テブダック点滴静注用 40mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はジェンマブ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ジェンマブ株式会社

目次

1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.1　開発の経緯図 2

図目次

Figure 1　開発の経緯図 3

1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.1　開発の経緯図

開発の経緯図を Figure 1 に示す。それ以外の開発の経緯は[2.5.1]を参照のこと。

Figure 1　開発の経緯図

試験項目			
品質	原薬	製造・規格及び試験方法	[redacted]
		安定性	
	製剤	製造・規格及び試験方法	
		安定性	
非臨床試験	薬理		
	薬物動態		
	毒性		
臨床試験	第I/II相試験 GEN701（海外）		
	第I/II相試験 GCT1015-06（国内）		
	第III相試験 SGNTV-003（国際共同）		

目次

1.　外国における使用状況等に関する資料 2
1.1　外国における申請・承認状況 2

表目次

Table 1　外国における申請・承認状況（2024 年 12 月時点） 2

1. 外国における使用状況等に関する資料

1.1　外国における申請・承認状況

2024 年 12 月時点で、本剤は米国において承認されている。外国における申請・承認状況を Table 1 に示す。

なお、外国の最新の添付文書として、2024 年 12 月時点の米国添付文書の原文と和訳、並びに企業中核データシートの原文を添付する。

Table 1　外国における申請・承認状況（2024 年 12 月時点）

国又は地域	販売名	承認年月日	効能又は効果
米国	TIVDAK	2021 年 9 月 20 日 生物製剤承認一部変更申請承認日： 2024 年 4 月 29 日	化学療法中又は療法後に増悪した再発又は遠隔転移を有する成人の子宮頸癌患者の治療

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TIVDAK safely and effectively. See full prescribing information for TIVDAK.

TIVDAK® (tisotumab vedotin-tftv) for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2021

WARNING: OCULAR TOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **TIVDAK can cause severe ocular toxicities resulting in changes in vision, including severe vision loss and corneal ulceration. (5.1)**
- **Conduct an ophthalmic exam, including an assessment of ocular symptoms, visual acuity, and slit lamp exam of the anterior segment of the eye prior to initiation of TIVDAK, prior to every cycle for the first nine cycles, and as clinically indicated. (2.2, 5.1)**
- **Adhere to the required premedication and eye care before, during, and after infusion. (2.2)**
- **Withhold TIVDAK until improvement and resume, reduce the dose, or permanently discontinue, based on severity. (2.3, 5.1)**

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning, Ocular Toxicity	04/2024
Indications and Usage (1)	04/2024
Dosage and Administration (2.2), (2.3)	04/2024
Warnings and Precautions (5.1), (5.2), (5.3), (5.4), (5.5)	04/2024

INDICATIONS AND USAGE

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. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- *For intravenous infusion only.* Do not administer TIVDAK as an intravenous push or bolus. Do not mix with, or administer as an infusion with, other medicinal products. (2.4)
- The recommended dose of TIVDAK is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg) given as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 40 mg as a lyophilized cake or powder in a single-dose vial for reconstitution. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Peripheral neuropathy: Monitor patients for new or worsening peripheral neuropathy. Withhold, reduce the dose, or permanently discontinue TIVDAK based on severity. (2.3, 5.2)
- Hemorrhage: Monitor patients for signs and symptoms of hemorrhage. Withhold, reduce the dose, or permanently discontinue TIVDAK based on severity. (2.3, 5.3)
- Pneumonitis: Severe, life-threatening, or fatal pneumonitis may occur. Withhold TIVDAK for persistent or recurrent Grade 2 pneumonitis and consider dose reduction. Permanently discontinue TIVDAK for Grade 3 or 4 pneumonitis. (2.3, 5.4)
- Severe Cutaneous Adverse Reactions: Severe cutaneous adverse reactions, including events of fatal or life-threatening Stevens-Johnson syndrome (SJS), can occur in patients treated with TIVDAK. Immediately withhold TIVDAK for suspected severe cutaneous adverse reactions, including SJS. Permanently discontinue TIVDAK for confirmed Grade 3 or 4 severe cutaneous adverse reactions, including SJS. (2.3, 5.5)
- Embryo-fetal toxicity: TIVDAK can cause fetal harm. Advise of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.6, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

The most common (≥25%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were hemoglobin decreased, peripheral neuropathy, conjunctival adverse reactions, nausea, fatigue, aspartate aminotransferase increased, epistaxis, alopecia, alanine aminotransferase increased, and hemorrhage. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Seagen Inc. at 1-855-4SEAGEN or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Strong CYP3A4 Inhibitors: Closely monitor for TIVDAK adverse reactions. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Moderate or severe hepatic impairment: Exposure to MMAE and adverse reactions are increased. Avoid use. (8.6)
- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 04/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

BOXED WARNING: OCULAR TOXICITY
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Premedication and Required Eye Care
2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
2.4 Instructions for Preparation and Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Ocular Adverse Reactions
5.2 Peripheral Neuropathy
5.3 Hemorrhage
5.4 Pneumonitis
5.5 Severe Cutaneous Adverse Reactions
5.6 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effects of Other Drugs on TIVDAK
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.6 Immunogenicity
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Recurrent or Metastatic Cervical Cancer
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
How Supplied
Storage
Special Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***SECTIONS OR SUBSECTIONS OMITTED FROM THE FULL PRESCRIBING INFORMATION ARE NOT LISTED.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: OCULAR TOXICITY

- **TIVDAK can cause severe ocular toxicities resulting in changes in vision, including severe vision loss, and corneal ulceration.** ***[see Warnings and Precautions (5.1)].***
- **Conduct an ophthalmic exam, including an assessment of ocular symptoms, visual acuity, and slit lamp exam of the anterior segment of the eye prior to initiation of TIVDAK, prior to every cycle for the first nine cycles, and as clinically indicated.** ***[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1)].***
- **Adhere to the required premedication and eye care before, during, and after infusion.** ***[see Dosage and Administration (2.2)].***
- **Withhold TIVDAK until improvement and resume, reduce the dose, or permanently discontinue, based on severity** ***[see Dosage and Administration (2.3), Warnings and Precautions (5.1)].***

1 INDICATIONS AND USAGE

TIVDAK® is indicated for the treatment of adult patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dose of TIVDAK is 2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg for patients ≥100 kg) administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity.

2.2 Premedication and Required Eye Care

Adhere to the following recommendations to reduce the risk of ocular adverse reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- Ophthalmic exam by eye care provider: Conduct an ophthalmic exam prior to initiation of TIVDAK, prior to every cycle for the first nine cycles, and as clinically indicated. The ophthalmic exam should include visual acuity, slit lamp exam of the anterior segment of the eye, and an assessment of normal eye movement.
- Topical corticosteroid eye drops: Instruct patients to administer one drop in each eye prior to each infusion and to continue to administer eye drops in each eye three times daily for 72 hours after each infusion. The initial prescription and all renewals of any corticosteroid medication should be made only after examination with a slit lamp.
- Topical ocular vasoconstrictor drops: Administer in each eye immediately prior to each infusion of TIVDAK.
- Cold packs: Use cooling eye pads during each infusion of TIVDAK.
- Topical lubricating eye drops: Instruct patients to administer for the duration of therapy and for 30 days after the last dose of TIVDAK.
- Contact lenses: Advise patients to avoid wearing contact lenses for the entire duration of therapy unless advised by their eye care provider.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended TIVDAK dose reduction schedule is provided in Table 1.

Table 1: Dosage Reduction Schedule

	TIVDAK Dose Level
Starting dose	2 mg/kg (up to a maximum of 200 mg for patients ≥100 kg)
First dose reduction	1.3 mg/kg (up to a maximum of 130 mg for patients ≥100 kg)
Second dose reduction	0.9 mg/kg* (up to a maximum of 90 mg for patients ≥100 kg)

* Permanently discontinue in patients who cannot tolerate 0.9 mg/kg

The recommended dose modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity**	**Occurrence**	**TIVDAK Dose Modification**
Keratitis* *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Nonconfluent superficial keratitis	Any	Monitor.
	Confluent superficial keratitis, a corneal epithelial defect, or a 3 line or more loss in best corrected visual acuity	First occurrence	Withhold dose until resolution, or improvement to nonconfluent superficial keratitis, then resume treatment at the next lower dose level.
		Second occurrence	Permanently discontinue.
	Ulcerative keratitis or perforation	Any	Permanently discontinue.
Conjunctival or corneal scarring or symblepharon* *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Any scarring or symblepharon	Any	Permanently discontinue.

Conjunctivitis and other ocular adverse reactions* *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Nonconfluent superficial punctate conjunctival defects, mild vasodilation	Any	Monitor.
	Confluent superficial punctate conjunctival defects, moderate to severe vasodilation	First occurrence	Withhold dose until resolution or improvement to nonconfluent superficial punctate conjunctival defects, mild vasodilation, then resume treatment at the same dose.
		Second occurrence	Withhold dose until resolution or improvement to nonconfluent superficial punctate conjunctival defects, mild vasodilation, then resume treatment at the next lower dose level. If no resolution or improvement to nonconfluent superficial punctate conjunctival defects, mild vasodilation, permanently discontinue.
		Third occurrence	Permanently discontinue.
	Conjunctival ulcer, conjunctival neovascularization, or fibrovascular scarring	Any	Permanently discontinue.
Peripheral Neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2	Any (initial or worsening of pre-existing condition)	Withhold dose until Grade ≤1, then resume treatment at the next lower dose level.
	Grade 3 or 4	Any	Permanently discontinue.
Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Any grade pulmonary or CNS	Any	Permanently discontinue.
	Grade 2 in any other location	Any	Withhold until resolved, then resume treatment at the same dose.
	Grade 3 in any other location	First occurrence	Withhold dose until resolved, then resume treatment at the same dose.

		Second occurrence	Permanently discontinue.
	Grade 4 in any other location	Any	Permanently discontinue.
Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*	Grade 2	Any	Withhold dose until Grade ≤1 for persistent or recurrent pneumonitis, consider resuming treatment at next lower dose level.
	Grade 3 or 4	Any	Permanently discontinue.
Severe cutaneous adverse reactions (including Stevens-Johnson syndrome (SJS)) *[see Warnings and Precautions (5.5)]*	Suspected (any grade)	Any	Immediately withhold dose and consult a specialist to confirm the diagnosis.
	Confirmed Grade 3 or 4	Any	Permanently discontinue.

* Refer patients to an eye care provider promptly for an assessment of new or worsening ocular symptoms.

2.4 Instructions for Preparation and Administration

- **Administer TIVDAK as an intravenous infusion only.**
- TIVDAK is a hazardous drug. Follow applicable special handling and disposal procedures[1].
- DO NOT administer TIVDAK as an intravenous push or bolus.
- DO NOT mix TIVDAK with, or administer as an infusion with, other medicinal products.

Use appropriate aseptic technique for reconstitution and preparation of dosing solutions. Prior to administration, the TIVDAK vial is reconstituted with Sterile Water for Injection, USP. The reconstituted solution is subsequently diluted in an intravenous infusion bag containing one of the following: 5% Dextrose Injection USP, 0.9% Sodium Chloride Injection, USP, or Lactated Ringer's Injection, USP.

Reconstitution in Single-dose Vial

1. Calculate the recommended dose based on the patient's weight to determine the number of vials needed.
2. Reconstitute each 40 mg vial with 4 mL of Sterile Water for Injection, USP, resulting in 10 mg/mL TIVDAK.
3. Slowly swirl each vial until the contents are completely dissolved. Allow the reconstituted vial(s) to settle. DO NOT SHAKE THE VIAL. Do not expose to direct sunlight.
4. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, colorless to brownish-yellow and free of visible particles. Discard any vial with visible particles or discoloration.
5. Based upon the calculated dose amount, the reconstituted solution from the vial(s) should be added to the infusion bag immediately. This product does not contain a preservative. If not used immediately, reconstituted vials may be stored for up to 24 hours in refrigeration at 2°C to 8°C (36 °F to 46 °F) or at room temperature up to 25°C (77°F) for up to a maximum of 8 hours prior to dilution. DO NOT

FREEZE. Do not expose to direct sunlight. Discard unused vials with reconstituted solution beyond the recommended storage time.

Dilution in Infusion Bag

1. Withdraw the calculated dose amount of reconstituted solution from the vial(s) and transfer into an infusion bag.
2. Dilute TIVDAK with one of the following: 5% Dextrose Injection, USP, 0.9% Sodium Chloride Injection, USP or Lactated Ringer's Injection, USP. The infusion bag size should allow enough diluent to achieve a final concentration of 0.7 mg/mL to 2.4 mg/mL TIVDAK.
3. Mix diluted solution by gentle inversion. DO NOT SHAKE THE BAG. Do not expose to direct sunlight.
4. Visually inspect the infusion bag for any particulate matter or discoloration prior to use. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, colorless to brownish-yellow and free of visible particles. Discard the infusion bag if particulate matter or discoloration is observed.
5. Discard any unused portion left in the single-dose vials.

Administration

1. Confirm administration of steroid and vasoconstrictor eye drops *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
2. Apply cold packs fully over the eyes following administration of the vasoconstrictor eye drops. Change cold packs as needed throughout infusion to ensure eye area remains cold during the entire infusion *[see Dosage and Administration (2.2)]*.
3. Immediately administer the infusion over 30 minutes through an intravenous line containing a 0.2 µm in-line filter.
4. If the infusion is not administered immediately, store the diluted TIVDAK solution in refrigeration as specified in Table 3. Discard if storage time exceeds these limits. DO NOT FREEZE. Once removed from refrigeration, complete administration of the diluted infusion solution of TIVDAK within 4 hours (including infusion time).

Table 3: Diluted TIVDAK Solution Refrigeration Storage Conditions

Diluent Used to Prepare Solution for Infusion	Diluted TIVDAK Solution Storage Conditions (Including Infusion Time)
5% Dextrose Injection, USP	Up to 24 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
0.9% Sodium Chloride Injection, USP	Up to 18 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)
Lactated Ringer's Injection, USP	Up to 12 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F)

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For Injection: 40 mg of tisotumab vedotin-tftv as a white to off-white lyophilized cake or powder in a single-dose vial for reconstitution.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Ocular Adverse Reactions

TIVDAK can cause severe ocular adverse reactions, including conjunctivitis, keratopathy (keratitis, punctate keratitis, and ulcerative keratitis), and dry eye (increased lacrimation, eye pain, eye discharge, pruritus, irritation, and foreign body sensation), that may lead to changes in vision and/or corneal ulceration.

Ocular adverse reactions occurred in 55% of patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials. The most common ocular adverse reactions were conjunctivitis (32%), dry eye (24%), keratopathy (17%), and blepharitis (5%). Grade 3 ocular adverse reactions occurred in 3.3% of patients, including severe ulcerative keratitis in 1.2% of patients. Nine patients (2.1%) experienced ulcerative keratitis (including one with perforation requiring corneal transplantation), six (1.4%) conjunctival ulcer, four (0.9%) corneal erosion, two (0.5%) conjunctival erosion, and two (0.5%) symblepharon.

The median time to onset of the first ocular adverse reaction was 1.2 months (range, 0-17.1). Of the patients who experienced ocular events, 59% had complete resolution and 31% had partial improvement (defined as a decrease in severity by one or more grades from the worst grade) at last follow up. Ocular adverse reactions led to permanent discontinuation of TIVDAK in 6% of patients with cervical cancer.

In innovaTV 301, 8 (3.2%) patients experienced delayed ocular adverse reactions occurring more than 30 days after discontinuation of TIVDAK. These adverse reactions included 3 patients with ulcerative keratitis, and one patient (each) with keratitis, punctate keratitis and corneal erosion, blepharitis and conjunctival hyperemia, conjunctival scar, and conjunctivitis and xerophthalmia.

Refer patients to an eye care provider to conduct an ophthalmic exam prior to initiation of TIVDAK, prior to every cycle for the first nine cycles, and as clinically indicated. The exam should include visual acuity, slit lamp exam of the anterior segment of the eye, and an assessment of normal eye movement and ocular signs or symptoms which include dry or irritated eyes, eye secretions or blurry vision.

Adhere to the required premedication and eye care before, during, and after infusion to reduce the risk of ocular adverse reactions *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Monitor for ocular toxicity and promptly refer patients to an eye care provider for any new or worsening ocular signs and symptoms. Withhold, reduce, or permanently discontinue TIVDAK based on the severity or persistence of the ocular adverse reaction *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Peripheral Neuropathy

Peripheral neuropathy occurred in 39% of patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials; 6% of patients experienced Grade 3 peripheral neuropathy. Peripheral neuropathy adverse reactions included peripheral sensory neuropathy (23%), peripheral neuropathy (5%), paresthesia (3.8%), peripheral sensorimotor neuropathy (3.3%), muscular weakness (2.8%), and peripheral motor neuropathy (2.4%). One patient with another tumor type treated with TIVDAK at the recommended dose developed Guillain-Barre syndrome.

The median time to onset of peripheral neuropathy was 2.4 months (range, 0-11.3). Of the patients who experienced peripheral neuropathy, 18% had complete resolution and 21% had partial improvement (defined as

a decrease in severity by one or more grades from the worst grade) at last follow up. Peripheral neuropathy led to discontinuation of TIVDAK in 7% of patients with cervical cancer.

Monitor patients for signs and symptoms of neuropathy, such as paresthesia, tingling or a burning sensation, neuropathic pain, muscle weakness, or dysesthesia. For patients experiencing new or worsening peripheral neuropathy, withhold dose, then dose reduce, or permanently discontinue TIVDAK based on the severity of peripheral neuropathy *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Hemorrhage

Hemorrhage occurred in 51% of patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials. The most common all grade hemorrhage adverse reaction was epistaxis (33%). Grade 3 hemorrhage occurred in 4% of patients.

The median time to onset of hemorrhage was 0.3 months (range, 0-10.4). Of the patients who experienced hemorrhage, 71% had complete resolution and 12% had partial resolution (defined as a decrease in severity by one or more grades from the worst grade) at last follow-up.

Monitor patients for signs and symptoms of hemorrhage. For patients experiencing pulmonary or CNS hemorrhage, permanently discontinue TIVDAK. For grade ≥2 hemorrhage in any other location, withhold until bleeding has resolved, blood hemoglobin is stable, there is no bleeding diathesis that could increase the risk of continuing therapy, and there is no anatomical or pathologic condition that can increase the risk of hemorrhage recurrence. After resolution, either resume treatment or permanently discontinue TIVDAK *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal pneumonitis can occur in patients treated with antibody drug conjugates containing vedotin including TIVDAK. Among patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials, 4 patients (0.9%) experienced pneumonitis, including 1 patient who had a fatal outcome.

Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of pneumonitis. Symptoms may include hypoxia, cough, dyspnea or interstitial infiltrates on radiologic exams. Infectious, neoplastic, and other causes for such symptoms should be excluded through appropriate investigations.

Withhold TIVDAK for patients who develop persistent or recurrent Grade 2 pneumonitis and consider dose reduction. Permanently discontinue TIVDAK in all patients with Grade 3 or 4 pneumonitis [*see Dosage and Administration (2.3)*].

5.5 Severe Cutaneous Adverse Reactions

Severe cutaneous adverse reactions, including events of fatal or life-threatening SJS, can occur in patients treated with TIVDAK. Severe cutaneous adverse reactions occurred in 1.6% of patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials. Grade ≥3 severe cutaneous adverse reactions occurred in 0.5% of patients, including 1 patient who had a fatal outcome.

Monitor patients for signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions, which include target lesions, worsening skin reactions, blistering or peeling of the skin, painful sores in mouth, nose, throat, or genital area, fever or flu-like symptoms, and swollen lymph nodes. If signs or symptoms of severe cutaneous adverse

reactions occur, withhold TIVDAK until the etiology of the reaction has been determined. Early consultation with a specialist is recommended to ensure greater diagnostic accuracy and appropriate management. Permanently discontinue TIVDAK for confirmed Grade 3 or 4 severe cutaneous adverse reactions, including SJS *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.6 Embryo-Fetal Toxicity

Based on the mechanism of action and findings in animals, TIVDAK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. The small molecule component of TIVDAK, MMAE, administered to rats caused adverse developmental outcomes, including embryo-fetal mortality and structural abnormalities, at exposures below those occurring clinically at the recommended dose.

Advise patients of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TIVDAK and for 2 months after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TIVDAK and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3), and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Ocular Adverse Reactions *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*
- Peripheral Neuropathy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Pneumonitis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Severe Cutaneous Adverse Reactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data in the WARNINGS AND PRECAUTIONS section reflect exposure to TIVDAK in 425 patients with recurrent or metastatic cervical cancer who received at least one dose of TIVDAK at 2 mg/kg intravenously every 3 weeks in innovaTV 301, innovaTV 204, innovaTV 201 (NCT02001623), innovaTV 202 (NCT02552121), innovaTV 203 (NCT03245736), and innovaTV 206 (NCT03913741). The median duration of treatment with TIVDAK was 3.7 months (range: 0.4-40.2). In this pooled safety population, the most common (≥25%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were hemoglobin decreased (45%), peripheral neuropathy (39%), conjunctival adverse reactions (38%), nausea (37%), fatigue (36%), aspartate aminotransferase increased (33%), epistaxis (33%), alopecia (31%), alanine aminotransferase increased (30%), and hemorrhage (28%).

The data described in this section reflect exposure to TIVDAK from innovaTV 301 and innovaTV 204.

innovaTV 301

The safety of TIVDAK was evaluated in an open-label, randomized study in patients with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after systemic therapy *[see Clinical Studies (14.1)]*. A

total of 250 patients received TIVDAK 2 mg/kg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment with TIVDAK was 3.7 months (range: 0.4-19).

Serious adverse reactions occurred in 33% of patients receiving TIVDAK. The most common (≥2%) serious adverse reactions were urinary tract infection (4.8%), small intestinal obstruction (2.4%), sepsis (2%), abdominal pain (2%), and hemorrhage (2%). Fatal adverse reactions occurred in 1.6% of patients who received TIVDAK, including acute kidney injury (0.4%), pneumonia (0.4%), sepsis (0.4%) and Stevens-Johnson syndrome (0.4%).

Adverse reactions leading to permanent discontinuation occurred in 15% of patients receiving TIVDAK; the most common (≥3%) adverse reactions leading to permanent discontinuation were peripheral neuropathy (6%) and ocular adverse reactions (6%).

Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 39% of patients receiving TIVDAK; the most common (≥3%) adverse reactions leading to dose interruption were ocular adverse reactions (16%) and peripheral neuropathy (6%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 30% of patients receiving TIVDAK; the most common (≥3%) adverse reactions leading to dose reduction were peripheral neuropathy (10%) and ocular adverse reactions (10%). The ocular adverse reactions included conjunctival disorders (4.8%), keratopathy (4%), and dry eye (0.8%).

The most common (≥25%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, in patients receiving TIVDAK were hemoglobin decreased, peripheral neuropathy, conjunctival adverse reactions, aspartate aminotransferase increased, nausea, alanine aminotransferase increased, fatigue, sodium decreased, epistaxis, and constipation.

Table 4 summarizes the all grade and Grade 3-4 adverse reactions from innovaTV 301.

Table 4: Adverse Reactions (≥10%) in Patients Who Received TIVDAK in innovaTV 301

Adverse Reaction	TIVDAK N=250		Chemotherapy N=239	
	All Grades %	Grade 3-4 %	All Grades %	Grade 3-4 %
Nervous system disorders				
Peripheral neuropathy[1]	38	6	4.2	0.4
Eye disorders				
Conjunctival adverse reactions[2]	37	0	1.7	0
Corneal adverse reactions[3]	21	3.2	0	0
Dry eye[4]	21	0	1.7	0
Gastrointestinal disorders				
Nausea[5]	33	0.4	40	2.1

Constipation	25	1.2	16	0
Diarrhea[6]	22	1.6	15	1.3
Abdominal Pain[7]	18	4	15	2.5
Vomiting	18	1.6	18	1.3
General				
Fatigue[8]	28	6	32	6
Pyrexia	17	0.4	21	0.8
Pruritus	10	0.4	2.9	0
Vascular disorders				
Epistaxis	26	0	2.5	0
Hemorrhage[9]	21	2	11	2.5
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	24	0.8	18	0.4
Decreased weight	10	0.4	5	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Alopecia	24	0	2.9	0
Rash[10]	17	1.6	16	1.3
Infections				
Urinary tract infection[11]	16	5	18	8

1. Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, paresthesia, muscular weakness, peripheral sensorimotor neuropathy, peripheral motor neuropathy, neurotoxicity, gait disturbance, neuralgia, hypoaesthesia, neuropathy peripheral, and skin burning sensation

2. Conjunctival adverse reactions includes conjunctivitis, conjunctivitis bacterial, conjunctivitis viral, episcleritis, ocular hyperemia, conjunctival hemorrhage, conjunctival hyperemia, conjunctival ulcer, conjunctivitis allergic, conjunctival disorder, symblepharon, conjunctival erosion, conjunctival oedema, conjunctivochalasis, and conjunctival scar

3. Corneal adverse reactions includes keratitis, punctate keratitis, corneal erosion, ulcerative keratitis, corneal degeneration, corneal opacity, and keratopathy

4. Dry eye includes dry eye, eye discharge, eye pruritus, eye pain, eye irritation, and lacrimation increased

5. Nausea includes nausea and retching

6. Diarrhea includes diarrhea and gastroenteritis

7. Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal discomfort, and abdominal pain lower

8. Fatigue includes fatigue and asthenia

9. Hemorrhage includes hematuria, vaginal hemorrhage, rectal hemorrhage, hemoptysis, anal hemorrhage, hemorrhage, gastrointestinal hemorrhage, hemorrhagic shock, lower gastrointestinal hemorrhage, gingival bleeding, tumor hemorrhage, intra-abdominal hemorrhage, gastric hemorrhage, genital hemorrhage, uterine hemorrhage, urinary tract hemorrhage, hemorrhoidal hemorrhage

10. Rash includes rash maculo-papular, eczema, rash macular, rash pustular, dermatitis acneiform, erythema, rash, urticaria, dermatitis, and rash erythematous

11. Urinary tract infection includes urinary tract infection, pyelonephritis acute, cystitis, and urinary tract infection bacterial

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received TIVDAK in innovaTV 301 include periorbital adverse reactions (9%) and intestinal obstruction (4.4%, including small bowel, large bowel, and malignant gastrointestinal obstruction).

Table 5 summarizes the laboratory abnormalities in innovaTV 301.

Table 5: Select Laboratory Abnormalities (≥10%) That Worsened from Baseline In Patients Who Received TIVDAK in innovaTV 301

	TIVDAK[1]		Chemotherapy[1]	
	All Grades (%)	**Grades 3 or 4 (%)**	**All Grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Hematology				
Hemoglobin decreased	41	7	70	23
Neutrophils decreased	16	3.3	39	17
Chemistry				
Aspartate aminotransferase increased	34	2.5	32	0.4
Alanine aminotransferase increased	30	3.3	35	2.6
Sodium decreased	27	0.4	27	0.4
Creatinine increased	23	2	26	2.2
Coagulation				
Activated partial thromboplastin time prolonged	16	1.9	17	0.5

1. The denominator used to calculate the rate varied from 206 to 244 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

innovaTV 204

The safety of TIVDAK was evaluated in a single arm study in patients (n=101) with recurrent or metastatic cervical cancer with disease progression on or after chemotherapy *[see Clinical Studies (14.2)]*. Patients received TIVDAK 2 mg/kg every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. The median duration of treatment was 4.2 months (range: 0.7-16).

Serious adverse reactions occurred in 43% of patients. The most common (≥3%) serious adverse reactions were ileus (6%), hemorrhage (5%), pneumonia (4%), peripheral neuropathy, sepsis, constipation, and pyrexia (each 3%). Fatal adverse reactions occurred in 4% of patients who received TIVDAK, including septic shock (1%), pneumonitis (1%), sudden death (1%), and multisystem organ failure (1%).

Adverse reactions leading to permanent discontinuation occurred in 13% of patients receiving TIVDAK; the most common (≥3%) adverse reactions leading to permanent discontinuation were peripheral neuropathy (5%) and corneal adverse reactions (4%).

Adverse reactions leading to dose interruption occurred in 47% of patients; the most (≥3%) common adverse reactions leading to dose interruption were peripheral neuropathy (8%), conjunctival adverse reactions (4%), and hemorrhage (4%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 23% of patients; the most common (≥3%) adverse reactions leading to dose reduction were conjunctival adverse reactions (9%) and corneal adverse reactions (8%).

The most common (≥25%) adverse reactions, including laboratory abnormalities, were hemoglobin decreased, fatigue, lymphocytes decreased, nausea, peripheral neuropathy, alopecia, epistaxis, conjunctival adverse reactions, hemorrhage, leukocytes decreased, creatinine increased, dry eye, prothrombin international normalized ratio increased, activated partial thromboplastin time prolonged, diarrhea, and rash.

Table 6 summarizes the all grade and Grade 3-4 adverse reactions from innovaTV 204.

Table 6: Adverse Reactions (≥10%) in Patients Who Received TIVDAK in innovaTV 204

Adverse Reaction	TIVDAK N=101	
	All Grades %	Grade 3-4 %
General		
Fatigue[1]	50	7
Pyrexia	16	1
Pruritus	13	1
Gastrointestinal disorders		
Nausea[2]	41	0
Diarrhea[3]	25	2
Constipation	23	2
Abdominal pain[4]	23	1
Vomiting	17	2
Nervous system disorders		
Peripheral neuropathy[5]	39	7
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Alopecia	39	0
Rash[6]	25	0
Vascular disorders		

Epistaxis	39	0
Hemorrhage[7]	32	6
Eye disorders		
Conjunctival adverse reactions[8]	37	0
Dry eye[9]	29	0
Corneal adverse reactions [10]	21	3
Periorbital adverse reactions[11]	16	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia[12]	21	0
Arthralgia	16	0
Pain in extremity[13]	13	1
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	16	1
Infections		
Urinary tract infection[14]	14	2
Investigations		
Weight decreased	12	0

1. Fatigue includes fatigue and asthenia
2. Nausea includes nausea and retching
3. Diarrhea includes diarrhea, gastroenteritis, and colitis
4. Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower, abdominal distention and abdominal discomfort
5. Peripheral neuropathy includes neuropathy peripheral, peripheral sensorimotor neuropathy, polyneuropathy, peripheral sensory neuropathy, paresthesia, hypoesthesia, burning sensation, neuralgia, sensory loss, peripheral motor neuropathy, muscular weakness, gait disturbance, and hyperesthesia
6. Rash includes rash, rash maculo-papular, rash macular, dermatitis acneiform, dermatitis allergic, and erythema
7. Hemorrhage includes vaginal hemorrhage, hematuria, rectal hemorrhage, cystitis hemorrhagic, lower gastrointestinal hemorrhage, urinary bladder hemorrhage, hematochezia, anal hemorrhage, gingival bleeding, post procedural hemorrhage, radiation associated with hemorrhage, metrorrhagia, large intestinal hemorrhage, paranasal sinus hemorrhage, and hemoptysis
8. Conjunctival adverse reactions includes conjunctivitis, conjunctival abrasion, conjunctival erosion, conjunctival hyperemia, conjunctival scar, noninfective conjunctivitis, ocular hyperemia, and conjunctival hemorrhage
9. Dry eye includes dry eye and lacrimation increased
10. Corneal adverse reactions includes keratitis, punctate keratitis, ulcerative keratitis, corneal erosion, corneal scar, keratopathy, and corneal bleeding
11. Periorbital adverse reactions includes blepharitis, meibomianitis, eye pruritus, entropion, trichiasis, chalazion, and meibomian gland dysfunction
12. Myalgia includes myalgia, musculoskeletal discomfort, and musculoskeletal pain
13. Pain in extremity includes pain in extremity and limb discomfort
14. Urinary tract infection includes urinary tract infection, urinary tract infection bacterial, and cystitis

Clinically relevant adverse reactions in <10% of patients who received TIVDAK in innovaTV 204 included venous thrombosis (3%), pulmonary embolism (3%), and pneumonitis (2%).

Table 7 summarizes the laboratory abnormalities in innovaTV 204.

Table 7: Select Laboratory Abnormalities (≥10%) That Worsened from Baseline In Patients Who Received TIVDAK in innovaTV 204

Laboratory Abnormality	TIVDAK[1]	
	All Grades (%)	Grade 3 or 4 (%)
Hematology		
Hemoglobin decreased	52	7
Neutrophils decreased	21	3
Chemistry		
Creatinine increased	29	4.1
Alanine aminotransferase increased	24	0
Aspartate aminotransferase increased	18	0
Sodium decreased	20	0
Alkaline phosphatase increased	17	0
Creatinine kinase increased	16	2.1
Magnesium decreased	17	2.1
Coagulation		
Prothrombin international normalized ratio increased	26	0
Activated partial thromboplastin time prolonged	26	2

1. The denominator used to calculate the rate varied from 96 to 101 based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on TIVDAK

Strong CYP3A4 Inhibitors

MMAE is a CYP3A4 substrate. Concomitant use of TIVDAK with strong CYP3A4 inhibitors may increase unconjugated MMAE exposure *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the risk of TIVDAK adverse reactions. Closely monitor patients for adverse reactions of TIVDAK when used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on the mechanism of action and findings in animals, TIVDAK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available human data on TIVDAK use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In an animal reproduction study, administration of the small molecule component of TIVDAK, MMAE, to pregnant rats during organogenesis caused embryo-fetal mortality and structural abnormalities at exposures below the clinical exposure at the recommended dose *(see Data)*. Advise patients of the potential risk to a fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TIVDAK can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Pregnancy testing

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

Contraception

Females

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

Males

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

Infertility

Females

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

Males

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

Of the 425 patients with cervical cancer treated with TIVDAK across clinical trials, 14% were ≥65 years of age and 2.4% were ≥ 75 years of age. Grade ≥3 adverse reactions occurred in 60% of patients ≥65 years and in 55% of patients <65 years. Drug was discontinued due to an adverse reaction in 25% of patients ≥65 years and in 13% of patients <65 years. Clinical studies of TIVDAK did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger patients.

8.6 Hepatic Impairment

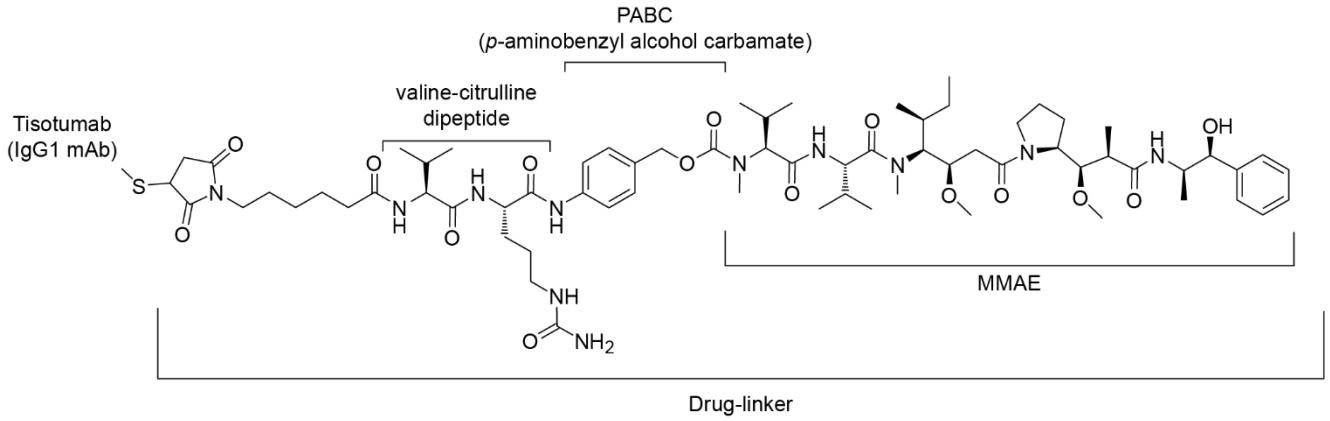
Avoid use of TIVDAK in patients with moderate or severe hepatic impairment [aspartate aminotransferase (AST) > 3 x upper limit of normal (ULN) or total bilirubin > 1.5 × ULN] *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

In patients with mild hepatic impairment (total bilirubin ≤ ULN and AST >ULN or total bilirubin > 1 to 1.5 × ULN and any AST), closely monitor patients for adverse reactions of TIVDAK, but no dosage adjustment in the starting dose of TIVDAK is recommended.

11 DESCRIPTION

Tisotumab vedotin-tftv is a Tissue Factor (TF) directed antibody drug conjugate (ADC) comprised of a human anti-TF IgG1-kappa antibody conjugated to the microtubule-disrupting agent monomethyl auristatin E (MMAE) via a protease-cleavable vc (valine-citrulline) linker. The monoclonal antibody is produced in a mammalian cell line (Chinese hamster ovary). MMAE and the linker are produced by chemical synthesis. Each monoclonal antibody molecule carries an average of 4 MMAE molecules. Tisotumab vedotin-tftv has an approximate molecular weight of 153 kDa. The chemical structure is as follows:

Figure 1. Structural Formula



TIVDAK (tisotumab vedotin-tftv) for injection, is provided as a sterile, preservative-free, white to off-white lyophilized cake or powder in a single-dose vial for infusion after dilution. Following reconstitution with 4 mL of Sterile Water for Injection, a clear to slightly opalescent, colorless to brownish-yellow solution containing 10 mg/mL tisotumab vedotin-tftv is produced *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Each mL of reconstituted solution contains 10 mg of tisotumab vedotin-tftv, d-mannitol (30 mg), l-histidine (2.11 mg), l-histidine monohydrochloride (3.44 mg), and sucrose (30 mg), at pH 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tisotumab vedotin-tftv is a tissue factor (TF)-directed antibody drug conjugate (ADC). The antibody is a human IgG1 directed against cell surface TF. TF is the primary initiator of the extrinsic blood coagulation cascade. The small molecule, MMAE, is a microtubule-disrupting agent, attached to the antibody via a protease-cleavable linker. Nonclinical data suggests that the anticancer activity of tisotumab vedotin-tftv is due to the binding of the ADC to TF expressing cancer cells, followed by internalization of the ADC-TF complex, and release of MMAE via proteolytic cleavage. MMAE disrupts the microtubule network of actively dividing cells, leading to cell cycle arrest and apoptotic cell death. In vitro, tisotumab vedotin-tftv also mediates antibody-dependent cellular phagocytosis and antibody-dependent cellular cytotoxicity.

