少症	3	11	4	減量	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において発熱性好中球減少症を含む好中球減少症が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な発熱性好中球減少症を含む好中球減少症が複数例認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては発熱性好中球減少症を含む好中球減少症の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における発熱性好中球減少症を含む好中球減少症の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。一方で、本薬との因果関係の否定できない貧血が認められているものの、合併する出血の影響が考えられることを踏まえると、貧血について現時点において特別な注意喚起を行う必要性は高くないと考える。ただし、本薬と同一の構成成分（MMAE）を含む ADC であるエンホルツマブ　ベドチン等において骨髄抑制は既知のリスクであることを考慮すると、発熱性好中球減少及び好中球減少を除く骨髄抑制（貧血、リンパ球減少症及び血小板減少症）についても発現する可能性がある。したがって、製造販売後も貧血、リンパ球減少及び血小板減少の発現状況等を注視し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.8　消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

003 試験における消化管障害[86)] の発現状況は表 65 及び表 66 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 8（1、287）及び 7（1、317）であった。

86)　MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

表 65　いずれかの群で 2%以上に認められた消化管障害等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害*	177（70.8）	36（14.4）	159（66.5）	29（12.1）
悪心	83（33.2）	1（0.4）	96（40.2）	5（2.1）
便秘	62（24.8）	3（1.2）	39（16.3）	0
下痢	54（21.6）	4（1.6）	36（15.1）	3（1.3）
嘔吐	44（17.6）	4（1.6）	44（18.4）	3（1.3）
腹痛	34（13.6）	10（4.0）	23（9.6）	4（1.7）
上腹部痛	10（4.0）	0	12（5.0）	1（0.4）
口内炎	9（3.6）	0	11（4.6）	1（0.4）
消化不良	8（3.2）	0	3（1.3）	0
腹部膨満	7（2.8）	1（0.4）	3（1.3）	0
口内乾燥	6（2.4）	0	2（0.8）	0
小腸閉塞	6（2.4）	6（2.4）	1（0.4）	1（0.4）
直腸出血	5（2.0）	0	5（2.1）	2（0.8）
胃炎、小腸炎、大腸炎又は直腸炎				
胃炎	2（0.8）	0	4（1.7）	0
大腸炎	1（0.4）	1（0.4）	2（0.8）	2（0.8）
小腸炎	1（0.4）	1（0.4）	0	0
直腸炎	1（0.4）	1（0.4）	2（0.8）	1（0.4）
びらん性胃炎	1（0.4）	0	0	0
腸閉塞又はイレウス				
小腸閉塞	6（2.4）	6（2.4）	1（0.4）	1（0.4）
腸閉塞	3（1.2）	2（0.8）	2（0.8）	2（0.8）
イレウス	1（0.4）	1（0.4）	3（1.3）	3（1.3）
麻痺性イレウス	1（0.4）	0	1（0.4）	1（0.4）
大腸閉塞	1（0.4）	1（0.4）	0	0
悪性消化管閉塞	1（0.4）	1（0.4）	0	0
十二指腸閉塞	0	0	1（0.4）	1（0.4）

*：集計対象とされた事象の合計

表 66　重篤な消化管障害等の発現状況（003 試験）

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った消化管障害	0	0
重篤な消化管障害*	28（11.2）	23（9.6）
小腸閉塞	6（2.4）	1（0.4）
腹痛	5（2.0）	2（0.8）
嘔吐	4（1.6）	2（0.8）
便秘	3（1.2）	0
悪心	0	3（1.3）
重篤な小腸炎、大腸炎又は直腸炎		
小腸炎	1（0.4）	0
直腸炎	1（0.4）	1（0.4）
大腸炎	0	2（0.8）
重篤な腸閉塞又はイレウス		
小腸閉塞	6（2.4）	1（0.4）
腸閉塞	2（0.8）	2（0.8）
イレウス	1（0.4）	2（0.8）
麻痺性イレウス	1（0.4）	1（0.4）
大腸閉塞	1（0.4）	0
悪性消化管閉塞	1（0.4）	0
十二指腸閉塞	0	1（0.4）
治験薬との因果関係が否定できない重篤な消化管障害*	9（3.6）	6（2.5）
嘔吐	3（1.2）	0
投与中止に至った消化管障害*	1（0.4）	1（0.4）
休薬に至った消化管障害*	13（5.2）	13（5.4）
腹痛	3（1.2）	2（0.8）
嘔吐	2（0.8）	3（1.3）
減量に至った消化管障害*	7（2.8）	1（0.4）

*：個別事象はいずれかの群で 1%以上に認められた事象

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験[82)]において、本薬との因果関係が否定できない[72)]重篤な消化管障害[87)]が発現した患者の詳細は、表 67 のとおりであった。

87) 003 試験及び 001 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、702 試験は ver.20.0、002 試験は ver.27.0 を用いて集計された。

表 67　本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な消化管障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	原疾患	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	3■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	直腸炎	3	8	14	休薬	回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	下痢	3	6	5	不変	回復
	7■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	胃腸毒性	3	8	14	休薬、減量	回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	大腸閉塞	3	17	8	休薬	軽快
	4■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	嘔吐	3	60	18	不変	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	嘔吐	3	89	3	不変	回復
	7■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	小腸炎	3	13	7	不変	回復
701	6■	女	1.8 mg/kg Q3W	NSCLC	胃炎	3	37	17	不変	回復
	3■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	腹痛	3	23	2	不変	回復
	5■	男	2 mg/kg Q3W	膀胱癌	大腸炎	3	5	81	中止	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	子宮体癌	胃腸出血	3	1	10	中止	回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	嘔吐	3	4	6	不変	回復
	6■	男	2 mg/kg Q3W	NSCLC	大腸炎	3	9	29	中止	未回復
	6■	男	2 mg/kg Q3W	前立腺癌	腹痛	3	5	36	減量	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	卵巣癌	腹痛	3	14	10	不変	回復
	5■	女	2 mg/kg Q3W	卵巣癌	腹痛	3	5	9	不明	未回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	悪心	3	6	123	不変	未回復
					嘔吐	3	16	24	不変	回復
	2■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	下痢	3	41	2	不変	回復
					腹痛	3	51	1	不変	回復
	7■	女	2 mg/kg Q3W	卵巣癌	便秘	3	54	10	空欄	後遺症あり
	5■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	悪心	3	33	3	不変	回復
					嘔吐	3	33	3	不変	回復
	4■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	便秘	3	19	2	不変	回復
702	5■	女	1.2 mg/kg 3Q4W	卵巣癌	悪心	3	6	19	中止	未回復
					嘔吐	3	11	13	中止	回復
	6■	女	1.2 mg/kg 3Q4W→2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	偽性結腸閉塞	3	24	11	不変	回復
	4■	女	1.2 mg/kg 3Q4W→2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	悪心	3	45	10	非該当	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	子宮頸癌	下痢	3	3	12	減量	回復
001	6■	女	2 mg/kg Q3W	膵腺癌	上部消化管出血	3	92	3	不変	回復
002	5■	女	1.2 mg/kg 3Q4W	卵巣癌	腹痛	3	22	481	不変	軽快
	5■	女	0.9 mg/kg 3Q4W	卵巣癌	腸閉塞	3	102	15	休薬	回復
	6■	女	2 mg/kg Q3W	卵巣癌	悪心	3	1	17	不変	回復
					嘔吐	3	3	15	不変	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