12.2 Pharmacodynamics

Tisotumab vedotin-tftv exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamics response have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

At the recommended dose, tisotumab vedotin-tftv had no large mean effect on QTc prolongation (>20 msec).

12.3 Pharmacokinetics

Table 8 summarizes the exposure parameters of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE (the cytotoxic component of tisotumab vedotin-tftv) following administration of one 3-week cycle of tisotumab vedotin-tftv 2 mg/kg to patients. Tisotumab vedotin-tftv concentrations peaked near the end of the infusion, while unconjugated MMAE concentrations peaked approximately 2 to 3 days after tisotumab vedotin-tftv dosing. Tisotumab vedotin-tftv Cmax increased proportionally, while AUC0-last increased in a more than dose-

proportional manner, after a single dose ranging from 0.3–2.2 mg/kg (0.15 to 1.1 times the approved recommended dose). There was no accumulation of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE. Steady-state concentrations of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE were reached after 1 treatment cycle.

Table 8. Exposure Parameters of Tisotumab Vedotin-tftv and Unconjugated MMAE

	Tisotumab Vedotin-tftv Mean (± SD)	**Unconjugated MMAE Mean (± SD)**
C_{max}	40.8 (8.12) µg/mL	5.91 (4.2) ng/mL
AUC	57.5 (13.4) day*µg/mL	50 (35.8) day*ng/mL

C_{max}=maximum concentration, AUC = area under the concentration-time curve from time 0 to 21 days (3 weeks)

Distribution

The tisotumab vedotin-tftv steady state volume of distribution is 7.83 (%CV: 19.1) L. Plasma protein binding of MMAE ranged from 68% to 82%, in vitro.

Elimination

The median terminal half-life of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE is 4.04 (range: 2.26-7.25) days and 2.56 (range: 1.81-4.10) days, respectively. The linear clearance of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE was 1.54 (%CV: 28.8) L/day and 45.9 (%CV: 61.1) L/day, respectively. Elimination of MMAE appeared to be limited by its rate of release from tisotumab vedotin-tftv.

Metabolism

Tisotumab vedotin-tftv is expected to undergo catabolism to small peptides, amino acids, unconjugated MMAE, and unconjugated MMAE-related catabolites. Tisotumab vedotin-tftv releases unconjugated MMAE via proteolytic cleavage, and unconjugated MMAE is primarily metabolized by CYP3A4 in vitro.

Excretion

The excretion of tisotumab vedotin-tftv is not fully characterized. Following a single-dose of another ADC that contains MMAE, 17% of the total MMAE administered was recovered in feces and 6% in urine over a 1-week period, primarily as unchanged drug. A similar excretion profile of MMAE is expected after tisotumab vedotin-tftv administration.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tisotumab vedotin-tftv were observed based on age (21 to 81 years), sex, race (white vs non-white) or ethnicity (Hispanic or Latino vs non-Hispanic or non-Latino). No clinically significant differences in exposures of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE were observed in patients with mild to moderate renal impairment (CLcr 30 to < 90 mL/min using the Cockcroft-Gault equation) compared to patients with normal renal function. The effect of severe renal impairment (CLcr 15 to < 30 mL/min) or end-stage renal disease with or without dialysis on pharmacokinetics of tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE is unknown.

Patients with Hepatic Impairment

Unconjugated MMAE exposures were 37% higher, but there were no clinically significant differences in exposures of tisotumab vedotin-tftv in patients with mild hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. The effect of moderate or severe hepatic impairment or liver transplantation on the pharmacokinetics of tisotumab vedotin-tftv or unconjugated MMAE is unknown.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

No clinical studies evaluating the drug-drug interaction potential of tisotumab vedotin-tftv have been conducted. To characterize the drug-drug interaction potential of unconjugated MMAE, clinical studies with another ADC that contains MMAE are described below, and similar effects on tisotumab vedotin-tftv and unconjugated MMAE exposures are expected with concomitant use of TIVDAK.

There were no clinically significant differences in midazolam (sensitive CYP3A4 substrate) pharmacokinetics when used concomitantly with another ADC that contains MMAE.

Strong CYP3A4 Inhibitors: Ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor) used concomitantly with another ADC that contains MMAE increased unconjugated MMAE C_{max} by 25% and AUC by 34%, with no change in ADC exposure.

Strong CYP3A4 Inducers: Rifampin (strong CYP3A4 inducer) used concomitantly with another ADC that contains MMAE decreased unconjugated MMAE C_{max} by 44% and AUC by 46%, with no change in ADC exposure.

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: MMAE does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6. MMAE did not induce any major CYP450 enzymes in human hepatocytes.

Transporter Systems: MMAE is a substrate of P-glycoprotein (P-gp), but not an inhibitor of P-gp.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of TIVDAK or of other tisotumab vedotin products.

In patients with recurrent or metastatic cervical cancer who were treated with TIVDAK 2 mg/kg every 3 weeks for up to 19 months (innovaTV 301) and 40 months (innovaTV 204), the incidence of anti-tisotumab vedotin-tftv antibody formation was 5.7% (12/211) and 5.4% (5/93), respectively. The incidence of neutralizing anti-tisotumab vedotin-tftv antibody formation was 0% (0/211) in innovaTV 301 using cell-based assay, and the incidence was 2.2% (2/93) in innovaTV 204 using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)-based assay. Given the low number of patients who developed anti-tisotumab vedotin-tftv antibodies, no conclusions can be drawn concerning a potential effect of immunogenicity on pharmacokinetics, efficacy or safety.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies in animals have not been performed with tisotumab vedotin-tftv or MMAE.

MMAE was positive for genotoxicity in the in vivo rat bone marrow micronucleus study through an aneugenic mechanism. MMAE was not mutagenic in the bacterial reverse mutation (Ames) assay or the L5178 $TK^{+/-}$ mouse lymphoma forward mutation assay.

Fertility studies with tisotumab vedotin-tftv or MMAE have not been conducted. However, results of a repeat-dose toxicity study in monkeys indicate the potential for tisotumab vedotin-tftv to impair male reproductive function and fertility.

In a repeat-dose toxicology study conducted in monkeys for 13 weeks, doses ≥1 mg/kg tisotumab vedotin-tftv (≥0.6 times the human exposure [AUC] at the recommended dose) resulted in decreased testicular size and seminiferous tubule atrophy, reduction or absence in sperm count, and decreased sperm motility. Findings of sperm absence and decreased motility did not reverse by the end of the recovery period at doses ≥3 mg/kg (≥1.7 times the human exposure [AUC] at the recommended dose).

MMAE-containing ADCs have been associated with adverse ovarian effects when administered to sexually immature animals. Adverse effects included decrease in, or absence of, secondary and tertiary ovarian follicles after weekly administration to cynomolgus monkeys in studies of 4-week duration. These effects showed a trend towards recovery 6 weeks after the end of dosing; no changes were observed in primordial follicles.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

innovaTV 301

The efficacy of TIVDAK was evaluated in innovaTV 301 (NCT04697628), an open-label, active-controlled, multicenter, randomized trial that enrolled 502 patients with recurrent or metastatic cervical cancer who had received one or two prior systemic therapy regimens in the recurrent or metastatic setting, including chemotherapy with or without bevacizumab and/or an anti-PD-(L)1 agent. Patients were excluded if they had active ocular surface disease, any prior episode of cicatricial conjunctivitis or ocular SJS, Grade ≥2 peripheral neuropathy, or clinically significant bleeding issues or risks.

Patients were randomized (1:1) to receive either TIVDAK 2 mg/kg intravenously every 3 weeks (n=253) or investigator's choice of chemotherapy (n=249) consisting of topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan or pemetrexed, until unacceptable toxicity or disease progression. Randomization was stratified by prior treatment with bevacizumab (yes or no), prior anti-PD-(L)1 therapy (yes or no), region (US, Europe, or Other), and ECOG performance status (0 or 1).

Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response assessments were performed every 6 weeks for the first 30 weeks and every 12 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was overall survival (OS). Additional efficacy outcome measures were progression free survival (PFS) and confirmed objective response rate (ORR) as assessed by investigator using RECIST v1.1.

The median age was 50 years (range: 26 to 80); 49% were White, 36% were Asian, 10% were not reported, 3% were American Indian or Alaskan Native, and 2% were Black; 20% were Hispanic/Latino; and baseline ECOG performance status was 0 (54%) or 1 (46%). Sixty-three percent of patients had squamous cell carcinoma, 32% had adenocarcinoma, and 5% had adenosquamous histology. Ninety percent of patients had extrapelvic disease; 61% of patients had received 1 prior line of systemic therapy, and 38% had 2 prior lines of systemic therapy. All patients received prior chemotherapy; 64% received prior bevacizumab and 27% received prior anti-PD-1 or

anti-PD-L1 therapy. Patients on the control arm received gemcitabine (44%), pemetrexed (32%), topotecan (8%), vinorelbine (7%), or irinotecan (6%).

Statistically significant improvements in OS, PFS, and ORR were demonstrated for TIVDAK compared with chemotherapy.

Table 9 and Figure 2 summarize the efficacy results from innovaTV 301.

Table 9. Efficacy Results in innovaTV 301

Endpoint	**TIVDAK N=253**	**Chemotherapy N=249**
Overall Survival		
Number (%) of patients with events	123 (48.6)	140 (56.2)
Median in months (95% CI)	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.54, 0.89)	
p-value	0.0038[1]	
Progression Free Survival		
Number (%) of patients with events	198 (78.3)	194 (77.9)
Median in months (95% CI)	4.2 (4.0, 4.4)	2.9 (2.6, 3.1)
Hazard ratio (95% CI)	0.67 (0.54, 0.82)	
p-value	<0.0001[2]	
Confirmed Objective Response Rate (CR + PR)		
ORR (%) (95% CI)	17.8 (13.3, 23.1)	5.2 (2.8, 8.8)
p-value	<0.0001[3]	
Complete response rate (%)	2.4	0
Partial response rate (%)	15.4	5.2

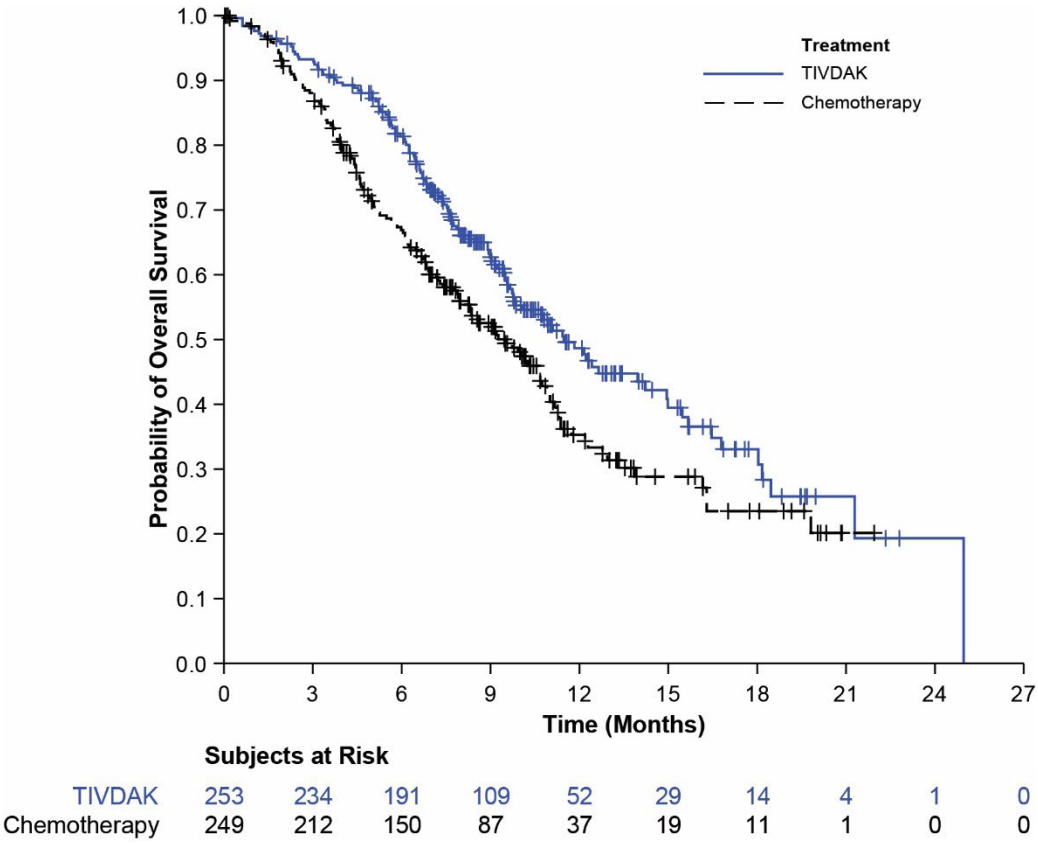
CI: confidence interval

[1]Based on a stratified log-rank test. The threshold for statistical significance is 0.0226 (2-sided)

[2] Based on a stratified log-rank test. The threshold for statistical significance is 0.0453 (2-sided)

[3] Based on CMH test. The threshold for statistical significance is 0.05 (2-sided)

Figure 2. Kaplan Meier Plot of Overall Survival



innovaTV 204

The efficacy of TIVDAK was evaluated in innovaTV 204 (NCT03438396), an open-label, multicenter, single-arm trial that treated 101 patients with recurrent or metastatic cervical cancer who had received no more than two prior systemic regimens in the recurrent or metastatic setting, including at least one prior platinum-based chemotherapy regimen. Patients were excluded if they had active ocular surface disease, any prior episode of cicatricial conjunctivitis or ocular SJS, Grade ≥2 peripheral neuropathy or known coagulation defects leading to an increased risk of bleeding.

Patients received TIVDAK 2 mg/kg intravenously every 3 weeks until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response assessments were performed every 6 weeks for the first 30 weeks and every 12 weeks thereafter.

The median age was 50 years (range: 31 to 78); 95% were White, 2% were Asian, and 1% were Black. Six percent of patients were Hispanic or Latino. Sixty-eight percent of patients had squamous cell carcinoma, 27% had adenocarcinoma, and 5% had adenosquamous histology. ECOG performance status was 0 (58%) or 1 (42%). Seventy percent of patients had received 1 prior line of systemic therapy, and 30% had 2 prior lines of systemic therapy. Sixty-nine percent of patients previously received bevacizumab as part of their prior systemic therapy. Sixty-three percent received bevacizumab in combination with chemotherapy (paclitaxel and cisplatin or carboplatin, or paclitaxel and topotecan) as first-line therapy.

The major efficacy outcome measures were confirmed objective response rate (ORR) as assessed by an independent review committee (IRC) using RECIST v1.1 criteria and duration of response (DOR).

Efficacy results are presented in Table 10.

Table 10. Efficacy Results in innovaTV 204 by IRC

Endpoint	**N=101**
Confirmed ORR (95% CI)	24% (15.9, 33.3)
Complete response rate	7%
Partial response rate	17%
Duration of Response	
Median Duration of Response, months[1] (95% CI)	8.3 (4.2, NR)

[1] Based on patients (n=24) with a response by IRC
CI: confidence interval
NR: not reached

15 REFERENCES

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

TIVDAK (tisotumab vedotin-tftv) is supplied as a white to off-white lyophilized cake or powder in a 40 mg single-dose vial for reconstitution. TIVDAK vials are available in the following packages:

- Carton of one 40 mg single-dose vial [NDC 51144-003-01]

Storage

Store TIVDAK vials refrigerated at 2ºC to 8ºC (36ºF to 46ºF) in the original carton to protect from light. Do not freeze. Do not shake.

Special Handling

TIVDAK is a hazardous drug. Follow special handling and disposal procedures.[1]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Ocular Adverse Reactions

- Inform patients about the eye exam they will receive with an eye care provider before starting TIVDAK, before each of the first nine cycles and as clinically indicated *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients about the ocular signs or symptoms the eye care provider will review before each cycle *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients that ocular adverse reactions may occur during treatment with TIVDAK and to contact their healthcare provider if they experience new or worsening ocular signs and symptoms *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Instruct patients to bring their eye drops to each infusion and advise on how to administer the eye drops throughout treatment *[see Dosage and Administration (2.2) and Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients to avoid wearing contact lenses during treatment unless directed by an eye care provider *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Peripheral Neuropathy

- Advise patients to report to their healthcare provider any numbness and tingling of the hands or feet or muscle weakness *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Hemorrhage

- Instruct patients to contact their healthcare provider to seek immediate medical attention for signs or symptoms of unusual severe bleeding or hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Pneumonitis

- Advise patients to immediately report new or worsening respiratory symptoms [*see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Severe Cutaneous Adverse Reactions

- Inform patients of the signs and symptoms of severe cutaneous adverse reactions, including life-threatening and potentially fatal SJS, which include target lesions, worsening skin reactions, blistering or peeling of the skin, painful sores in mouth, nose, throat, or genital area, fever or flu-like symptoms, and swollen lymph nodes *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.
- Instruct patients to contact their healthcare provider to seek immediate medical attention for signs or symptoms of severe cutaneous adverse reactions, including SJS *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. Advise patients to inform their healthcare providers of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.6) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 2 months after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for 4 months after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment with TIVDAK and for 3 weeks after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Manufactured by:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-4SEAGEN

Marketed by:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
and
Genmab US, Inc.
Plainsboro, NJ 08536

U.S. License 2257
TIVDAK® is a trademark owned by Seagen Inc.
©2024 Seagen Inc. and Genmab US, Inc.
USPI-761208-v04

MEDICATION GUIDE
TIVDAK (TIV-dack)
(tisotumab vedotin-tftv)
for injection, for intravenous use

What is the most important information I should know about TIVDAK?

TIVDAK can cause serious side effects, including:

Eye problems. Eye problems are common with TIVDAK, and can also be severe. TIVDAK can cause changes to the surface of your eye that can lead to dry eyes, eye redness, eye irritation, corneal ulcers, blurred vision, and severe vision loss. **Tell your healthcare provider if you develop new or worsening vision changes or eye problems during treatment with TIVDAK.**

- Your healthcare provider will send you to an eye specialist to check your eyes before you start treatment with TIVDAK, before each infusion for your first 9 infusions of TIVDAK, and as needed for any new or worsening signs or symptoms of eye problems.
- Your healthcare provider will ask if you have any signs or symptoms of eye problems before each infusion. You will be referred to an eye specialist for any new or worsening signs or symptoms of eye problems.
- Your healthcare provider will prescribe 3 different types of eye drops before you start treatment with TIVDAK**. Bring the eye drops with you to each infusion and use them as directed by your healthcare provider to reduce your risk of eye problems**:
  - Use 1 drop of steroid eye drops in each eye before each infusion and continue to use your eye drops 3 times a day for 3 days after each infusion.
  - Use vasoconstrictor eye drops right before each infusion.
  - Use lubricating eye drops throughout treatment and for 30 days after your last dose of TIVDAK.
- **Do not** wear contact lenses throughout your treatment with TIVDAK unless you are told to use them by your eye specialist.

See **"What are the possible side effects of TIVDAK?**" for more information about side effects.

What is TIVDAK?

TIVDAK is a prescription medicine used to treat adults with cervical cancer:

- that has returned or has spread to other parts of the body, **and**
- who have received chemotherapy that did not work or is no longer working.

It is not known if TIVDAK is safe and effective in children.

Before receiving TIVDAK, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have a history of vision or eye problems
- have numbness or tingling in your hands or feet
- have bleeding problems
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. TIVDAK can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with TIVDAK.

  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider should do a pregnancy test before you start treatment with TIVDAK.
  - You should use an effective birth control during treatment and for 2 months after your last dose of TIVDAK.

  Males with female partners who are able to become pregnant:
  - You should use an effective birth control during treatment and for 4 months after your last dose of TIVDAK.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TIVDAK passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment and for 3 weeks after your last dose of TIVDAK.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking TIVDAK with certain other medicines may cause side effects.

How will I receive TIVDAK?

- TIVDAK will be given to you by intravenous (IV) infusion into your vein over 30 minutes.
- TIVDAK is usually given every 3 weeks.
- Your healthcare provider will decide how many infusions you need.
- Your healthcare provider will put cold packs on your eyes during each infusion.
- Your healthcare provider may decrease your dose, temporarily stop, or completely stop treatment with TIVDAK if you have side effects.

What are the possible side effects of TIVDAK?

TIVDAK can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about TIVDAK?"**

- **Peripheral neuropathy.** Nerve problems called peripheral neuropathy are common with TIVDAK, and can also be serious. Tell your healthcare provider right away if you get numbness or tingling in your hands or feet or muscle weakness.
- **Bleeding (hemorrhage).** Bleeding problems are common with TIVDAK, and can also be serious. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get signs or symptoms of bleeding during treatment with TIVDAK, including:
  - blood in your stools or black stools (looks like tar)
  - blood in your urine
  - cough up or vomit blood
  - unusual vaginal bleeding
  - any unusual or heavy bleeding
- **Lung problems**. TIVDAK may cause severe or life-threatening inflammation of the lungs that can lead to death. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening symptoms, including trouble breathing, shortness of breath, or cough.
- **Severe skin reactions.** TIVDAK may cause severe or life-threatening skin reactions that can lead to death. Tell your healthcare provider or get medical help right away if you get signs or symptoms of a severe skin reaction during treatment with TIVDAK, including:
  - skin reactions that look like rings (target lesions)
  - rash or itching that continues to get worse
  - blistering or peeling of the skin
  - painful sores or ulcers in your mouth, nose, throat, or genital area
  - fever or flu-like symptoms
  - swollen lymph nodes

The most common side effects of TIVDAK include:

- decreased red blood cell counts
- numbness or tingling in your hands or feet
- eye problems (conjunctival disorders)
- nausea
- tiredness
- changes in liver function blood tests
- nosebleed
- hair loss (alopecia)
- bleeding (hemorrhage)

TIVDAK may cause fertility problems in females and males, which may affect your ability to have children. Talk to your healthcare provider if this is a concern for you.

These are not all of the possible side effects of TIVDAK.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of TIVDAK.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. If you would like more information about TIVDAK, talk with your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TIVDAK that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in TIVDAK?

Active ingredient: tisotumab vedotin-tftv

Inactive ingredients: d-mannitol, l-histidine, l-histidine monohydrochloride, and sucrose.

Manufactured by: Seagen Inc., Bothell, WA 98021
Marketed by: Seagen Inc., Bothell, WA 98021 and Genmab US, Inc., Plainsboro, NJ 08536
U.S. License 2257
TIVDAK® is a trademark owned by Seagen Inc.
©2024 Seagen Inc. and Genmab US, Inc.
MG-761208-v04
For more information, go to www.tivdak.com or call 1-855-4SEAGEN

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 04/2024

【翻訳】

処方情報概要

下記の概要には、TIVDAK を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報は含まれていない。処方情報全文を参照のこと。

TIVDAK®（tisotumab vedotin-tftv）注射剤、点滴静注用

米国における初回承認：2021 年

警告：眼毒性

本警告については、処方情報全文を参照のこと。

- **TIVDAK は、重度の視力低下を含む視力の変化及び角膜潰瘍形成を含む重度の眼毒性を引き起こす可能性がある。（5.1）**
- **TIVDAK 投与開始前、最初の 9 サイクルの各サイクル前、及び臨床上の必要性に応じて、眼症状の評価、視力検査、及び前眼部の細隙灯検査を含む眼科検査を実施すること。（2.2、5.1）**
- **前投薬、並びに投与前、投与中及び投与後には必要とされるアイケアを遵守すること。（2.2）**
- **症状が改善するまで TIVDAK を休薬し、重症度に応じて投与を再開、減量又は中止すること。（2.3、5.1）**

----------最近の主な改訂点----------

枠内の警告、眼毒性	2024 年 4 月
効能・効果（1）	2024 年 4 月
用法・用量（2.2、2.3）	2024 年 4 月
警告及び使用上の注意（5.1、5.2、5.3、5.4、5.5）	2024 年 4 月

---------- 効能・効果----------

TIVDAK は、化学療法中又は化学療法後に増悪した再発又は転移した成人の子宮頸癌患者の治療を適応とする、組織因子を標的とする抗体と微小管阻害薬の複合体である。（1）

---------- 用法・用量----------

- *点滴静注用。*TIVDAK を静脈内にプッシュ又はボーラス投与しないこと。他の医薬品と混合したり、他の医薬品とともに投与しないこと。（2.4）
- TIVDAK の推奨用量は 1 回 2 mg/kg（最大量 200 mg）であり、30 分以上かけて点滴静脈内注射し、これを 3 週間間隔で増悪又は許容できない毒性が認められるまで継続する。（2.1）

---------- 剤形・含量----------

注射用：凍結乾燥塊又は粉末として 40 mg を溶解用の単回投与バイアルに充填している。（3）

----------禁忌----------

なし。（4）

----------警告及び使用上の注意----------

- 末梢性ニューロパチー：末梢性ニューロパチーの新たな発現又は増悪がないか患者を観察すること。重症度に応じて、TIVDAK を休薬、減量又は投与中止すること。（2.3、5.2）。
- 出血：出血の徴候及び症状がないか患者を観察すること。重症度に応じて、TIVDAK を休薬、減量又は投与中止すること。（2.3、5.3）
- 肺臓炎：重度の、生命を脅かす又は致死的な肺臓炎が発現することがある。持続性又は再発性のグレード 2 の肺臓炎が認められた場合は TIVDAK を休薬し、減量を考慮する。グレード 3 又は 4 の肺臓炎が認められた場合は、TIVDAK の投与を中止すること。（2.3、5.4）
- 重度の皮膚障害：TIVDAK 投与患者では、致死的又は生命を脅かす Stevens-Johnson 症候群（SJS）の事象を含む、重度の皮膚障害が発現する可能性がある。SJS を含む重度の皮膚障害が疑われる場合は、直ちに TIVDAK を休薬する。SJS を含むグレード 3 又は 4 の重度の皮膚障害が確認された場合には、TIVDAK の投与を中止すること。（2.3、5.5）
- 胚・胎児毒性：TIVDAK は胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。胎児に対する潜在的リスク及び適切な避妊法の使用について助言すること。（5.6、8.1、8.3）

---------- 副作用----------

臨床検査値異常を含む主な有害事象（発現割合が 25%以上）は、ヘモグロビン減少、末梢性ニューロパチー、結膜関連事象、悪心、疲労、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、鼻出血、脱毛症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び出血であった。（6.1）

副作用が疑われる場合は、Seagen Inc.（1-855-4SEAGEN）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は URL：www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

----------薬物相互作用----------

強力なシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬：TIVDAK の副作用について注意深く観察すること。（7.1）

---------- 特別な患者集団への投与 ----------

- 中等度又は重度の肝機能障害：モノメチルアウリスタチン E（MMAE）の曝露量が増加し、副作用が増加する可能性がある。使用を避けること。（8.6）
- 授乳婦：授乳しないよう指導すること。（8.2）

患者カウンセリング情報及び投薬ガイドについては 17 項を参照。

改訂：2024 年 4 月

処方情報全文：目次*

警告：眼毒性
1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 前投薬及び必要とされるアイケア
2.3 副作用に対する用量調節
2.4 調製及び投与方法
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 眼関連の副作用
5.2 末梢性ニューロパチー
5.3 出血
5.4 肺臓炎
5.5 重度の皮膚障害
5.6 胚・胎児毒性
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 TIVDAK に対する他剤の影響
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.3 生殖能を有する女性及び男性
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 肝機能障害
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
12.6 免疫原性
13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害
14 臨床試験
14.1 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌
15 参考文献
16 供給、保存及び取扱い
供給形態
貯法
特別な取扱い
17 患者カウンセリング情報

***処方情報全文に記載のないセクション及びサブセクションは省略した。**

警告：眼毒性

- **TIVDAK** は、重度の視力低下を含む視力の変化及び角膜潰瘍形成を含む重度の眼毒性を引き起こす可能性がある。*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- **TIVDAK** 投与開始前、最初の **9** サイクルの各サイクル前、及び臨床上の必要性に応じて、眼症状の評価、視力検査、及び前眼部の細隙灯検査を含む眼科検査を実施すること。*［用法・用量（2.2）、警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 投与前、投与中及び投与後に必要な前投薬及びアイケアを遵守すること。*［用法・用量（2.2）参照］*
- 症状が改善するまで **TIVDAK** を休薬し、重症度に応じて投与を再開、減量又は中止すること。*［用法・用量（2.3）、警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

1 効能・効果

TIVDAK®は、化学療法中又は化学療法後に増悪した再発又は転移した成人の子宮頸癌患者の治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

TIVDAK の推奨用量は 1 回 2 mg/kg（体重 100 kg 以上の患者では最大量 200 mg）であり、30 分以上かけて点滴静脈内注射し、これを 3 週間間隔で増悪又は許容できない毒性が認められるまで継続する。

2.2 前投薬及び必要とされるアイケア

眼関連の副作用の発現リスクを低減するため、以下を遵守すること。*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

- 眼科専門医／眼検士による眼科検査：TIVDAK 投与開始前、最初の 9 サイクルの各サイクル前、及び臨床的に必要な場合に、眼科検査を実施すること。眼科検査には、視力検査、前眼部の細隙灯検査、及び正常な眼球運動の評価を含む。
- 局所ステロイド点眼剤：各投与前に各眼に 1 滴ずつ投与し、各投与後 72 時間は 1 日 3 回各眼に継続投与するよう患者に指示すること。ステロイド点眼剤を初めて処方する場合、又は再処方する場合は、細隙灯検査後に行うこと。
- 局所血管収縮点眼剤：TIVDAK の各投与の直前に各眼に投与すること。
- 冷却パック：TIVDAK の各投与中は、冷却アイパッドを使用する。

- 潤滑点眼剤：治療期間中及びTIVDAKの最終投与後30日間は、ドライアイ治療薬を投与するよう患者に指示すること。
- コンタクトレンズ：眼科専門医／眼検士の指示がない限り、治療期間中はコンタクトレンズの装着を控えるよう患者に助言すること。

2.3 副作用に対する用量調節

推奨されるTIVDAKの減量スケジュールを表1に示す。

表1：減量スケジュール

	TIVDAKの用量レベル
開始用量	2 mg/kg（体重100 kg以上の患者では最大量200 mg）
初回減量	1.3 mg/kg（体重100 kg以上の患者では最大量130 mg）
2回目の減量	0.9 mg/kg*（体重100 kg以上の患者では最大量90 mg）

* 0.9 mg/kgに忍容性がない患者では投与を中止すること。

副作用に対して推奨される用量調節を表2に示す。

表2：副作用に対する用量調節

副作用	**重症度**	**発現状況**	**TIVDAKの用量調節**
角膜炎* *［警告及び使用上の注意(5.1）参照］*	非融合性表層角膜炎	すべて	観察する。
	融合性表層角膜炎、角膜上皮欠損、又は最良矯正視力で3段階以上の低下	初回発現	融合性表層角膜炎が回復又は非融合性表層角膜炎に改善するまで休薬し、その後、1段階減量し、投与を再開する。
		2回目の発現	投与を中止する。
	潰瘍性角膜炎又は穿孔	すべて	投与を中止する。
結膜瘢痕又は角膜瘢痕、或いは瞼球癒着* *［警告及び使用上の注意(5.1）参照］*	すべての瘢痕又は瞼球癒着	すべて	投与を中止する。
結膜炎及びその他の眼関連副作用* *［警告及び使用上の注意(5.1）参照］*	非融合性表層点状結膜欠損、軽度の血管拡張	すべて	観察する。
	融合性表層点状結膜欠損、中等度又は重度の血管拡張	初回発現	融合性表層点状結膜欠損が回復、或いは非融合性表層点状結膜欠損又は軽度の血管拡張に改善するま

			で休薬し、その後、同じ用量で投与を再開する。
		2回目の発現	融合性表層点状結膜欠損が回復、或いは非融合性表層点状結膜欠損又は軽度の血管拡張に改善するまで休薬し、その後、1段階減量し、投与を再開する。 融合性表層点状結膜欠損が回復、或いは非融合性表層点状結膜欠損又は軽度の血管拡張に改善しない場合、投与を中止する。
		3回目の発現	投与を中止する。
	結膜潰瘍、結膜血管新生、又は線維血管瘢痕	すべて	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー *［警告及び使用上の注意(5.2）参照］*	グレード2	すべて（初回発現又は既存症状の増悪）	グレード1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量し、投与を再開する。
	グレード3又は4	すべて	投与を中止する。
出血 *［警告及び使用上の注意(5.3）参照］*	全グレードの肺又は中枢神経系の出血	すべて	投与を中止する。
	グレード2のその他の部位の出血	すべて	回復するまで休薬し、その後、同じ用量で投与を再開する。
	グレード3のその他の部位の出血	初回発現	回復するまで休薬し、その後、同じ用量で投与を再開する。
		2回目の発現	投与を中止する。
	グレード4のその他の部位の出血	すべて	投与を中止する。
肺臓炎 *［警告及び使用上の注意(5.4）参照］*	グレード2	すべて	持続性又は再発性の肺臓炎の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬し、1段階減量し、投与を再開することを考慮する。
	グレード3又は4	すべて	投与を中止する。
重度の皮膚障害（Stevens-Johnson症候群を含む） *［警告及び使用上の注意(5.5）参照］*	疑い（全グレード）	すべて	直ちに休薬し、専門医に相談して診断を確定する。
	確定（グレード3又は4）	すべて	投与を中止する。

***** 眼症状の新たな発現又は悪化がないか評価するために、患者を直ちに眼科専門医／眼検士に紹介する。

2.4　調製及び投与方法

- **TIVDAK の投与は点滴静注のみとする。**
- TIVDAK は有害薬剤である。適切な特別な取扱い及び廃棄の手順[1]に従うこと。
- TIVDAK を静脈内にプッシュ又はボーラス投与しないこと。
- TIVDAK を他の医薬品と混合したり、他の医薬品とともに投与しないこと。

投与液の溶解及び調製には適切な無菌操作法を用いること。投与前に TIVDAK バイアルを滅菌注射用水（USP）で溶解する。溶解液は、5%ブドウ糖注射液（USP）、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）又は乳酸リンゲル液（USP）のいずれかを含む輸液バッグ内で希釈する。

単回投与バイアルでの溶解

1. 患者の体重に基づく推奨用量を計算し、必要なバイアル数を決定する。
2. 各 40 mg バイアルを滅菌注射用水（USP）4 mL で溶解し、10 mg/mL TIVDAK とする。
3. 内容物が完全に溶解するまで、各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアルを静置する。**バイアルを振とうしないこと。**直射日光を避けること。
4. 非経口製剤として、投与前に、溶液及び容器において可能な限り、粒子状物質及び変色がないか目視検査すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、目に見える粒子を認めない。目に見える粒子や変色が認められたバイアルは廃棄すること。
5. 算出した用量に基づき、バイアルから溶解液を直ちに輸液バッグに加える。本剤は保存剤を含まない。直ちに使用しない場合、溶解後のバイアルは、希釈前に 2℃～8℃（36°F～46°F）で 24 時間まで冷蔵保存、又は 25℃（77°F）までの室温で最長 8 時間まで保存してもよい。**凍結保存はしないこと。**直射日光を避けること。溶解液の入った未使用のバイアルが推奨保管時間を超えた場合は廃棄すること。

輸液バッグでの希釈

1. 算出した用量の溶解液をバイアルから抜き取り、輸液バッグに移す。
2. TIVDAK を 5%ブドウ糖注射液（USP）、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）、又は乳酸リンゲル液（USP）のいずれかで希釈する。輸液バッグのサイズは、TIVDAK の最終濃度 0.7 mg/mL～2.4 mg/mL を満たすのに十分な希釈液を確保できるサイズとする。
3. 希釈液を静かに転倒混和すること。**バッグを振とうしないこと。**直射日光を避けること。
4. 使用前に輸液バッグに粒子状物質や変色がないか目視検査する。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、目に見える粒子を認めない。粒子状物質又は変色が認められた場合は、輸液バッグを廃棄すること。
5. 単回投与バイアルに残った未使用の薬剤は廃棄すること。

投与

1. ステロイド点眼剤及び血管収縮点眼剤の投与を確認すること。*［用法・用量（2.2）参照］*
2. 血管収縮点眼剤を投与後、眼全体に冷却パックをあてる。点滴中は、必要に応じて冷却パックを交換し、眼周辺部を冷たく保つこと。*［用法・用量（2.2）参照］*
3. 直ちに 0.2 μm のインラインフィルター付静脈ラインを使って 30 分間かけて投与する。

4. 投与をすぐに行わない場合、希釈後の TIVDAK 溶液を表 3 に示す条件に従って冷蔵保存すること。保管期間がこれらの期限を超えた場合は廃棄すること。**凍結を避けること。**冷蔵から取り出したら、TIVDAK の希釈した点滴溶液の投与を 4 時間以内に完了すること（投与時間を含む）。

表 3：希釈後の TIVDAK 溶液の冷蔵保存条件

点滴溶液の調製に使用する希釈液	希釈後の TIVDAK 溶液の保存条件 （投与時間を含む）
5%ブドウ糖注射液（USP）	24 時間以内、2℃～8℃（36°F～46°F）
0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）	18 時間以内、2℃～8℃（36°F～46°F）
乳酸リンゲル液（USP）	12 時間以内、2℃～8℃（36°F～46°F）

3　剤形・含量

注射用：白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末として tisotumab vedotin-tftv 40 mg を溶解用の単回投与バイアルに充填している。

4　禁忌

なし。

5　警告及び使用上の注意

5.1　眼関連の副作用

TIVDAK は、結膜炎、角膜症（角膜炎、点状角膜炎、潰瘍性角膜炎）、ドライアイ（流涙増加、眼痛、眼脂、そう痒症、刺激感、異物感）など重度の眼関連の副作用が発現する可能性があり、視力の変化及び／又は角膜潰瘍形成に至る可能性がある。

臨床試験全体で、TIVDAK の投与を受けた子宮頸癌患者の 55%に眼関連の有害事象が発現した。主な眼関連の有害事象は、結膜炎（32%）、ドライアイ（24%）、角膜症（17%）、及び眼瞼炎（5%）であった。グレード 3 の眼関連の有害事象は 3.3%の患者に発現し、これには重度の潰瘍性角膜炎（1.2%）が含まれた。潰瘍性角膜炎（角膜移植を必要とする穿孔を伴う 1 例を含む）9 例（2.1%）、結膜潰瘍 6 例（1.4%）、角膜びらん 4 例（0.9%）、結膜びらん、瞼球癒着各 2 例（0.5%）が発現した。

眼関連の有害事象の初回発現までの期間の中央値は 1.2（範囲：0～17.1）ヵ月であった。眼関連の有害事象を発現した患者のうち、最終追跡調査時に 59%が完全回復し、31%に部分的改善（重症度が最悪のグレードから 1 グレード以上低下した場合と定義）が認められた。眼関連の有害事象により、子宮頸癌患者の 6%で TIVDAK の投与が中止された。

innovaTV 301 試験では、8 例（3.2%）で遅発性の眼関連の有害事象（TIVDAK 投与中止後 30 日以上経過して発現）が認められた。これらの有害事象には、潰瘍性角膜炎（3 例）、角膜炎（1

例）、点状角膜炎及び角膜びらん（1 例）、眼瞼炎及び結膜充血（1 例）、結膜瘢痕（1 例）、並びに結膜炎及び眼球乾燥症（1 例）が含まれた。

TIVDAK 投与開始前、最初の 9 サイクルの各サイクル前、及び臨床上の必要性に応じて、眼科検査を実施するために、患者を眼科専門医／眼検士に紹介すること。検査には、視力検査、前眼部の細隙灯検査、並びに正常な眼球運動と眼の徴候及び症状（ドライアイ又は眼の炎症、眼分泌物、霧視など）の評価を含むこと。

眼関連の副作用の発現リスクを軽減するため、必要とされる前投薬、並びに投与前、投与中及び投与後のアイケアを遵守すること。*［用法・用量（2.2）参照］*

眼毒性を観察し、眼の徴候及び症状の新たな発現又は悪化がみられた場合は、患者を直ちに眼科専門医／眼検士に紹介すること。眼関連の副作用の重症度又は持続性に応じて、TIVDAK を休薬、減量又は投与中止すること。*［用法・用量（2.3）参照］*

5.2　末梢性ニューロパチー

臨床試験全体で、TIVDAK の投与を受けた子宮頸癌患者の 39%に末梢性ニューロパチーが発現した。グレード 3 の末梢性ニューロパチーは 6%の患者に発現した。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー（23%）、末梢性ニューロパチー（5%）、錯感覚（3.8%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（3.3%）、筋力低下（2.8%）、末梢性運動ニューロパチー（2.4%）などであった。TIVDAK の推奨用量を投与された他の腫瘍型の患者で、ギラン・バレー症候群が 1 例報告された。

末梢性ニューロパチーの発現までの期間の中央値は 2.4（範囲：0～11.3）ヵ月であった。末梢性ニューロパチーを発現した患者のうち、最終追跡調査時に 18%が完全回復し、21%に部分的改善（重症度が最悪のグレードから 1 グレード以上低下した場合と定義）が認められた。末梢性ニューロパチーにより、子宮頸癌患者の 7%で TIVDAK の投与が中止された。

錯感覚、ピリピリ感又は灼熱感、神経障害性疼痛、筋力低下、異常感覚などのニューロパチーの徴候及び症状がないか患者を観察すること。末梢性ニューロパチーの新たな発現又は悪化がみられた患者では、末梢性ニューロパチーの重症度に応じて、TIVDAK を休薬し、その後、減量又は投与中止すること。*［用法・用量（2.3）参照］*

5.3　出血

臨床試験全体で、TIVDAK の投与を受けた子宮頸癌患者の 51%に出血が発現した。全グレードをとおした主な出血関連の有害事象は鼻出血（33%）であった。グレード 3 の出血は 4%の患者に発現した。

出血発現までの期間の中央値は 0.3（範囲：0～10.4）ヵ月であった。出血を発現した患者のうち、最終追跡調査時に 71%が完全回復し、12%に部分的回復（重症度が最悪のグレードから 1 グレード以上低下した場合と定義）が認められた。

出血の徴候及び症状がないか患者を観察すること。肺又は中枢神経系の出血が認められた患者では、TIVDAKの投与を中止すること。グレード2以上のその他の部位の出血に対しては、出血が回復し、血中ヘモグロビン値が安定し、治療継続のリスクを増大させる可能性のある出血性素因がなく、出血の再発リスクを増大させる可能性のある解剖学的又は病理学的状態がなくなるまで休薬すること。回復後は、TIVDAKの投与を再開するか、又は投与中止する。*［用法・用量（2.3）参照］*

5.4　肺臓炎

TIVDAKを含むベドチン含有抗体薬物複合体（ADC）の投与を受けた患者では、重度、生命を脅かす又は致死的な肺臓炎が発現することがある。臨床試験全体で、TIVDAKの投与を受けた子宮頸癌患者4例（0.9%）に肺臓炎が認められ、うち1例では致死的転帰に至った。

肺臓炎を示唆する肺症状がないか患者を観察すること。症状には、低酸素症、咳嗽、呼吸困難、放射線学的検査での間質性浸潤などがある。適切な検査により、これらの症状の感染性、腫瘍性及びその他の原因を除外すること。

グレード2の肺臓炎が持続又は再発した患者では、TIVDAKを休薬し、減量を考慮する。グレード3又は4の肺臓炎を発現したすべての患者で、TIVDAKの投与を中止すること。*［用法・用量（2.3）参照］*

5.5　重度の皮膚障害

TIVDAK投与患者では、致死的又は生命を脅かすStevens-Johnson症候群（SJS）の事象を含む重度の皮膚障害が発現する可能性がある。臨床試験全体で、TIVDAKの投与を受けた子宮頸癌患者の1.6%で重度の皮膚障害が発現した。グレード3以上の重度の皮膚障害は0.5%の患者に発現し、うち1例では転帰が致死的であった。

重度の皮膚障害の徴候又は症状（標的状病変、皮膚反応の悪化、皮膚の水疱形成又は剥離、口腔、鼻、咽頭又は生殖器部の痛みを伴う潰瘍、発熱又はインフルエンザ様症状、リンパ節の腫脹など）がないか患者を観察すること。重度の皮膚障害の徴候又は症状が認められた場合は、その原因が特定されるまでTIVDAKを休薬する。より高い診断精度に基づき適切な管理を行うために、早期に専門医に相談することが推奨される。SJSを含むグレード3又は4の重度の皮膚障害が確認された場合には、TIVDAKの投与を中止すること。*［用法・用量（2.3）参照］*

5.6　胚・胎児毒性

TIVDAKの作用機序及び動物試験の所見に基づき、TIVDAKを妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。TIVDAKの低分子構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）をラットに投与したとき、推奨用量での臨床曝露量を下回る曝露量で、胚・胎児死亡、催奇形性などの発生毒性が認められた。

患者には、胎児への潜在的なリスクについて説明すること。妊娠可能な女性には、TIVDAKの投与中及び最終投与後2ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーを有する男性患者には、TIVDAKの投与中及び最終投与後4ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。*［特別な患者集団への投与（8.1、8.3）及び臨床薬理（12.1）参照］*

6　副作用

以下の重篤な副作用は、添付文書の別の箇所に記載している。

- 眼関連の副作用*［警告、警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 末梢性ニューロパチー*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 出血*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 肺臓炎*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*
- 重度の皮膚障害*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

6.1　臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、また、実際の発現率を反映していない可能性がある。

「警告及び使用上の注意」の項のデータは、innovaTV 301 試験、innovaTV 204 試験、innovaTV 201 試験（NCT02001623）、innovaTV 202 試験（NCT02552121）、innovaTV 203 試験（NCT03245736）、及び innovaTV 206 試験（NCT03913741）における、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 425 例に TIVDAK 2 mg/kg を 3 週間ごとに少なくとも 1 回静脈内投与した患者での TIVDAK の曝露量に基づいている。TIVDAK の投与期間の中央値は 3.7（範囲：0.4～40.2）ヵ月であった。上記試験の併合安全性データでは、臨床検査値異常を含む主な有害事象（発現割合が 25%以上）は、ヘモグロビン減少（45%）、末梢性ニューロパチー（39%）、結膜関連事象（38%）、悪心（37%）、疲労（36%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（33%）、鼻出血（33%）、脱毛症（31%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（30%）、及び出血（28%）であった。

以下に、innovaTV 301 試験及び innovaTV 204 試験の TIVDAK 投与患者でのデータを示す。

<u>innovaTV 301 試験</u>

TIVDAK の安全性は、全身療法中又は療法後に増悪した再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした非盲検、無作為化試験で評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。計 250 例の患者に TIVDAK 2 mg/kg を 3 週間ごとに投与し、増悪又は許容できない毒性が発現するまで投与した。投与期間の中央値は 3.7（範囲：0.4～19）ヵ月であった。

重篤な有害事象は TIVDAK 投与患者の 33%に発現した。主な重篤な有害事象（発現割合が 2%以上）は、尿路感染（4.8%）、小腸閉塞（2.4%）、敗血症（2%）、腹痛（2%）、及び出血（2%）であった。TIVDAK 投与患者の 1.6%に致死的な有害事象が発現し、その内訳は急性腎障害（0.4%）、肺炎（0.4%）、敗血症（0.4%）、及びスティーヴンス・ジョンソン症候群（0.4%）であった。

投与中止に至った有害事象はTIVDAK投与患者の15%に認められ、投与中止に至った主な有害事象（発現割合が3%以上）はTIVDAK投与患者の39%に認められ、休薬に至った主な有害事象（発現割合が3%以上）は、眼関連の有害事象（16%）及び末梢性ニューロパチー（6%）であった。

減量に至った有害事象はTIVDAK投与患者の30%に認められ、減量に至った主な有害事象（発現割合が3%以上）は、末梢性ニューロパチー（10%）及び眼関連の有害事象（10%）であった。眼関連の有害事象は、結膜障害（4.8%）、角膜症（4%）、及びドライアイ（0.8%）であった。

TIVDAK投与患者で認められた臨床検査値異常を含む主な有害事象（発現割合が25%以上）は、ヘモグロビン減少、末梢性ニューロパチー、結膜関連事象、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、疲労、血中ナトリウム減少、鼻出血、及び便秘であった。

innovaTV 301試験での全グレード、並びにグレード3及び4の有害事象を表4に要約する。

表4：innovaTV 301試験のTIVDAK投与患者における有害事象（発現割合が10%以上）

有害事象	TIVDAK 250例		化学療法 239例	
	全グレード %	グレード3及び4 %	全グレード %	グレード3及び4 %
神経系障害				
末梢性ニューロパチー[1]	38	6	4.2	0.4
眼障害				
結膜関連事象[2]	37	0	1.7	0
角膜関連事象[3]	21	3.2	0	0
ドライアイ[4]	21	0	1.7	0
胃腸障害				
悪心[5]	33	0.4	40	2.1
便秘	25	1.2	16	0
下痢[6]	22	1.6	15	1.3
腹痛[7]	18	4	15	2.5
嘔吐	18	1.6	18	1.3
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労[8]	28	6	32	6
発熱	17	0.4	21	0.8
そう痒症	10	0.4	2.9	0
血管障害				
鼻出血	26	0	2.5	0
出血[9]	21	2	11	2.5
代謝および栄養障害				

食欲減退	24	0.8	18	0.4
体重減少	10	0.4	5	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	24	0	2.9	0
発疹 [10]	17	1.6	16	1.3
感染症および寄生虫症				
尿路感染 [11]	16	5	18	8

1. 末梢性ニューロパチーには、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、筋力低下、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、神経毒性、歩行障害、神経痛、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、及び皮膚灼熱感が含まれる。

2. 結膜関連事象には、結膜炎、細菌性結膜炎、ウイルス性結膜炎、上強膜炎、眼充血、結膜出血、結膜充血、結膜潰瘍、アレルギー性結膜炎、結膜障害、瞼球癒着、結膜びらん、結膜浮腫、結膜弛緩症、及び結膜瘢痕が含まれる。

3. 角膜関連事象には、角膜炎、点状角膜炎、角膜びらん、潰瘍性角膜炎、角膜変性、角膜混濁、及び角膜症が含まれる。

4. ドライアイには、ドライアイ、眼脂、眼そう痒症、眼痛、眼刺激、及び流涙増加が含まれる。

5. 悪心には、悪心及びレッチングが含まれる。

6. 下痢には、下痢及び胃腸炎が含まれる。

7. 腹痛には、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、及び下腹部痛が含まれる。

8. 疲労には、疲労及び無力症が含まれる。

9. 出血には、血尿、膣出血、直腸出血、喀血、肛門出血、出血、胃腸出血、出血性ショック、下部消化管出血、歯肉出血、腫瘍出血、腹腔内出血、胃出血、性器出血、子宮出血、尿路出血、及び痔出血が含まれる。

10. 発疹には、斑状丘疹状皮疹、湿疹、斑状皮疹、膿疱性皮疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、発疹、蕁麻疹、皮膚炎、及び紅斑性皮疹が含まれる。

11. 尿路感染には、尿路感染、急性腎盂腎炎、膀胱炎、及び細菌性尿路感染が含まれる。

innovaTV 301 試験で TIVDAK 投与患者の 10%未満に発現した臨床的に重要な有害事象は、眼窩周囲関連事象（9%）、腸閉塞（小腸閉塞、大腸閉塞、悪性消化管閉塞など）（4.4%）などであった。

innovaTV 301 試験で認められた臨床検査値異常を表 5 に要約する。

表 5：innovaTV 301 試験の TIVDAK 投与患者において
ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現割合が 10%以上）

	TIVDAK[1]		**化学療法 [1]**	
臨床検査値異常	**全グレード %**	**グレード 3 及び 4 %**	**全グレード %**	**グレード 3 及び 4 %**
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	41	7	70	23
好中球減少	16	3.3	39	17
血液生化学				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34	2.5	32	0.4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	30	3.3	35	2.6
血中ナトリウム減少	27	0.4	27	0.4
血中クレアチニン増加	23	2	26	2.2
凝固系				
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	16	1.9	17	0.5

1. 発現割合の算出に用いた分母は、ベースライン値があり投与後の値が少なくとも 1 つ得られている患者数に基づき、206～244 例であった。

innovaTV 204 試験

TIVDAK の安全性は、化学療法治療中又は治療後に増悪した再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 101 例を対象とした単群試験で評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。患者には、TIVDAK 2 mg/kg を増悪又は許容できない毒性が認められるまで 3 週間ごとに 1 回投与した。投与期間の中央値は 4.2（範囲：0.7～16）ヵ月であった。

重篤な有害事象は 43%の患者に発現した。主な重篤な有害事象（発現割合が 3%以上）は、イレウス（6%）、出血（5%）、肺炎（4%）、末梢性ニューロパチー、敗血症、便秘、及び発熱（各 3%）であった。TIVDAK 投与患者の 4%に致死的な有害事象が発現し、その内訳は敗血症性ショック（1%）、肺臓炎（1%）、突然死（1%）、及び多臓器不全（1%）であった。

投与中止に至った有害事象は TIVDAK 投与患者の 13%に認められ、投与中止に至った主な有害事象（発現割合が 3%以上）は、末梢性ニューロパチー（5%）及び角膜関連事象（4%）であった。

休薬に至った有害事象は 47%の患者に認められ、休薬に至った主な有害事象（発現割合が 3%以上）は、末梢性ニューロパチー（8%）、結膜関連事象（4%）、及び出血（4%）であった。

減量に至った有害事象は 23%の患者に認められ、減量に至った主な有害事象（発現割合が 3%以上）は結膜関連事象（9%）及び角膜関連事象（8%）であった。

臨床検査値異常を含む主な有害事象（発現割合が 25%以上）は、ヘモグロビン減少、疲労、リンパ球減少、悪心、末梢性ニューロパチー、脱毛症、鼻出血、結膜関連事象、出血、白血球減少、血中クレアチニン増加、ドライアイ、プロトロンビン国際標準比増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、下痢、及び発疹であった。

innovaTV 204 試験での全グレード、並びにグレード 3 及び 4 の有害事象を表 6 に要約する。

表 6：innovaTV 204 試験の TIVDAK 投与患者における有害事象（発現割合が 10%以上）

有害事象	**TIVDAK 101 例**	
	全グレード %	**グレード 3 及び 4 %**
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労[1]	50	7
発熱	16	1
そう痒症	13	1
胃腸障害		

悪心[2]	41	0
下痢[3]	25	2
便秘	23	2
腹痛[4]	23	1
嘔吐	17	2
神経系障害		
末梢性ニューロパチー[5]	39	7
皮膚および皮下組織障害		
脱毛症	39	0
発疹[6]	25	0
血管障害		
鼻出血	39	0
出血[7]	32	6
眼障害		
結膜関連事象[8]	37	0
ドライアイ[9]	29	0
角膜関連事象[10]	21	3
眼窩周囲関連事象[11]	16	0
筋骨格系および結合組織障害		
筋肉痛[12]	21	0
関節痛	16	0
四肢痛[13]	13	1
代謝および栄養障害		
食欲減退	16	1
感染症および寄生虫症		
尿路感染[14]	14	2
臨床検査		
体重減少	12	0

1. 疲労には、疲労及び無力症が含まれる。

2. 悪心には、悪心及びレッチングが含まれる。

3. 下痢には、下痢、胃腸炎、及び大腸炎が含まれる。

4. 腹痛には、腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部膨満、及び腹部不快感が含まれる。

5. 末梢性ニューロパチーには、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、多発ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚、感覚鈍麻、灼熱感、神経痛、感覚消失、末梢性運動ニューロパチー、筋力低下、歩行障害、及び知覚過敏が含まれる。

6. 発疹には、発疹、斑状丘疹状皮疹、斑状皮疹、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、及び紅斑が含まれる。

7. 出血には、膣出血、血尿、直腸出血、出血性膀胱炎、下部消化管出血、膀胱出血、血便排泄、肛門出血、歯肉出血、処置後出血、放射線関連出血、不正子宮出血、大腸出血、副鼻腔出血、及び喀血が含まれる。

8. 結膜関連事象には、結膜炎、結膜擦過傷、結膜びらん、結膜充血、結膜瘢痕、非感染性結膜炎、眼充血、及び結膜出血が含まれる。

9. ドライアイには、ドライアイ及び流涙増加が含まれる。

10. 角膜関連事象には、角膜炎、点状角膜炎、潰瘍性角膜炎、角膜びらん、角膜瘢痕、角膜症、及び角膜出血が含まれる。

11. 眼窩周囲関連事象には、眼瞼炎、瞼板腺炎、眼そう痒症、眼瞼内反、睫毛乱生、霰粒腫、及びマイボーム腺機能不全が含まれる。

12. 筋肉痛には、筋肉痛、筋骨格不快感、及び筋骨格痛が含まれる。

13. 四肢痛には、四肢痛及び四肢不快感が含まれる。

14. 尿路感染には、尿路感染、細菌性尿路感染、及び膀胱炎が含まれる。

innovaTV 204 試験で TIVDAK 投与患者の 10%未満に発現した臨床的に重要な有害事象は、静脈血栓症（3%）、肺塞栓症（3%）、肺臓炎（2%）などであった。

innovaTV 204 試験で認められた臨床検査値異常を表 7 に要約する。

表 7：innovaTV 204 試験の TIVDAK 投与患者において
ベースラインから悪化した特定の臨床検査値異常（発現割合が 10%以上）

臨床検査値異常	TIVDAK[1]	
	全グレード %	グレード 3 及び 4 %
血液学的検査		
ヘモグロビン減少	52	7
好中球減少	21	3
血液生化学		
血中クレアチニン増加	29	4.1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	0
血中ナトリウム減少	20	0
血中アルカリホスファターゼ増加	17	0
血中クレアチニンキナーゼ増加	16	2.1
血中マグネシウム減少	17	2.1
凝固系		
プロトロンビン国際標準比増加	26	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	26	2

1. 発現割合の算出に用いた分母は、ベースライン値があり投与後の値が少なくとも 1 つ得られている患者数に基づき、96～101 例であった。

7 薬物相互作用

7.1 TIVDAK に対する他剤の影響

強力なシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬

MMAE は CYP3A4 の基質である。TIVDAK と強力な CYP3A4 阻害薬との併用により、遊離 MMAE の曝露量が増加する可能性があり *［臨床薬理（12.3）参照］*、TIVDAK の副作用リスクが高くなる可能性がある。TIVDAK を強力な CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合は、TIVDAK の副作用について患者を注意深く観察すること。

8　特別な患者集団への投与

8.1　妊婦

リスクの要約

TIVDAK の作用機序及び動物での所見から、TIVDAK を妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。TIVDAK を妊婦に使用した場合の薬剤に関連するリスクについて、ヒトでのデータは得られていない。動物を用いた生殖発生毒性試験では、TIVDAK の低分子構成成分である MMAE を妊娠ラットの器官形成期に投与したとき、推奨用量での臨床曝露量を下回る曝露量で、胚・胎児死亡及び催奇形性が認められた（データ参照）。患者には、胎児への潜在的なリスクについて説明すること。

本剤の投与対象となる集団の背景因子において、重大な先天異常及び流産のリスクは不明である。米国の一般的な集団の背景因子において、重大な先天異常及び流産の推定されるリスクは、それぞれ臨床的に確認された妊娠の 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物データ

Tisotumab vedotin-tftv の動物を用いた胚・胎児発生毒性試験は実施していない。妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、TIVDAK の低分子構成成分である MMAE を器官形成期（妊娠 6 及び 13 日目）に 2 回静脈内投与したとき、0.2 mg/kg［推奨用量におけるヒト曲線下面積（AUC）の約 0.5 倍］の用量で、対照群と比較して、胚・胎児死亡、及び舌の突出、四肢の回転異常、腹壁破裂、無顎症などの構造異常が認められた。

8.2　授乳婦

リスクの要約

Tisotumab vedotin-tftv のヒト乳汁中への移行、授乳児への影響、又は乳汁産生への影響に関するデータはない。TIVDAK の投与により、授乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、授乳婦には TIVDAK の投与中及び最終投与後 3 週間は授乳しないよう指導すること。

8.3　生殖能を有する女性及び男性

TIVDAK を妊婦に投与すると、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。

妊娠検査

TIVDAK の投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠状態を確認すること。

避妊

女性

妊娠可能な女性には、TIVDAK の投与中及び最終投与後 2 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

男性

妊娠可能な女性パートナーを有する男性には、TIVDAK の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。

不妊症

女性

MMAE 含有 ADC を用いた動物試験の所見に基づき、TIVDAK は女性の生殖能を損なう可能性がある。生殖能への影響は可逆的である*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

男性

動物試験の所見に基づき、TIVDAK は男性の生殖能を損なう可能性がある*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

8.4 小児等への投与

小児患者における TIVDAK の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験全体で、TIVDAK の投与を受けた子宮頸癌患者 425 例のうち、14%が 65 歳以上、2.4%が 75 歳以上であった。グレード 3 以上の有害事象は、65 歳以上の患者の 60%、65 歳未満の患者の 55%に発現した。投与中止に至った有害事象は、65 歳以上の患者の 25%、65 歳未満の患者の 13%に認められた。TIVDAK の臨床試験には、65 歳以上の患者が若年患者と異なる反応を示すかどうかを判断するのに十分な患者数が含まれていなかった。

8.6 肝機能障害

中等度又は重度の肝機能障害［AST 値が基準値上限（ULN）の 3 倍超又は総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超］の患者には、TIVDAK の使用を避けること*［臨床薬理（12.3）参照］*。

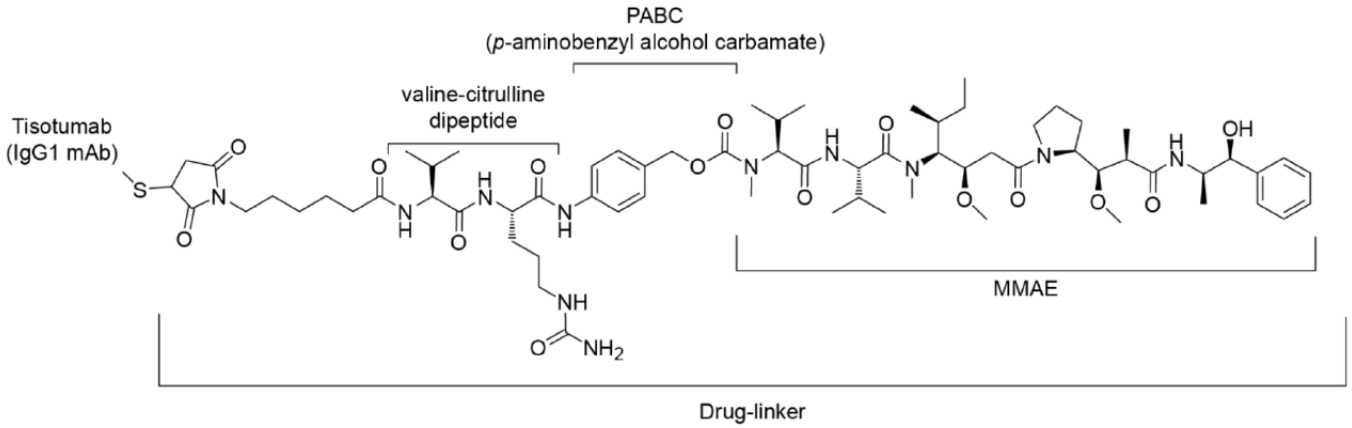
軽度の肝機能障害（総ビリルビン値が ULN 以下かつ AST 値が ULN 超、又は AST 値に関わらず総ビリルビン値が ULN の 1～1.5 倍）の患者では、TIVDAK の副作用の発現について患者を注意深く観察するが、TIVDAK の開始用量の調節は推奨されない。

11 性状

Tisotumab vedotin-tftv は、組織因子（TF）を標的とする ADC であり、ヒト抗 TF IgG1-κ 抗体に微小管阻害薬である MMAE がプロテアーゼにより切断可能なバリンーシトルリン（vc）リンカーを介して結合している。モノクローナル抗体は哺乳類の細胞株（チャイニーズハムスター卵巣）を用いて産生される。MMAE 及びリンカーは化学合成により生成される。モノクローナル抗体の各分子には、平

均 4 個の MMAE 分子が結合している。Tisotumab vedotin-tftv の分子量は約 153 kDa である。化学構造式を以下に示す。

図 1：構造式



TIVDAK（tisotumab vedotin-tftv）注射剤は、無菌で保存剤を含有しない、白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末として、希釈して使用する点滴静注用単回投与バイアル入りで提供される。滅菌注射用水 4.0 mL を加えて溶解し、10 mg/mL の tisotumab vedotin-tftv を含む溶液とする。溶解液は、澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色である*［用法・用量（2.3）参照］*。溶解液 1 mL 中に、tisotumab vedotin-tftv 10 mg、d-マンニトール（30 mg）、L-ヒスチジン（2.11 mg）、L-ヒスチジン塩酸塩（3.44 mg）、及び精製白糖（30 mg）を含み、pH は 6.0 である。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

Tisotumab vedotin-tftv は、TF を標的とする ADC である。この抗体は細胞表面 TF を標的とするヒト IgG1 であり、TF は外因性血液凝固カスケードの主要なイニシエーターである。低分子の MMAE は微小管阻害薬であり、プロテアーゼで切断可能なリンカーを介して抗体に結合している。非臨床データから、tisotumab vedotin-tftv の抗腫瘍活性は、ADC が TF を発現している腫瘍細胞に結合し、その後 ADC-TF 複合体が内部移行し、タンパク質分解切断により MMAE が放出されることによるものと示唆される。MMAE は活発に分裂している細胞の微小管ネットワークを破壊し、細胞周期の停止及びアポトーシス細胞死に至る。In vitro では、tisotumab vedotin-tftv は、抗体依存性細胞貪食及び抗体依存性細胞傷害も媒介する。

12.2　薬力学

Tisotumab vedotin-tftv の曝露量-反応関係及び薬力学的反応の経時推移については、十分に特徴づけられていない。

心臓電気生理学

推奨用量では、tisotumab vedotin-tftv は QTc 延長（20 msec 超）について、平均値で大きな影響を及ぼさなかった。

12.3　薬物動態

Tisotumab vedotin-tftv 2 mg/kg を 3 週間ごとに 1 回のサイクルで投与したときの tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE（tisotumab vedotin-tftv の細胞毒性成分）の曝露量パラメーターを表 8 に示す。Tisotumab vedotin-tftv の最高濃度は静脈内投与終了時付近で認められたが、遊離 MMAE の最高濃度は tisotumab vedotin-tftv 投与後約 2～3 日後に認められた。Tisotumab vedotin-tftv 0.3～2.2 mg/kg（承認推奨用量の 0.15～1.1 倍）を単回投与したとき、tisotumab vedotin-tftv の C_{max} は用量比例的に増加したが、$AUC_{0\text{-}last}$ は用量比を超えて増加した。Tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の蓄積は認められなかった。Tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の濃度は、1 投与サイクル後に定常状態に達した。

表 8：Tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の曝露量パラメーター

	Tisotumab vedotin-tftv 平均値（± 標準偏差）	**遊離 MMAE 平均値（± 標準偏差）**
C_{max}	40.8 (8.12) μg/mL	5.91 (4.2) ng/mL
AUC	57.5 (13.4) day*μg/mL	50 (35.8) day*ng/mL

C_{max}: 最高血中濃度、AUC: 時間 0 から 21 日間（3 週間）の薬物濃度-時間曲線下面積

分布

Tisotumab vedotin-tftv の定常状態における分布容積は 7.83（%CV：19.1）L であった。In vitro での MMAE の血漿蛋白結合率は 68%～82%であった。

消失

Tisotumab vedotin-tftv及び遊離MMAEの終末相半減期の中央値は、それぞれ4.04（範囲：2.26～7.25）日及び2.56（範囲：1.81～4.10）日である。Tisotumab vedotin-tftv及び遊離MMAEの線形クリアランスは、それぞれ1.54（%CV：28.8） L/日及び45.9（%CV：61.1） L/日であった。MMAEの消失は、tisotumab vedotin-tftvからの放出速度により制限されると考えられた。

代謝

Tisotumab vedotin-tftv は、低分子ペプチド、アミノ酸、遊離 MMAE 及び遊離 MMAE 関連異化物質への異化が予想される。Tisotumab vedotin-tftv はタンパク質分解切断により遊離 MMAE を放出し、遊離 MMAE は in vitro で主に CYP3A4 により代謝される。

排泄

Tisotumab vedotin-tftv の排泄は完全には特徴づけられていない。MMAE を含む別の ADC を単回投与したとき、投与された総 MMAE の 17%が糞便中から、6%が尿中から 1 週間にわたって主に未変化体

として回収された。Tisotumab vedotin-tftv 投与後も、同様の MMAE 排泄プロファイルが想定される。

特別な患者集団

Tisotumab vedotin-tftv の薬物動態について、年齢（21～81 歳）、性別、人種（白人、非白人）又は民族（ヒスパニック系又はラテン系 vs 非ヒスパニック系又は非ラテン系）による臨床的に意味のある違いは認められなかった。軽度～中等度の腎機能障害［Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CrCL）30～90 mL/min 未満］を有する患者では、腎機能が正常な患者と比較して、tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の曝露量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。重度の腎機能障害（CrCL 15～30 mL/min 未満）或いは透析を伴う又は伴わない末期腎疾患が、tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

肝機能障害を有する患者

軽度の肝機能障害を有する患者では、肝機能が正常な患者と比較して、遊離 MMAE の曝露量は 37%高かったが、tisotumab vedotin-tftv の曝露量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。中等度又は重度の肝機能障害或いは肝移植が、tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の薬物動態に及ぼす影響は不明である。

薬物相互作用試験

臨床試験

Tisotumab vedotin-tftv の薬物相互作用の可能性を評価する臨床試験は実施していない。遊離 MMAE の薬物相互作用の可能性を明らかにするため、MMAE を含む他の ADC 製剤の臨床試験成績を以下に示す。TIVDAK との併用により、tisotumab vedotin-tftv 及び遊離 MMAE の曝露量に同様の影響が生じる可能性がある。

MMAE を含む他の ADC 製剤をミダゾラム（感受性 CYP3A4 基質）と併用投与したとき、ミダゾラムの薬物動態に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

強力な CYP3A4 阻害薬：MMAE を含む他の ADC 製剤をケトコナゾール（強力な CYP3A4 阻害薬）と併用投与したとき、遊離 MMAE の C_{max} が 25%上昇し、AUC が 34%増加したが、ADC の曝露量は変化しなかった。

強力な CYP3A4 誘導薬：MMAE を含む他の ADC 製剤をリファンピン（強力な CYP3A4 誘導薬）と併用投与したとき、遊離 MMAE の C_{max} が 44%低下し、AUC が 46%減少したが、ADC の曝露量は変化しなかった。

In vitro 試験

*CYP P450：*MMAE は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 又は CYP2D6 を阻害しない。MMAE はヒト肝細胞において主要な CYP450 酵素を誘導しなかった。

*輸送系：*MMAE は P-糖タンパク質（P-gp）の基質であるが、P-gp の阻害物質ではない。

12.6　免疫原性

抗薬物抗体（ADA）陽性の発現率は、アッセイの感度及び特異性に大きく依存する。アッセイの測定方法の違いから、以下に示す試験と他試験（TIVDAK 及び他の tisotumab vedotin 製品の試験を含む）で、ADA の発現割合について意味のある比較はできない。

再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象に TIVDAK 2 mg/kg を 3 週間ごとに 1 回、最大 19 ヵ月投与（innovaTV 301 試験）及び 40 ヵ月投与（innovaTV 204 試験）したとき、抗 tisotumab vedotin-tftv 抗体の発現率はそれぞれ 5.7%（12/211 例）及び 5.4%（5/93 例）であった。抗 tisotumab vedotin-tftv 中和抗体の発現率は、innovaTV 301 試験（セルベースアッセイ）で 0%（0/211 例）、innovaTV 204 試験［酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）］で 2.2%（2/93 例）であった。抗 tisotumab vedotin-tftv 抗体を発現した患者数が少なかったことを考慮すると、薬物動態、有効性又は安全性に対する免疫原性の影響の可能性について結論を導くことはできない。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

Tisotumab vedotin-tftv 又は MMAE では、動物を用いたがん原性試験は実施していない。

In vivo ラット骨髄小核試験において、MMAE は異数性誘発作用による遺伝毒性を示した。MMAE は細菌を用いた復帰突然変異（Ames）試験及び L5178 チミジンキナーゼ$^{+/-}$マウスリンパ腫前進突然変異試験において変異原性を示さなかった。

Tisotumab vedotin-tftv 又は MMAE では、受胎能試験は実施していない。しかし、サルを用いた反復投与毒性試験の結果から、tisotumab vedotin-tftv が男性の生殖機能及び生殖能を損なう可能性が示されている。

サルを用いた 13 週間の反復投与毒性試験において、tisotumab vedotin-tftv 1 mg/kg 以上の投与［ヒトに推奨用量を投与したときの曝露量（AUC）の 0.6 倍以上］で、精巣の小型化及び精細管萎縮、精子数減少又は完全消失、並びに精子運動低下が認められた。3 mg/kg 以上の投与［ヒトに推奨用量を投与したときの曝露量（AUC）の 1.7 倍以上］では、精子完全消失及び精子運動低下の所見は回復期間終了時までに回復しなかった。

未成熟動物に MMAE 含有 ADC を投与すると、卵巣に悪影響を及ぼすことが示されている。カニクイザルを用いた 4 週間投与試験で MMAE 含有 ADC を 1 週間に 1 回投与したとき、二次及び三次卵胞数の減少又は消失などの悪影響が認められた。これらの影響は投与終了後 6 週間で回復する傾向がみられ、原始卵胞には変化は認められなかった。

14　臨床試験

14.1　再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌

<u>innovaTV 301 試験</u>

TIVDAK の有効性は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対して化学療法［ベバシズマブ及び／又は抗プログラム細胞死タンパク質 1 又は抗プログラム細胞死-リガンド 1（anti-programmed cell death protein 1 or anti-programmed cell death-ligand 1、抗 PD-(L)1）抗体製剤を含む或いは含まない］を含む、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 502 例を対象とした、非盲検、実薬対照、多施設共同、無作為化試験（innovaTV 301 試験、NCT04697628）で評価した。活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎又は眼の SJS の既往歴、グレード 2 以上の末梢性ニューロパチー、或いは臨床的に重大な出血の問題又はリスクを有する患者は除外した。