003 試験の本薬群において腸炎及び腸閉塞が一定の発現割合で認められ、本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腸炎及び腸閉塞が複数認められていることを考慮すると、本薬の投与に際しては腸炎及び腸閉塞の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腸炎及び腸閉塞の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。なお、その他の消化管障害（悪心、嘔吐等）について、一定の頻度で認められているものの、Grade 3 以上の事象の発現は限定的であることから、現時点において特別な注意喚起を行う必要性は高くないと考える。

7.R.3.9　infusion reaction

申請者は、本薬投与による infusion reaction について、以下のように説明している。

003 試験における infusion reaction[88] の発現状況は表 68 及び表 69 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における infusion reaction の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22.5（1、192）及び 23（1、222）であった。なお、003 試験において、本薬投与による infusion reaction の一次予防を目的とした薬剤の前投与は規定されていなかった。

表 68　いずれかの群で 1%以上に認められた infusion reaction の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
infusion reaction*	40（16.0）	2（0.8）	35（14.6）	1（0.4）
結膜炎	12（4.8）	0	0	0
そう痒症	9（3.6）	1（0.4）	0	0
咳嗽	5（2.0）	0	7（2.9）	0
低血圧	3（1.2）	0	0	0
呼吸困難	2（0.8）	0	8（3.3）	1（0.4）
口内炎	2（0.8）	0	4（1.7）	0
斑状丘疹状皮疹	1（0.4）	0	5（2.1）	0
発疹	0	0	4（1.7）	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 69　重篤な infusion reaction 等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った infusion reaction	0	0
重篤な infusion reaction	2（0.8）	0
注入に伴う反応	1（0.4）	0
間質性肺疾患	1（0.4）	0
投与中止に至った infusion reaction	0	0
休薬に至った infusion reaction	3（1.2）	0
結膜炎	3（1.2）	0
減量に至った infusion reaction	1（0.4）	0
注入に伴う反応	1（0.4）	0
投与中断に至った infusion reaction	1（0.4）	0
胸部不快感	1（0.4）	0

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験[82] 及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない[72] 重篤な infusion reaction[89] が発現した患者の詳細は、表 70 のとおりであった。

表 70　本薬との因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	注入に伴う反応	2	1	2	減量	回復
701	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	過敏症	2	1	14	中止	回復
702	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	15	89	中止	後遺症あり
製造販売後	不明	不明	2 mg/kg Q3W	アナフィラキシーショック	不明	117	1	中止	回復

88) MedDRA HLT の「注射部位反応」並びに MedDRA SMQ の「過敏症（広域）」及び「アナフィラキシー反応（広域）」に該当する事象のうち、本薬投与の当日又は翌日に発現した事象を集計した。

89) 003 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、702 試験は ver.20.0、製造販売後は ver.27.0 を用いて集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において、重篤な infusion reaction 及びアナフィラキシーの発現は限られていることから、現時点において、本薬投与による infusion reaction 又はアナフィラキシーの発現リスクについて結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、当該事象の発現について注意が必要である。したがって、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.10　ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

003 試験における ILD[90] の発現状況は表 71 及び表 72 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 83（2、86）及び 45.5（19、72）であった。

表 71　ILD の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
ILD*	3（1.2）	1（0.4）	2（0.8）	1（0.4）
肺臓炎	2（0.8）	0	2（0.8）	1（0.4）
間質性肺疾患	1（0.4）	1（0.4）	0	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 72　重篤な ILD 等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った ILD	0	0
重篤な ILD	1（0.4）	2（0.8）
間質性肺疾患	1（0.4）	0
肺臓炎	0	2（0.8）
投与中止に至った ILD	0	0
休薬に至った ILD	0	0
減量に至った ILD	0	0

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験[82] 及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない[72] 重篤な ILD[91] が発現した患者の詳細は、表 73 のとおりであった。

表 73　本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
702	7[redacted]	男	1.2 mg/kg 3Q4W	肺臓炎	2	34	103	非該当	後遺症あり
04	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	肺臓炎	2	41	37	休薬	回復
製造販売後	不明	女	不明	肺臓炎	不明	不明	不明	不明	回復
	不明	不明	不明	肺臓炎	不明	不明	不明	不明	不明
	7[redacted]	女	不明	肺臓炎	不明	15	不明	非該当	不明

90) MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（狭域）」に該当する事象を集計した。

91) 702 試験は ver.20.0、04 試験は ver.22.1、海外製造販売後は ver.27.0 を用いて集計された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の臨床試験において ILD の発現は限られていることから、現時点において、本薬投与による ILD 発現リスクについて結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、当該事象の発現について注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況について添付文書等を用いて情報提供するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.3.11　その他

①　肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

003 試験における肝機能障害[92)] の発現状況は表 74 及び表 75 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 22（2、267）及び 22（4、170）であった。

表 74　いずれかの群で 1%以上に認められた肝機能障害の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	41（16.4）	16（6.4）	39（16.3）	8（3.3）
ALT 増加	18（7.2）	4（1.6）	26（10.9）	5（2.1）
AST 増加	17（6.8）	1（0.4）	27（11.3）	3（1.3）
高トランスアミナーゼ血症	8（3.2）	4（1.6）	3（1.3）	0
腹水	4（1.6）	2（0.8）	0	0
肝細胞融解	3（1.2）	2（0.8）	2（0.8）	0
GGT 増加	2（0.8）	0	6（2.5）	1（0.4）

*：集計対象とされた事象の合計

表 75　重篤な肝機能障害等の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った肝機能障害	0	0
重篤な肝機能障害	4（1.6）	0
ALT 増加	1（0.4）	0
腹水	1（0.4）	0
AST 増加	1（0.4）	0
胆汁うっ滞性黄疸	1（0.4）	0
肝損傷	1（0.4）	0
投与中止に至った肝機能障害*	1（0.4）	0
休薬に至った肝機能障害*	7（2.8）	7（2.9）
ALT 増加	2（0.8）	4（1.7）
減量に至った肝機能障害*	6（2.4）	0

*：個別事象はいずれかの群で 1%以上に認められた事象

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験 [82)] 及び海外製造販売後において、本薬との因果関係が否定できない [72)] 重篤な肝機能障害[93)] が発現した患者の詳細は、表 76 のとおりであった。

92)　MedDRA SMQ の「肝障害（狭域）」に該当する事象を集計した。

93)　003 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、製造販売後は ver.27.0 を用いて集計された。

表 76　本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	3[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	肝損傷	3	94	44	減量	回復
701	6[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	高ビリルビン血症	4	29	1	中止	未回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	トランスアミナーゼ上昇	3	1	22	不変	回復
製造販売後	5[redacted]	女	160 mg	肝不全	5	8	31	非該当	死亡
	不明	女	不明	腹水	不明	不明	不明	不明	回復
	7[redacted]	女	不明	腹水	不明	15	6	非該当	不明
	不明	不明	不明	AST 増加	不明	不明	不明	中止	軽快
	不明	女	不明	肝機能検査値上昇	不明	不明	不明	不明	不明
	4[redacted]	女	2 mg/kg	肝機能検査異常	不明	13	不明	非該当	死亡

なお、本薬単独投与の臨床試験及び海外製造販売後において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の薬剤性肝障害の基準を満たす患者は認められなかった。