患者は、TIVDAK 2 mg/kg を 3 週間に 1 回静脈内投与する群（253 例）、又は治験担当医師が選択した化学療法剤（トポテカン、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）を投与する群（249 例）に 1:1 で無作為に割り付け、許容できない毒性又は病勢進行が認められるまで投与した。無作為割付け時の層別因子には、ベバシズマブによる前治療歴の有無、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無、地域（米国、欧州、その他）、及び Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（0、1）を用いた。

患者には、病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで投与した。腫瘍縮小効果の評価は、最初の 30 週間は 6 週間ごとに、それ以降は 12 週間ごとに行った。

有効性の主要評価項目は全生存期間（OS）とし、副次評価項目は治験担当医師判定による固形がんの効果判定規準（RECIST）1.1 版に基づく無増悪生存期間（PFS）及び確定奏効率（ORR）とした。

年齢の中央値は 50 歳（範囲：26～80 歳）であり、49%が白人、36%がアジア人、10%が報告なし、3%がアメリカンインディアン又はアラスカンネイティブ、2%が黒人であった。患者の 20%はヒスパニック系又はラテン系であった。ベースラインの ECOG パフォーマンスステータスは 0（54%）又は 1（46%）であった。組織型は、扁平上皮癌が 63%、腺癌が 32%、腺扁平上皮癌が 5%であった。患者の 90%は骨盤外疾患を有していた。患者の 61%は一次治療、38%は二次治療の全身療法歴があった。全患者で化学療法による前治療歴があり、64%がベバシズマブによる前治療歴、27%が抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴があった。対照群の患者は、化学療法としてゲムシタビン（44%）、ペメトレキセド（32%）、トポテカン（8%）、ビノレルビン（7%）、又はイリノテカン（6%）の投与を受けた。

TIVDAK 群では、OS、PFS、及び確定 ORR で化学療法群に比べて統計学的に有意な改善が認められた。

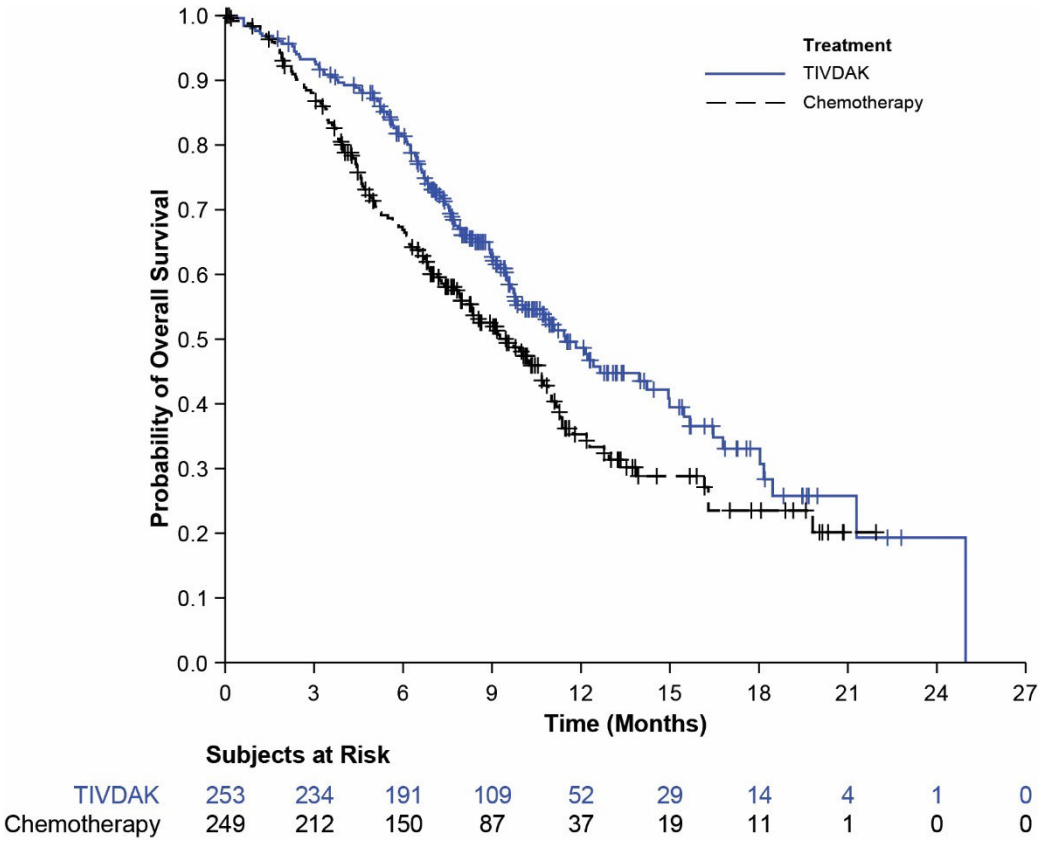
innovaTV 301 試験の有効性の結果を表 9 及び図 2 に示す。

表 9：有効性の結果（innovaTV 301 試験）

評価項目	TIVDAK 253 例	化学療法 249 例
全生存期間		
イベント発現例数（%）	123 (48.6)	140 (56.2)
中央値、ヵ月（95%信頼区間）	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)
ハザード比（95%信頼区間）	0.70 (0.54, 0.89)	
p 値	0.0038[1]	
無増悪生存期間		
イベント発現例数（%）	198 (78.3)	194 (77.9)
中央値、ヵ月（95%信頼区間）	4.2 (4.0, 4.4)	2.9 (2.6, 3.1)
ハザード比（95%信頼区間）	0.67 (0.54, 0.82)	
p 値	<0.0001[2]	
確定奏効率（完全奏効+部分奏効）		
確定奏効率（%）（95%信頼区間）	17.8 (13.3, 23.1)	5.2 (2.8, 8.8)
p 値	<0.0001[3]	
完全奏効率（%）	2.4	0
部分奏効率（%）	15.4	5.2

[1] 層別ログランク検定に基づく。統計学的有意差の閾値は 0.0266（両側）
[2] 層別ログランク検定に基づく。統計学的有意差の閾値は 0.0453（両側）
[3] Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。統計学的有意差の閾値は 0.05（両側）

図 2：全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（innovaTV 301 試験）



innovaTV 204 試験

TIVDAK の有効性は、1 種類以上のプラチナ製剤をベースとした化学療法レジメンを含む、全身療法のレジメン数が 2 以下である再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 101 例を対象とした、非盲検、多施設共同、単群試験（innovaTV 204 試験、NCT03438396）で評価した。活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎又は眼の SJS の既往歴、グレード 2 以上の末梢性ニューロパチー、或いは出血のリスク増加につながる既知の凝固障害を有する患者は除外した。

TIVDAK 2 mg/kg を 3 週間ごとに 1 回、増悪又は許容できない毒性が認められるまで静脈内投与した。腫瘍縮小効果の評価は、最初の 30 週間は 6 週間ごとに、それ以降は 12 週間ごとに行った。

年齢の中央値は 50 歳（範囲：31～78 歳）であり、95%が白人、2%がアジア人、1%が黒人であった。患者の 6%はヒスパニック系又はラテン系であった。組織型は、扁平上皮癌が 68%、腺癌が 27%、腺扁平上皮癌が 5%であった。ECOG パフォーマンスステータスは 0（58%）又は 1（42%）であった。患者の 70%は一次治療、30%は二次治療の全身療法歴があり、69%が以前に全身療法の一環としてベバシズマブを投与されていた。63%が一次治療として化学療法（パクリタキセル+シスプラチン又はカルボプラチン、又はパクリタキセル+トポテカン）と併用してベバシズマブの投与を受けていた。

主な有効性の評価項目は、独立審査委員会（IRC）が RECIST 1.1 版を用いて判定した確定 ORR 及び奏効期間である。

有効性の結果を表 10 に示す。

表 10：IRC 判定による有効性の結果（innovaTV 204 試験）

評価項目	**101 例**
確定奏効率 （95%信頼区間）	24% (15.9, 33.3)
完全奏効率	7%
部分奏効率	17%
奏効期間	
奏効期間の中央値、ヵ月 [1] （95%信頼区間）	8.3 (4.2, 未到達)

[1] IRC 判定による奏効例（24 例）に基づく

15　参考文献

1. “OSHA Hazardous Drugs” OSHA. http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html

16　供給、保存及び取扱い

供給形態

TIVDAK（tisotumab vedotin-tftv）は、溶解用の 40 mg 単回投与バイアルに充填された白色～灰白色の凍結乾燥塊又は粉末として供給される。TIVDAK バイアルは以下の包装で提供される。

- 40 mg 単回投与 1 バイアルの個装箱［NDC 51144-003-01］

貯法

TIVDAK バイアルは、遮光するために、個装箱のまま 2℃～8℃（36°F～46°F）で冷蔵保存すること。凍結を避けること。振とうしないこと。

特別な取扱い

TIVDAK は有害薬剤である。特別な取扱い及び廃棄の手順に従うこと[1]。

17　患者カウンセリング情報

患者には、FDA 承認済みの患者用添付文書（医薬品ガイド）を読むように助言すること。

眼関連の副作用

- 患者には、TIVDAK 投与開始前、最初の 9 サイクルの各サイクル開始前、及び臨床上の必要性に応じて眼科専門医／眼検士が実施する眼科検査について説明すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 患者には、各サイクル前に眼科専門医／眼検士が観察する眼関連の徴候及び症状について説明すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- TIVDAK の投与中に眼関連の副作用が発現する可能性があることを患者に説明し、眼関連の徴候及び症状が新たに発現又は悪化した場合は、主治医に連絡するよう患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 毎回投与時には自身の点眼剤を持参するよう患者に指導し、治療期間中の点眼剤の投与方法について説明すること*［用法・用量（2.2）及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 眼科専門医／眼検士の指示がない限り、治療期間中はコンタクトレンズを使用しないよう患者に説明すること*［用法・用量（2.2）参照］*。

末梢性ニューロパチー

- 手足のしびれやピリピリ感又は筋力低下が認められた場合は、主治医に報告するよう患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

出血

- 異常な重度の出血の徴候又は症状が認められた場合は、主治医に報告して直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

肺臓炎

- 呼吸器の症状が新たに発現又は悪化した場合は、直ちに報告するよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

重度の皮膚障害

- 生命を脅かし、致死的となる可能性のある SJS を含む重度の皮膚障害の徴候及び症状について患者に説明すること。症状には、標的状病変、皮膚反応の悪化、皮膚の水疱形成又は剥離、口腔、鼻、咽頭又は生殖器部の痛みを伴う潰瘍、発熱又はインフルエンザ様症状、リンパ節の腫脹等がある*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。
- SJS を含む重度の皮膚障害の徴候又は症状が認められた場合は、主治医に報告して直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

胚・胎児毒性

- 妊婦及び妊娠可能な女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠が判明している、又は疑われる場合は、主治医に知らせるよう女性に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.6）及び特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。
- 妊娠可能な女性患者には、TIVDAK の投与中及び最終投与後 2 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーを持つ男性患者には、TIVDAK の投与中及び最終投与後 4 ヵ月間は有効な避妊法を使用するよう指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

授乳婦

- 女性には、TIVDAK の投与中及び最終投与後 3 週間は授乳しないよう指導すること*［特別な患者集団への投与（8.2）参照］*。

製造元:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-4SEAGEN

販売業者:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021 及び
Genmab US, Inc.
Plainsboro, NJ 08536

U.S. ライセンス 2257
TIVDAK®は、Seagen Inc.の登録商標である。

© 2024 Seagen Inc.及び Genmab US, Inc.
USPI-761208-v04





TIVDAK (tisotumab vedotin)

Company Core Data Sheet

[redacted]

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

目次

1.　同種同効品一覧表 2

表目次

Table 1　同種同効品一覧 3

最新の添付文書を参照すること

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、ノギテカン塩酸塩（販売名：ハイカムチン®注射用 1.1mg）、イリノテカン塩酸塩水和物（販売名：カンプト®点滴静注 40mg、カンプト®点滴静注 100mg）、セミプリマブ（遺伝子組換え）（販売名：リブタヨ®点滴静注 350mg）、エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（販売名：パドセブ®点滴静注用 20mg、パドセブ®点滴静注用 30mg）、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（販売名：アドセトリス®点滴静注用 50mg）及びポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（販売名：ポライビー®点滴静注用 30mg、ポライビー®点滴静注用 140mg）の効能又は効果等を、本剤と対比して Table 1 に示す。

Table 1　同種同効品一覧表

販売名	テブダック点滴静注用 40mg	ハイカムチン®注射用 1.1mg	カンプト®点滴静注 40mg カンプト®点滴静注 100mg	リブタヨ®点滴静注 350mg
一般名	チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）	ノギテカン塩酸塩	イリノテカン塩酸塩水和物	セミプリマブ（遺伝子組換え）
会社名	ジェンマブ株式会社	日本化薬株式会社	株式会社ヤクルト本社	サノフィ株式会社
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	○小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪した卵巣癌 ○小児悪性固形腫瘍 ○進行又は再発の子宮頸癌	○小細胞肺癌 ○非小細胞肺癌 ○子宮頸癌 ○卵巣癌 ○胃癌（手術不能又は再発） ○結腸・直腸癌（手術不能又は再発） ○乳癌（手術不能又は再発） ○有棘細胞癌 ○悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫） ○小児悪性固形腫瘍 ○治癒切除不能な膵癌	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
添付文書改訂日	－	2023 年 5 月改訂（第 1 版）	2022 年 12 月改訂（第 1 版）	2023 年 3 月改訂（第 2 版）

Table 1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	パドセブ®点滴静注用 20mg パドセブ®点滴静注用 30mg	アドセトリス®点滴静注用 50mg	ポライビー®点滴静注用 30mg ポライビー®点滴静注用 140mg
一般名	エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）	ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）	ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
会社名	アステラス製薬株式会社	武田薬品工業株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌	CD30 陽性の下記疾患： ○ホジキンリンパ腫 ○末梢性 T 細胞リンパ腫 ○再発又は難治性の皮膚 T 細胞リンパ腫	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
添付文書改訂日	2023 年 8 月改訂（第 6 版）	2023 年 11 月改訂（第 4 版、効能変更、用法及び用量変更）	2022 年 11 月改訂（第 8 版）

2023年5月改訂（第1版）

抗悪性腫瘍剤
注射用ノギテカン塩酸塩

日本標準商品分類番号
87424

貯法：室温保存
有効期間：3年

ハイカムチン®注射用1.1mg

HYCAMTIN® for injection 1.1mg

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意—医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21900AMX00902
販売開始	2003年3月

1. 警告

1.1 本剤は骨髄抑制性が強いため、投与に際しては緊急時に十分な措置のできる設備の整った医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。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。[2.1-2.3、9.1.1、9.5、11.1.1 参照]

・重篤な骨髄抑制のある患者
・重篤な感染症を合併している患者
・妊婦又は妊娠している可能性のある患者
・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.2 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な骨髄抑制のある患者［重度の血液毒性所見が発現し、重症感染症を併発するおそれがある。］［1.1、9.1.1、11.1.1 参照］
2.2 重篤な感染症を合併している患者［感染症が増悪することがある。］［1.1 参照］
2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある患者［1.1、9.5 参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイカムチン注射用1.1mg	
有効成分	1バイアル中 ノギテカン塩酸塩 （ノギテカンとして	1.2mg 1.1mg）
添加剤	D-マンニトール 酒石酸 pH調節剤	13.2mg 5.5mg 適量

3.2 製剤の性状

販売名	ハイカムチン注射用1.1mg
性状	ごくうすい黄色～うすい黄緑色の凍結乾燥製剤
pH	2.5～3.5

4. 効能又は効果

○小細胞肺癌
○がん化学療法後に増悪した卵巣癌
○小児悪性固形腫瘍
○進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
5.1 本剤を投与する場合には、白金製剤を含む化学療法施行後の症例を対象とし、白金製剤に対する感受性を考慮して本剤以外の治療法を慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。
〈進行又は再発の子宮頸癌〉
5.2 本剤を投与する場合には、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5、17.1.6 参照］

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.0mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜増減する。
(2) がん化学療法後に増悪した卵巣癌については、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、1.5mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(3) 小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(4) 進行又は再発の子宮頸癌については、シスプラチンとの併用で、ノギテカンとして、通常、成人に1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を3日間連日点滴静注し、少なくとも18日間休薬する。
これを1コースとして、投与を繰り返す。
なお、患者の状態により適宜減量する。
(5) 本剤投与時、100mLの生理食塩液に混和し、30分かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 腎障害（クレアチニンクリアランス20～39mL/分）のある患者では、ノギテカンの血漿クリアランスの低下及び血中半減期の延長が起こるおそれがあるので、初回投与量は通常用量の半量とする。なお、クレアチニンクリアランスが20mL/分未満の腎障害患者では十分な成績は得られていない。［9.2、16.6.1 参照］
〈小細胞肺癌〉
7.2 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜増減すること。［8.1、11.1.1、17.1.2 参照］

〈増減量の目安〉

増減量の段階	投与量
1段階増量	1.2mg/m²/日
初回投与量	1.0mg/m²/日
1段階減量	0.8mg/m²/日

なお、1.2mg/m²/日を超える用量で検討された本邦での小細胞肺癌の成績はない。
〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉
7.3 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。［8.1、11.1.1 参照］

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	1.5mg/m²/日
1段階減量	1.25mg/m²/日
2段階減量	1.0mg/m²/日

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

7.4 本剤と併用するシスプラチンの投与に際しては、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、投与すること。また、本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがある。投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。[8.1、11.1.1、17.1.5、17.1.6 参照]

〈減量の目安〉

減量の段階	投与量
初回投与量	0.75mg/m^2/日
1段階減量	0.60mg/m^2/日
2段階減量	0.45mg/m^2/日

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制による重篤な副作用（感染症、出血傾向）が起こるおそれがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、各コースの投与開始にあたっては、骨髄機能が保持又は回復したことを確認のうえ投与すること。また、骨髄抑制が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。[7.2-7.4、9.1.1、11.1.1、17.1.2 参照]

8.2 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。

8.3 易疲労感が発現した場合には、自動車の運転又は機械の操作に注意させること。

8.4 卵巣癌に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（卵巣癌）」等）を熟読すること。

8.5 小児悪性固形腫瘍に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：ノギテカン塩酸塩（小児悪性固形腫瘍）」等）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 骨髄抑制のある患者（重篤な骨髄抑制のある患者は除く）

重度の血液毒性所見が発現し、感染症等を併発するおそれがある。[1.1、2.1、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 間質性肺炎、放射線肺炎、肺線維症の既往歴又は合併症のある患者

間質性肺炎等が増悪することがある。[11.1.3 参照]

9.1.3 全身衰弱が著しい患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で催奇形性、胚・胎児死亡が報告されている。[1.1、2.3、9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）を用いた試験において、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。

9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児に対する臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.3 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔及び用量に留意し、頻回に臨床検査（血液検査、腎機能検査等）を行うなどして慎重に投与すること。本剤は主として腎臓から排泄されるが、一般的に高齢者では腎機能が低下していることが多く、排泄が遅れることにより血液毒性等が増強するおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 シスプラチン等 放射線照射 [15.1 参照]	骨髄抑制等が増強するおそれがある。 併用療法を行う場合には患者の状態を観察しながら減量するなど適切な措置を行うこと。	殺細胞作用が増強される。シスプラチンを前投与することにより本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。
腎陰イオン輸送系阻害剤 プロベネシド等 [16.5 参照]	臨床での検討成績はなく、排泄への影響の程度については不明である。	本剤の腎クリアランスが低下する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄抑制

白血球数減少（100.0%）、好中球数減少（98.7%）、赤血球数減少（96.8%）、ヘモグロビン減少（92.9%）、血小板数減少（87.8%）、発熱性好中球減少症（3.2%）、汎血球減少症（頻度不明）等の重度の血液毒性所見があらわれることがある。異常が認められた場合には、抗菌剤・G-CSF製剤・血液製剤投与等適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、7.2-7.4、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 消化管出血（下血も含む：1.3%）

血小板減少を伴った消化管出血による死亡例が報告されている。

11.1.3 間質性肺炎（頻度不明）[9.1.2 参照]

11.1.4 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

11.1.5 高度な下痢、腸管穿孔、腸閉塞（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
消化器	悪心・嘔吐（62.8%）、食欲不振（64.1%）	口内炎、下痢、便秘、腹痛	胃炎	イレウス、呼気臭、口内乾燥、鼓腸、歯肉出血、舌変色、舌障害、直腸しぶり
肝臓	ALT上昇	AST上昇、Al-P上昇	総ビリルビン上昇	肝機能障害
腎臓		BUN上昇、尿糖、尿蛋白、尿沈渣	尿ウロビリノーゲン、血尿	排尿異常、腎機能障害、アルブミン尿、出血性膀胱炎、膿尿
皮膚	脱毛		爪の障害	多汗症
過敏症			発疹、そう痒症、蕁麻疹	
全身症状	発熱、易疲労感	体重減少、状態悪化、頭痛、倦怠感、疼痛（筋肉痛、関節痛、背部痛、腰痛、四肢痛等）	注射部位反応、浮腫、悪寒	無力症、インフルエンザ様疾患、口渇

	20%以上	5～20%未満	5%未満	頻度不明
精神神経系		味覚異常	めまい、末梢性ニューロパチー、耳鳴、感覚鈍麻、不安	傾眠、回転性めまい、痙攣、錯感覚、不全麻痺、失神、異常な夢、うつ病、神経過敏
循環器			頻脈	不整脈、低血圧、心房細動、心不全、チアノーゼ、循環虚脱、表在性静脈炎、心電図異常
その他	ナトリウム減少、総蛋白減少、アルブミン減少	LDH上昇、カリウム増加、クロール減少、カルシウム減少、カリウム減少、クレアチニン上昇	ナトリウム増加、静脈炎、感染症、胸痛、口腔咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、脱水	LDH下降、クロール増加、鼻出血、咽頭炎、喘息、結膜炎、視力障害、アルブミン・グロブリン比異常、尿検査異常、アシドーシス、骨痛、筋痙縮、外陰部障害、性器分泌物、グロブリン増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少

注）重大な副作用及びその他の副作用の頻度は、各種固形癌に対する前期第Ⅱ相試験（019試験）における小細胞肺癌症例、小細胞肺癌に対する後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）、卵巣癌に対する第Ⅰ相試験（101試験）及び第Ⅱ相試験（231試験）、及び進行又は再発の子宮頸癌に対する国内第Ⅰ相試験（202試験）に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は細胞毒性を有するため、調製時には防護具（眼鏡、手袋、マスク等）を着用すること。薬液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹸及び多量の流水で洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には多量の流水で洗い流すこと。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に炎症反応をおこすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

シスプラチンを本剤の投与1日目に併用した場合、5日目に併用した場合より骨髄抑制等の副作用が増強するとの報告がある[1]。[10.2 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性試験は実施していないが、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験及び小核試験の遺伝毒性試験において、いずれも陽性の結果が報告されており、がん原性を有する可能性がある。

15.2.2 ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。[9.4.2 参照]

16. 薬物動態

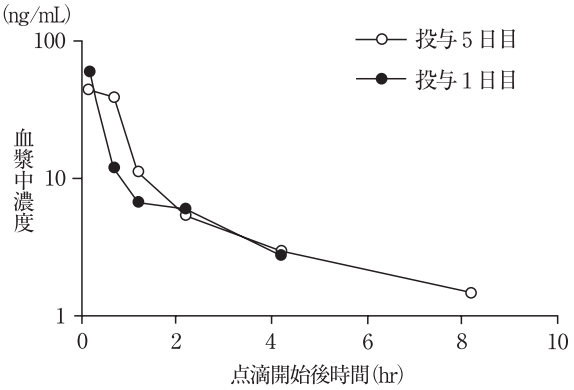
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、本剤5.0～22.5mg/m^2[注]を単回点滴静脈内投与した時の血漿中濃度は、点滴終了時にCmaxとなり、以降二相性に減少し、最終消失相の$T_{1/2}$は3～5時間であった。Cmax及び$AUC_{0\text{-}t}$は用量増加に伴って上昇した[2]。

16.1.2 反復投与

各種悪性腫瘍患者に、本剤1.0～1.5mg/m^2/日を5日間連日点滴静脈内投与した時の5日目のCmax、$AUC_{0\text{-}t}$、$T_{1/2}$及びCLpには反復投与による明らかな変化は認められなかった[2]。



本剤1.0mg/m^2/日を5日間連日静脈投与したときの血漿中ノギテカン濃度

5日間連日静脈内投与した時の薬物動態学的パラメータ

投与日	投与量 (mg/m^2/日)	患者数	Cmax (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}t}$ (ng・hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	CLp (L/hr)
1日目	1.0	2	58.27	56.79	2.34	23.46
	1.2	5	36.98 ±20.46	46.91 ±16.98	2.69 ±1.07	42.74 ±21.54
	1.5	4	86.12 ±67.62	84.23 ±29.53	2.51 ±0.99	29.34 ±14.17
5日目	1.0	2	47.13	70.43	3.28	21.84
	1.2	5	34.35 ±17.84	54.65 ±24.01	4.25 ±2.87	35.68 ±12.45
	1.5	3	39.51 ±21.20	84.82 ±75.00	3.63 ±2.26	40.32 ±26.64

(Mean±S.D.)

16.3 分布

ヒト血漿蛋白結合率は31.4～39.7%と低く、また血球分配率は35.9～59.9%であった[3]。

ラットに^{14}C標識体を反復静脈内投与した時の放射能は、中枢神経系を除く各組織に速やかに移行し、特に肝臓、腎臓、膵臓及び副腎での濃度が高値を示した。最終投与終了168時間後においても、甲状腺/上皮小体で比較的高い濃度が確認されたが、いずれの組織においても蓄積は示唆されなかった[4]。

16.4 代謝

本剤1.5mg/m^{2}単回投与時の代謝物として、N-脱メチル体の生成が確認されたが、ノギテカンに対するAUC比は2.5%と小さかった（海外データ）[5]。本剤のヒト肝各P450分子種（CYP3A4、CYP2C19、CYP2D6等）、ヒト肝ジヒドロピリミジン脱水素酵素及びキサンチン酸化酵素のいずれに対しても阻害作用はみられなかった（*in vitro*）[6]。

動物（ラット・イヌ）に^{14}C標識体を静脈内投与した時の代謝物を検討した結果、血漿及び尿・糞中には主にノギテカンが確認された[7]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、5.0～22.5mg/m^2[注]を単回点滴静脈内投与した時の尿中排泄率は、投与24時間後までに投与量の40～60%であった。また、1.0～1.5mg/m^2/日を5日間連日点滴静脈内投与した時には、1日目及び5日目とも投与24時間後までに投与量の60%程度であったことから、主排泄経路は尿中排泄と考えられた[2]。

また、動物（マウス）にノギテカン塩酸塩又はその開環体とプロベネシドを併用投与した際の総ノギテカンの腎クリアランスが単独投与に比べて減少（それぞれ約44及び71%）したことから、総ノギテカンの腎排泄には陰イオン輸送系による尿細管分泌機構が関与していることが推察された[8]。[10.2 参照]

注）本剤の承認最大用量は1.5mg/m^2/日である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

海外の腎機能低下患者での検討において、軽度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス（CLcr）値43～59mL/分）

の総ノギテカン及びノギテカンの血漿クリアランス（CLp）は、腎機能正常患者と比較して32.5及び39.3%低下し、血中半減期（$T_{1/2}$）は23.1及び54.0%延長し、ノギテカンの尿中排泄率は43.7%低下した。中等度の腎機能低下患者（CLcr値が21.8～38mL/分）では同様にCLpが65.0及び72.6%低下し、$T_{1/2}$が101.2及び117.1%延長した。また、軽度の腎機能低下者では1.5mg/m^2、中等度の腎機能低下者では0.75mg/m^{2}を投与した時には耐容可能であった[9]。

以上のことから、海外ではCLcrが40mL/分以上の腎機能低下患者では減量の必要はないが、CLcr20～39mL/分の腎機能低下患者では通常用量（1.5mg/m^2/日）の半量（0.75mg/m^2/日）投与を推奨している。[7.1、9.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相試験（019試験）

本剤を初回用量1.0mg/m^2/日又は1.2mg/m^2/日の5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとして、抗腫瘍効果と安全性を検討した。小細胞肺癌における適格例21例に対する奏効率は28.6%（6/21例）であった。

主な副作用は、白血球減少100%（21/21例）、好中球減少100%（20/20例）、赤血球減少90.5%（19/21例）、ヘモグロビン減少90.5%（19/21例）等の臨床検査値異常と、食欲不振66.7%（14/21例）、悪心・嘔吐52.4%（11/21例）、発熱23.8%（5/21例）等の自他覚症状であった[10]。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）

小細胞肺癌の既治療症例を対象とし、本剤を初回用量1.0mg/m^2/日を5日間連日投与と投与終了後16日間の休薬をもって1コースとして、抗腫瘍効果と安全性を検討した。適格例103例における奏効率は23.3%（24/103例）であった。

主な副作用は、白血球減少100%（96/96例）、好中球減少99.0%（95/96例）、赤血球減少97.9%（93/95例）、ヘモグロビン減少90.6%（87/96例）等の臨床検査値異常と、食欲不振60.4%（58/96例）、悪心・嘔吐59.4%（57/96例）、発熱36.5%（35/96例）等の自他覚症状であった。

また、G-CSF投与、輸液等の処置が行われなかったコースにおける白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン値の最低値、最低値までの到達日数、グレード1以上（ヘモグロビン値はグレード2以上）に減少したコース数、並びに投与開始からそれぞれ4,000/mm^{3}以上、2,000/mm^{3}以上、10万/mm^{3}以上、9.5g/dl以上に回復したコース数と日数を以下に示す[11]。[7.2、8.1 参照]

白血球数及び好中球減少数の変動及び最低値到達日数、回復日数（中央値）

白血球数					
G-CSF非使用評価コース数	最低値[注1] (/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注2]
116	2600 (1500～4600)	11	105	96	21
好中球数					
G-CSF非使用評価コース数	最低値[注1] (/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注2]
116	1057.2 (187.2～3459.2)	13	109	80	21

血小板数及びヘモグロビン値の変動及び最低値到達日数、回復回数（中央値）

血小板数					
非処置評価コース数	最低値[注1] (×10^4/mm^3)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注3]
269	9.3 (1.0～40.7)	14	144	144	19
ヘモグロビン値					
非処置評価コース数	最低値[注1] (g/dL)	到達日数	発現コース数	回復 コース数	回復 日数[注3]
260	9.0 (5.8～14.5)	14	157	89	21

注1）中央値（範囲）

注2）投与開始から白血球数は4,000/mm^{3}以上、好中球数は2,000/mm^{3}以上までの日数

注3）投与開始から血小板数は10万/mm^{3}以上、ヘモグロビン値は9.5g/dL以上までの日数、血小板数10万/mm^3、ヘモグロビン値9.5g/dL未満に減少したコース数を発現コースとした。

本邦の小細胞肺癌の後期第Ⅱ相試験（020試験、021試験）では、初回投与量1.0mg/m^2/日より開始した。各コースの投与開始前及び用量の変更は以下の規定に従った。

〈投与開始前の規定〉

・初回投与時：
投与前の臨床検査で白血球数4,000/mm^{3}以上12,000/mm^{3}以下、血小板数10万/mm^{3}以上、ヘモグロビン値9.5g/dL以上の骨髄機能が保持されている。

・次コース以降の投与時：
白血球数4,000/mm^{3}以上、血小板数10万/mm^{3}以上に回復したことが確認されている。

〈用量の変更に関する規定〉

・投与後、白血球数の最低値が1,000/mm^{3}未満、又は血小板数の最低値が3万/mm^{3}未満となった場合には、次コースの投与量を0.8mg/m^2/日に減量する。

・投与後、白血球数の最低値が2,000/mm^{3}以上及び血小板数の最低値が5万/mm^{3}以上の場合には、次コースの投与量を1.2mg/m^2/日に増量できる。

〈がん化学療法後に増悪した卵巣癌〉

17.1.3 国内第Ⅰ相試験（101試験）

再発卵巣癌患者（6例）を対象に、本剤1.5mg/m^{2}の5日間連日投与を3週間毎に繰り返した。有効性はPR（1/4例）、SD（3/4例）であった。

主な副作用は白血球数減少100%（6/6例）、好中球数減少100%（6/6例）、ヘモグロビン減少100%（6/6例）、赤血球数減少100%（6/6例）の臨床検査値異常と、悪心100%（6/6例）、食欲減退100%（6/6例）、脱毛症100%（6/6例）、下痢66.7%（4/6例）の自他覚症状であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相試験（231試験）

再発卵巣癌患者（19例）を対象に、本剤1.5mg/m^{2}の5日間連日投与を3週間毎に繰り返した。有効性はSD（8/11例）、PD（3/11例）であった。

主な副作用は白血球数減少100%（18/18例）、好中球数減少94.4%（17/18例）、ヘモグロビン減少100%（18/18例）、赤血球数減少100%（18/18例）の臨床検査値異常と、悪心61.1%（11/18例）、疲労61.1%（11/18例）、食欲減退55.6%（10/18例）の自他覚症状であった。

〈進行又は再発の子宮頸癌〉

17.1.5 国内第Ⅰ相試験（202試験）

根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌（15例）を対象に本剤とシスプラチンとの併用投与[注4]の実施医療機関判定によるRECIST ver1.1基準に基づく奏効率は27.3%（3/11例）[95%信頼区間：6.0,61.0]であった。

主な副作用は、白血球数減少100%（15/15例）、好中球数減少100%（15/15例）、ヘモグロビン減少100%（15/15例）、赤血球数減少93.3%（14/15例）の臨床検査値異常と、悪心86.7%（13/15例）、倦怠感86.7%（13/15例）、食欲減退80.0%（12/15例）、脱毛症60.0%（9/15例）の自他覚症状であった[11]。[5.2、7.4 参照]

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）

根治的治療（手術又は放射線療法）の適応とならない進行又は再発の子宮頸癌を対象としたシスプラチン単独投与[注5]及び本剤とシスプラチンとの併用投与[注4]の成績は次表のとおりであった。

	症例数	全生存期間 中央値（カ月）[95%信頼区間]	ハザード比 [95%信頼区間]	p値
シスプラチン単独投与	146	6.5 [5.8,8.8]	0.762 [0.593,0.979]	0.033[注6]
本剤とシスプラチンとの併用投与	147	9.4 [7.9,11.9]		

本剤とシスプラチンとの併用投与群の安全解析対象データ140例における主な有害事象は、ヘモグロビン減少93.6%（131/140例）、白血球数減少91.4%（128/140例）の臨床検査値異常と全身症状68.6%（96/140例）、消化管系（その他）62.9%（88/140例）の自他覚症状であった[12]。［5.2、7.4 参照］

注4）本剤0.75mg/m²（体表面積）を第1、2、3日に、シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注5）シスプラチン50mg/m²（体表面積）を第1日に投与することを21日毎に繰り返す。

注6）log-rank検定。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

DNAと複合体を形成したⅠ型トポイソメラーゼに選択的に結合し、その構造を安定化させ、DNA超ラセン構造の弛緩阻害とDNAの断片化を引き起こし細胞死を誘導する[13]。

18.2 抗腫瘍作用

ノギテカン塩酸塩は、マウス腫瘍株及びヒト腫瘍株において広い抗腫瘍スペクトラムを有し、小細胞肺癌に対し高感受性を示した。また、ヒト小細胞肺癌株（DMS273及びDMS114）移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示した。なお、抗腫瘍効果は濃度及び処理時間に依存した。

また、P388白血病細胞由来のドキソルビシン耐性株、ダウノルビシン耐性株、ミトキサントロン耐性株又はアムサイクリン耐性株移植モデルにおいて抗腫瘍効果が認められ、ヒト摘出腫瘍を用いた試験では、ドキソルビシン、フルオロウラシル、シクロホスファミド及びエトポシド無効例に対し細胞増殖抑制作用を示した（*in vitro*）[14]。

19．有効成分に関する理化学的知見

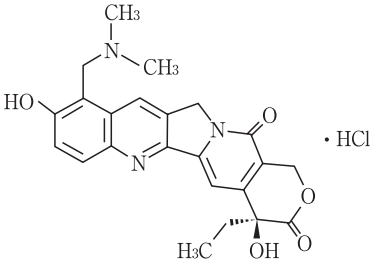
一般的名称：ノギテカン塩酸塩（Nogitecan Hydrochloride）（JAN）
topotecan（INN）

化学名：(+)-(4*S*)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-ethyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoline-3,14(4*H*,12*H*)-dione monohydrochloride

分子式：$C_{23}H_{23}N_3O_5$・HCl

分子量：457.91

化学構造式：



性　状：ノギテカン塩酸塩は、黄色～緑みの黄色の粉末又は粒である。
水にやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、アセトニトリル、アセトン及び酢酸エチルにほとんど溶けない。
吸湿性である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22．包装

1.1mg［1バイアル］

23．主要文献

1）Rowinsky EK, et al.：J Clin Oncol. 1996；14：3074-3084
2）Kobayashi K, et al.：Int J Clin Oncol. 2002；7：177-186
3）血漿タンパク結合率、血球分配率（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-2-5、2-2-6）
4）組織内濃度（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-2-1(3)）
5）単回投与後の生物学的利用率及び代謝物の検討（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.3-2-2）
6）肝薬物代謝酵素系に対する作用（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-3-4（2）(3)）
7）血漿,胆汁及び尿糞中代謝物（2000年12月22日承認、申請資料概要へ.2-3-2（1））
8）Zamboni WC, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；284：89-94
9）O' Reilly S, et al.：J Clin Oncol. 1996；14：3062-3073
10）前期第Ⅱ相臨床試験（019試験）（2000年12月22日承認、申請資料概要ト.2）
11）後期第Ⅱ相臨床試験（020試験、021試験）（2000年12月22日承認、申請資料概要ト.3）
12）海外第Ⅲ相試験（GOG-179試験）（2015年11月20日承認、審査報告書）
13）非臨床試験における特徴及び有用性（2000年12月22日承認、申請資料概要イ.2-1-1）
14）Burris HA Ⅲ, et al.：J Natl Cancer Inst. 1992；84：1816-1820