② 感染症

申請者は、本薬投与による感染症について、以下のように説明している。

003 試験における感染症[94)]の発現状況は表 77 及び表 78 のとおりであった。003 試験の本薬群及び ICC 群における感染症の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、それぞれ 32（1、179）及び 30.5（1、400）であった。

表 77　いずれかの群で 1%以上に認められた感染症の発現状況（003 試験）

PT（MedDRA ver.26.0）	例数（%）			
	本薬群 250 例		ICC 群 239 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症*	141（56.4）	24（9.6）	88（36.8）	34（14.2）
結膜炎	78（31.2）	0	1（0.4）	0
尿路感染	33（13.2）	11（4.4）	38（15.9）	17（7.1）
COVID-19	13（5.2）	0	12（5.0）	2（0.8）
鼻炎	6（2.4）	0	1（0.4）	0
上咽頭炎	5（2.0）	0	0	0
肺炎	5（2.0）	1（0.4）	12（5.0）	4（1.7）
膿疱性皮疹	5（2.0）	0	0	0
敗血症	5（2.0）	5（2.0）	2（0.8）	2（0.8）
膀胱炎	4（1.6）	0	4（1.7）	1（0.4）
副鼻腔炎	4（1.6）	0	1（0.4）	0
上気道感染	4（1.6）	0	4（1.7）	0
気道感染	3（1.2）	0	1（0.4）	0
蜂巣炎	1（0.4）	0	7（2,9）	3（1.3）
医療機器関連感染	1（0.4）	1（0.4）	3（1.3）	3（1.3）
腎盂腎炎	1（0.4）	0	4（1.7）	3（1.3）

*：集計対象とされた事象の合計

94) MedDRA SOC の「感染症および寄生虫症」に該当する事象を集計した。

表 78　重篤な感染症等の発現状況（003 試験）

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%）	
	本薬群 250 例	ICC 群 239 例
死亡に至った感染症	2（0.8）	3（1.3）
肺炎	1（0.4）	1（0.4）
敗血症	1（0.4）	0
COVID-19	0	1（0.4）
敗血症性ショック	0	1（0.4）
重篤な感染症*	27（10.8）	34（14.2）
尿路感染	10（4.0）	17（7.1）
敗血症	5（2.0）	2（0.8）
肺炎	2（0.8）	3（1.3）
腎盂腎炎	1（0.4）	3（1.3）
COVID-19	0	3（1.3）
投与中止に至った感染症*	5（2.0）	2（0.8）
結膜炎	3（1.2）	0
休薬に至った感染症*	36（14.4）	23（9.6）
結膜炎	22（8.8）	0
尿路感染	6（2.4）	10（4.2）
COVID-19	5（2.0）	4（1.7）
減量に至った感染症*	10（4.0）	0
結膜炎	10（4.0）	0

*：個別事象はいずれかの群で 1%以上に認められた事象

また、003 試験を含む本薬単独投与の臨床試験[82)]及び Patient Support Program において、本薬との因果関係が否定できない[72)]重篤な感染症[95)]が発現した患者の詳細は、表 79 のとおりであった。

95) 003 試験及び 001 試験は ver.26.0、701 試験は ver.22.0、702 試験は ver.20.0、04 試験は ver.22.1、Patient Support Program 及び ZL 試験は ver.27.0 を用いて集計された。

表 79　本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	本薬の用法・用量	MedDRA PT	Grade	発現時期（日）	持続期間（日）	本薬の処置	転帰
003	3[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	2	30	5	不変	回復
				結膜炎	2	56	3	減量	回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	感染性小腸結腸炎	3	30	6	不変	軽快
				尿路感染	3	43	10	休薬	回復
				尿路感染	3	84	18	不変	回復
701	6[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	好中球減少性敗血症	4	32	4	中止	回復
	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	3	18	94	中止	未回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	上気道感染	3	26	6	不変	回復
	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	腎感染	3	21	26	休薬	未回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	下気道感染	3	3	6	不変	回復
	5[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	結膜炎	2	99	15	不変	回復
702	7[redacted]	男	0.9 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	17	108	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	78	39	非該当	後遺症あり
	6[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	58	50	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	15	89	中止	後遺症あり
	5[redacted]	女	1.2 mg/kg 3Q4W	結膜炎	3	53	47	中止	後遺症あり
04	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	感染	3	20	8	休薬	回復
	6[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	好中球減少性敗血症	4	10	5	中止	回復
				敗血症性ショック	4	17	3	不変	死亡
	4[redacted]	女	2 mg/kg Q3W	肺炎	3	67	80	休薬	回復
001	7[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	敗血症	4	15	12	中止	回復
ZL	6[redacted]	男	2 mg/kg Q3W	尿路感染	2	35	5	不変	回復
Patient Support Program	不明	女	不明	腎感染	不明	不明	不明	休薬	不明

上記①及び②について、機構が考察した内容は、以下のとおりである。

① 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝障害が認められているものの、原疾患の影響も考えられること等を考慮すると、臨床試験における肝障害の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

② 本薬との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められているものの、下記の点を考慮すると、臨床試験における感染症の発現状況に関して添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

- 結膜炎を除く重篤な感染症の発現は限られていること
- 結膜炎について、感染性の結膜炎の可能性が否定できない事象は限定的であったこと

7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌	• 本薬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。 • 本薬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。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を上記のとおり設定することが適切と判断した。

7.R.4.1　本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬投与に関する記載内容は、以下のとおりであった。なお、NCI-PDQ については関連する記載はなかった。

＜診療ガイドライン＞

- NCCN ガイドライン（v.3.2024）：
  - 本薬は、進行又は再発の子宮頸癌患者に対する二次治療以降の preferred regimen である（Category 2A[96)]）。

申請者は、本薬の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした 003 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、本薬は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。003 試験は化学療法歴のある患者のみが対象とされ、化学療法歴のない患者における本薬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、化学療法歴のない患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。加えて、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、本薬の申請効能・効果及び効能・効果に関連する注意を下表のように設定した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌	• 本薬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。 • 本薬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。

なお、国内の診療ガイドラインにおいては、進行又は再発の子宮頸癌患者のうち化学療法歴のない患者に対してはペムブロリズマブを含む化学療法、化学療法歴のある患者に対してはセミプリマブがそれぞれ推奨されているが、下記の点を踏まえると、ペムブロリズマブを含む化学療法歴のある患者に対しては、セミプリマブよりも本薬投与が優先されると考える。

- 003 試験の結果から、本薬は抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴の有無にかかわらず、有効性が期待できると考えること（表 33 参照）
- 化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象としたセミプリマブの国際共同第Ⅲ相試験においては抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体による治療歴のある患者が除外されていた（N Engl J Med 2022; 386: 544-55）こと、及びペムブロリズマブとセミプリマブはいずれも PD-1 を標的とした医薬品であり、抗 PD-1 抗体投与後に増悪した患者に対する抗 PD-1 抗体の有効性を示した試験成績は報告されていないことから、ペムブロリズマブを含む化学療法歴のある患者に対するセミプリマブの有効性は不明と考えること

一方、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者のうち、ペムブロリズマブによる治療歴のない患者に対する本薬とセミプリマブの有効性及び安全性を比較した臨床試験成績が得られていないこと等

96) 比較的低いレベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

から、当該患者に対する本薬とセミプリマブの使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5　用法・用量について

本薬の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、用法・用量に関連する注意を、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常､成人には本薬として 1 回 2 mg/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 200 mg を超えないこと。	• 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。 • 眼障害軽減策について（7.R.5.1 参照） • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照）。

機構は、「7.R.2　有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常､成人には本薬として 1 回 2 mg/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 200 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。 • 本薬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薬の投与の 24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本薬投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本薬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、本薬投与直前に 1～3 滴点眼すること。 • 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し、用法・用量として 2 mg/kg（ただし、200 mg を超えない）Q3W 投与と設定された 003 試験において、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、003 試験における設定に基づき本薬の申請用法・用量を設定した。

- 701 試験の用量漸増パートにおいて本薬 0.3～2 mg/kg Q3W 投与を受けた患者において DLT は認められなかったこと（7.1.3.1 参照）
- 701 試験の拡大パートにおいて本薬 2 mg/kg Q3W 投与の管理可能な安全性が確認されたこと
- 06 試験において日本人患者に対する本薬 2 mg/kg Q3W 投与の忍容性が確認されたこと（7.1.1.1 参照）

また、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用した際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、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起することとした。加えて、003 試験においては本薬投与に伴う眼障害に対する安全対策（OMP）が実施されたことから（7.R.3.3 参照）、003 試験における設定（7.1.2.1 参照）に基づき OMP について注意喚起する。

OMP において用いる血管収縮点眼剤について、003 試験等の本薬の臨床試験において血管収縮点眼剤として主に使用されたブリモニジン酒石酸塩（表 46 参照）が推奨されると考える。ブリモニジン酒石酸塩点眼剤は、（ⅰ）海外では 0.2%製剤が承認されている一方、本邦においては 0.1%製剤のみが承認されていること、（ⅱ）当該製剤の本邦における既承認の用法・用量は「通常、1 回 1 滴、1 日 2 回点眼する」であり、003 試験で推奨されていた用量（1 回 3 滴点眼）と異なることを踏まえ、003 試験における日本人患者におけるブリモニジン酒石酸塩点眼剤の投与状況、本薬の投与期間、有害事象の発現状況等を確認した（表 80）。その結果、日本人患者において、ブリモニジン酒石酸塩 0.1%製剤が 1 回 3 滴投与された患者と 1 滴が投与された患者が認められた。各点眼回数で投与された日本人患者はいずれも少数例であり明確に結論付けることは困難であるものの、国内外及びブリモニジン酒石酸塩の異なる点眼回数間で、本薬の投与期間及び眼障害を含む有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。したがって、003 試験の日本人患者における投与状況を踏まえ、ブリモニジン酒石酸点眼剤については、0.1%点眼液を用いて本薬の投与直前に 1～3 滴点眼することを推奨する。

表 80　003 試験における人種及び OMP 施行状況別の眼障害等の状況

	外国人のうちブリモニジン開始集団[*1]	日本人			
		全体	ブリモニジン開始集団[*1]	ブリモニジン 1 回 3 滴[*2]	ブリモニジン 1 回 1 滴[*3]
例数（例）	169	49	28	18	8
本薬投与期間（中央値）（日）	125	105	115	129	118
眼障害（%）					
全 Grade の事象	55.0	53.1	50.0	50.0	50.0
Grade 3 以上の事象	3.6	2.0	3.6	0	12.5
重篤な事象	1.2	0	0	0	0
投与中止に至った事象	5.3	4.1	3.6	0	12.5
休薬に至った事象	16.0	12.2	17.9	22.2	12.5
減量に至った事象	8.9	12.2	14.3	22.2	0
有害事象全体（%）					
全 Grade の事象	97.6	100	100	100	100
Grade 3 以上の事象	49.1	42.9	42.9	38.9	50.0
死亡に至った有害事象	1.8	0	0	0	0
重篤な事象	35.5	14.3	14.3	11.1	25.0
投与中止に至った事象	15.4	12.2	14.3	11.1	25.0
休薬に至った事象	37.9	32.7	35.7	38.9	37.5
減量に至った事象	28.4	32.7	32.1	44.4	12.5
全 Grade の低血圧（%）	6.5	0	0	0	0
全 Grade のめまい（%）	5.3	0	0	0	0
全 Grade の眠気（%）	0	0	0	0	0

*1：本薬開始時からブリモニジンを含む 3 種類の点眼剤が投与された患者、*2：ブリモニジン開始集団（日本人）のうち、試験期間をとおしてブリモニジンを各眼に 1 回 3 滴投与していた集団、*3：ブリモニジン開始集団（日本人）のうち、試験期間をとおしてブリモニジンを各眼に 1 回 1 滴投与していた集団

以上より、本薬の申請用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。なお、ブリモニジン酒石酸塩の点眼液の用法・用量については、「他の医薬品を併用する医薬品、医療機器及び再生医療等製品の承認申請等の取扱いについて」（令和 6 年 5 月 31 日付け医薬薬審発 0531 第 1 号、医薬機審発 0531 第 3 号、医薬安発 0531 第 1 号）に基づき、本薬の用法・用量に関連する注意に記載する。

<table>
<tr><th>用法・用量</th><th>用法・用量に関連する注意</th></tr>
<tr><td>通常、成人には本薬として 1 回 2 mg/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 200 mg を超えないこと。</td><td>• 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。
• 投与前及び投与期間中は、眼関連の副作用のリスクを軽減させるために、以下を実施すること。
<table>
<tr><th>処方</th><th>方法</th></tr>
<tr><td>ステロイド点眼剤
（デキサメタゾン等注））</td><td>本薬投与 1 日前より合計 4 日間投与すること。
なお、本薬投与の 1 日前は、1 日 3 回両眼に 1 滴点眼し、その後本薬投与日を含む 3 日間は処方に従って点眼を継続するよう患者に指示すること。</td></tr>
<tr><td>血管収縮点眼剤
（ブリモニジン酒石酸塩注））</td><td>本薬の投与直前に、1～3 滴を 1 回両眼に点眼すること。</td></tr>
<tr><td>冷却パック</td><td>本薬投与前、投与中、及び投与後 30 分間は冷却パックを必ず眼に当てること。</td></tr>
<tr><td>ドライアイ治療薬
（ヒアルロン酸ナトリウム、レバミピド等注））</td><td>治療中及び本薬最終投与後 30 日間は、ドライアイ治療薬を毎日複数回両眼に点眼するよう患者に指示すること。</td></tr>
</table>
注）各薬剤の電子添文も参照すること

• 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）</td></tr>
</table>

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、ブリモニジン酒石酸塩を除く OMP に用いる点眼剤の名称及び投与量並びに冷却パックの使用については、資材等を用いて情報提供することが適切と考える。

以上より、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
通常、成人には本薬として 1 回 2 mg/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 200 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。	• 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。 • 本薬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薬投与の 24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本薬投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本薬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、本薬投与直前に 1～3 滴点眼すること。 • 副作用発現時の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.2　休薬・減量・中止の目安について

申請者は、本薬の休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

003 試験では、有害事象が発現した際の本薬の休薬・減量・中止基準が設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、003 試験の設定に下記の変更を加えた休薬・減量・投与中止の目安を設定した。

① 003 試験では有害事象により 6 週間を超えて本薬の投与を延期した場合には、原則として、本薬を中止する旨を規定していたものの、実臨床においては投与延期の原因や有害事象の状態等を踏まえて投与再開の可否を検討することが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意において、当該内容は設定しない。