24．文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社　医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL.0120-505-282

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

Ⓡ 登録商標

2022年12月改訂（第１版）

日本標準商品分類番号
87424

	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
承認番号	22000AMX01082	22000AMX01084
販売開始	1994年 4 月	

抗悪性腫瘍剤
日本薬局方　イリノテカン塩酸塩注射液
劇薬、処方箋医薬品注）

カンプト®点滴静注40mg
カンプト®点滴静注100mg

CAMPTO® 40mg for I.V. infusion
CAMPTO® 100mg for I.V. infusion

貯法：室温保存
有効期間：3年

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤使用にあたっては、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を開始すること。

1.2 本剤の臨床試験において、骨髄機能抑制あるいは下痢に起因したと考えられる死亡例が認められている。本剤の投与は、緊急時に十分に措置できる医療施設及びがん化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、下記の患者には投与しないなど適応患者の選択を慎重に行うこと。[2.1-2.9、10.1 参照]

- 骨髄機能抑制のある患者
- 感染症を合併している患者
- 下痢（水様便）のある患者
- 腸管麻痺、腸閉塞のある患者
- 間質性肺炎又は肺線維症の患者
- 多量の腹水、胸水のある患者
- 黄疸のある患者
- アタザナビル硫酸塩を投与中の患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

1.3 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

1.4 投与に際しては、骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[8.3、11.1.1、11.1.2 参照]

1.5 骨髄機能抑制による致命的な副作用の発現を回避するために、特に以下の事項に十分注意すること。

1.5.1 投与予定日（投与前24時間以内）に末梢血液検査を必ず実施し、結果を確認してから、本剤投与の適否を慎重に判断すること。

1.5.2 投与予定日の白血球数が3,000/mm³未満又は血小板数が10万/mm³未満（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³未満）の場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.1、7.3 参照]

1.5.3 投与予定日の白血球数が3,000/mm³以上かつ血小板数が10万/mm³以上（膵癌FOLFIRINOX法においては、2クール目以降7.5万/mm³以上）であっても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。[7.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 骨髄機能抑制のある患者[骨髄機能抑制が増悪して重症感染症等を併発し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.2 感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.3 下痢（水様便）のある患者[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起こし、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.4 腸管麻痺、腸閉塞のある患者[腸管からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.5 間質性肺炎又は肺線維症の患者[症状が増悪し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.6 多量の腹水、胸水のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.7 黄疸のある患者[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。][1.2 参照]

2.8 アタザナビル硫酸塩を投与中の患者[1.2、10.1 参照]

2.9 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者[1.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
成分・含量	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 40mg/2mL	1バイアル中 日局イリノテカン塩酸塩水和物 100mg/5mL
添加剤	1バイアル中 D-ソルビトール90mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）	1バイアル中 D-ソルビトール225mg、乳酸、 pH調節剤（水酸化ナトリウム）

3.2 製剤の性状

販売名	カンプト点滴静注40mg	カンプト点滴静注100mg
pH	3.0～4.0	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0～1.3	
外観	微黄色澄明の液	

4. 効能又は効果

○ 小細胞肺癌
○ 非小細胞肺癌
○ 子宮頸癌
○ 卵巣癌
○ 胃癌（手術不能又は再発）
○ 結腸・直腸癌（手術不能又は再発）
○ 乳癌（手術不能又は再発）
○ 有棘細胞癌
○ 悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）
○ 小児悪性固形腫瘍
○ 治癒切除不能な膵癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈治癒切除不能な膵癌〉

5.2 患者の病期、全身状態、UGT1A1[注)]遺伝子多型等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.8、17.1.9 参照]

注)本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素の一分子種である。

6. 用法及び用量

(1) 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

A法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3～4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

B法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で2～3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

C法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注する。これを1週毎に2～3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、A～C法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。

D法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/m^{2}を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

E法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180mg/m^{2}を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2) A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。

C法では、本剤投与時、投与量に応じて250mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

D法では、本剤投与時、投与量に応じて100mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 投与予定日の白血球数又は血小板数が次の投与可能条件に満たない場合は、本剤の投与を中止又は延期すること。[1.5.2、7.2 参照]

投与可能条件

種類	程度
白血球数	3,000/mm^{3}以上
血小板数	100,000/mm^{3}以上

7.2 投与可能条件を満たしていても、白血球数又は血小板数が急激な減少傾向にあるなど、骨髄機能抑制が疑われる場合には、本剤の投与を中止又は延期すること。また、白血球数が異常な高値を示す患者及びCRPが異常値を示すなど感染症が疑われる患者では、投与後に白血球の急激な減少が起こることがある。このような場合には、投与可能条件を満たしていても、骨髄機能の回復を十分に確認してから投与を行うこと。[1.5.3、7.1、7.3 参照]

〈治癒切除不能な膵癌〉

7.3 オキサリプラチン、レボホリナート、フルオロウラシルとの併用療法(FOLFIRINOX法)を行う場合には、2クール目以降、次の投与可能条件、減量基準及び減量時の投与量を参考にすること。[1.5.2、7.2 参照]

2クール目以降の投与可能条件(投与予定日に確認し、当該条件を満たす状態へ回復するまで投与を延期するとともに、「減量基準」及び「減量時の投与量」を参考に、投与再開時に減量すること。)

種類	程度
好中球数	1,500/mm^{3}以上
血小板数	75,000/mm^{3}以上

減量基準

前回の投与後にいずれかの程度に該当する副作用が発現した場合は、該当する毎に、以下の減量方法に従って、投与レベルを1レベル減量する(「減量時の投与量」を参考にすること)。また、いずれかの程度に該当する好中球減少又は血小板減少が発現した場合は、以降のフルオロウラシル急速静脈内投与を中止する。

副作用[注1)]	程度	減量方法
好中球減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)500/mm^{3}未満が7日以上持続 3)感染症又は下痢を併発し、かつ1,000/mm^{3}未満 4)発熱性好中球減少症	本剤を優先的に減量する。 ただし、本剤の投与レベルがオキサリプラチンより低い場合は、本剤と同じレベルになるまでオキサリプラチンを減量する。
下痢	発熱(38℃以上)を伴う	
	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。
血小板減少	以下のいずれかの条件を満たす場合: 1)2クール目以降の投与可能条件を満たさず投与を延期 2)50,000/mm^{3}未満	オキサリプラチンを優先的に減量する。 ただし、オキサリプラチンの投与レベルが本剤より低い場合は、オキサリプラチンと同じレベルになるまで本剤を減量する。
総ビリルビン上昇	2.0mg/dL超3.0mg/dL以下	本剤を120mg/m^{2}に減量する。
	3.0mg/dL超	本剤を90mg/m^{2}に減量する。
粘膜炎 手足症候群	グレード3[注2)]以上	フルオロウラシル持続静注を減量する。

注1)複数の副作用が発現した場合は、薬剤毎に減量が最大となる基準を適用すること。

注2)CTCAE version 4.0。

減量時の投与量(オキサリプラチン85mg/m^2、本剤180mg/m^2、フルオロウラシル持続静注2,400mg/m^{2}で投与を開始した場合)

投与レベル	オキサリプラチン	本剤	フルオロウラシル持続静注
-1	65mg/m^2	150mg/m^2	1,800mg/m^2
-2	50mg/m^2	120mg/m^2	1,200mg/m^2
-3	中止	中止	中止

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤はイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤とは有効性、安全性、薬物動態が異なる。本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤の代替として使用しないこと。また、本剤をイリノテカン塩酸塩水和物リポソーム製剤と同様の用法及び用量で投与しないこと。

8.2 重篤な過敏反応があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。[11.1.5 参照]

8.3 骨髄機能抑制、高度な下痢等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、頻回に臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与後2週間は特に頻回に末梢血液検査を行うなど、極めて注意深く観察すること。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延することがあるので、投与は慎重に行うこと。[1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.6、11.1.7 参照]

8.4 本剤の投与により排便回数の増加、水様便又は腹痛を伴うような場合は、継続投与により下痢が強く発現することがある。また、腹痛を有する患者に本剤を投与した場合、高度な下痢があらわれることがある。したがって、このような場合には症状の回復を待って投与を行うこと。[11.1.2 参照]

8.5 重症感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、出血傾向、腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞、腸炎及び間質性肺炎の発現又は増悪に十分注意すること。[8.7、11.1.1-11.1.4 参照]

8.6 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が高頻度にあらわれるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

8.7 間質性肺炎があらわれることがあるので、定期的に検査を行うこと。[8.5、11.1.4 参照]

8.8 投与初期又は比較的低用量の投与でも副作用があらわれることがある。

〈小児悪性固形腫瘍〉

8.9 本剤を使用する際には、関連文献(「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：イリノテカン塩酸塩水和物(小児悪性固形腫瘍)」等)を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病の患者

十分な管理を行いながら投与すること。高度な下痢の持続により脱水、電解質異常を起こして糖尿病が増悪し、致命的となるおそれがある。

9.1.2 全身衰弱が著しい患者

副作用が強く発現するおそれがある。

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

本剤の添加剤D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、腎不全等が誘発されるおそれがある。

9.1.4 グルクロン酸抱合異常の患者

Gilbert症候群のようなグルクロン酸抱合異常の患者においては、本剤の代謝が遅延することにより骨髄機能抑制等の重篤な副作用が発現する可能性が高い。

9.1.5 UGT1A1遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体又はいずれもヘテロ接合体としてもつ患者

本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase、UGT)の2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること[1)~3)]。[16.4.1、17.3.1 参照]

9.2 腎機能障害患者

腎障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化及び副作用が強く発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊をするよう指導すること。[15.2 参照]

9.4.3 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には性腺に対する影響を考慮すること。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。動物実験(ラット・ウサギ)で催奇形性作用、胚・胎児死亡が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

〈小児悪性固形腫瘍〉

9.7.1 幼児又は小児に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児悪性固形腫瘍以外〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

骨髄機能抑制、下痢等の副作用に注意し、異常が認められた場合には、回復を十分に確認してから投与を行うなど、投与間隔に留意すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、排泄が遅れる。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アタザナビル硫酸塩(レイアタッツ)[1.2、2.8 参照]	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。UGT阻害作用のあるアタザナビル硫酸塩との併用により、本剤の代謝が遅延することが考えられる。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
他の抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	併用により殺細胞作用が増強される。
末梢性筋弛緩剤 スキサメトニウム塩化物水和物 ベクロニウム臭化物 ロクロニウム臭化物等	末梢性筋弛緩剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は、動物実験で筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害剤 アゾール系抗真菌剤(ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール等) マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン、クラリスロマイシン等) リトナビル ジルチアゼム塩酸塩 ニフェジピン モザバプタン塩酸塩等 グレープフルーツジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導剤 フェニトイン カルバマゼピン リファンピシン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 本剤投与期間中は左記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する左記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身曝露量が減少することが考えられる。
ソラフェニブトシル酸塩	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるソラフェニブトシル酸塩との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)の血中濃度が上昇する可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ラパチニブトシル酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	機序は不明だが、ラパチニブトシル酸塩水和物との併用により、本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCが約40%増加したとの報告がある。
レゴラフェニブ水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。 患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長する。	本剤の活性代謝物(SN-38)は、主に肝のUDP-グルクロン酸転移酵素1A1(UGT1A1)によりグルクロン酸抱合体(SN-38G)となる。 UGT1A1阻害作用のあるレゴラフェニブ水和物との併用により、本剤及び本剤の活性代謝物(SN-38)のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、Cmaxがそれぞれ22%増加及び9%減少したとの報告がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 骨髄機能抑制

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(84.2%)、好中球減少(80.8%)、血小板減少(20.4%)、貧血(61.4%)、発熱性好中球減少症(1.3%)等があらわれることがある。白血球減少(好中球減少)を認めた場合には、減少の程度に応じてG-CSF等の白血球増多剤の投与、発熱を伴う場合には適切な抗生剤の投与、その他必要に応じて適切な感染症対策を行うこと。また、高度な骨髄機能抑制の持続により、次のような疾患を併発し、死亡した例も報告されている。

・重症感染症(敗血症、肺炎等)
重篤な白血球・好中球減少に伴い、敗血症(頻度不明)、肺炎(頻度不明)等の重症感染症があらわれることがある。

・播種性血管内凝固症候群(DIC)
重篤な感染症、血小板減少に伴い、播種性血管内凝固症候群(頻度不明)があらわれることがある。[1.4、8.3、8.5 参照]

11.1.2 高度な下痢、腸炎

下痢(65.5%)、大腸炎(頻度不明)、小腸炎(頻度不明)、腸炎(部位不明：頻度不明)があらわれることがある。高度な下痢の持続により、脱水、電解質異常、ショック(循環不全：頻度不明)を併発し、死亡した例も報告されている。

高度な下痢の持続により、脱水及び電解質異常等をきたし、特に重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、致命的な経過をたどることがあるので、次のような処置を行うこと。

・ロペラミド塩酸塩等の止瀉剤の投与を行うこと(ただし、腸管麻痺を引き起こすことがあるので、ロペラミド塩酸塩等の予防的投与や、漫然とした投与は行わないこと)。

・脱水を認めた場合には、輸液、電解質補充を行うこと。

・重篤な白血球・好中球減少を伴った場合には、適切な抗生剤の投与を考慮すること。

高度な下痢や嘔吐に伴いショック(循環不全)があらわれることがあるので、呼吸困難、血圧低下等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

なお、本剤による下痢に関しては、以下の2つの機序が考えられている。

早発型：本剤投与中あるいは投与直後に発現する。コリン作動性と考えられ、高度である場合もあるが多くは一過性であり、副交感神経遮断剤の投与により緩和することがある。

遅発型：本剤投与後24時間以降に発現する。主に本剤の活性代謝物(SN-38)による腸管粘膜傷害に基づくものと考えられ、持続することがある。[1.4、8.3-8.5 参照]

11.1.3 腸管穿孔、消化管出血、腸閉塞

腸管穿孔(頻度不明)、消化管出血(下血、血便を含む：頻度不明)、腸管麻痺(2.5%)、腸閉塞(0.5%)があらわれることがある。なお、腸管麻痺・腸閉塞に引き続き腸管穿孔を併発し、死亡した例が報告されている。これらの症例の中には、腸管蠕動を抑制する薬剤(ロペラミド塩酸塩、モルヒネ硫酸塩水和物等)の併用例があるので、腸管蠕動を抑制する薬剤を併用する場合には、特に注意すること。[8.5 参照]

11.1.4 間質性肺炎(2.4%)

[8.5、8.7 参照]

11.1.5 ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

過敏症状(呼吸困難、血圧低下等)が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.6 肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.7 急性腎障害(頻度不明)

[8.3 参照]

11.1.8 血栓塞栓症

肺塞栓症(頻度不明)、静脈血栓症(頻度不明)があらわれることがある。

11.1.9 脳梗塞(頻度不明)

11.1.10 心筋梗塞(頻度不明)、狭心症発作(頻度不明)

11.1.11 心室性期外収縮(0.8%)

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度			
	50%以上	5～50%未満	5%未満	頻度不明
消化器	食欲不振(80.9%)、悪心・嘔吐(77.2%)	腹痛	しゃっくり、腹部膨満感、口内炎、口唇炎、痔核、胃腸音異常	胃潰瘍、胃・腹部不快感、胃炎、消化不良、便秘、食道炎、吐血、腸管運動亢進
肝臓		AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇	ビリルビン上昇、γ-GTP上昇	
腎臓		電解質異常	腎機能障害(BUN上昇、クレアチニン上昇等)、蛋白尿、血尿、尿沈渣異常	乏尿、クレアチニンクリアランス低下
呼吸器			気管支炎、咽頭炎、鼻炎、発声障害、咽頭知覚不全、口腔咽頭不快感	咽頭痛、咳嗽、呼吸困難、PaO_2低下、上気道炎
過敏症			発疹、そう痒感	蕁麻疹
皮膚	脱毛		色素沈着、浮腫、紅斑、手足症候群、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥	帯状疱疹、粘膜炎、発赤
精神神経系			しびれ等の末梢神経障害、頭痛、めまい、精神症状、意識障害、傾眠、興奮・不安感、不穏	痙攣、耳鳴、味覚異常、うつ病、目のかすみ、不眠、振戦、構語障害
循環器			頻脈、血圧低下、動悸	不整脈、徐脈、心房細動、高血圧、心電図異常
その他		倦怠感、発熱、好酸球増加、総蛋白減少、アルブミン減少	発汗、顔面潮紅、疼痛、腰痛、カルシウム異常、尿酸異常、尿ウロビリノーゲン異常、糖尿	脱水、コリン作動性症候群、悪寒、胸部不快感、胸痛、関節痛、筋痛、鼻出血、脱力感、無力症、疲労、体重増加、体重減少、LDH低下、白血球増加、血小板増加、白血球分画の変動、CRP上昇、注射部位反応(発赤、疼痛等)、血管炎、流涙、熱感、腹水、鼻汁

発現頻度の算出にあたってはホジキン病の患者を含む。本剤の効能又は効果は、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)である。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は細胞毒性を有するため、調製時には手袋を着用することが望ましい。皮膚、眼、粘膜に薬液が付着した場合には、直ちに多量の流水でよく洗い流すこと。

14.1.2 本剤は、輸液に混和後、できるだけ速やかに投与すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

14.2.2 本剤は光に不安定なので直射日光を避けること。また、点滴時間が長時間におよぶ場合には遮光して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

欧州における進行性小細胞肺癌を対象とした無作為化第Ⅲ相臨床試験において、本剤とシスプラチン併用投与群（本剤80mg/m^{2}を第1、8日目、シスプラチン80mg/m^{2}を第1日目に投与し3週毎に繰り返す）での治療関連死が39例中4例に認められ、臨床試験が中断された。その後、本剤の投与量を65mg/m^{2}に減量し、臨床試験は再開され、試験は終了となった。なお、本剤減量後の治療関連死は202例中7例であった[4]。

15.2 非臨床試験に基づく情報

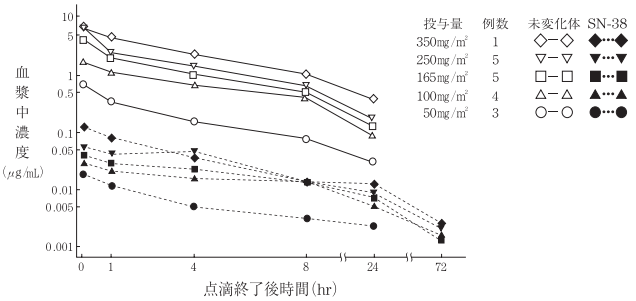
ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。［9.4.2 参照］

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物50～350mg/m^2[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの血漿中の未変化体と活性代謝物（SN-38）の濃度を測定した。未変化体は血漿中からの減衰速度が速く、$t_{1/2}$が3.7～5.8時間であったが、SN-38の$t_{1/2}$は11.4～18.5時間であり、未変化体と比べて持続的な濃度推移を示した。未変化体及びSN-38は投与後72時間程度でほぼ完全に血中から消失した[5]。



イリノテカン塩酸塩水和物投与後の血漿中濃度推移

各種悪性腫瘍患者におけるイリノテカン塩酸塩水和物投与後の未変化体及びSN-38の薬物動態学的パラメータ

投与量（mg/m^2）	症例数	Cmax（μg/mL）		$t_{1/2}$（hr）		AUC（μg・hr/mL）	
		未変化体	SN-38	未変化体	SN-38	未変化体	SN-38
50	3	0.7	0.02	5.6	11.4	3.6	0.2
100	4	1.9	0.03	5.8	18.5	14.2	0.6
165	5	4.7	0.05	4.2	12.2	21.5	0.7
250	5	7.6	0.07	4.5	13.9	27.9	0.9
350	1	7.1	0.14	3.7	14.8	44.7	1.1

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

ヒト血漿にイリノテカン塩酸塩水和物又はSN-38を添加して限外ろ過法で測定した血漿蛋白結合率は、未変化体では30～40%、SN-38では92～96%であった（*in vitro*）。

16.3.2 動物での組織分布

ラットに^{14}C-イリノテカン塩酸塩水和物を単回静脈内投与した後の組織内放射能濃度は、脳、中枢神経系、生殖系を除く各組織で血漿中放射能濃度より高く、速やかでかつ良好な組織移行性が認められた[6)7)]。

16.4 代謝

16.4.1 ヒトの肝及び各組織において、イリノテカン塩酸塩水和物はカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に直接変換される[8)9)]。その他イリノテカン塩酸塩水和物は、CYP3A4により一部は無毒化され、また、一部は間接的にSN-38に変換される[10)11)]。

SN-38は、主に肝の代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の一分子種であるUGT1A1によりグルクロン酸抱合され、SN-38のグルクロン酸抱合体（SN-38G）となり、主に胆汁中に排泄される[12)13)]。

UGT1A1には*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*等の遺伝子多型が存在し、*UGT1A1*6*、もしくは*UGT1A1*28*においては、これら遺伝子多型をもたない患者に比べてヘテロ接合体、ホモ接合体としてもつ患者の順にSN-38Gの生成能力が低下し、SN-38の代謝が遅延する[1)~3)]。［9.1.5、17.3.1 参照］

日本人における*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*のアレル頻度は13.0～17.7%、8.6～13.0%との報告がある[14)]。

各種癌患者（176例）におけるUGT1A1遺伝子多型とAUC比[注2)]との関連性は次表のとおりである[3)]。

遺伝子多型	AUC比[注2)]	
	例数	中央値（四分位範囲）
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	85	5.55（4.13-7.26）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	75	3.62（2.74-5.18）
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	16	2.07（1.45-3.62）

注2）SN-38GのAUCをSN-38のAUCで除した値

16.4.2 ラットにおいてSN-38Gは、腸内細菌がもつβ-グルクロニダーゼによりSN-38に脱抱合される[15)16)]。

16.5 排泄

各種悪性腫瘍患者に、イリノテカン塩酸塩水和物165mg/m^{2}又は250mg/m^2[注1)]を単回点滴静脈内投与したときの24時間までの尿中排泄率は、未変化体が16.3～21.1%、SN-38が0.11～0.15%であった。

注1）本剤の承認された最大投与量は、180mg/m^{2}以下である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈小細胞肺癌、非小細胞肺癌〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

手術不能な原発性肺癌（小細胞肺癌、非小細胞肺癌）を対象とした本剤単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する）の有効性は、次表のとおりであった[17)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
小細胞肺癌	37.1（13/35）	31.7（13/41）
非小細胞肺癌	24.7（23/93）	21.1（23/109）

安全性評価症例（146例）の主な副作用は、食欲不振82.2%（120/146例）、白血球減少76.6%（111/145例）、悪心・嘔吐73.3%（107/146例）、ヘモグロビン減少66.2%（96/145例）、下痢62.3%（91/146例）、脱毛50.4%（71/141例）であった。

〈子宮頸癌、卵巣癌〉

17.1.2 国内後期第Ⅱ相試験

子宮頸癌、卵巣癌を対象とした本剤単独投与（1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする（A法）又は1日1回、150mg/m^{2}を2週間間隔で3回点滴静注し、3週間休薬し、これを1クールとする（B法））の有効性は、次表のとおりであった[18)]。

疾患名	奏効率%	
	（CR+PR/完全例）	（CR+PR/適格例）
子宮頸癌	23.6（13/55）	19.7（13/66）
卵巣癌	23.6（13/55）	19.1（13/68）

安全性評価症例(126例)の主な副作用は、白血球減少92.9%(117/126例)、悪心・嘔吐88.1%(111/126例)、食欲不振86.1%(105/122例)、ヘモグロビン減少67.5%(85/126例)、下痢67.2%(84/125例)、脱毛55.4%(67/121例)であった。

〈胃癌(手術不能又は再発)〉

17.1.3 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行胃癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった[19]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
胃癌	23.3(14/60)	18.4(14/76)

安全性評価症例(76例)の主な副作用は、白血球減少85.5%(65/76例)、貧血64.5%(49/76例)、食欲不振64.5%(49/76例)、悪心・嘔吐63.2%(48/76例)、脱毛63.2%(48/76例)、下痢61.8%(47/76例)、血小板減少18.4%(14/76例)、腹痛17.1%(13/76例)であった。

〈結腸・直腸癌(手術不能又は再発)〉

17.1.4 国内後期第Ⅱ相試験

遠隔転移を有する結腸・直腸癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週毎に点滴静注する(A法)又は1日1回、150mg/m^{2}を2週毎に点滴静注する(B法))の有効性は、次表のとおりであった[20]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
結腸・直腸癌	32.1(17/53)	27.0(17/63)

安全性評価症例(63例)の主な副作用は、食欲不振84%(51/61例)、白血球減少76%(47/62例)、悪心・嘔吐73%(46/63例)、下痢63%(39/62例)、脱毛62%(39/63例)、貧血50%(31/62例)、腹痛16%(10/62例)であった。

〈乳癌(手術不能又は再発)〉

17.1.5 国内後期第Ⅱ相試験

再発・進行乳癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で3回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった[21]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
乳癌	23.1(15/65)	20.0(15/75)

安全性評価症例(75例)の主な副作用は、白血球減少92%(68/74例)、悪心・嘔吐89%(67/75例)、食欲不振87%(65/75例)、好中球減少80%(45/56例)、下痢64%(48/75例)、ヘモグロビン減少(貧血)50%(37/74例)、脱毛47%(34/73例)、ALT上昇20%(15/74例)、AST上昇18%(13/74例)、腹痛17%(13/75例)、好酸球増加16%(9/56例)、倦怠感12%(9/75例)、血小板減少11%(8/74例)、総蛋白減少10%(7/74例)であった。

〈有棘細胞癌〉

17.1.6 国内後期第Ⅱ相試験

有棘細胞癌を対象とした本剤単独投与(1日1回、100mg/m^{2}を1週間間隔で、3～4回点滴静注し、2週間休薬し、これを1クールとする)の有効性は、次表のとおりであった[22]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
有棘細胞癌	39.4(13/33)	31.7(13/41)

安全性評価症例(41例)の主な副作用は、食欲不振80.5%(33/41例)、悪心・嘔吐75.6%(31/41例)、好中球減少71.8%(28/39例)、白血球減少65.9%(27/41例)、下痢48.8%(20/41例)、脱毛35.0%(14/40例)、ヘモグロビン減少(貧血)31.7%(13/41例)、腹痛26.8%(11/41例)、総蛋白減少26.8%(11/41例)、アルブミン減少22.5%(9/40例)、ALT上昇17.1%(7/41例)、AST上昇14.6%(6/41例)、ナトリウム異常10.0%(4/40例)、クロール異常10.0%(4/40例)であった[23][24]。

〈悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)〉

17.1.7 国内後期第Ⅱ相試験

悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)を対象とした本剤単独投与(1日1回、40mg/m^{2}を3日間連日点滴静注し、1週毎に繰り返す)の有効性は、次表のとおりであった[25]。

疾患名	奏効率%	
	(CR+PR/完全例)	(CR+PR/適格例)
悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)	41.9(26/62)	37.7(26/69)

〈治癒切除不能な膵癌〉

17.1.8 海外第Ⅱ/Ⅲ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるFOLFIRINOX法群(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、ホリナート400mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)とゲムシタビン塩酸塩(GEM)単独投与群(GEM 1,000mg/m^{2}の週1回点滴投与を7週連続し、8週目は休薬する。その後は、週1回点滴投与を3週連続し、4週目は休薬として、これを4週毎に繰り返す)の中間解析時の有効性は次表のとおりであった[26][27](外国人データ)。対象患者はECOG[注1] Performance status 0及び1であった。登録において2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)に関する基準は設定されなかった。また、登録時の選択基準として、好中球数(1,500/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限の1.5倍以下)等が設定された。

疾患名	投与群	例数(ITT)	生存期間(主要評価項目)	
			中央値(月)	ハザード比 P値[注2]
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	FOLFIRINOX法	127	10.5	0.62 P<0.001
	GEM単独投与	128	6.9	

FOLFIRINOX法群において、安全性評価症例167例のうち、有害事象が収集できなかった1例を除く166例における有害事象発現頻度は100%であった。主な有害事象は、貧血90.4%(150/166例)、疲労87.3%(144/165例)、γ-GTP上昇83.7%(139/166例)、ALP上昇83.0%(137/165例)、好中球減少79.9%(131/164例)、悪心79.5%(132/166例)、血小板減少75.2%(124/165例)、下痢73.3%(121/165例)、末梢性感覚ニューロパチー70.5%(117/166例)、ALT上昇64.8%(107/165例)、AST上昇64.6%(106/164例)、嘔吐61.4%(102/166例)、体重変動54.2%(90/166例)、食欲不振48.8%(81/166例)、便秘45.2%(75/166例)、脱毛32.5%(54/166例)であった。[5.2 参照]

注1)Eastern Cooperative Oncology Group。

注2)log-rank検定。

17.1.9 国内第Ⅱ相試験

化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌を対象とした第Ⅱ相試験におけるFOLFIRINOX法(1クールを2週間として第1日目にオキサリプラチン85mg/m^2、レボホリナート200mg/m^2、本剤180mg/m^{2}を点滴静注し、引き続きフルオロウラシル400mg/m^{2}を急速静脈内投与、フルオロウラシル2,400mg/m^{2}を46時間かけて持続静注)の有効性は次表のとおりであった[28]。対象患者はECOG Performance status 0及び1であった。2つの遺伝子多型(*UGT1A1*6*、*UGT1A1*28*)について、いずれかをホモ接合体(*UGT1A1*6/*6*、*UGT1A1*28/*28*)又はいずれもヘテロ接合体(*UGT1A1*6/*28*)としてもつ患者は除外された。また、1クール目の投与可能条件として、好中球数(2,000/mm^{3}以上)、総ビリルビン値(施設基準値上限以下)等が設定された。

疾患名	奏効率(有効例/適格例)
化学療法未治療の遠隔転移を有する膵癌	38.9%(14/36)

安全性評価症例36例における副作用発現頻度は100%であった。主な副作用は、好中球減少94.4%(34/36例)、白血球減少91.7%(33/36例)、悪心88.9%(32/36例)、血

小板減少88.9%(32/36例)、貧血86.1%(31/36例)、食欲不振86.1%(31/36例)、下痢83.3%(30/36例)、末梢性感覚ニューロパチー75.0%(27/36例)、脱毛66.7%(24/36例)、CRP上昇66.7%(24/36例)、リンパ球数減少66.7%(24/36例)、アルブミン減少63.9%(23/36例)、体重減少58.3%(21/36例)、AST上昇55.6%(20/36例)、ALT上昇55.6%(20/36例)、口内炎52.8%(19/36例)、味覚異常47.2%(17/36例)、便秘47.2%(17/36例)、倦怠感44.4%(16/36例)、LDH上昇44.4%(16/36例)であった。[5.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 UGT1A1遺伝子多型と副作用発現率

国内において本剤単独投与(55例)の各種癌患者について、UGT1A1遺伝子多型と副作用との関連性について検討した[3)]。本剤は、100mg/m^{2}を1週間間隔又は150mg/m^{2}を2週間間隔で投与した。

グレード3以上の好中球減少及び下痢の発現率は次表のとおりであった。[9.1.5、16.4.1 参照]

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3の下痢発現率(例数)
*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をともにもたない	14.3%(3/21)	14.3%(3/21)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	24.1%(7/29)	6.9%(2/29)
*UGT1A1*6*又は*UGT1A1*28*をホモ接合体としてもつ、もしくは*UGT1A1*6*と*UGT1A1*28*をヘテロ接合体としてもつ	80.0%(4/5)	20.0%(1/5)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イリノテカン塩酸塩水和物は、1983年に抗腫瘍性アルカロイドであるカンプトテシンから合成された抗悪性腫瘍剤である[29)]。本剤は生体内でカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物(SN-38)に加水分解されるプロドラッグである[30)]。Ⅰ型DNAトポイソメラーゼを阻害することによって、DNA合成を阻害する[30)]。殺細胞効果は細胞周期のS期に特異的であり、制限付時間依存性に効果を示す薬剤である。

18.2 抗腫瘍作用

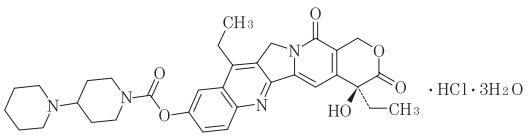
移植腫瘍に対して広い抗腫瘍スペクトラムを有する。マウスS180肉腫、Meth A線維肉腫、Lewis肺癌、L1210及びP388白血病、ラットWalker 256癌肉腫ならびにヌードマウス可移植性ヒト腫瘍MX-1(乳癌)、Co-4(大腸癌)、St-15(胃癌)、QG-56(肺癌)等に強い抗腫瘍効果を示す[31)~33)]。また、*in vitro*試験においてヒト膵癌由来BxPC-3、PANC-1、SPA及びSUIT-2細胞株の増殖を抑制した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イリノテカン塩酸塩水和物
(Irinotecan Hydrochloride Hydrate)(JAN)

化学名：(4*S*)-4,11-Diethyl-4-hydroxy-3,14-dioxo-3,4,12,14-tetrahydro-1*H*-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinolin-9-yl[1,4'bipiperidine]-1'-carboxylate monohydrochloride trihydrate

化学構造式：



分子式：$C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

分子量：677.18

性　状：本品は微黄色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)に溶けにくい。

本品は光によって徐々に黄褐色となり、分解する。

融点：約255℃(分解)。

本品は結晶多形が認められる。

20. 取扱い上の注意

凍結しないように注意すること。

22. 包装

〈カンプト点滴静注40mg〉

2mL[1バイアル]

〈カンプト点滴静注100mg〉

5mL[1バイアル]

23. 主要文献

1) Ando Y, et al.：Cancer Res. 2000；60：6921-6926
2) Innocenti F, et al.：J Clin Oncol. 2004；22：1382-1388
3) Minami H, et al.：Pharmacogenet Genomics. 2007；17：497-504
4) Zatloukal P, et al.：Ann Oncol. 2010；21：1810-1816
5) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1990；17：115-120
6) 伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：73-95
7) 伯水英夫　他：薬物動態. 1991；6：105-125
8) 河野　彬　他：癌と化学療法. 1991；18：2175-2178
9) 川戸康義　他：薬物動態. 1991；6：899-907
10) Dodds H M, et al.：J Pharmacol Exp Ther. 1998；286：578-583
11) Haaz M-C, et al.：Cancer Res. 1998；58：468-472
12) Rivory L P, et al.：Cancer Chem Pharm. 1995；36：176-179
13) Haaz M-C, et al.：Pharmacol Toxicol. 1997；80：91-96
14) Saito Y, et al.：Curr Pharmacogenomics. 2007；5：49-78
15) Kaneda N, et al.：Cancer Res. 1990；50：1721-1725
16) Atsumi R, et al.：Xenobiotica. 1991；21：1159-1169
17) 根来俊一　他：癌と化学療法. 1991；18：1013-1019
18) 竹内正七　他：癌と化学療法. 1991；18：1681-1689
19) 二ッ木浩一　他：癌と化学療法. 1994；21：1033-1038
20) Shimada Y, et al.：J Clin Oncol. 1993；11：909-913
21) 田口鐵男　他：癌と化学療法. 1994；21：1017-1024
22) 池田重雄　他：Skin Cancer. 1993；8：503-513
23) 社内資料：臨床的副作用(1995年9月29日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-1)
24) 社内資料：臨床検査値異常(1995年9月29日承認、申請資料概要ト-Ⅱ-2)
25) 太田和雄　他：癌と化学療法. 1994；21：1047-1055
26) Conroy T, et al.：N Engl J Med. 2011；364：1817-1825
27) 社内資料：膵癌FOLFIRINOX法に関する資料
28) Okusaka T, et al.：Cancer Sci. 2014；105：1321-1326
29) Sawada S, et al：Chem Pharm Bull. 1991；39：1446-1454
30) Kawato Y, et al.：Cancer Res. 1991；51：4187-4191
31) 新田和男　他：癌と化学療法. 1987；14：850-857
32) 古田富雄　他：癌と化学療法. 1988；15：2757-2760
33) Kawato Y, et al.：Cancer Chem Pharm. 1991；28：192-198

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社ヤクルト本社
医薬信頼性保証部
医薬営業部　くすり相談室
〒105-8660　東京都港区海岸1-10-30
電話：0120-589601
FAX：03-6747-8029

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社ヤクルト本社

東京都港区海岸1-10-30

＊2023年３月改訂（第２版）
2022年12月作成（第１版）

貯　　法：２～８℃で保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30400AMX00458
販売開始	2023年３月

LBTIeL02

抗悪性腫瘍剤
ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体
セミプリマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

リブタヨ®点滴静注350mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

Libtayo® I.V. Infusion

LIBTAYO®
sanofi

1. 警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.2、11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

成　　分		１バイアル（７mL）中の分量
有効成分	セミプリマブ（遺伝子組換え）[注]	350mg
添加剤	L-ヒスチジン	5.2mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物	7.6mg
	精製白糖	350mg
	L-プロリン	105mg
	ポリソルベート80	14mg