② 003 試験では Grade 3 又は 4 の結膜潰瘍が認められた場合には、休薬し、1 段階減量して再開する旨を規定していたものの、他の Grade 3 又は 4 の眼障害と同様に、投与中止することが適切と考えることから、用法・用量に関連する注意において、Grade 3 又は 4 の結膜潰瘍が認められた場合は中止する旨を設定する。

③ 003 試験では Grade 2 の結膜炎及びその他の眼障害（角膜炎、結膜潰瘍、結膜瘢痕、角膜瘢痕及び瞼球癒着を除く）が再発した場合には、ベースラインに回復後に再開する旨を規定していたものの、症状の消失又は治療を要しない状態となった場合には、再開可能と考えることから、用法・用量に関連する注意においては、Grade 1 に回復した場合に再開可能と設定する。

④ 003 試験では Grade 3 の粘膜炎が認められた場合には休薬し、Grade 4 の粘膜炎が認められた場合には投与中止する旨を規定していたものの、003 試験において粘膜炎は認められず、本薬の他の臨床試験においても本薬との因果関係の否定されない Grade 3 以上の粘膜炎は 1 例のみであったことから、用法・用量に関連する注意においては、当該内容は設定しない。

⑤ 003 試験では出血、infusion reaction[97)]、肝機能障害[98)]及び好中球減少症が認められた場合の調節基準を設定していたものの、当該事象はいずれも本薬の主な副作用ではないと考えることから、用法・用量に関連する注意においては、当該内容は設定しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明のうち、①～④については概ね了承した。一方で、上記⑤について、本薬の臨床試験において本薬との因果関係の否定できない重篤な出血及び好中球減少症が複数例認められていることから（7.R.3.5 及び 7.R.3.7 参照）、003 試験の規定に基づき出血及び好中球減少症に関する本薬の休薬・減量・投与中止の目安を設定することが適切と考える。

以上より、本薬の休薬・減量・中止の目安について、下記のように整備した上で、用法・用量に関連する注意の項に設定することが適切と判断した。

- 本薬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

97) Grade 1 の発現時：50%の投与速度で投与を継続できる、Grade 2 の発現、又は Grade 3 の 1 回目の発現時：Grade 1 以下に回復するまで投与を中断し、その後、50%の投与速度で投与を継続できる、次回の投与時には前投薬を行う、Grade 3 の 2 回目の発現、又は Grade 4 の発現時：投与を中止する

98) Grade 3 の発現時：依頼者と協議の上で減量、休薬又は中止の要否を判断する、Grade 4 の発現時：投与を中止する

副作用	程度[注)]	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。
結膜瘢痕、角膜瘢痕又は瞼球癒着	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	• 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。 • 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。 • 3 回目の発現時には、投与を中止する。
	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。
その他の出血	Grade 3	• 回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。 • 再発した場合は、投与を中止する。
	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	• 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。 • 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。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6　RMP（案）について

本薬は、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号及び薬食審査発 0411 第 2 号）及び「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和 4 年 3 月 18 日付け薬生薬審発 0318 第 2 号及び薬生安発 0318 第 1 号）に基づき、RMP が策定される。

機構は、「7.R.3　安全性について」における検討を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 81 に示す安全性検討事項を設定することが適切と判断した。

表 81　RMP（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 眼障害 • 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） • 出血 • 重度の皮膚障害 • 好中球減少症 • 腸炎、腸閉塞	• 血小板減少症、白血球減少症、貧血 • infusion reaction • アナフィラキシー • 間質性肺疾患 • 肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における眼障害のリスク軽減策の実施状況及び本薬による眼障害の発現状況を確認することを目的として、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬の安全性プロファイルを踏まえ（7.R.3 参照）、「眼関連の副作用」を設定する。

目標症例数及び観察期間については、003 試験における眼障害の発現状況を考慮し、それぞれ 120 例及び 24 週間と設定する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「7.R.3　安全性について」の項における検討に加え、下記の理由から、本調査の安全性検討事項として眼障害を設定し、製造販売後には本薬の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者における眼障害の発現リスクについて検討する必要があると判断した。

- 眼障害は本薬に特徴的な副作用であり、後遺症等により QOL に大きな影響を及ぼす可能性があること
- 本薬の臨床試験において除外された活動性の眼表面疾患を有する患者が一定数存在することが見込まれ、当該患者に対しても本薬投与がなされる可能性があることを考慮すると、当該患者における眼障害の発現リスクは、本薬の製造販売後に明らかにすべき懸念事項と考えること

また、本調査の調査予定症例数及び観察期間については、臨床試験における眼障害の発現状況等を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（06 試験）

7.3.1.1　用量漸増パート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 82 のとおりであった。

表 82　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.1）	例数（%）			
	1.5 mg/kg 群 3 例		2 mg/kg 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	3（100）	1（33.3）
胃腸障害				
悪心	3（100）	0	2（66.7）	0
便秘	2（66.7）	0	0	0
臨床検査				
好中球数減少	0	0	2（66.7）	1（33.3）
白血球数減少	0	0	2（66.7）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	2（66.7）	0	1（33.3）	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	0	0	2（66.7）	0
血液およびリンパ系障害				
貧血	0	0	2（66.7）	0

重篤な有害事象は、2 mg/kg 群で 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は蜂巣炎であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.1.2　拡大パート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は表 83 のとおりであった。

表 83　発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.23.1）	例数（%）	
	17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17（100）	14（82.4）
胃腸障害		
悪心	10（58.8）	1（5.9）
下痢	6（35.3）	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	10（58.8）	6（35.3）
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	8（47.1）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	8（47.1）	0

重篤な有害事象は 8/17 例（47.1%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は腫瘍出血 2 例（11.8%）であり、本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1 例（5.9%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は下部消化管出血 1 例（5.9%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2　国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）

有害事象は、本薬群で 246/250 例（98.4%）、ICC 群で 237/239 例（99.2%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群の 219/250 例（87.6%）、ICC 群の 204/239 例（85.4%）に認めら

れた。重篤な有害事象は、本薬群で 82 例（32.8%）、ICC 群で 94 例（39.3%）、治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 37 例（14.8%）、ICC 群で 9 例（3.8%）に認められた（本薬群で一定以上の発現が認められた有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は表 37 参照）。

7.3.3 海外第 I 相試験（701 試験）

7.3.3.1 用量漸増パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①0.3 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、②0.6 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、③0.9 mg/kg 群で 2/3 例（66.7%）、④1.2 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、⑤1.5 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、⑥1.8 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、⑦2.0 mg/kg 群で 3/3 例（100%）、⑧2.2 mg/kg 群で 6/6 例（100%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①疲労 3 例（100%）、便秘、下痢、腹水、発熱及び悪性新生物進行各 2 例（66.7%）、②貧血 3 例（100%）、低カリウム血症及び筋痙縮各 2 例（66.7%）、③口内炎 2 例（66.7%）、④鼻出血 3 例（100%）、鼻閉、貧血及び関節痛各 2 例（66.7%）、⑤鼻出血 2 例（66.7%）、⑥鼻出血及び疲労各 3 例（100%）、便秘、結膜炎、脱毛症、四肢痛、体重減少各 2 例（66.7%）、⑦下痢、鼻出血、脱毛症及び関節痛各 2 例（66.7%）、⑧疲労及び食欲減退各 5 例（83.3%）、悪心、鼻出血、発熱及び脱毛症各 4 例（66.7%）、便秘、腹痛、貧血及び結膜出血各 3 例（50.0%）、嘔吐、粘膜の炎症、尿路感染、低カリウム血症、斑状丘疹状皮疹、背部痛、ALT 増加、AST 増加、頻脈及び血尿各 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象は、①2/3 例（66.7%）、②1/3 例（33.3%）、④2/3 例（66.7%）、⑤2/3 例（66.7%）、⑥2/3 例（66.7%）、⑦2/3 例（66.7%）、⑧4/6 例（66.7%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①悪性新生物進行 2 例（66.7%）、⑧腹痛 2 例（33.3%）であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、⑥1/3 例（33.3%）、⑧3/6 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑥ギラン・バレー症候群 1 例（33.3%）、⑧疲労、糖尿病及び肺臓炎各 1 例（16.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3.2 拡大パート