注）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤　　形	注射剤（バイアル）
pH	5.7～6.3
浸透圧比	約1.2（生理食塩液対比）
性　　状	無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液。半透明～白色の微粒子を認めることがある。

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人には、セミプリマブ（遺伝子組換え）として、１回350mgを３週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤の休薬等を考慮すること。

副作用	程度[注]	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎・下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	・AST又はALTが基準値上限の３～５倍まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の1.5～３倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・AST又はALTが基準値上限の５倍超まで増加した場合 ・総ビリルビンが基準値上限の３倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症 甲状腺炎	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
副腎機能不全	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
下垂体炎	Grade 2以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
１型糖尿病	Grade 3以上の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
皮膚障害	・１週間以上続くGrade 2の場合 ・Grade 3の場合 ・Stevens-Johnson症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	・Grade 4の場合 ・SJS又はTENが確認された場合	本剤を中止する。
腎機能障害	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの1.5～３倍まで増加した場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。
	血清クレアチニンが基準値上限又はベースラインの３倍超まで増加した場合	本剤を中止する。
Infusion reaction	Grade 1又は2の場合	本剤の投与を中断又は投与速度を50%減速する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
上記以外の副作用	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.03に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。［1.2、9.1.2、11.1.1 参照］

8.3 肝不全、肝機能障害、肝炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.2 参照］

8.4 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に内分泌機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4、ACTH、血中コルチゾール等の測定）を実施すること。また、必要に応じて画像検査等の実施も考慮すること。［11.1.3-11.1.5 参照］

8.5 1型糖尿病があらわれることがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。［11.1.6 参照］

8.6 腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.7 参照］

8.7 筋炎、横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行うこと。［11.1.8 参照］

8.8 重症筋無力症があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行うこと。［11.1.9 参照］

8.9 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるので、胸痛、CK上昇、心電図異常等の観察を十分に行うこと。［11.1.10 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者

自己免疫疾患が増悪するおそれがある。

9.1.2 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.1 参照］

9.1.3 臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者

本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠マウスに抗PD-1抗体又は抗PD-L1抗体を投与すると、胎児に対する免疫寛容が妨害され、流産率が増加することが報告されている。また、ヒトIgGは母体から胎児へ移行することが知られている。［9.4 参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが知られている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（1.7%）

［1.2、8.2、9.1.2 参照］

11.1.2 肝不全、肝機能障害、肝炎

肝不全（頻度不明）、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（6.0%）、肝炎（3.3%）があらわれることがある。［8.3 参照］

11.1.3 甲状腺機能障害

甲状腺機能低下症（6.0%）、甲状腺機能亢進症（3.0%）、甲状腺炎（頻度不明）等の甲状腺機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.4 下垂体機能障害

下垂体炎（頻度不明）、下垂体機能低下症（頻度不明）等の下垂体機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.5 副腎機能障害

副腎機能不全（頻度不明）等の副腎機能障害があらわれることがある。［8.4 参照］

11.1.6 1型糖尿病

1型糖尿病（頻度不明）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。1型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。［8.5 参照］

11.1.7 腎障害

急性腎障害（1.0%）、尿細管間質性腎炎（頻度不明）等の腎障害があらわれることがある。［8.6 参照］

11.1.8 筋炎（頻度不明）、**横紋筋融解症**（頻度不明）

［8.7 参照］

11.1.9 重症筋無力症（頻度不明）

重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。［8.8 参照］

11.1.10 心筋炎（頻度不明）、**心膜炎**（0.7%）

［8.9 参照］

11.1.11 Infusion reaction（6.7%）

Infusion reactionが認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。

11.1.12 大腸炎（1.0%）、**重度の下痢**（0.3%）

持続する下痢、腹痛、血便等の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

11.1.13 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）、**多形紅斑**（頻度不明）

11.1.14 類天疱瘡（頻度不明）

水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談すること。

11.1.15 神経障害

末梢性ニューロパチー（0.7%）、ギラン・バレー症候群（頻度不明）等の神経障害があらわれることがある。

11.1.16 脳炎（頻度不明）、**髄膜炎**（頻度不明）

11.1.17 静脈血栓塞栓症

深部静脈血栓症（頻度不明）、肺塞栓症（頻度不明）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	尿路感染	上気道感染		
血液およびリンパ系障害	貧血		血小板減少症	
免疫系障害				シェーグレン症候群
神経系障害		頭痛		
血管障害		高血圧		
代謝および栄養障害	食欲減退			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽、呼吸困難		
胃腸障害	悪心、便秘、腹痛、嘔吐	口内炎		
皮膚および皮下組織障害	発疹	そう痒症		
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格痛		関節炎	筋力低下、リウマチ性多発筋痛
腎および尿路障害		腎炎		
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労、発熱			
臨床検査			血中クレアチニン増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製前の注意

14.1.1 バイアルは振盪しないこと。

14.1.2 調製前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。本剤は、無色～微黄色で澄明又は乳白光を呈する液で半透明～白色の微粒子を認めることがある。液が濁っている場合、あるいは半透明～白色以外の微粒子が認められる場合には廃棄すること。

14.2 薬剤調製時の注意

14.2.1 必要量7mL（350mg）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局5%ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を1～20mg/mLとする。

14.2.2 点滴バッグをゆっくり反転させて混和し、激しく撹拌しないこと。

14.2.3 希釈液は凍結させないこと。

14.2.4 本剤は保存料を含まない。希釈液は速やかに使用すること。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、希釈から投与終了までの時間を、25℃以下で8時間以内又は2～8℃で24時間以内とすること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

14.2.5 他剤との混注はしないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

14.3.1 本剤の投与にあたっては0.2～5 μmのインラインフィルターを使用すること。

14.3.2 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人の進行固形癌患者に、本剤350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

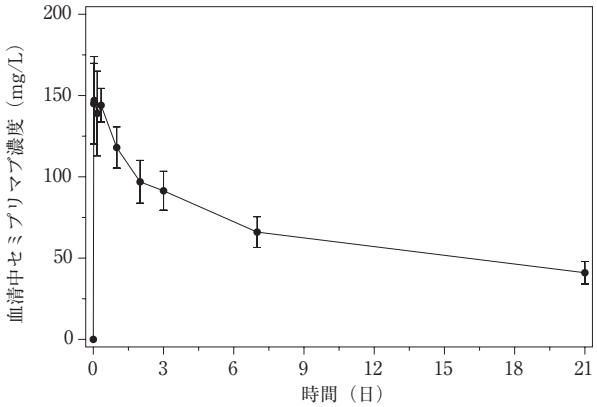


図1：350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の血清中濃度推移（7例、平均値±標準偏差）

表1：350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの初回投与後の薬物動態パラメータ

例数	C_{trough}（mg/L）	例数	C_{max}（mg/L）	例数	AUC_{3w}（mg･day/L）
6	41.0±6.91	7	157±21.9	6	1345±99.7

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者295例（日本人患者28例を含む）に、本剤350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度は下表のとおりであった（1サイクル：6週間）[2)]。

表2：350mgを3週間間隔で静脈内投与したときの血清中濃度

初回投与後（サイクル1、1日目）		定常状態（サイクル4、1日目）			
例数	C_{max}（mg/L）	例数	C_{trough}（mg/L）	例数	C_{max}（mg/L）
284	134±58.7	113	65.6±30.0	112	186±60.8

平均値±標準偏差

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676試験）

化学療法歴[注1)]のある進行又は再発の子宮頸癌患者[注2)]608例（日本人患者56例を含む）を対象に、本剤350mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法[注3)]（ペメトレキセドナトリウム水和物、ノギテカン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩）と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した。本剤が投与された300例（日本人29例を含む）中、170例（56.7%）に副作用が認められた。主な副作用（5%以上）は、疲労32例（10.7%）、悪心28例（9.3%）、無力症、貧血及び食欲

減退各22例（7.3%）、下痢20例（6.7%）、甲状腺機能低下症18例（6.0%）、嘔吐及び関節痛各17例（5.7%）、そう痒症及び発疹各15例（5.0%）であった[3]。

注1）ベバシズマブ（遺伝子組換え）による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤を含む1つ以上の化学療法歴のある患者が組み入れられた。

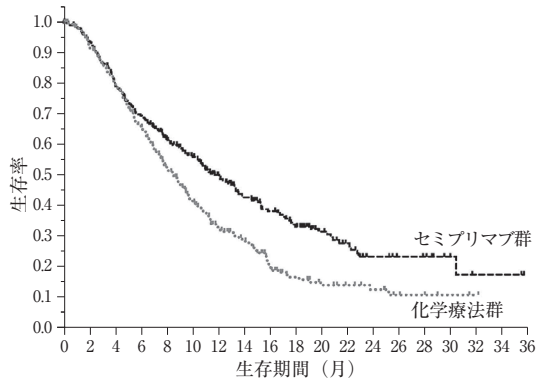
注2）扁平上皮癌及び腺癌（腺扁平上皮癌を含む）患者が組み入れられた。

注3）ペメトレキセドナトリウム水和物、ゲムシタビン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩は、本邦において子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない。

表3：有効性成績（R2810-ONC-1676試験）

	本剤群 （304例）	化学療法群 （304例）
全生存期間[注4)]		
イベント数（%）	184（60.5）	211（69.4）
中央値［月］ （95%信頼区間）	12.0（10.3, 13.5）	8.5（7.5, 9.6）
ハザード比[注5)] （95%信頼区間）	0.685（0.560, 0.838）	
p値[注6)]	0.00011	

注4）中間解析時のデータ：2021年1月4日
注5）層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較
注6）層別ログランク検定



at risk 数

セミプリマブ群	304	281	236	206	167	139	110	83	65	52	35	26	13	10	9	4	2	2	0
化学療法群	304	264	224	183	132	99	70	54	32	22	15	12	9	5	3	2	1	0	0

図2：OSのKaplan-Meier曲線（R2810-ONC-1676試験）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セミプリマブは、ヒトPD-1に対する抗体であり、PD-1とそのリガンド（PD-L1及びPD-L2）との結合を阻害することにより、がん抗原特異的なT細胞の増殖、活性化及び腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を亢進し、腫瘍増殖を抑制すると考えられる[4]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：セミプリマブ（遺伝子組換え）
（Cemiplimab（Genetical Recombination））

分　子　量：約147,000

本　　質：セミプリマブは、遺伝子組換え抗ヒトPD-1モノクローナル抗体で、ヒトIgG4に由来し、H鎖の225番目のアミノ酸残基がProに置換されている。セミプリマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。セミプリマブは、444個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ4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147,000）である。

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避けること。

20.2 外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1バイアル（7 mL）

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅰ相試験（R2810-ONC-1622試験）［2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2］

2）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676試験）［2022年12月23日承認、CTD2.7.2.2］

3）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（R2810-ONC-1676試験）［2022年12月23日承認、CTD2.7.3.2, CTD2.7.4.2］

4）社内資料：非臨床薬効薬理試験［2022年12月23日承認、CTD2.6.2.1］

24. 文献請求先及び問い合わせ先

サノフィ株式会社
コールセンター　くすり相談室
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-109-905

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

astellas

＊＊2023年８月改訂（第６版）
＊2023年２月改訂

抗悪性腫瘍剤／抗Nectin-4抗体微小管阻害薬複合体
エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注

日本標準商品分類番号
874291

＊生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

パドセブ®点滴静注用20mg
パドセブ®点滴静注用30mg

PADCEV® for I.V. infusion 20mg・30mg

＊＊

	20mg	30mg
承認番号	30500AMX00019	30300AMX00454
販売開始	2023年８月	2021年11月

貯法：２～８℃で保存
＊有効期間：20mg：30箇月、30mg：３年

1.警告

1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）等の全身症状を伴う重度の皮膚障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。以下の事項に注意するとともに、重度の皮膚障害が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]

・異常が認められた場合には、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（１バイアル中）注1)、注2)	添加剤（１バイアル中）
パドセブ点滴静注用20mg	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）24.0mg	L-ヒスチジン 3.36mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 5.54mg トレハロース水和物 132mg ポリソルベート 20 0.48mg
パドセブ点滴静注用30mg	エンホルツマブ ベドチン（遺伝子組換え）33.7mg	L-ヒスチジン 4.72mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物 7.80mg トレハロース水和物 186mg ポリソルベート 20 0.67mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）本剤は１バイアルを注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）で溶解した時にエンホルツマブ　ベドチン濃度が10mg/mLとなるように過量充填されている。

3.2 製剤の性状

	剤形	性状	pH注3)	浸透圧比注3)
パドセブ点滴静注用20mg	注射剤（無色バイアル）	白色の塊	5.8～6.2	約0.6（生理食塩液に対する比）
パドセブ点滴静注用30mg	注射剤（無色バイアル）	白色の塊	5.8～6.2	約0.6（生理食塩液に対する比）

注3）本剤１バイアルを注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）にて溶解した時の結果である。

4.効能又は効果

がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌

5.効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
5.2 PD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
5.3 臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で適応患者の選択を行うこと。[17.1.1 参照]
5.4 本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6.用法及び用量

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

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
＊7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の目安

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

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注4)]	処置
皮膚障害	Grade2	症状が増悪する場合、Grade1以下に回復するまで休薬を考慮する。休薬した場合は、回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	・Grade3 ・Stevens-Johnson症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）疑い	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、投与中止する。
	・Grade4 ・SJS又はTEN	投与中止する。
角膜障害	Grade2	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
高血糖	Grade3	血糖値250mg/dL以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。
末梢性ニューロパチー	Grade2	・Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。 ・再発した場合、Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
骨髄抑制（血小板減少症以外）	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。貧血が改善しない場合には投与中止する。
血小板減少症	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。
	Grade3	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止、又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
間質性肺疾患	Grade2	Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与再開できる。
	Grade3以上	投与中止する。
上記以外の副作用	Grade3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量又は同一用量で投与再開できる。
	Grade4	投与中止する。

注4）GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

8.重要な基本的注意

8.1 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、本剤投与中（特に投与開始最初の1サイクル）は患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、皮膚、粘膜又は眼等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、11.1.1参照]

8.2 高血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、定期的に血糖値の測定を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[9.1.1、11.1.2参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

8.4 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.5 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[9.1.3、11.1.7参照]

9.特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血糖、糖尿病若しくはその既往歴のある患者又は糖尿病の危険因子（BMI（Body Mass Index）高値等）を有する患者

高血糖の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。

糖尿病の既往を有する患者及びBMI 30kg/m^{2}以上の患者において、高頻度で高血糖の発現が認められた。臨床試験では、本剤投与前3カ月以内に糖尿病のコントロールが不良であった患者は除外された。[8.2、11.1.2参照]

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.3 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[8.5、11.1.7参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者

本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、本剤の臨床用量に相当する曝露量（Cmax）で生存胎児数の減少、胎児体重減少及び早期吸収胚の増加が認められた。また、動物試験（ラット）において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている[1)]。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

MMAEは主にCYP3A4で代謝される[2)]。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力なCYP3A阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン 等 [16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。	強力なCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群：SJS）（頻度不明）等があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、皮膚科医と連携の上、適切な処置（副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤の使用等）を行うこと。[1.2、8.1参照]

11.1.2 高血糖（6.4%）

高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがある。異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与等、適切な処置を行うこと。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 末梢性ニューロパチー（46.3%）

末梢性感覚ニューロパチー（33.8%）、末梢性運動ニューロパチー（3.4%）、筋力低下（2.4%）、歩行障害（1.0%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

11.1.4 骨髄抑制

好中球減少（16.6%）、貧血（11.5%）、白血球減少（6.1%）、血小板減少（4.1%）、リンパ球減少（3.0%）、発熱性好中球減少症（0.7%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.5 感染症（14.5%）

肺炎、敗血症等があらわれることがある。

11.1.6 腎機能障害

急性腎障害（2.0%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.7 間質性肺疾患（2.4%）

間質性肺疾患（頻度不明）、肺臓炎（2.0%）等があらわれることがある。[8.5、9.1.3参照]

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

*(1) 日本薬局方注射用水（点滴静注用20mg：2.3mL、点滴静注用30mg：3.3mL）により溶解し、エンホル

ツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）を10mg/mLの濃度とする。

(2) 溶解する時は本剤のバイアルの内壁に沿って無菌的に注入し、振らずに緩徐に撹拌し、完全に溶解すること。溶解後のバイアルは、気泡がなくなるまで、静置すること。直射日光にあてないこと。

(3) 溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、完全に溶解しない場合や変色が認められた場合には、使用せず廃棄すること。

(4) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2 ～ 8℃で保存し、24時間以内に投与すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、希釈後の濃度が0.3 ～ 4.0mg/mLとなるように日本薬局方５％ブドウ糖注射液、日本薬局方生理食塩液又は乳酸リンゲル液の輸液バッグに加え、溶液が泡立たないよう輸液バッグを静かに回転させ混和すること。他剤と混和しないこと。直射日光にあてないこと。

(2) 希釈後の液は無色澄明～わずかに乳白光を帯びた微黄色である。目視により確認し、粒子状物質や変色が認められた場合には、使用しないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2 ～ 8℃で保存し、希釈後16時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

14.2.2 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、腫脹、水疱、皮膚の落屑等の事象を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験（ラット）において、臨床曝露量を下回る用量から角膜の異常有糸分裂像が認められた[3]。

15.2.2 本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した[4]。[9.4.2 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に、28日間を１サイクルとして、本剤1.0[注5)]又は1.25mg/kgを１、８及び15日目に静脈内投与したときの、サイクル１の１日目及び15日目の本剤及びMMAEの血中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下の図及び表に示す。

本剤1.25mg/kg投与時の、サイクル１の１日目に対する15日目のCmax及び$AUC_{(d0-7)}$に基づく本剤の蓄積係数はそれぞれ0.946及び1.14であった。また、本剤1.25mg/kg投与時の、サイクル１の１日目に対する15日目のCmax及び$AUC_{(d0-7)}$に基づくMMAEの蓄積係数はそれぞれ1.60及び1.57であった[5]。

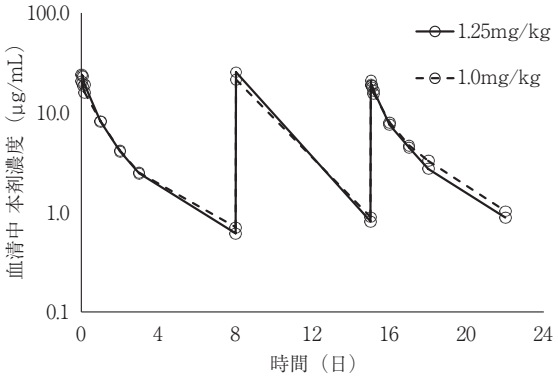


図　化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後の本剤の血清中濃度推移

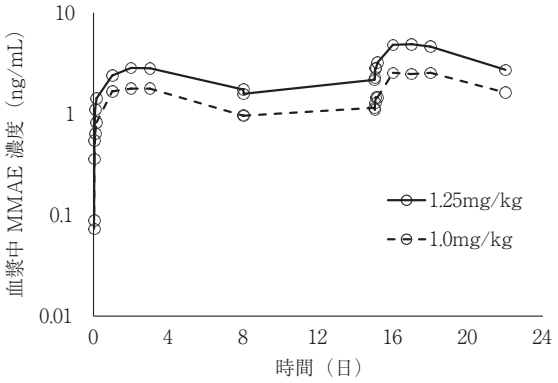


図　化学療法歴のある根治切除不能な尿路上皮癌患者に本剤1.0mg/kg又は1.25mg/kgを投与後のMMAEの血漿中濃度推移

表　本剤単回及び反復投与後の本剤の血清中薬物動態パラメータ

	1.0mg/kg	1.25mg/kg
単回投与後（サイクル１の１日目）		
N	9	8
Cmax（μg/mL）	20.4（12.4）	24.2（18.5）
Tmax[a)]（day）	0.0237（0.0187, 0.0429）	0.0254（0.0237, 0.0450）
$AUC_{(d0-7)}$（day･μg/mL）	26.7（19.2）	27.6（17.4）[b)]
$t_{1/2}$（day）	1.89（17.9）	1.85（6.8）[b)]
反復投与後（サイクル１の15日目）		
N	6	4
Cmax（μg/mL）	21.1（30.1）	20.1（8.0）
Tmax[a)]（day）	0.0427（0.0237, 0.0867）	0.0452（0.0208, 0.0800）
$AUC_{(d0-7)}$（day･μg/mL）	29.7（18.9）	28.1（12.1）
$t_{1/2}$（day）	3.20（21.9）	3.02（28.1）

幾何平均値（幾何%CV）

a）中央値（最小値，最大値）

b）N= 7

表　本剤単回及び反復投与後のMMAEの血漿中薬物動態パラメータ

	1.0mg/kg	1.25mg/kg
単回投与後（サイクル1の1日目）		
N	9	7
Cmax（ng/mL）	1.69（50.2）	2.10（103.6）
Tmax[a)]（day）	2.02（1.00, 3.04）	2.07（1.01, 3.01）
$AUC_{(d0-7)}$（day･ng/mL）	9.27（47.4）	11.8（100.4）
反復投与後（サイクル1の15日目）		
N	6	4
Cmax（ng/mL）	2.44（58.7）	3.94（91.5）
Tmax[a)]（day）	2.02（0.998, 2.95）	1.94（0.977, 1.97）
$AUC_{(d0-7)}$（day･ng/mL）	13.5（56.5）	21.7（91.5）
$t_{1/2}$（day）	3.92（11.0）[b)]	4.30（35.2）

幾何平均値（幾何%CV）
a）中央値（最小値，最大値）
b）N= 4

注5）本剤の承認用量はエンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として1回1.25mg/kg（体重）である。

16.3 分布

MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった[6)]。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された[2)]。[10.参照]

16.5 排泄

ラットに放射性標識したMMAE 0.056mg/kgを単回静脈内投与したところ、投与48時間後までに投与放射能の約95%が尿又は糞中へ排泄され、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[7)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.15及び1.38と推定された[8)]。[10.2参照]

16.7.2 その他

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のMMAEのCmax及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.47と推定された[8)]。

17.臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（EV-301試験）

白金系抗悪性腫瘍剤[注6)]及びPD-1/PD-L1阻害剤による治療歴のある[注7)]根治切除不能な尿路上皮癌患者608例（日本人86例を含む）を対象に、本剤1.25mg/kgを28日サイクルの1、8及び15日目に投与した際の有効性及び安全性を、治験担当医師の選択する化学療法（ドセタキセル、パクリタキセル又はvinflunine）[注8)]と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験を実施した。

主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で有意な延長を示した[9)]。

注6）白金系抗悪性腫瘍剤が術前又は術後に投与され12カ月以内に疾患進行が認められた場合には、白金系抗悪性腫瘍剤による前治療歴とみなすこととされた。

注7）白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法としてアベルマブ（遺伝子組換え）が投与された患者も対象とされた。

注8）本邦ではvinflunineは未承認であるため、ドセタキセル又はパクリタキセルのいずれかが選択された。

評価項目	本剤（301例）	化学療法（307例）
全生存期間‡		
イベントの発生した症例数（%）	134（44.5）	167（54.4）
中央値［月］（95%信頼区間）	12.88（10.58, 15.21）	8.97（8.05, 10.74）
ハザード比（95%信頼区間）§	0.702（0.556, 0.886）	
片側P値¶	0.00142†	

†：片側有意水準：0.00679
‡：中間解析（カットオフ日：2020年7月15日）
§：層別Coxハザードモデルによる化学療法との比較
¶：層別ログランク検定

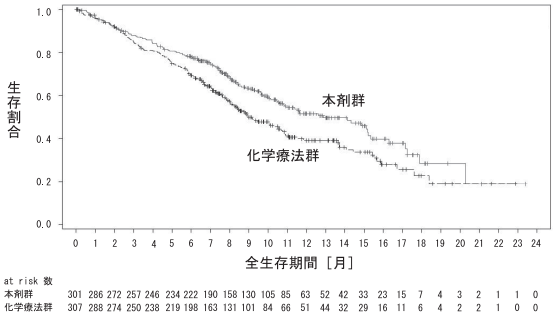


図　全生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された296例中（日本人36例を含む）、278例（93.9%）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症（45.3%）、末梢性感覚ニューロパチー（33.8%）、そう痒症（32.1%）、疲労（31.1%）、食欲減退（30.7%）、下痢（24.3%）、味覚不全（24.3%）及び悪心（22.6%）であった。[5.3参照]

18.薬効薬理

18.1 作用機序

エンホルツマブ　ベドチンは、抗Nectin-4ヒト型IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である。エンホルツマブ　ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するNectin-4に結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する[10~12)]。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[13~15)]。

18.2 抗腫瘍作用

エンホルツマブ　ベドチンは、膀胱癌患者由来AG-B8又はAG-B1腫瘍組織片を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[16)]。

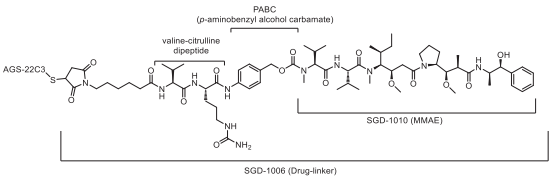
19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）（Enfortumab Vedotin（Genetical Recombination））

本　質：エンホルツマブ　ベドチン（分子量：約152,000）は抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基にモノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン（(3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(カルバモイルアミノ)-1-{4-

[(｛[(2*S*)-1-｛[(2*S*)-1-｛[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-｛(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-｛[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ｝-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル｝-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル｝オキシ)メチル]アニリノ｝-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ｝-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ｝-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1,317.63））が結合している。抗体部分はヒトNectin-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である。

構造式：



21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

＊22. 包装

〈パドセブ点滴静注用20mg〉

1バイアル

〈パドセブ点滴静注用30mg〉

1バイアル

23. 主要文献

1）社内報告書：ラット・胚・胎児発生試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.6.1）（DIR200240）

2）社内報告書：代謝酵素・薬物動態試験（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.1.4）（DIR200241）

3）社内報告書：ラット・3カ月投与毒性試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.3.1.3）（DIR200239）

4）社内報告書：遺伝毒性試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.6.4）（DIR210016）

5）社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国内第Ⅰ相試験（EV-102 study）（2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.3）（DIR200242）

6）社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.1.1）（DIR200243）

7）社内報告書：ラット・排泄・薬物動態試験（2021年9月27日承認 CTD 2.6.4.6.1）（DIR210048）

8）社内報告書：患者・生理学的薬物動態モデル解析（2021年9月27日承認 CTD 2.7.2.2.5.1）（DIR200246）

9）社内報告書：局所進行性又は転移性尿路上皮癌患者・国際共同第Ⅲ相試験（EV-301 study）（2021年9月27日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR200247）

10）社内報告書：癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（ヒトNectin-4への結合親和性）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.1）（DIR200249）

11）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（膀胱癌における細胞内移行と輸送）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.2）（DIR200250）

12）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（MMAEの細胞内放出）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.3.3）（DIR200251）

13）Francisco JA, et al.：Blood. 2003；102(4)：1458-1465［R-08448］

14）社内報告書：癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（細胞傷害活性）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.4.1）（DIR200252）

15）社内報告書：膀胱癌細胞（ヒト由来）・薬理作用（2次的バイスタンダー効果）（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.4.4）（DIR200253）

16）社内報告書：膀胱癌患者由来腫瘍移植SCIDマウス・薬理作用（2021年9月27日承認 CTD 2.6.2.2.5.1）（DIR200254）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

＊＊2023年11月改訂（第4版、効能変更、用法及び用量変更）
＊2023年7月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤／
微小管阻害薬結合抗CD30 モノクローナル抗体

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存。
有効期間：4年

ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）注
アドセトリス®点滴静注用50mg
ADCETRIS® for I.V. Infusion 50mg

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX00031
販売開始	2014年4月

1. 警告

1.1 本剤を投与する場合は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 外国で実施された臨床試験において、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されていることから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断すること。[9.3、16.6.2参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある患者
2.2 ブレオマイシン塩酸塩を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
有効成分	1バイアル中 ブレンツキシマブ　ベドチン(遺伝子組換え)[注1)]55mg[注2)]
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物　770mg クエン酸水和物　2.3mg クエン酸ナトリウム水和物　61.7mg ポリソルベート80　2.2mg

注1）本剤は遺伝子組換え技術によりチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2）注射液吸引時の損失を考慮し、1バイアルから50mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されており、10.5mLで溶解した時に5mg/mLとなる。

3.2 製剤の性状

販売名	アドセトリス点滴静注用50mg
剤形	注射剤（バイアル）
性状	白色～灰白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	約6.6（日局注射用水10.5mLにて溶解時）
浸透圧比[注3)]	約1（日局注射用水10.5mLにて溶解時）

注3）日局生理食塩液に対する比

＊＊4. 効能又は効果

CD30陽性の下記疾患：
○ホジキンリンパ腫
○末梢性T細胞リンパ腫
○再発又は難治性の皮膚T細胞リンパ腫

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.1-17.1.11参照］

5.2 免疫組織化学法等により検査を行い、CD30抗原が陽性であることが確認された患者に使用すること。なお、CD30陽性の確認は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

6. 用法及び用量

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉
ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用において、通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として以下の用量を2週間に1回、最大12回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。
・成人には、1回1.2mg/kg（体重）
・小児には、1回48mg/m^2（体表面積）

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉
シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロンとの併用において、通常、成人には、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8 mg/kg（体重）を最大8回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉
通常、ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

＊＊〈再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉
通常、成人には、ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として3週間に1回1.8mg/kg（体重）を点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 調製後の希釈液を30分以上かけて点滴静脈内投与すること。
7.2 好中球減少症が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬すること。［8.2、11.1.4参照］

好中球数	処置
1,000/mm^{3}以上	同一用法・用量で、投与を継続する。
1,000/mm^{3}未満	ベースライン又は1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉
＊7.3 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。［9.1.2、11.1.1参照］

Grade[注)]	処置	
	成人	小児
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。	
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	0.9mg/kgに減量して投与を継続する。	36mg/m^{2}に減量して投与を継続する。

Grade[注)]	処置	
	成人	小児
Grade3（日常生活に支障がある）	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、0.9mg/kgに減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、36mg/m^{2}に減量して投与を再開する。神経毒性を有する併用薬剤については、各電子添文を参照し、減量を考慮する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。	

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

7.4 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade[注)]	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	感覚ニューロパチー： 同一用法・用量で、投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
Grade3（日常生活に支障がある）	感覚ニューロパチー： 1.2mg/kgに減量して投与を継続する。
	運動ニューロパチー： 投与中止する。
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

＊＊〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫及び皮膚T細胞リンパ腫〉

7.5 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。

7.6 末梢神経障害が発現した場合には、以下の基準を参考に、本剤を休薬、減量、中止すること。[9.1.2、11.1.1参照]

Grade[注)]	処置
Grade1（機能障害はなく、知覚障害、反射消失のみ）	同一用法・用量で、投与を継続する。
Grade2（機能障害はあるが、日常生活に支障はない）	ベースライン又はGrade1以下に回復するまで休薬する。回復した場合は、1.2mg/kgに減量して投与を再開する。
Grade3（日常生活に支障がある）	
Grade4（障害をきたす感覚ニューロパチー、生命を脅かす又は麻痺をきたす運動ニューロパチー）	投与中止する。

注）GradeはNCI-CTCAEに基づく。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のInfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。2回目以降の本剤投与時に初めて重度のInfusion reactionを発現することもあるので、本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）、臨床検査値及び自他覚症状等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.2 骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。また、好中球減少やリンパ球減少があらわれることがあるので、免疫不全の徴候について綿密な検査を行うこと。[7.2、11.1.2、11.1.4参照]

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6参照]

8.4 急性膵炎があらわれることがあるので、定期的に膵酵素を含む検査を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.8参照]

8.5 劇症肝炎、肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行うこと。[11.1.9参照]

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

8.6 本剤とドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジンとの併用投与、又は本剤とシクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾン（国内未承認）との併用投与において、高頻度に発熱性好中球減少症が認められたことから、成人に本剤とこれらの薬剤を併用投与する際には、最新のガイドライン等を参考に予防投与（一次予防）を含めたG-CSF製剤の使用を考慮すること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢神経障害のある患者

末梢神経障害が増悪するおそれがある。[7.3、7.4、7.6、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス値＜30mL/min）

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の構成成分であるモノメチルアウリスタチンE（MMAE）の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。MMAEの血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

外国臨床試験において、中等度及び重度（Child-Pugh分類　B及びC）の肝機能障害を有する患者に対して本剤を投与後に真菌感染症により死亡に至った例が報告されている。[1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。動物試験（ラット）で精巣毒性が報告されている[1)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児への危険性（流産又は胎児毒性）について患者に十分説明すること。動物試験（ラット）では、ヒト推奨用量（1.8mg/kgを3週に1回投与）と同程度の曝露量となる3mg/kgの投与で、胚・胎児毒性が認められた[2)]。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中への移行は不明である。

＊＊9.7 小児等

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

低出生体重児、新生児、乳児又は5歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫及び再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

*in vitro*試験において、本剤の構成成分であるMMAEは主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ブレオマイシン塩酸塩（ブレオ）[2.2参照]	肺毒性（間質性肺炎等）が発現するおそれがある。	機序は不明であるが、ブレオマイシン塩酸塩を含む併用化学療法（ABVD療法[注)]）に本剤を併用したところ、非感染性の肺毒性の発現がABVD療法よりも高い頻度で認められた[3~5]。

注）ABVD：ドキソルビシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩、ダカルバジン

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 ケトコナゾール等	本剤をケトコナゾールと併用したところ、本剤の血中濃度には変化は認められなかったものの、MMAEの血中濃度の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}が34%及び25%増加した[6]。本剤を強力なCYP3A4阻害剤と併用すると、好中球減少症等のMMAEによる毒性の発現頻度が高まる可能性があるので、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	MMAEの代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が増加する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊＊11.1.1 末梢神経障害（56.2%）

末梢性感覚ニューロパチー（31.9%）、末梢性ニューロパチー（14.0%）、錯感覚（8.0%）、末梢性運動ニューロパチー（5.8%）、感覚鈍麻（3.2%）、筋力低下（2.3%）、脱髄性多発ニューロパチー（0.3%）、神経痛（0.8%）等があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下等が認められた場合は、休薬、減量等の適切な処置を行うこと。[7.3、7.4、7.6、9.1.2参照]

＊＊11.1.2 感染症（23.8%）

細菌、真菌、ウイルス等による重篤な感染症（肺炎（3.6%）、敗血症（2.0%）等）があらわれることがある。また、ニューモシスティス、カンジダ等の真菌、ヘルペス等のウイルスによる日和見感染に注意すること。[8.2、9.1.1参照]

11.1.3 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊＊11.1.4 骨髄抑制（58.2%）

好中球減少（49.4%）、発熱性好中球減少症（13.3%）、貧血（12.9%）、白血球減少（11.5%）、血小板減少（4.3%）、リンパ球減少（3.2%）があらわれることがある。[7.2、8.2、8.6参照]

＊＊11.1.5 Infusion reaction（8.1%）

アナフィラキシー（0.1%）、悪心（2.1%）、悪寒（1.0%）、そう痒症（0.7%）、咳嗽（0.4%）、じん麻疹（0.4%）、呼吸困難（0.6%）、低酸素症（0.2%）等を含むInfusion reactionがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、直ちに投与を中断し、適切な処置（酸素吸入、昇圧剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者を十分に観察すること。また、投与再開する場合は、必要に応じて投与速度を減じて慎重に投与すること。重篤なInfusion reactionが認められた場合は、投与を中止すること。[8.1参照]

11.1.6 腫瘍崩壊症候群（0.4%）

異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

11.1.7 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.2%）

11.1.8 急性膵炎（0.1%）

腹痛等の膵炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.4参照]

＊＊11.1.9 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害**（9.4%）

劇症肝炎、ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.5参照]

11.1.10 肺障害（1.1%）

呼吸不全（0.3%）、肺浸潤（0.3%）、肺臓炎（0.6%）、間質性肺疾患（0.1%）、急性呼吸窮迫症候群（0.1%）、器質化肺炎（頻度不明）等の肺障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%以上10%未満	5%未満
精神・神経系		頭痛、味覚異常	浮動性めまい、不眠症、嗜眠、記憶障害、知覚過敏
＊＊消化器	悪心（42.2%）、便秘、嘔吐、下痢、口内炎	腹痛、消化不良	上腹部痛、口腔咽頭痛、口腔内痛、口腔内潰瘍形成、腹部膨満、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、鼓腸、咽頭炎、胃炎、吐血、舌潰瘍
呼吸器		呼吸困難	咳嗽、労作性呼吸困難、しゃっくり、湿性咳嗽、肺塞栓症、鼻出血、鼻閉、咽喉絞扼感
血液／リンパ系			リンパ節症、好酸球増加症
皮膚	脱毛症		斑状丘疹状皮疹、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、寝汗、注入部位疼痛、紅斑性皮疹、爪変色、多汗症、斑状皮疹、紅斑、じん麻疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹
眼			結膜炎、眼充血
代謝異常	食欲減退		脱水、高血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症
その他	疲労、発熱	体重減少、筋肉痛、関節痛、無力症	四肢痛、骨痛、悪寒、上気道感染、筋痙縮、疼痛、背部痛、ほてり、口腔カンジダ症、頻脈、筋骨格痛、倦怠感、口腔ヘルペス、尿路感染、非心臓性胸痛、静脈炎、末梢性浮腫、鼻炎、顎痛、気道感染、帯状疱疹、潮紅、低血圧、単純ヘルペス、腫瘍フレア、毛包炎、頸部痛、LDH増加、AL-P増加、粘膜の炎症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 本剤は、1バイアルに日局注射用水10.5mLを加えると、濃度5mg/mLの溶解液になる。溶解の際には、日局注射用水をゆっくりとバイアル内に注入し、泡立てないよう静かに回転させて混和すること。溶解後の液は無色澄明～わずかに乳白色であることを確認する。変色や粒子が認められた場合は使用しないこと。