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 164/168 例（97.6%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は表 84 のとおりであった。

表 84　発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.22.0）	例数（%） 168 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	168（100）	92（54.8）
胃腸障害		
悪心	88（52.4）	3（1.8）
便秘	59（35.1）	3（1.8）
下痢	51（30.4）	2（1.2）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	113（67.3）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	95（56.5）	14（8.3）
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	69（41.1）	0
感染症および寄生虫症		
結膜炎	70（41.7）	5（3.0）
代謝および栄養障害		
食欲減退	61（36.3）	2（1.2）

重篤な有害事象は 71/168 例（42.3%）に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 85 のとおりであった。

表 85　発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT （MedDRA ver.22.0）	例数（%） 168 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	71（42.3）	41（24.4）
嘔吐	6（3.6）	3（1.8）
腹痛	5（3.0）	5（3.0）
便秘	4（2.4）	2（1.2）
尿路感染	4（2.4）	0
貧血	4（2.4）	3（1.8）

本薬の投与中止に至った有害事象は 49/168 例（29.2%）に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー及び結膜炎各 8 例、末梢性感覚ニューロパチー6 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4　海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（702 試験）

7.3.4.1　用量漸増パート

有害事象及び本薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 86 のとおりであった。

表 86　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.0）	例数（%）			
	0.9 mg/kg 群 3 例		1.2 mg/kg 群 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3（100）	1（33.3）	6（100）	3（50.0）
胃腸障害				
悪心	2（66.7）	0	3（50.0）	0
便秘	0	0	4（66.7）	0
腹痛	0	0	3（50.0）	0
下痢	0	0	2（33.3）	0
感染症および寄生虫症				
結膜炎	3（100）	1（33.3）	6（100）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	3（100）	0	5（83.3）	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	2（66.7）	0	3（50.0）	0
低カリウム血症	0	0	2（33.3）	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋肉痛	1（33.3）	0	3（50.0）	0
関節痛	0	0	2（33.3）	0
神経系障害				
末梢性ニューロパチー	0	0	4（66.7）	2（33.3）
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	2（66.7）	0	2（33.3）	0
精神障害				
不眠症	0	0	2（33.3）	0
腎および尿路障害				
血尿	0	0	2（33.3）	0

重篤な有害事象は、0.9 mg/kg 群で 1/3 例（33.3%）、1.2 mg/kg 群で 2/6 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は表 87 のとおりであった。

表 87　認められた重篤な有害事象

PT （MedDRA ver.20.0）	例数（%）			
	0.9 mg/kg 群 3 例		1.2 mg/kg 群 6 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	1（33.3）	1（33.3）	2（33.3）	2（33.3）
結膜炎	1（33.3）	1（33.3）	0	0
悪心	0	0	1（16.7）	1（16.7）
嘔吐	0	0	1（16.7）	1（16.7）
低ナトリウム血症	0	0	1（16.7）	1（16.7）
四肢痛	0	0	1（16.7）	0
肺臓炎	0	0	1（16.7）	1（16.7）

本薬の投与中止に至った有害事象は、0.9 mg/kg 群で 1/3 例（33.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は結膜炎 1 例（33.3%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.4.2　拡大パート

有害事象は①1.2 mg/kg 3Q4W 群で 14/14 例（100%）、②1.2 mg/kg 3Q4W 投与から 2 mg/kg Q3W 投与に切り替えた群で 6/6 例（100%）、③2 mg/kg Q3W 群で 3/4 例（75.0%）に認められ、本薬との因果関係

が否定できない有害事象は①12/14 例（85.7%）、②6/6 例（100%）、③3/4 例（75.0%）に認められた。いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象は表 88 のとおりであった。

表 88　いずれかの群で発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.0）	例数（%）					
	①1.2 mg/kg 3Q4W 群 14 例		②1.2 mg/kg 3Q4W →2 mg/kg Q3W 群 6 例		③2 mg/kg Q3W 群 4 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	14（100）	12（85.7）	6（100）	3（50.0）	3（75.0）	1（25.0）
胃腸障害						
下痢	4（28.6）	0	4（66.7）	0	2（50.0）	1（25.0）
便秘	6（42.9）	0	2（33.3）	0	1（25.0）	0
悪心	7（50.0）	1（7.1）	2（33.3）	1（16.7）	0	0
腹痛	4（28.6）	0	4（66.7）	0	0	0
嘔吐	6（42.9）	1（7.1）	1（16.7）	0	1（25.0）	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	7（50.0）	2（14.3）	5（83.3）	1（16.7）	2（50.0）	0
感染症および寄生虫症						
結膜炎	7（50.0）	4（28.6）	3（50.0）	1（16.7）	1（25.0）	0
尿路感染	2（14.3）	0	2（33.3）	0	1（25.0）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	8（57.1）	0	4（66.7）	0	2（50.0）	0
鼻閉	1（7.1）	0	2（33.3）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害						
脱毛症	6（42.9）	0	4（66.7）	0	2（50.0）	0
そう痒症	2（14.3）	0	2（33.3）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害						
筋痙縮	0	0	2（33.3）	0	0	0
四肢痛	0	0	2（33.3）	0	0	0
眼障害						
眼乾燥	2（14.3）	0	3（50.0）	1（16.7）	1（25.0）	0
瞼球癒着	5（35.7）	5（35.7）	1（16.7）	0	0	0
角膜炎	0	0	2（33.3）	0	0	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	6（42.9）	0	2（33.3）	0	0	0
低カリウム血症	2（14.3）	1（7.1）	3（50.0）	0	0	0
低ナトリウム血症	1（7.1）	1（7.1）	2（33.3）	2（33.3）	0	0
腎および尿路障害						
血尿	1（7.1）	0	0	0	2（50.0）	0

重篤な有害事象は、①11/14 例（78.6%）、②2/6 例（33.3%）、③1/4 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は表 89 のとおりであった。