＜必要量の計算＞

体重から換算した投与量

必要量（mL）=用量（mg/kg）×体重[注1)]（kg）/5（mg/mL）

注1)体重が100kgを超える場合は100kgとして計算する。

体表面積から換算した投与量[注2)]

必要量（mL）=用量（mg/m^2）×体表面積（m^2）/5（mg/mL）

注2）未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫の小児患者に対して適用される。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り最終濃度が0.4～1.2mg/mLとなるように日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。強く攪拌すると凝集体を形成するおそれがあるので、バッグを静かに回転させて混和すること。他剤と混和してはならない。

(2) 希釈後速やかに投与しない場合は、2～8℃（凍結させないこと）で保存し、溶解後から24時間以内に投与すること。未使用分は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与前後には、ラインを生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 単回投与毒性試験（ラット）及び反復投与毒性試験（ラット及びサル）において胸腺のリンパ組織枯渇が認められた。

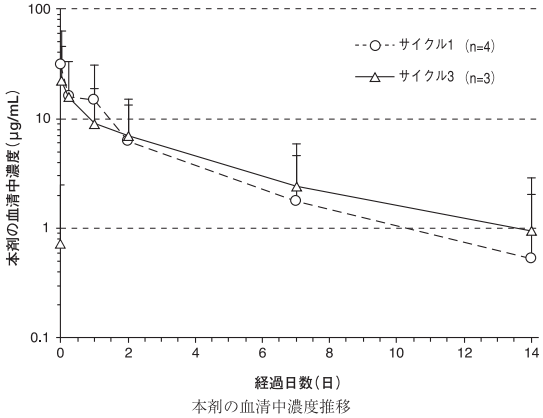
15.2.2 本剤のリンカーの構成成分であるマレイミドは、細菌突然変異試験法（エームズ試験）において変異原性が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

16.1.1 日本人患者に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤1.2mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目(C1D1)に対するサイクル3の1日目(C3D1)投与時のAUC$_{0\text{-}\tau}$の幾何平均比は1.01であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[7)]。



本剤の血清中濃度推移

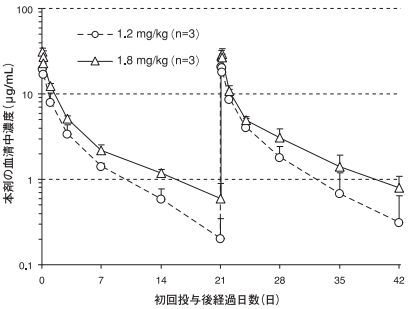
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max} (μg/mL)	AUC$_{0\text{-}\tau}$ (day･μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1.2mg/kg	C1D1 (n=4)	30.6 (18.7)	48.0 (24.9)	3.75 (18.3)
	C3D1 (n=3)	21.7 (24.0)	53.5 (24.2)	4.54 (10.7)

幾何平均（%変動係数）

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

16.1.2 日本人患者に3週間に1回本剤1.2mg/kg又は1.8mg/kg[注)]を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時のAUC$_{0\text{-}\tau}$及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ1.07～1.12及び0.94～1.08であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[8)]。



本剤の血清中濃度推移

本剤の薬物動態パラメータ

投与量[注)]	投与回数	C_{max} (μg/mL)	AUC$_{0\text{-}\tau}$ (day･μg/mL)	$t_{1/2}$ (day)
1.2mg/kg (n=3)	1	18.89（34）	40.17（29）	4.94（41）
	2	20.31（40）	44.94（47）	5.06（65）
1.8mg/kg (n=3)	1	31.47（9.6）	66.76（1.5）	7.42（49）
	2	29.60（13）	71.42（13）	7.29（13）

幾何平均（%変動係数）

注）本剤の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫患者に対する承認用量は1.8mg/kgを3週間に1回投与である。

16.3 分布

本剤の定常状態における分布容積は6～10Lであった[6)]。MMAEのヒト血漿蛋白に対する*in vitro*結合率は68～82%であった。また、*in vitro*試験により、MMAEはP-糖蛋白の基質であることが示された[9)]。

16.4 代謝

*in vitro*試験により、MMAEは主にCYP3A4で代謝されることが示された[9)]。[10.参照]

16.5 排泄

造血器腫瘍患者に本剤1.8mg/kgを点滴静注したとき、投与後1週間までに投与量の約24%がMMAEとして尿糞中に排泄された[6)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度から重度の腎機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、重度の腎機能障害患者におけるMMAEのAUC$_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}は腎機能正常患者より約1.9及び2.1倍高値であった[6)]（外国人データ）。[9.2.1参照]

MMAEの薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能障害			総計
	軽度（n=4）	中等度（n=3）	重度（n=3）	(n=10)
AUC$_{0\text{-}\infty}$	0.85	1.09	1.90	1.16
C_{max}	0.78	0.92	2.07	1.10

腎機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比

腎機能障害（クレアチニンクリアランス値）：軽度（>50～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）、重度（<30mL/min）

16.6.2 肝機能障害患者

軽度から重度の肝機能障害を有する造血器腫瘍患者に本剤1.2mg/kgを投与したとき、肝機能障害患者におけるMMAEの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は肝機能正常患者より約2.3及び1.7倍高値であった[6]（外国人データ）。［1.2、9.3参照］

MMAEの薬物動態パラメータ

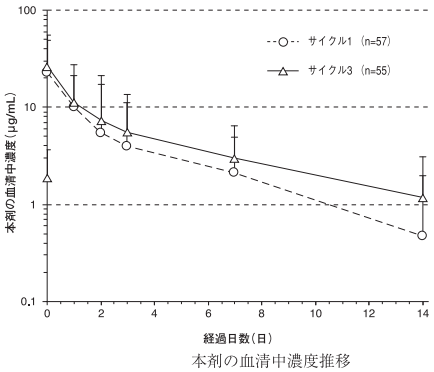
パラメータ	肝機能障害			総計
	軽度（n=1）	中等度（n=5）	重度（n=1）	（n=7）
$AUC_{0-\infty}$	3.51	2.21	1.77	2.29
C_{max}	2.79	1.63	1.21	1.68

肝機能正常患者のパラメータ値に対する幾何平均比
肝機能障害（Child-Pugh分類）：軽度（A）、中等度（B）、重度（C）

16.6.3 小児等

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

（1）5歳以上18歳未満の小児患者（日本人患者2例を含む）に4週間を1サイクルとした1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩、ビンブラスチン硫酸塩及びダカルバジン投与との併用下で本剤48mg/m²を点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。サイクル1の1日目（C1D1）に対するサイクル3の1日目（C3D1）投与時の$AUC_{0-\tau}$の幾何平均比は1.3であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった。C1D1における半減期は3.78日であった[10]。



本剤の血清中濃度推移

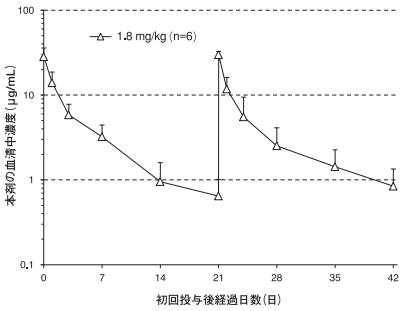
本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与時期	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\tau}$（day･μg/mL）
48mg/m²	C1D1	22.5（22.6）（n=57）	46.7（33.5）（n=57）
	C3D1	26.4（21.3）（n=55）	61.1（29.2）（n=54）

幾何平均（%変動係数）

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

（2）2歳以上18歳未満の日本人小児患者に3週間に1回本剤1.8mg/kgを点滴静注したときの本剤の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。1回目に対する2回目投与時の$AUC_{0-\tau}$及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ0.9569及び1.082であり、本剤の顕著な蓄積性は示唆されなかった[11]。



本剤の血清中濃度推移

本剤の薬物動態パラメータ

投与量	投与回数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\tau}$（day･μg/mL）	$t_{1/2}$（day）
1.8mg/kg（n=6）	1	28.77（25.88）	71.22（29.48）	4.541（37.65）
	2	29.76（9.049）	62.10（46.52）	5.101（56.78）

幾何平均（%変動係数）

17. 臨床成績

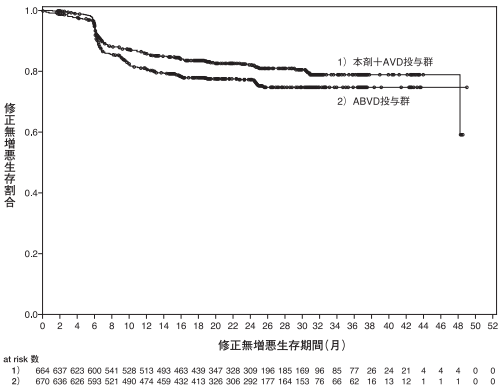
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のCD30陽性のホジキンリンパ腫〉

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（非盲検試験）

未治療の進行期（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期）古典的ホジキンリンパ腫患者1,334例(日本人患者23例を含む。本剤+AVD投与群[注1)]664例、ABVD投与群[注2)]670例)を対象に、ABVD投与を対照として本剤+AVD投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である修正無増悪生存期間（mPFS）[注3)]は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、ABVD投与群に対する本剤+AVD投与群の優越性が検証された（2017年4月20日データカットオフ）[7]。



中央判定に基づく修正無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2017年4月20日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+AVD投与群[注1)]（n=664）	ABVD投与群[注2)]（n=670）
mPFSイベント数（件）	117	146
ハザード比（95%信頼区間）[注4)]	0.770（0.603，0.983）	
p値[注5)]	0.035	
mPFSの中央値（月）（95%信頼区間）	NE[注6)]（48.2，NE）	NE（NE，NE）

注1）本剤+AVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²、本剤1.2mg/kgの順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注2）ABVD投与：4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m²、ブレオマイシン塩酸塩10単位/m²、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m²、ダカルバジン375mg/m²の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

注3）イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、フロントライン治療終了時点で中央判定委員会により完全寛解と評価されず抗がん化学療法又は放射線療法を受けた場合も含めてmPFSと定義した。

注4）無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注5）無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注6）NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+AVD投与群で97%〔641/662例（日本人10例含む）〕及びABVD投与群で94%〔617/659例（日本人13例含む）〕であった。主な副作用は、好中球減少症〔本剤＋AVD投与群55%（366例）、ABVD投与群41%（270例）、以下同順〕、悪心〔48%（319例）、52%（342例）〕、便秘〔33%（216例）、25%（168例）〕、嘔吐〔27%（182例）、24%（156例）〕、末梢性感覚ニューロパチー〔27%（180例）、16%（107例）〕、疲労〔26%（169例）、27%（178例）〕、末梢性ニューロパチー〔25%（163例）、11%（73

例)〕、脱毛症〔24%（159例）、20%（135例)〕及び発熱性好中球減少症〔18%（120例）、7%（46例)〕であった。[5.1参照]

17.1.2 国際共同第 Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

5歳以上18歳未満の未治療のCD30陽性の進行期（Ann Arbor分類Ⅲ又はⅣ期)古典的ホジキンリンパ腫患者を対象に、第Ⅱ相パートでは、51例（日本人患者2例を含む）にAVDとの併用において本剤48mg/m^{2}を投与[注7)]した。有効性は下表のとおりであった[10)]。

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（第II相パート、試験治療終了時）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n=51）
完全寛解（CR）例数（%）	38（75）
部分寛解（PR）例数（%）	6（12）
奏効率（CR+PR）（95%信頼区間）	86%（73.7，94.3）

注7）4週間を1サイクルとし、各サイクルの1及び15日目に、ドキソルビシン塩酸塩25mg/m^2、ビンブラスチン硫酸塩6mg/m^2、ダカルバジン375mg/m^2、本剤48mg/m^{2}の順に静脈内投与した。これを最大6サイクルまで繰り返した。

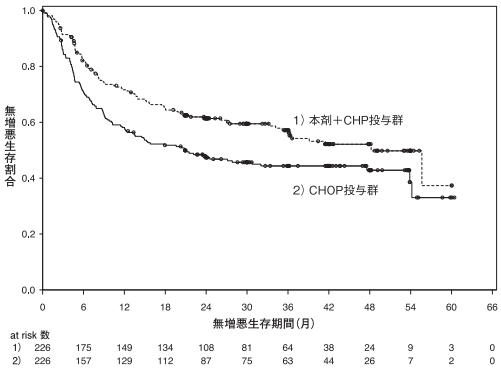
副作用発現頻度は、96%（49/51例）であった。主な副作用は、嘔吐75%（38例)、悪心67%（34例)、好中球減少症55%（28例)、白血球数減少37%（19例)、好中球数減少35%（18例)、口内炎、腹痛〔以上、27%（14例)〕、便秘25%（13例)、貧血22%（11例）及び脱毛症20%（10例）であった。[5.1参照]

〈未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

未治療のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者[注8)] 452例（日本人患者43例を含む。本剤＋CHP投与群[注9)]及びCHOP投与群[注10)]各226例）を対象に、CHOP投与を対照として本剤＋CHP投与の有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である無増悪生存期間（PFS）[注11)]は盲検下にて中央判定委員会により評価（中央判定）され、CHOP投与群に対する本剤＋CHP投与群の優越性が検証された（2018年8月15日データカットオフ）[12)]。

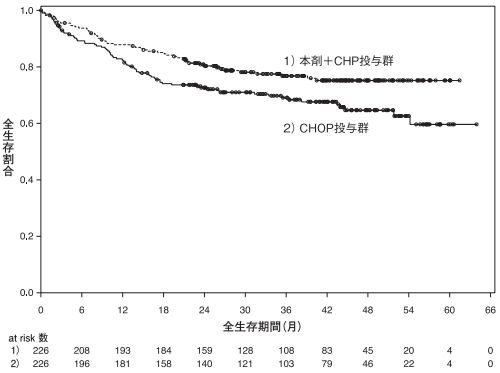


中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績（中央判定）

	本剤+CHP投与群[注9)]（n=226）	CHOP投与群[注10)]（n=226）
PFSイベント数（件）	95	124
ハザード比（95%信頼区間）[注12)]	0.71（0.54,0.93）	
p値[注13)]	0.0110	
PFSの中央値（月）（95%信頼区間）	48.20（35.15，-）	20.80（12.68，47.57）

副次評価項目である全生存期間（OS）は、CHOP投与群と比較して本剤＋CHP投与群で統計学的に有意な延長が認められた（2018年8月15日データカットオフ）[12)]。



全生存期間のKaplan-Meier曲線（2018年8月15日データカットオフ）

国際共同第Ⅲ相試験成績

	本剤+CHP投与群[注9)]（n=226）	CHOP投与群[注10)]（n=226）
OSイベント数（件）	51	73
ハザード比（95%信頼区間）[注12)]	0.66（0.46,0.95）	
p値[注13)]	0.0244	
OSの中央値（月）（95%信頼区間）	NE[注14)]（NE，NE）	NE（54.2，NE）

注8）対象とされた病理組織型は、全身性未分化大細胞リンパ腫（sALCL）・ALK陽性型、sALCL・ALK陰性型、末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL)、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL)、腸症関連T細胞リンパ腫（EATL)、肝脾T細胞リンパ腫であり、肝脾T細胞リンパ腫を除く全ての病理組織型の患者が組み入れられた。

注9）本剤+CHP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^2、本剤1.8mg/kgを静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注10）CHOP投与：3週間を1サイクルとし、各サイクルの1日目に、シクロホスファミド水和物750mg/m^2、ドキソルビシン塩酸塩50mg/m^2、ビンクリスチン硫酸塩1.4mg/m^2（上限2mg）を静脈内投与し、各サイクルの1～5日目にプレドニゾン100mg（国内未承認）を経口投与する。これを6～8サイクル繰り返した。

注11）イベントに該当する事象として、病勢の進行及び死亡に加え、残存腫瘍又は病勢進行により抗がん化学療法を受けた場合も含めてPFSと定義した。

注12）無作為化の層別因子による層別Cox回帰モデル

注13）無作為化の層別因子による層別ログランク検定、有意水準両側0.05

注14）NE：Not Estimable（推定不能）

副作用発現頻度は、本剤+CHP投与群で90%〔201/223例（日本人20例含む)〕及びCHOP投与群で85%〔193/226例（日本人23例含む)〕であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤＋CHP投与群44%（98例)、CHOP投与群38%（87例)、以下同順〕、好中球減少症〔34%（75例)、30%（68例)〕、悪心〔32%（71例)、27%（61例)〕、便秘〔21%（47例)、22%（50例)〕、脱毛症〔17%（38例)、13%（30例)〕、下痢〔16%（36例)、7%（16例)〕、疲労〔16%（36例)、16%（36例)〕及び発熱性好中球減少症〔16%（35例)、12%（28例)〕であった。[5.1参照]

〈再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び末梢性T細胞リンパ腫〉

17.1.4 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象に、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び5例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[8)]。

国内試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n＝9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n＝5）
完全寛解（CR）例数（%）	5（56）	4（80）

	ホジキンリンパ腫（n＝9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n＝5）
部分寛解（PR）例数（%）	1（11）	1（20）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	67%（29.9，92.5）	100%（54.9，100.0）

副作用発現頻度は、100%（14/14例）であった。主な副作用は、好中球減少症86%（12例）、リンパ球減少症、白血球減少症〔以上、71%（10例）〕、末梢性感覚ニューロパチー64%（9例）、疲労36%（5例）、貧血、鼻咽頭炎〔以上、29%（4例）〕、LDH増加、発疹、食欲減退、ALT増加、AST増加、下痢、上気道感染〔以上、21%（3例）〕であった。[5.1参照]

17.1.5 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫患者（自家造血幹細胞移植後）102例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[13)]。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n＝102）
完全寛解（CR）例数（%）	34（33）
部分寛解（PR）例数（%）	42（41）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	75%（64.9，82.6）

副作用発現頻度は、91%（93/102例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー42%（43例）、悪心35%（36例）及び疲労34%（35例）であった。[5.1参照]

17.1.6 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）58例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[14)]。

海外第Ⅱ相試験成績（中央判定）

	全身性未分化大細胞リンパ腫（n＝58）
完全寛解（CR）例数（%）	34（59）
部分寛解（PR）例数（%）	16（28）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	86%（74.6，93.9）

副作用発現頻度は、91%（53/58例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー41%（24例）、悪心26%（15例）及び疲労22%（13例）であった。[5.1参照]

17.1.7 海外第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の末梢性T細胞リンパ腫患者35例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった[15)]。

海外第Ⅱ相試験成績（治験責任医師判定）

	合計（n=34）	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（n=13）	末梢性T細胞リンパ腫・非特定型（n=21）
完全寛解（CR）例数（%）	8（24）	5（38）	3（14）
部分寛解（PR）例数（%）	6（18）	2（15）	4（19）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	41%（24.6，59.3）	54%（25.1，80.8）	33%（14.6，57.0）

副作用発現頻度は、80%（28/35例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー37%（13例）及び疲労20%（7例）であった。[5.1参照]

17.1.8 国内第Ⅰ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）それぞれ4例及び2例を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り投与した。有効性は下表のとおりであった[11)]。

国内第Ⅰ相試験成績（治験責任医師判定）

	ホジキンリンパ腫（n＝4）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n＝1）
完全寛解（CR）例数（%）	1（25）	1（100）
部分寛解（PR）例数（%）	1（25）	0（0）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	50%（6.8，93.2）	100%（2.5，100.0）

副作用発現頻度は、100%（6/6例）であった。主な副作用は、白血球数減少83%（5例）、発熱67%（4例）、好中球数減少50%（3例）、リンパ球数減少、ALT増加、AST増加、体重減少〔以上、33%（2例）〕であった。[5.1参照]

17.1.9 海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（非盲検試験）

2歳以上18歳未満[注15)]の再発又は難治性のCD30陽性のホジキンリンパ腫及び全身性未分化大細胞リンパ腫患者（皮膚に限局した皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫患者を除く）を対象に、第Ⅱ相パートでは、それぞれ9例及び15例に本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。引き続き臨床的ベネフィットが得られると判断された患者に限定し16サイクルを超えて投与した。有効性は下表のとおりであった[16)]。

海外第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（第Ⅱ相パート）（中央判定）

	ホジキンリンパ腫（n＝9）	全身性未分化大細胞リンパ腫（n＝15）
完全寛解（CR）例数（%）	2（22）	6（40）
部分寛解（PR）例数（%）	1（11）	2（13）
奏効率（CR＋PR）（95%信頼区間）	33%（7.5，70.1）	53%（26.6，78.7）

注15）ホジキンリンパ腫患者の場合、5歳以上18歳未満

副作用発現頻度は、70%（23/33例）であった。主な副作用は、悪心24%（8例）、錯感覚、発熱〔以上、15%（5例）〕、好中球減少症、末梢性感覚ニューロパチー〔以上、12%（4例）〕であった。[5.1参照]

＊＊〈再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫〉

17.1.10 国内第Ⅱ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者16例（コホート1[注16)] 13例、コホート2[注17)]3例）を対象に、本剤1.8mg/kgを投与した。本剤は3週間に1回を1サイクルとし、中止基準に該当しない限り最大16サイクルまで投与した。有効性は下表のとおりであった[17)]。

国内第Ⅱ相試験成績（中央判定）

		コホート1[注16)]（n＝13）	コホート1[注16)]＋コホート2[注17)]（n＝16）
ORR4[注18)]	例数（%）（95%信頼区間）	9（69.2）（38.6，90.9）	10（62.5）（35.4，84.8）

注16）菌状息肉症（MF）又は原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫（pcALCL）の患者を対象とし、いずれの患者も組み入れられた。

注17）MF及びpcALCL以外のリンパ増殖性疾患の患者を対象とし、リンパ腫様丘疹症及び原発性皮膚γδT細胞リンパ腫の患者が組み入れられた。

注18）4ヵ月以上持続する奏効（CR+PR）

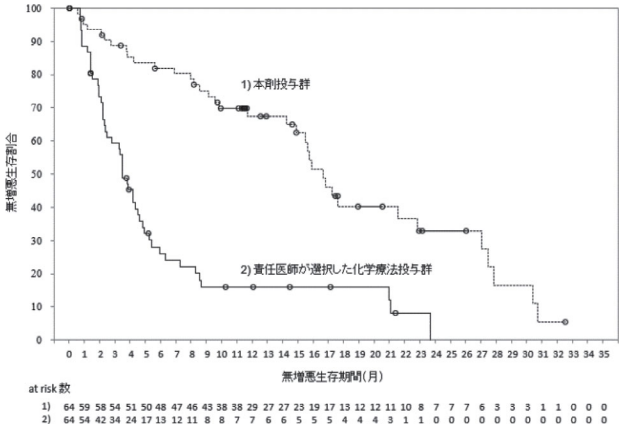
副作用発現頻度は、100%（16/16例）であった。主な副作用は、末梢性ニューロパチー56%（9例）、発熱、好酸球増加症〔以上、25%（4例）〕、倦怠感、下痢、薬疹、肝機能異常〔以上、19%（3例）〕であった。[5.1参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相試験（非盲検試験）

再発又は難治性のCD30陽性の皮膚T細胞リンパ腫患者[注19] 131例（本剤投与群[注20] 66例、治験責任医師が選択した化学療法投与群[注21] 65例）を対象に、治験責任医師が選択した化学療法投与を対照として本剤投与の有効性及び安全性を評価した。有効性は下表及び下図のとおりであった（2016年5月31日データカットオフ）[18]。

海外第Ⅲ相試験成績（中央判定）

		本剤投与群[注20]（n＝64）	治験責任医師が選択した化学療法投与群[注21]（n＝64）
ORR4[注22]	例数（%）（95%信頼区間）	36（56.3）（44.1，68.4）	8（12.5）（4.4，20.6）
	群間差（95%信頼区間）[注23]	43.5（27.6，56.5）	
	p値[注24]	＜0.001	
無増悪生存期間（PFS）[注25]	イベント数（件）	36	50
	ハザード比（95%信頼区間）[注26]	0.270（0.169，0.430）	
	p値[注27]	＜0.001	
	中央値（月）（95%信頼区間）	16.7（14.9，22.8）	3.5（2.4，4.6）



中央判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（2016年5月31日データカットオフ）

注19）MF又はpcALCLの患者を対象とし、いずれの患者も組み入れられた。
注20）3週間に1回を1サイクルとし、本剤1.8mg/kgを最大16サイクル静脈内投与した。
注21）治験責任医師の選択により、メトトレキサート5～50mgを週1回又はベキサロテン300mg/m^{2}を1日1回、最大48週間経口投与した。
注22）4ヵ月以上持続する奏効（CR+PR）
注23）ベースライン時の病理組織型（MF又はpcALCL）を層別因子としたNewcombeの方法により調整
注24）ベースライン時の病理組織型（MF又はpcALCL）を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定、有意水準両側0.05
注25）主要評価項目であるORR4に続き、階層的な検定手順により副次評価項目について仮説検定を実施した。p値は副次評価項目を重み付きHolm法により調整
注26）ベースライン時の病理組織型（MF又はpcALCL）を層別因子とした層別Cox回帰モデル
注27）ベースライン時の病理組織型（MF又はpcALCL）を層別因子とした層別ログランク検定、有意水準両側0.05

副作用発現頻度は、本剤投与群で86%（57/66例）及び治験責任医師が選択した化学療法投与群で71%（44/62例）であった。主な副作用は、末梢性感覚ニューロパチー〔本剤投与群44%（29例）、治験責任医師が選択した化学療法投与群0%（0例）、以下同順〕、悪心〔32%（21例）、8%（5例）〕、疲労〔27%（18例）、23%（14例）〕及び下痢〔18%（12例）、5%（3例）〕であった。［5.1参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ブレンツキシマブ　ベドチンは、細胞障害活性を有するMMAEと抗CD30 IgG1型キメラ抗体をプロテアーゼで切断されるリンカーを介して結合させた抗体薬物複合体（ADC）である。本剤の腫瘍増殖抑制作用は、まずCD30発現細胞にADCが結合し、ADC-CD30複合体として細胞内に取り込まれた後、蛋白質分解反応によってMMAEが遊離することによって発現する。遊離したMMAEがチューブリンに結合することにより、微小管形成が阻害され、細胞周期の停止とアポトーシスが誘導される[19]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*試験

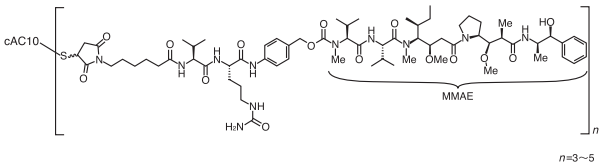
本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L540cy細胞株及びCD30陽性未分化大細胞リンパ腫由来Karpas 299細胞株の増殖を阻害した[20]。

18.2.2 *In vivo*試験

本剤は、CD30陽性ホジキンリンパ腫由来L428細胞株及びL540cy細胞株、又はKarpas 299細胞株を皮下移植した異種移植マウスにおいて腫瘍増殖を抑制し、また、Karpas 299細胞株を静脈内に注入したマウスにおいて生存期間を延長した[21]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ブレンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）
（Brentuximab Vedotin（Genetical Recombination））〔JAN〕
化学構造式：



本質：ブレンツキシマブ ベドチン（分子量：約153,000）は、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～5個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-（6-｛［(2*S*）-1-（｛(2*S*）-5-カルバモイルアミノ-1-［(4-｛［(2*S*）-｛［(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｛メチルフェニル）アミノ］-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：1317.63）が結合している。抗体部分は、キメラモノクローナル抗体（cAC10）で、マウス抗ヒトCD30抗体の可変部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。タンパク質部分は、447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2分子及び218個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2分子で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

21．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。

22．包装

1バイアル

23．主要文献

1）ブレンツキシマブ ベドチンの反復投与毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.3）
2）ブレンツキシマブ ベドチンの生殖発生毒性試験（2014年1月17日承認、CTD 2.6.6.6）
3）Duggan DB et al.：J Clin Oncol.2003；21（4）：607-614.
4）Martin WG et al.：J Clin Oncol.2005；23（30）：7614-7620.
5）Hoskin PJ et al.：J Clin Oncol.2009；27（32）：5390-5396.
6）ブレンツキシマブ ベドチンの臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.2.3）
7）ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績①（社内資料）

8）ブレンツキシマブ ベドチンの国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.5）
9）ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬物動態試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.4.4、2.6.4.5）
10）ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験成績（2022年5月26日承認、CTD 2.7.2.2、2.7.6.1）
11）ブレンツキシマブ ベドチンの国内第Ⅰ相試験成績（社内資料）
12）ブレンツキシマブ ベドチンの国際共同第Ⅲ相試験成績②（社内資料）
13）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績①（2014年1月17日承認、CTD 2.7.3.2、2.7.6.3）
14）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績②（2014年1月17日承認、CTD 2.7.6.4）
15）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績③（社内資料）
16）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績④（社内資料）
＊＊17）ブレンツキシマブ ベドチンの国内第II相試験成績（2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.2）
＊＊18）ブレンツキシマブ ベドチンの海外臨床試験成績⑤（2023年11月24日承認、CTD 2.7.6.1）
19）Katz J et al.：Clin Cancer Res., 17 (20)：6428-6436, 2011.
20）ブレンツキシマブ ベドチンの薬効薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）
21）ブレンツキシマブ ベドチンの非臨床薬理試験成績（2014年1月17日承認、CTD 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

武田薬品工業株式会社　くすり相談室
〒103-8668　東京都中央区日本橋本町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-566-587
受付時間　9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

武田薬品工業株式会社
〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

＊＊2022年11月改訂（第8版）
＊2022年8月改訂（第7版、効能変更、用法変更）

貯　　法：2～8℃保存
＊＊有効期間：30箇月

抗悪性腫瘍剤／微小管阻害薬結合抗CD79bモノクローナル抗体
ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）

ポライビー®点滴静注用30mg
ポライビー®点滴静注用140mg
POLIVY® for Intravenous Infusion

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
874291

	30mg	140mg
承認番号	30300AMX00258	30300AMX00256
販売開始	2021年5月	2021年5月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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に説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
有効成分	1バイアル中注1） ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注2）38mg	1バイアル中注1） ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注2）150mg
添加剤	1バイアル中 コハク酸　2.22mg 水酸化ナトリウム　1.02mg 精製白糖　77mg ポリソルベート20　2.3mg	1バイアル中 コハク酸　8.88mg 水酸化ナトリウム　4.08mg 精製白糖　309mg ポリソルベート20　9.0mg

注1）本剤は注射用水（点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL）を抜き取り、1バイアルに溶解した時にポラツズマブ　ベドチン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ポライビー点滴静注用30mg	ポライビー点滴静注用140mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色から灰白色の塊	
pH注3）	5.0～5.6	
浸透圧比注3）、注4）	約0.5	

注3）注射用水（点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL）にて溶解時
注4）生理食塩液に対する比

＊4. 効能又は効果

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫

＊5. 効能又は効果に関連する注意

「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]

＊6. 用法及び用量

通常、成人には、ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として、以下の抗悪性腫瘍剤との併用で、1回1.8mg/kg（体重）を3週間間隔で6回点滴静注する。初回投与時は90分かけて投与し、忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

○リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用
○ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用

＊7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤及び併用する抗悪性腫瘍剤の投与時期等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で投与すること。[17.1.1-17.1.3参照]
7.2 本剤投与によるinfusion reactionを軽減させるために本剤投与の30分～1時間前に、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤の前投与を考慮すること。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[11.1.4参照]
7.3 本剤投与により以下の副作用が発現した場合には、症状、重症度等に応じて、以下の基準を目安に、本剤の休薬等を考慮すること。

本剤の投与中止・休薬・減量基準

副作用	程度注）	処置
infusion reaction	Grade1又は2	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬又は本剤の投与速度を下げる。症状が回復した場合には、元の投与速度で投与を再開することができる。
	Grade3	Grade1又はベースラインに回復するまで休薬する。症状が回復した場合には、休薬前の投与速度の1/2の投与速度で投与を再開することができる。再開後、infusion reactionが認められない場合には、投与速度を30分ごとに50mg/時ずつ上げることができる。
	Grade4	投与を中止する。
末梢性ニューロパチー	**〈リツキシマブ（遺伝子組換え）、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩及びプレドニゾロン又はメチルプレドニゾロンとの併用の場合〉**	
	Grade2	感覚性：1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgで、次回投与日までにGrade2が持続又は再発した場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade3	感覚性：Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
		運動性：Grade1以下に回復するまで休薬する。回復後に投与を再開する場合、1.4mg/kgに減量する。既に1.4mg/kgの場合、1.0mg/kgに減量する。既に1.0mg/kgの場合、投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
末梢性ニューロパチー	**〈ベンダムスチン塩酸塩製剤及びリツキシマブ（遺伝子組換え）併用の場合〉**	
	Grade2又は3（初発）	症状が回復するまで休薬する。次回投与予定日の14日目までにGrade1以下に回復した場合には、以降は1.4mg/kgに減量して投与する。14日目までにGrade1以下に回復しなかった場合には、投与を中止する。
	Grade2又は3（再発）	投与を中止する。
	Grade4	投与を中止する。
好中球減少	Grade3又は4	好中球数が1,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。
血小板減少	Grade3又は4	血小板数が75,000/mm^{3}以上に回復するまで休薬する。回復後は休薬前の用量で再開することができる。

注）GradeはNCI-CTCAE v4.03に準じる

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、治療開始前及び治療期間中は、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF製剤の適切な使用を考慮すること。[11.1.1参照]

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.5参照]

8.3 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.7参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症を合併している患者

骨髄抑制等により、感染症が増悪するおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.2 末梢性ニューロパチーを合併している患者

症状を悪化させるおそれがある。[11.1.3参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害はMMAEの血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

MMAEは主にCYP3Aによって代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、リトナビル、クラリスロマイシン等 [16.7.1参照]	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない薬剤又は中程度以下のCYP3A阻害剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	強いCYP3A阻害剤との併用により、MMAEの代謝が阻害され、MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 骨髄抑制（49.2%）

好中球減少（31.6%）、発熱性好中球減少症（10.2%）、貧血（21.7%）、血小板減少（14.7%）、白血球減少（11.3%）、リンパ球減少（6.8%）等があらわれることがある。[8.1参照]

＊11.1.2 感染症（20.3%）

重篤な肺炎（3.6%）及び敗血症（1.8%）等、日和見感染を含む感染症があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[9.1.1参照]

＊11.1.3 末梢性ニューロパチー（34.5%）

末梢性ニューロパチー（19.4%）、末梢性感覚ニューロパチー（15.3%）、多発ニューロパチー（0.9%）、末梢性運動ニューロパチー（0.5%）等があらわれることがあるので、感覚鈍麻、筋力低下、錯感覚、知覚過敏等の症状があらわれた場合には、本剤の休薬、減量又は中止等を考慮すること。[9.1.2参照]

＊11.1.4 Infusion reaction（6.5%）

嘔吐、発疹、発熱、悪寒、紅潮、呼吸困難、低血圧等を含むinfusion reactionがあらわれることがあり、多くの場合は、初回投与時に発現が認められたが、2回目以降の投与時にも認められている。異常が認められた場合には、本剤の投与を中断又は中止し適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2参照]

＊11.1.5 腫瘍崩壊症候群（0.7%）

異常が認められた場合は本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.2参照]

11.1.6 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知機能障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、構音障害、失語等の症状があらわれた場合には、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

＊11.1.7 肝機能障害（6.8%）

トランスアミナーゼやビリルビン値の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

		10%以上	3%以上10%未満	3%未満
＊	皮膚		脱毛症、発疹	皮膚乾燥、爪の障害、そう痒症、蕁麻疹、全身性剥脱性皮膚炎
	肝臓			LDH上昇
＊	腎臓			血中クレアチニン増加、血尿
＊	免疫系			低γグロブリン血症、免疫グロブリン減少
＊	消化器	悪心（22.6%）、便秘（17.6%）、下痢（17.1%）	嘔吐、口内炎、腹痛	消化不良、口内乾燥、リパーゼ増加、腹部膨満、アミラーゼ増加、胃酸逆流

		10%以上	3%以上10%未満	3%未満
*	心・血管系			高血圧、血管炎
*	筋骨格系			筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、関節痛
*	呼吸器		呼吸困難	咳嗽、口腔咽頭痛、肺臓炎、鼻出血、咽頭の炎症
*	精神・神経系		味覚異常、錯感覚、頭痛	浮動性めまい
*	代謝	食欲減退		脱水、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労(19.9%)	無力症、体重減少、発熱、倦怠感	粘膜の炎症、悪寒、浮腫、全身健康状態低下、歩行障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解

(1) 日局注射用水(点滴静注用30mg：1.8mL、点滴静注用140mg：7.2mL)により溶解してポラツズマブ　ベドチン(遺伝子組換え)を20mg/mLの濃度にした後、静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。変色、くもり又は粒子が溶解液に認められた場合は使用しないこと。

(2) 溶解後速やかに希釈しない場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に投与すること。残液は廃棄すること。

14.1.2 希釈

(1) 必要量をバイアルから抜き取り、ポラツズマブ　ベドチン(遺伝子組換え)の希釈後の濃度が0.72mg/mLから2.70mg/mLになるように、日局生理食塩液、5%ブドウ糖溶液のいずれかの輸液バッグを用いて希釈する。静かに輸液バッグを回転させて混和すること。他剤と混和しないこと。

(2) 抗体タンパクが凝集するおそれがあるので、希釈後に決して激しい振動を加えないこと。

(3) 調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmインラインフィルターを通して投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の構成成分であるMMAEは、ラットの骨髄小核試験で遺伝毒性(異数性誘発作用)を示した。[9.4.2参照]