表 89　認められた重篤な有害事象

SOC PT （MedDRA ver.20.0）	例数（%）					
	①1.2 mg/kg 3Q4W 群 14 例		②1.2 mg/kg 3Q4W →2 mg/kg Q3W 群 6 例		③2 mg/kg Q3W 群 4 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	11（78.6）	9（64.3）	2（33.3）	2（33.3）	1（25.0）	1（25.0）
瞼球癒着	5（35.7）	5（35.7）	0	0	0	0
結膜炎	4（28.6）	4（28.6）	0	0	0	0
脱水	1（7.1）	1（7.1）	0	0	0	0
悪心	1（7.1）	1（7.1）	1（16.7）	1（16.7）	0	0
嘔吐	1（7.1）	1（7.1）	0	0	0	0
全身健康状態低下	1（7.1）	1（7.1）	0	0	0	0
心房粗動	1（7.1）	1（7.1）	0	0	0	0
腹痛	1（7.1）	0	0	0	0	0
小腸閉塞	1（7.1）	0	0	0	0	0
疾患進行	1（7.1）	0	0	0	0	0
骨痛	1（7.1）	0	0	0	0	0
偽性結腸閉塞	0	0	1（16.7）	1（16.7）	0	0
低ナトリウム血症	0	0	1（16.7）	1（16.7）	0	0
膣出血	0	0	1（16.7）	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1（25.0）	1（25.0）
胃腸炎	0	0	0	0	1（25.0）	0

本薬の投与中止に至った有害事象は、①8/14 例（57.1%）に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、①眼球癒着 5 例（35.7%）、結膜炎 3 例（21.4%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.5　海外第Ⅱ相試験（04 試験）

有害事象は、101/101 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 93/101 例（92.1%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、表 90 のとおりであった。

表 90　発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.22.1）	例数（%） 101 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	101（100）	62（61.4）
胃腸障害		
悪心	41（40.6）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	35（34.7）	6（5.9）
感染症および寄生虫症		
結膜炎	31（30.7）	0
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	39（38.6）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	39（38.6）	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	34（33.7）	8（7.9）

重篤な有害事象は 44/101 例（43.6%）に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 91 のとおりであった。

表 91　発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT（MedDRA ver.22.1）	例数（%）	
	101 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	44（43.6）	14（13.9）
肺炎	4（4.0）	1（1.0）
便秘	3（3.0）	1（1.0）
発熱	3（3.0）	2（2.0）
尿路感染	3（3.0）	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2（2.0）	2（2.0）
貧血	2（2.0）	1（1.0）
肺臓炎	2（2.0）	1（1.0）
敗血症性ショック	2（2.0）	1（1.0）
死亡	2（2.0）	0
イレウス	2（2.0）	0
尿路閉塞	2（2.0）	0
腟出血	2（2.0）	0

本薬の投与中止に至った有害事象は 14/101 例（13.9%）に認められた。発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象は表 92 のとおりであった。

表 92　発現割合が 2%以上の本薬の投与中止に至った有害事象

PT（MedDRA ver.22.1）	例数（%）	
	101 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	14（13.9）	13（12.9）
潰瘍性角膜炎	3（3.0）	3（3.0）
末梢性感覚ニューロパチー	3（3.0）	2（2.0）
末梢性感覚運動ニューロパチー	2（2.0）	2（2.0）

7.3.6　海外第Ⅱ相試験（03 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①1.5 mg/kg 群 1/1 例（100%）、②2 mg/kg 群 3/4 例（75.0%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、②末梢性ニューロパチー3 例（75.0%）であった。

重篤な有害事象は②1/4 例（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は②末梢性感覚運動ニューロパチー1 例（25.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は②2/4 例（50.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は②点状角膜炎及び末梢性感覚運動ニューロパチー各 1 例（25.0%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7　海外第Ⅱ相試験（001 試験パート A）

有害事象は 86/89 例（96.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 70/89 例（78.7%）に認められた。発現割合が 30%以上の有害事象は、表 93 のとおりであった。

表 93　発現割合が 30%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%） 89 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	86（96.6）	53（59.6）
胃腸障害		
便秘	33（37.1）	5（5.6）
悪心	32（36.0）	2（2.2）
下痢	28（31.5）	3（3.4）
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	32（36.0）	6（6.7）
代謝および栄養障害		
食欲減退	32（36.0）	2（2.2）

重篤な有害事象は 39/89 例（43.8%）に認められた。発現割合が 2%以上の重篤な有害事象は表 94 のとおりであった。

表 94　発現割合が 2%以上の重篤な有害事象

PT （MedDRA ver.26.0）	例数（%） 89 例	
	全有害事象	本薬との因果関係が否定できない有害事象
全有害事象	39（43.8）	8（9.0）
肺炎	4（4.5）	0
便秘	3（3.4）	0
呼吸困難	3（3.4）	0
胸水	3（3.4）	0
誤嚥性肺炎	3（3.4）	0
小腸閉塞	3（3.4）	0
筋力低下	2（2.2）	1（1.1）
敗血症	2（2.2）	1（1.1）
腹痛	2（2.2）	0
嚥下障害	2（2.2）	0
尿路感染	2（2.2）	0

本薬の投与中止に至った有害事象は 11/89 例（12.4%）に認められた。発現割合が 2%以上の本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4 例（4.5%）、瞼球癒着 3 例（3.4%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する TF に結合し、細胞内に取り込まれた後、プロテアーゼによりリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている新有効成分含有医薬品であり、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考える。また機構は、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

（修正反映版）

審査報告（2）

令和 7 年 2 月 14 日

申請品目

［販　売　名］　テブダック点滴静注用 40 mg
［一　般　名］　チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
［申　請　者］　ジェンマブ株式会社
［申請年月日］　令和 6 年 4 月 26 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

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

1.1　有効性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.2　有効性について」の項における検討の結果、化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（003 試験）において、主要評価項目とされた OS について、ICC 群に対する本薬群の優越性が検証されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2　安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3　安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、眼障害、末梢神経障害、出血、皮膚障害、好中球減少症、腸炎、腸閉塞、infusion reaction、アナフィラキシー及び ILD であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬投与による眼障害の診断及び治療においては、眼科医との連携が必要と考える。
- 臨床試験において、試験期間中に眼障害の消失又は改善が認められなかった患者や視力低下の回復又は軽快が認められなかった患者がいたことについて、医療現場に情報提供する必要がある。

機構は、上記の専門協議における議論を踏まえ、添付文書の警告の項等において眼科医との連携の下で本薬を使用する旨を注意喚起すること、並びに資材等において試験期間中に本剤投与による眼障害の消失又は改善が認められなかった患者及び視力低下の回復又は軽快が認められなかった患者がいたことについて情報提供することが適切と判断した。

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告（1）の「7.R.4　臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」と設定することが適切と判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 本薬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。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告（1）の「7.R.5　用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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 2 mg/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 200 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切と判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 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。
- 本薬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薬の投与の 24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本薬投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本薬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、本薬投与直前に 1～3 滴点眼すること。
- 本薬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[注)]	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。
結膜瘢痕、角膜瘢痕又は瞼球癒着	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	• 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。 • 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。 • 3 回目の発現時には、投与を中止する。
	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。
その他の出血	Grade 3	• 回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。 • 再発した場合は、投与を中止する。
	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	• 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。 • 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。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）について表 95 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定することが適切と判断した。

表 95 RMP（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 眼障害 • 末梢神経障害（ギラン・バレー症候群を含む） • 出血 • 重度の皮膚障害 • 好中球減少症 • 腸炎、腸閉塞	• 血小板減少症、白血球減少症、貧血 • infusion reaction • アナフィラキシー • 間質性肺疾患 • 肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本薬の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者における眼障害の発現リスクについて検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、眼障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する眼障害の臨床試験における発現状況等を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された上で、本薬に特徴的な副作用である眼障害について、後遺症等が残る可能性もあること、臨床試験に含まれなかった患者への投与も想定されることから、製造販売後にはそれらの情報も含めた情報収集が必要である旨の意見が出された。

機構は、上記の検討及び専門協議における議論を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の目的について、本薬の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者における眼障害の発現リスクについて検討することを設定する。
- 本調査の安全性検討事項について、眼障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間について、本調査の安全性検討事項に設定する眼障害の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ 130 例（本薬の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者集団及び眼疾患等を有さない患者集団で各 65 例）及び 24 週間と設定する。また、観察期間終了時点までに回復又は改善しない眼障害の転帰について、観察期間終了後 24 週間は定期的なモニタリングを継続する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における本薬の RMP（案）について、表 96 及び表 97 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 96　RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 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とした使用成績調査	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 97　使用成績調査計画の骨子（案）

目　　的	本薬の臨床試験で除外された眼疾患等を有する患者*における眼障害の発現リスクについて検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された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
観察期間	24 週間
調査予定症例数	130 例（眼疾患等を有する患者及び眼疾患等を有さない患者それぞれ 65 例）
主な調査項目	安全性検討事項：眼障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、前治療等）、本薬の投与状況等

*：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所見・症状を伴う SJS の既往歴若しくは素因を有する患者

2.　総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、眼科医との連携の下で、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年と判断する。

［効能・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・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 2 mg/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 200 mg を超えないこと。なお、患者の状態により適宜減量する。

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

［警　　告］

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。
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。

［禁　　忌］

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

［効能・効果に関連する注意］

1. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。

［用法・用量に関連する注意］

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。
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。
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[注)]	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。
結膜瘢痕、角膜瘢痕又は瞼球癒着	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	• 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。 • 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。 • 3 回目の発現時には、投与を中止する。
	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。
その他の出血	Grade 3	• 回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる。 • 再発した場合は、投与を中止する。
	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	• 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。 • 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。

注）Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

以上

（修正反映版）

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cell mediated cytotoxity	抗体依存性細胞傷害
ADCP	antibody dependent cell mediated phagocytosis	抗体依存性細胞貪食
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
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
ATF4	activating transcription factor 4	活性化転写因子 4
AUC	area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	AUC from time zero to infinity	投与 0 時間後から無限大時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time zero to the last measureable time	投与 0 時間後から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸排泄ポンプ
BV		ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
B2M	beta-2-microglobulin	
C_{ave}	average concentration	平均濃度
CCL20	chemokine ligand 20	
CDC	complement dependent cytotoxicity	補体依存性細胞傷害
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	キャピラリーSDS ゲル電気泳動
CFSE	carboxyfluorescein succinimidyl ester	カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル
CHO	chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	confidence interval	信頼区間
CL	total body clearance	全身クリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
CXCL	C-X-C chemokine ligand	ケモカインリガンド
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECL	electrochemiluminescence	電気化学発光
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床試験グループ
[redacted]	[redacted]	[redacted]

略語	英語	日本語
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EOPC	end of production cell bank	製造後セルバンク
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FcγR	Fcγ receptor	Fcγ 受容体
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FITC	fluorescein isothiocyanate	フルオレセインイソチオシアナート
GALT	gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazine ethanesulfonic acid	4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸
hERG	human *ether-a-go-go* related gene	ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子
HIC	hydrophobic interaction chromatography	疎水性相互作用クロマトグラフィー
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HLA	human leukocyte antigen;	ヒト白血球抗原
HMGB1	high-mobility group box 1	
HPLC	high performance liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
ICC	investigator’s choice chemotherapy	医師選択化学療法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q5A（R1）ガイドライン		「ヒト又は動物細胞株を用いて製造されるバイオテクノロジー応用医薬品のウイルス安全性評価」について（平成 12 年 2 月 22 日付け医薬審第 329 号）
ICH Q5B ガイドライン		組換え DNA 技術を応用したタンパク質生産に用いる細胞中の遺伝子発現構成体の分析について（平成 10 年 1 月 6 日付け医薬審第 3 号）
ICH-Q5D ガイドライン		「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析」について（平成 12 年 7 月 14 日付け医薬審第 873 号）
ICH Q5E ガイドライン		生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品／生物起源由来医薬品）の製造工程の変更にともなう同等性／同質性評価について（平成 17 年 4 月 26 日付け薬食審査発第 0426001 号）
icIEF	imaged capillary isoelectric focusing	
IFIT	interferon induced protein with tetratricopeptide repeats	
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色

略語	英語	日本語
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRE1	inositol-requiring transmembrane kinase/endonuclease 1	
JNK	c-Jun N-terminal kinase	c-Jun N 末端キナーゼ
K_I	concentration causing half-maximaml inactivation	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害剤の濃度
k_{inact}	maximum inactivation rate constant	最大不活性化速度定数
k_{tr}	delay compartment rate constant	
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出トランスポーター
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1	単球走化性タンパク 1
M：E	myeloid/erythroid	骨髄芽球系/赤芽球系
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MIF	macrophage migration inhibitory factor	マクロファージ遊走阻止因子
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MMAF	monomethyl auristatin F	モノメチルアウリスタチン F
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MX1	MX dynamin like GTPase 1	
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
[redacted]	[redacted]	[redacted]
NGS	next generation sequencing	次世代シークエンサー
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NP-HPLC	normal phase high performance liquid chromatography	順相液体クロマトグラフィー
NSCLC	non small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAS	2'-5'-oligoadenylate synthetase	
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OMP	ocular mitigation plan	眼障害リスク緩和計画
PAR	proven acceptable range	立証された許容範囲
PAR2	protease-activated receptor 2	プロテアーゼ活性化受容体
PBMC	peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	phosphate buffer saline	リン酸緩衝生理食塩液
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド 1
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PS	performance status	パフォーマンスステータス

略語	英語	日本語
PT	preferred term	基本語
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間−国際標準化比
Q	inter-compartment clearance	コンパートメント間クリアランス
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
ΔQTcF	change in Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
QW	quaque 1 week	1 週間間隔
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
3Q4W		4 週間に 3 回
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP-HPLC	reversed-phase-high performance liquid chromatography	逆相高速液体クロマトグラフィー
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SE-HPLC	size exclusion high performance liquid chromatography	サイズ排除高速液体クロマトグラフィー
SJS	Stevens-Johnson syndrome	スティーヴンス・ジョンソン症候群
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAP	target of Poxn	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
TEN	toxic epidermal necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
TF	tissue factor	組織因子
UV	ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
V	volume of distribution	分布容積
V1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
vcMMAE	valine-citrulline monomethyl auristatin E	バリンーシトルリンリンカー及びモノメチルアウリスタチン E
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
エンホルツマブ　ベドチン		エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
機構		独立行政法人　医薬品医療機器総合機構
ゲムシタビン		ゲムシタビン塩酸塩
001 試験		SGNTV-001 試験
003 試験		SGNTV-003 試験
03 試験		GCT1015-03 試験
04 試験		GCT1015-04 試験
06 試験		GCT1015-06 試験
701 試験		GEN701 試験
702 試験		GEN702 試験
総抗体		MMAE の結合の有無を問わない抗 TF 抗体

略語	英語	日本語
ノギテカン		ノギテカン塩酸塩
ビノレルビン		ビノレルビン酒石酸塩
ベバシズマブ		ベバシズマブ（遺伝子組換え）
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
ペメトレキセド		ペメトレキセドナトリウム水和物
ポラツズマブ　ベドチン		ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
本薬		チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）