16. 薬物動態

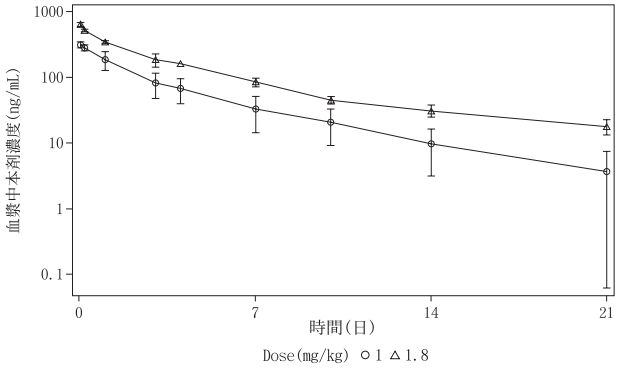
16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人の再発又は難治性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者7例に、1サイクルを3週間として、本剤1.0mg/kg[注1)]又は1.8mg/kgを各サイクルの第1日目に静脈内投与したときの、初回投与後の本剤の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ並びに反復投与時の本剤の血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤1.8mg/kg投与時のC_{trough}に基づく本剤の蓄積係数は、第3及び6サイクルで、それぞれ1.67及び2.01であった[1)]。

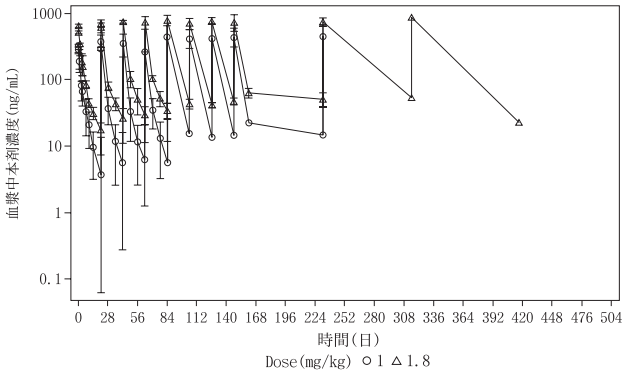
注1)承認用量は1回1.8mg/kg(体重)である。

単回投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

反復投与時の血漿中本剤濃度推移(平均値±標準偏差)



n=3～4

単回投与時の本剤の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

用量 (mg/kg)	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・day/mL)	CL (mL/day/kg)	V_{ss} (mL/kg)	$t_{1/2}$ (day)	T_{max}[注2)] (day)
1.0	3	315± 28.7	823± 177	22.2± 4.24	64.3± 21.6	4.43± 0.979[注3)]	0.0896 (0.0833-0.233)
1.8	3	613± 67.2	2250± 274	14.4± 1.84	91.7± 9.98	7.98± 1.21	0.0903 (0.0889-0.231)

注2) 中央値（範囲）

注3) n=4

16.3 分布

MMAEのヒト血漿タンパクに対する*in vitro*結合率は71～77%であり、血液/血漿中濃度比は1.34～1.65であった[2)]。

16.4 代謝

*In vitro*試験においてMMAEは主にCYP3Aで代謝されることが示された[3)]。[10.参照]

16.5 排泄

ラットにMMAE部分を放射性標識したポラツズマブ　ベドチンを10mg/kgで単回静脈内投与したところ、放射能のほとんどは糞中に排泄され、尿中への排泄率は投与量の約5%であった[4)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するケトコナゾール(強いCYP3A阻害剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.18及び1.48と推定された[5)]。[10.2参照]

16.7.2 その他

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、本剤単独投与時に対するリファンピシン(強いCYP3A誘導剤)併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUCの幾何平均値の比は、それぞれ0.71及び0.51と推定された[5)]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（GO39942試験［POLARIX試験］）

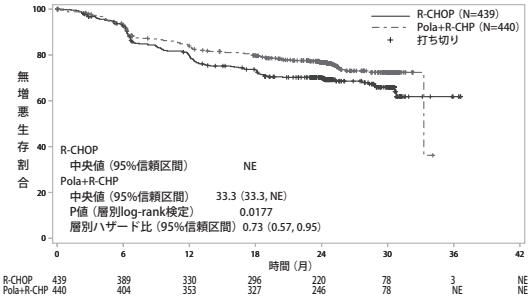
未治療のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）患者［国際予後指標（IPI）2～5の患者が組み入れられ、0又は1の患者は除外された］879例（日本人85例を含む）を対象に、本剤とリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（Pola+R-CHP）療法[注1)]の有効性及び安全性をリツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾン（国内未承認）、プレドニゾロン又はメチルプレドニゾロン併用（R-CHOP）療法[注2)]と比較する第Ⅲ相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。主要評価項目である主治医評価による無増悪生存期間について、Pola+R-CHP療法のR-CHOP療法に対する優越性が検証された（層別ハザード比［95%信頼区間］：0.73［0.57、0.95］、［層別log-rank検定：P=0.0177（両側有意水準0.05）］、2021年6月28日データカットオフ）。

本剤が投与された435例中419例（日本人44例を含む）（96.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心36.8%（160/435例）、好中球減少症29.7%（129/435例）、貧血27.1%（118/435例）、疲労25.1%（109/435例）、脱毛症23.9%（104/435例）、便秘23.4%（102/435例）、末梢性ニューロパチー23.2%（101/435例）、下痢20.7%（90/435例）であった[6)]。［5.、7.1参照］

注1）3週間を1サイクルとし、第1～6サイクルは、本剤1.8mg/kg、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^{2}及びドキソルビシン50mg/m^{2}を各サイクルDay1に投与し、プレドニゾン（国内未承認）100mg、プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルのDay1～5に投与。第7及び8サイクルは、リツキシマブ375mg/m^{2}を各サイクルのDay1に投与。

注2）3週間を1サイクルとし、第1～6サイクルは、リツキシマブ375mg/m^2、シクロホスファミド750mg/m^2、ドキソルビシン50mg/m^{2}及びビンクリスチン1.4mg/m^2（上限2mg）を各サイクルDay1に投与し、プレドニゾン（国内未承認）100mg、プレドニゾロン100mg又はメチルプレドニゾロン80mgを各サイクルのDay1～5に投与。第7及び8サイクルは、リツキシマブ375mg/m^{2}を各サイクルのDay1に投与。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

17.1.2 海外第Ⅰb/Ⅱ相試験（GO29365試験）

GO29365試験の第Ⅱ相ランダム化パートでは、自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者80例を対象に、ベンダムスチン＋リツキシマブ併用療法（BR療法;40例）を対照群とし、本剤とBRの併用療法（Pola+BR療法;40例）の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注3)]。その結果、主要評価項目である独立評価委員会評価によるPrimary Response Assessment（PRA、本剤最終投与後6～8週）時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は、Pola+BR療法群では40.0%（16/40例）（95%信頼区間：24.9～56.7%）、BR療法群では17.5%（7/40例）（95%信頼区間：7.3～32.8%）であった（2018年4月30日データカットオフ）[7),8)]。

本剤が投与された39例中36例（92.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症53.8%（21/39例）、血小板減少症41.0%（16/39例）、下痢及び貧血が各33.3%（13/39例）、疲労及び悪心が各23.1%（9/39例）、発熱及び末梢性ニューロパチーが各20.5%（8/39例）であった[7)]。［5.、7.1参照］

注3）各薬剤の投与時期は以下のとおり。
- 本剤：サイクル1 Day2、サイクル2以降は各サイクルDay1
- リツキシマブ：各サイクルDay1
- ベンダムスチン：サイクル1 Day2及びDay3、サイクル2以降は各サイクルDay1及びDay2

17.1.3 国内第Ⅱ相試験（JO40762試験［P-DRIVE試験］）

自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のDLBCL患者35例を対象に、Pola+BR療法の有効性及び安全性を検討した。本剤は1.8mg/kg、ベンダムスチンは90mg/m^2、リツキシマブは375mg/m^{2}を3週間を1サイクルとして6サイクル投与した[注3)]。主要評価項目である治験責任医師評価によるPRA時点におけるPET-CTを用いた完全奏効割合は34.3%（95%信頼区間:19.1～52.2%）であった（2019年12月24日データカットオフ）。

本剤が投与された35例中33例（94.3%）に副作用が認められた。主な副作用は、貧血37.1%（13/35例）、悪心31.4%（11/35例）、血小板減少症及び好中球減少症が各25.7%（9/35例）、便秘、血小板数減少及び好中球数減少が各22.9%（8/35例）、倦怠感及び食欲減退が各20.0%（7/35例）であった[9)]。［5.、7.1参照］

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ポラツズマブ　ベドチンは、抗CD79bヒト化IgG1モノクローナル抗体と、微小管重合阻害作用を有するMMAEを、リンカーを介して共有結合させた抗体薬物複合体である[10)]。

ポラツズマブ　ベドチンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD79bに結合し、細胞内に取り込まれた後にプロテアーゼによりリンカーが切断され、MMAEが細胞内に遊離する[11)-14)]。遊離したMMAEは微小管に結合し、細胞分裂を阻害してアポトーシスを誘導すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[15)-17)]。

18.2 抗腫瘍効果

ポラツズマブ　ベドチンは、ヒトびまん性大細胞型B細胞リンパ腫由来WSU-DLCL2細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[18),19)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

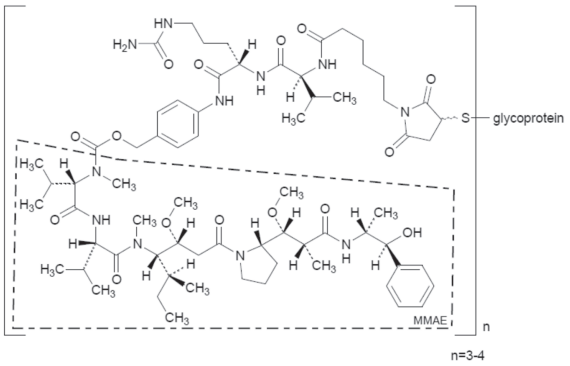
一般的名称：ポラツズマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
（Polatuzumab Vedotin（Genetical Recombination））（JAN）

分子式：ベドチン：$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$
抗体：軽鎖（$C_{1040}H_{1616}N_{276}O_{349}S_5$）、重鎖（$C_{2182}H_{3385}N_{579}O_{669}S_{15}$：主成分）

分子量：約153,000

構造式：ポラツズマブ ベドチンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体（分子量：約148,000）の平均3～4個のCys残基に、MMAEとリンカーからなるベドチン（1-（6-｛［（2*S*）-1-（｛（2*S*）-5-カルバモイルアミノ-1-［（4-｛［（2*S*）-｛［（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｝メチルフェニル）アミノ］-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)が結合している。447個のアミノ酸残基からなる重鎖2本及び218個のアミノ酸残基からなる軽鎖2本で構成される糖タンパク質である。



20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫〉

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22．包装

〈ポライビー点滴静注用30mg〉

1バイアル

〈ポライビー点滴静注用140mg〉

1バイアル

＊23．主要文献

1）国内第Ⅰ相試験(JO29138試験)(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.2.3.1)
2）MMAEの*in vitro*血漿蛋白質結合及び血球移行(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.4.2)
3）MMAEの代謝関与酵素の同定(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.5.2.1)
4）ラットにおけるポラツズマブ ベドチン投与後のマスバランス(2021年3月23日承認、CTD2.6.4.6.1)
5）薬物相互作用(2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3.5.1)
6）社内資料:国際共同第Ⅲ相試験(GO39942試験[POLARIX試験])
7）海外第Ⅰb/Ⅱ相試験(GO29365試験)(2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1)
8）Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020;38:155-65.
9）国内第Ⅱ相試験(JO40762試験[P-DRIVE試験])(2021年3月23日承認、CTD2.7.3.1-3、2.7.4.2.1.1)
10）Li D, et al. Br J Pharmcol 2019;176:3805-18.
11）Pfeifer M, et al. Leukemia 2015;29:1578-86.
12）Polson AG, et al. Blood 2007;110:616-23.
13）Polson AG, et al. Cancer Res 2009;69:2358-64.
14）Sutherland MSK, et al. J Biol Chem 2006;281:10540-7.
15）Bai R, et al. J Biol Chem 1990;265:17141-9.
16）Doronina SO, et al. Nat Biotechnol 2003;21:778-84.
17）Francisco JA, et al. Blood 2003;102:1458-65.
18）WSU-DLCL2移植モデルにおける抗腫瘍効果(2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.2)
19）WSU-DLCL2移植モデルにおけるポラツズマブ　ベドチンとリツキシマブ+化学療法薬との併用効果(2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2.5)

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

目次

1.　添付文書（案）.....2
1.1　添付文書（案）.....2
2.　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....11
2.1　効能又は効果（案）.....11
2.2　効能又は効果の設定根拠.....11
3.　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....13
3.1　用法及び用量（案）.....13
3.2　用法及び用量の設定根拠.....13
4.　使用上の注意（案）及びその設定根拠.....16

1. 添付文書（案）

1.1　添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

202X 年●月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：2~8℃ で保存
有効期間：60 箇月

抗悪性腫瘍剤／組織因子標的抗体微小管阻害薬複合体
チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）注

承認番号	
販売開始	

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

テブダック®点滴静注用 40mg

Tivdak® for Intravenous Infusion 40 mg

1.　警告

1.1　本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3.　組成・性状

3.1　組成

1 バイアル中

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

注）本剤は、遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2　製剤の性状

販売名	テブダック点滴静注用 40mg
剤形	注射剤（バイアル）
外観	白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH 注)	5.8~6.2
浸透圧比注)（日局生理食塩液に対する比）	約 1

注）本剤 1 バイアルに日局注射用水 4.0 mL を加えて溶解した場合。

4.　効能又は効果

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

5.　効能又は効果に関連する注意

5.1　本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.2　本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6.　用法及び用量

通常、成人にはチソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1　他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2　本剤投与に伴う眼障害軽減のため、副腎皮質ステロイド点眼剤を本剤の投与の24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本剤投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本剤投与開始日から投与終了後30 日目まで投与すること。使用する血管収縮点眼剤はブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%とし、本剤投与直前に 1～3 滴点眼すること。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

7.3　本剤投与により副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

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

副作用	程度[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。

8. 重要な基本的注意

8.1　眼障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照］

8.1.1　本剤投与開始前に眼科医による診察を実施すること。投与中は定期的に眼の異常の有無の確認（問診、視診、眼球運動の評価等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導し、眼科医による評価を行うこと。

8.1.2　本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指導すること。

8.2　重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて医療機関を受診するよう患者に指導すること。［11.1.3 参照］

8.3　発熱性好中球減少症、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.5 参照］

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

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

眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。臨床試験では、当該患者は除外された。［1.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2　出血素因や凝固系異常のある患者

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

9.3　肝機能障害患者

本剤を構成するモノメチルアウリスタチン E（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4　生殖能を有する者

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

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている[1)]。［9.4 参照］

9.6　授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。［16.4 参照］

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 ［16.7.1 参照］	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	強い CYP3A 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1　重大な副作用

11.1.1　眼障害

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

11.1.2　末梢神経障害

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

11.1.3　重度の皮膚障害

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

11.1.4　出血

消化管出血（1.2%）等があらわれることがある。［9.1.2 参照］

11.1.5　好中球減少症

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

11.1.6　腸炎（1.2%）、腸閉塞（0.4%）

11.1.7　間質性肺疾患（頻度不明）

11.2　その他の副作用

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

14. 適用上の注意

14.1　薬剤調製時の注意

14.1.1　溶解

(1)　日局注射用水 4.0 mL で溶解し、10 mg/mL とする。

(2)　内容物が完全に溶解するまで、各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアル内の液体が落ち着くまで、静置する。バイアルを振とうしないこと。直射日光を避けること。

(3)　粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められたバイアルは使用しないこと。

(4)　本剤は保存剤を含まない。直ちに希釈しない場合、凍結を避け、2～8℃では 24 時間、9～25℃では 8 時間以内に使用すること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。

14.1.2　希釈

(1)　必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、最終濃度が 0.7～2.4 mg/mL となるように 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液又は L-乳酸ナトリウムリンゲル液の輸液バッグに加える。希釈液を静かに転倒混和すること。輸液バッグは振とうしないこと。直射日光を避けること。

(2)　輸液バッグに粒子や変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められた場合は、輸液バッグを使用しないこと。

(3)　調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、凍結を避け、下表に示す条件に従って保存すること。保存後は、4 時間以内に投与を完了すること。未使用残液は適切に廃棄すること。

希釈後点滴溶液の冷蔵保存条件

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

14.2　薬剤投与時の注意

(1)　0.2 μm のインラインフィルターを通して投与すること。

(2)　同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。

15. その他の注意

15.1　臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2　非臨床試験に基づく情報

本剤の構成成分である MMAE は *in vivo* ラット骨髄小核試験において遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した[2)]。［9.4 参照］

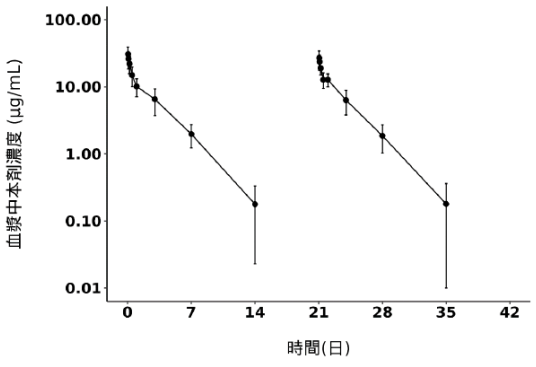
16. 薬物動態

16.1　血中濃度

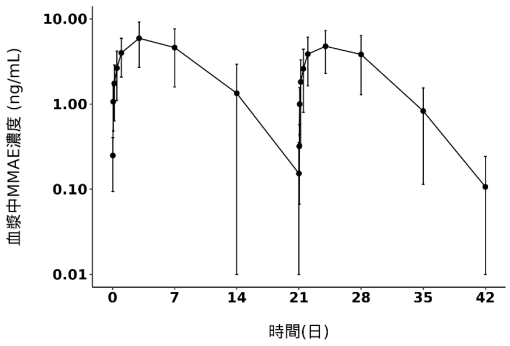
16.1.1　単回及び反復投与

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

本剤の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



MMAE の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



本剤及び MMAE の PK パラメータ

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

注 1）0 時間から最終定量可能時点までの薬物濃度－時間曲線下面積

注 2）N = 15

CV：変動係数

16.3　分布

MMAE の *in vitro* ヒト血漿タンパク結合率は 68%～82%であった[4)]。

16.4　代謝

MMAE は *in vitro* 試験により主に CYP3A4 により代謝されることが示された[5]。［10.参照］

16.5　排泄

ラットに放射性標識した MMAE 0.056 mg/kg を単回静脈内投与したところ、投与 672 時間後までの放射能の糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ 96.7 及び 102%、尿中排泄率はそれぞれ 15.1 及び 9.4%であった[6]。

16.7　薬物相互作用

16.7.1　ケトコナゾール

MMAE を構成成分とするブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）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_{inf} の幾何平均比は、それぞれ 1.25 及び 1.34 であった[7]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2　その他

（1）ブレンツキシマブ　ベドチン（遺伝子組換え）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_{inf} の幾何平均比は、それぞれ 0.56 及び 0.54 であった[7]（外国人データ）。

（2）MMAE は *in vitro* 試験により P-糖タンパクの基質であることが示された[8]。

17. 臨床成績

17.1　有効性及び安全性に関する試験

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

化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者[注1)] 502 例（日本人患者 101 例を含む）を対象に、本剤 2 mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法[注2)]と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施した。主要評価項目である全生存期間は、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した[9]。

注 1）ベバシズマブ（遺伝子組換え）又はプログラム細胞死-1（PD-1）／プログラム細胞死-リガンド 1（PD-L1）阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して標準的な 1 つ又は 2 つの化学療法歴のある患者が組み入れられた。

注 2）ノギテカン塩酸塩、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物又はペメトレキセドナトリウム水和物のいずれかを選択することとされた。なお、ビノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩及びペメトレキセドナトリウム水和物は、本邦において子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない。

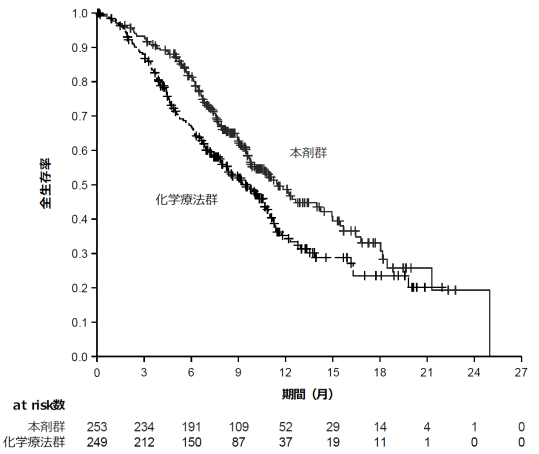
有効性成績

評価項目	本剤群（253 例）	化学療法群（249 例）
全生存期間（OS）		
イベント数（%）	123 (48.6)	140 (56.2)
OS 中央値（月）（95%信頼区間）	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)
ハザード比（95%信頼区間）注 3)	0.70 (0.54, 0.89)	
両側 P 値注 4)	0.0038	

注 3）層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法群との比較

注 4）層別ログランク検定、有意水準 0.0226（両側）

OS の Kaplan-Meier 曲線



本剤が投与された 250 例（日本人 50 例を含む）中 219 例（87.6%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜炎（76 例、30.4%）、悪心（73 例、29.2%）、末梢性感覚ニューロパチー（67 例、26.8%）、脱毛症（61 例、24.4%）、鼻出血（57 例、22.8%）であった。（データカットオフ：2023 年 7 月 24 日）

18. 薬効薬理

18.1　作用機序

チソツマブ　ベドチンは、組織因子（TF）に対するヒト化モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有する MMAE を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。チソツマブ　ベドチンは、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にリンカーが加水分解され、遊離した MMAE がアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[10-14]。

18.2　抗腫瘍作用

18.2.1　*In vitro* 試験

チソツマブ　ベドチンは、ヒト子宮頸癌由来細胞株（CaSki、ME-180 及び SiHa）に対して増殖抑制作用を示した[10]。

18.2.2　*In vivo* 試験

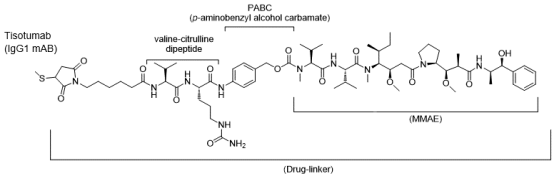
チソツマブ　ベドチンは、子宮頸癌患者由来腫瘍組織片（CEXF 773 等）を皮下移植したヌードマウスに対して腫瘍増殖抑制作用を示した[15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：チソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）
（Tisotumab Vedotin (Genetical Recombination)）(JAN)

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。

構造式：



20. 取扱い上の注意

個装箱開封後は遮光保存すること。

21. 承認条件

22. 包装

1 バイアル

23. 主要文献

1)　社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.6.6.2.1）

2） 社内資料：*In vivo* ラット骨髄小核試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.6.4.2.1）
3） 社内資料：国内第 I/II 相試験［GCT1015-06（innovaTV 206）試験］（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.2）
4） 社内資料：血漿タンパク結合試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
5） 社内資料：ヒト肝ミクロソームを用いた試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）
6） 社内資料：ラットのマスバランス試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.4.6.1）
7） Han TH, et al.：J Clin Pharmacol. 2013;53(8):866–77
8） 社内資料：トランスポーターとの相互作用評価試験（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.2.2.1.5）
9） 社内資料：国際共同第 III 相試験［SGNTV-003（innovaTV 301）試験］（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.7.6.1）
10） 社内資料：*In vitro* 薬理試験（細胞傷害活性）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.5.1）
11） 社内資料：*In vitro* 薬理試験（バイスタンダー効果）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.5.3）
12） 社内資料：*In vitro* 薬理試験（抗体依存性細胞傷害）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.7.1）
13） 社内資料：*In vitro* 薬理試験（抗体依存性細胞貪食）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.7.2）
14） 社内資料：*In vitro* 薬理試験（免疫原性細胞死誘導）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.6）
15） 社内資料：*In vivo* 薬理試験（子宮頸癌患者由来異種移植モデル）（20XX 年 X 月 X 日承認、CTD 2.6.2.2.8.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ジェンマブ株式会社　くすり相談室
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目 7 番 1 号
ミッドタウン・タワー
フリーダイヤル　0120-470-317
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・会社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1　製造販売元

ジェンマブ株式会社
〒107-6235　東京都港区赤坂九丁目 7 番 1 号
ミッドタウン・タワー

2. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

2.1　効能又は効果（案）

がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

2.2　効能又は効果の設定根拠

チソツマブ　ベドチンは、プロテアーゼで切断可能なバリンーシトルリンリンカーを介して微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）が化学結合した組織因子（tissue factor、TF）特異的ヒトモノクローナル免疫グロブリン G1 抗体（HuMax-TF、チソツマブ）から構成される抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）である。

チソツマブ　ベドチンは、直接的な細胞毒性及び免疫応答を含む複数の抗腫瘍機序を有しており、その多面的な抗腫瘍効果には多くの因子が関与している。チソツマブ　ベドチンは TF 発現細胞に結合し、細胞内に取り込まれた後にリソソームに輸送され、プロテアーゼによるタンパク質の切断を介して MMAE が放出される。MMAE は細胞内の微小管ネットワークを破壊し、細胞周期の停止とアポトーシス性細胞死を誘導する。チソツマブ　ベドチンは、直接的な細胞毒性に加えて、バイスタンダー効果による細胞毒性、抗体依存性細胞毒性、抗体依存性細胞貪食、及び免疫原性細胞死と一致する方法により、癌細胞を死滅させることが可能である。

本申請の主要な有効性データが得られた検証的試験である SGNTV-003 試験は、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象に、本剤と治験担当医師が選択した化学療法を比較検討する第 III 相、非盲検、無作為化（1:1）、国際共同試験であった。適格と判断された患者を、本剤 2.0 mg/kg を 3 週間に 1 回（once every 3 weeks、1Q3W）投与する群又は化学療法を投与する群のいずれかに、1:1 で無作為に割り付けた（本剤群 253 例、化学療法群 249 例）。無作為割付け時の層別因子には、主要評価項目である全生存期間（overall survival、OS）に影響を及ぼす可能性のある医学的に重要な因子として、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（performance status、PS）（0、1）、ベバシズマブによる前治療歴の有無、地域（米国、欧州、その他）、及び抗プログラム細胞死タンパク質 1 又は抗プログラム細胞死リガンド 1［anti-programmed cell death protein 1 or anti-programmed cell death-ligand 1、抗 PD-(L)1］抗体による前治療歴の有無を用いた。OS の主要解析のデータカットオフ日の 2023 年 7 月 24 日時点で OS イベント数は 263 件であった。

SGNTV-003 試験を有効性の主要な評価資料とした。その他に GCT1015-06 試験（拡大パート）及び GEN701 試験（拡大パート子宮頸癌コホート）で得られたデータを評価資料、GCT1015-04 試験を参考資料として用いた。

SGNTV-003 試験で、OS の中央値（95%信頼区間）は、本剤群で 11.5 ヵ月（9.8～14.9 ヵ月）、化学療法群で 9.5 ヵ月（7.9～10.7 ヵ月）であり、統計学的な有意差が認められた（P=0.0038）。層別ハザード比（95%信頼区間）は 0.70（0.54～0.89）であり、死亡リスクが 30%低下した。OS の Kaplan-Meier 曲線は、3 ヵ月以内に本剤群及び化学療法群の間で曲線の乖離が認められ、この差は試験期間を通じて維持された。本剤の投与を受けた患者で得られた OS のベネフィットは、

抗 PD-(L)1 抗体製剤による治療歴の有無、原疾患の組織型（扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌）、過去に受けた全身療法のレジメン数、人種、又は民族に関わらず、一貫して認められた。また、化学療法群と比較して、本剤群では無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）及び奏効率（objective response rate、ORR）の統計学的に有意な改善が認められた。

SGNTV-003 試験のこれらの有効性の結果は、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした GCT1015-04 試験及び GEN701 試験（拡大パート）の結果によって支持された。

SGNTV-003 試験の日本人集団の OS、PFS、及び ORR の結果は、全体集団の結果と一貫していた。日本人患者を対象とした GCT1015-06 試験（拡大パート）での OS、PFS、及び ORR の結果も、SGNTV-003 試験の日本人集団の本剤群の結果と類似していた。

本剤は、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対して、臨床的に意味のある有効性を示した。

安全性

SGNTV-003 試験の本剤群（250 例）では、曝露期間の中央値（範囲）は 3.65 ヵ月（0.4～18.9 ヵ月）、患者あたりのサイクル数の中央値（範囲）は 5.0 サイクル（1～26 サイクル）であった。

SGNTV-003 試験で本剤群の副作用の発現割合は、87.6%（219/250 例）であり、主な副作用（発現割合 20%以上）は結膜炎、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、及び鼻出血であった。本剤群の Grade 3 以上の副作用の発現割合は 29.2%（73/250 例）であり、主な Grade 3 以上の副作用（発現割合 3%以上）は好中球減少症、貧血、及び疲労であった。SGNTV-003 試験で認められた本剤の安全性プロファイルは管理可能であり、本剤の既存の安全性プロファイルとも一貫していた。

SGNTV-003 試験の全体集団と日本人集団の安全性プロファイルはおおむね一貫していた。また、第 I/II 相国内試験である GCT1015-06 試験（拡大パート）の日本人集団と SGNTV-003 試験の全体集団の安全性プロファイルもおおむね一貫しており、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

全体として、本剤のベネフィット−リスクプロファイルは良好であり、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者での使用を支持するものであった。

これらの結果に基づき、「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」を効能又は効果として設定した。

3. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

3.1　用法及び用量（案）

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。

3.2　用法及び用量の設定根拠

推奨用量の設定根拠

第 I/II 相試験（GEN701 試験）では、本剤の静脈内投与での推奨用量を 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）に設定した。GEN701 試験の用量漸増パートでは、本剤を 0.3～2.6 mg/kg（0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8、2.2、及び 2.6 mg/kg）で評価することを目的として、標準的な 3 + 3 デザインを適用した。GEN701 試験の結果に基づき、本剤の第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を 2.0 mg/kg と決定した。第 II 相試験（GCT1015-04 試験）で、本剤 2.0 mg/kg 1Q3W 投与をさらに評価した結果、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者での本剤 2.0 mg/kg 1Q3W 投与による臨床的に意味のある有効性が示された。加えて、一連の有効性及び安全性評価項目とチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露-反応関係は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として選択された本剤の投与レジメンである 2.0 mg/kg 1Q3W 投与を裏付けるものであった。

SGNTV-003 試験では、本剤の推奨用量である 2.0 mg/kg 1Q3W 投与を受けた患者で、化学療法群と比較して、統計学的に有意で臨床的に意味のある OS の改善が認められた（2.2 項）。治験実施計画書に規定された投与スケジュールに対して忍容不良であった患者では、治験薬の減量を許容し、本剤群（250 例）で 22 例（8.8%）、化学療法群（239 例）で 22 例（9.2%）が治験薬を減量した。

SGNTV-003 試験の日本人集団の有効性の結果は、SGNTV-003 試験の全体集団の結果と一貫しており、日本人患者を対象とする GCT1015-06 試験（拡大パート）の結果とも一貫していた。GCT1015-06 試験（拡大パート）で本剤 2.0 mg/kg 投与の日本人での忍容性が確認されており、SGNTV-003 試験の日本人集団でも新たな安全性上の懸念は認められず、全体集団と同様の良好な安全性と忍容性が確認された。また、日本人集団のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の薬物動態（pharmacokinetics、PK）を外国人集団と比較して評価した結果、全体として、PK に日本人集団と外国人集団との間で臨床的に明らかな差は認められず、用量調整は不要と考えられた。

有効性の曝露-反応解析

SGNTV-003 試験で本剤 2.0 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）を 1Q3W で投与された再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者 230 例を対象に、曝露量と有効性の反応関係を評価した。曝露-反応解析で評価した有効性評価項目は OS、治験担当医師判定による PFS、治験担当医師判定による ORR、及び奏効期間（duration of response、DOR）で

あった。モデルに基づく有効性の評価には、チソツマブ　ベドチンの曝露量（Cycle 1 での AUC 及び C_{max}）と有効性評価項目を結びつけた線形ロジスティック回帰（基本モデル）を用いた。さらに、年齢、体重、ベースライン時の腫瘍サイズ、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時の乳酸脱水素酵素、腎機能障害のカテゴリー、ベースライン時の ECOG PS スコア、ベースライン時の組織因子発現の H スコア、地域（米国対その他）、民族（アジア人対アジア人以外）、組織型（扁平上皮／非扁平上皮）、ベバシズマブの前治療歴の有無、放射線療法歴の有無、及び肝機能障害のカテゴリー（肝機能障害あり対正常）を共変量に組み込んだフルモデル法を用いて共変量解析を実施した。曝露量と OS、PFS、及び DOR との関係の評価には、Kaplan-Meier 解析及び Cox 比例ハザードモデルを用いた。Cox 比例ハザードモデルでも、フルモデル法を用いて共変量解析を実施した。

曝露-有効性の反応関係では、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} が大きい患者ほど、OS 及び PFS が長いことが示された。ORR は Cycle 1 での C_{max} 及び Cycle 1 での AUC が大きい患者ほど高かったが、全曝露量を通して反応が認められた。DOR とチソツマブ　ベドチンの曝露量との間に相関は認められなかった。チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性評価項目との関係から、2.0 mg/kg 1Q3W 投与での曝露量の範囲で、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対する臨床的に意味のある有効性が得られることが示唆された。なお、曝露量と有効性の関係性は、2.0 mg/kg 1Q3W 投与の 1 用量で評価した。検討した曝露量と有効性との関係から、Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量が増加するにつれて有効性が高くなり、全曝露量を通して反応が認められた。また、認められた曝露量と有効性の関係は、曝露量の三分位群で重症度が高い疾患を有する患者の割合が異なることに起因する可能性もある。トラスツズマブ、トラスツズマブ　エムタンシン、及びペムブロリズマブなどの他の生物学的製剤で薬物-疾患相互作用が認められるが、見かけの曝露量と有効性の関係で、曝露量の少ない四分位群ほど有効性が低いことは、疾患が進行した患者で全身クリアランスが高いことと交絡している可能性がある。したがって、チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性を評価する際には、ベースラインの疾患特性が生物学的製剤の PK 及び有効性に影響を及ぼす可能性があることを考慮する必要がある。

全体として、有効性の曝露-反応解析で得られた所見はいずれも、推奨用量である 2.0 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）の 1Q3W 投与を支持するものであった。

安全性の曝露-反応解析

曝露-安全性解析は、本剤 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）投与を受けた 589 例を対象に実施した。本解析では SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験（拡大パート）、GEN701 試験（拡大パート）、GCT1015-04 試験、GEN702 試験（拡大パート）、及び SGNTV-001 試験（パート A）の 6 試験の安全性データを併合した。ロジスティック回帰分析を用いて、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量が安全性評価項目に及ぼす影響を評価し（基本モデル）、更に一部の主な共変量の影響を調整してチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量が安全性評価項目に及ぼす影響も評価した（フルモデル）。

曝露-安全性解析より、チソツマブ　ベドチンの曝露量（Cycle 1 での AUC 及び／又は C_{max}）は、治験薬と関連のある重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬の投与休止、減量、及び投与中止に至った有害事象、Grade 2 以上及び Grade を問わない眼関連の有害事象、並びに Grade 2 以上及び Grade を問わない末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合の予測因子であることが示唆された。遊離型 MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある重篤な有害事象及び全ての重篤な有害事象、並びに治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合の予測因子であった。

チソツマブ　ベドチンの曝露量と安全性（有害事象の発現割合）との間に上述した関連が認められたものの、本剤 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）投与による曝露量の全ての範囲で、子宮頸癌又は他の固形癌の患者に対する忍容性は許容可能であり、管理可能な安全性プロファイルが示された。

要約

本剤の推奨用量は 2.0 mg/kg の 1Q3W 静脈内投与である。本剤 2.0 mg/kg 1Q3W 投与の安全性プロファイルは管理可能であり、複数の独立した臨床試験（GEN701、GCT1015-04、及び SGNTV-003 試験）で再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対する臨床的ベネフィットが認められた。

用量が 1 用量での曝露-反応解析のため曝露量の範囲は限定的であるものの、曝露量と有効性の間に関連する傾向が認められ、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に本剤 2.0 mg/kg 1Q3W 投与で得られた曝露量の範囲で、OS、PFS、及び ORR の改善が示唆された。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と主要な安全性評価項目との間に関連が認められた。ロジスティック回帰分析により、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と安全性との間に関連が認められたものの、2.0 mg/kg 1Q3W 投与による曝露量を通して、子宮頸癌又は他の固形癌の患者に対する安全性プロファイルは管理可能であった。患者はおおむね予定どおり治験薬を投与され、相対用量強度の中央値は約 96%であった。全体として、有効性及び安全性の曝露-反応解析で得られた所見はいずれも、推奨用量である 2.0 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）の 1Q3W 投与を支持するものであった。

以上の結果及び企業中核データシート（Company Core Data Sheet、CCDS）に基づき、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはチソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）として 1 回 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。」と設定した。

4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を以下に示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 視力低下を伴う眼障害があらわれ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携の下で使用し、本剤の投与開始前に眼科医による診察を実施すること。また、投与中は定期的に眼の異常の有無の確認（問診、視診、眼球運動の評価等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行うこと。	1.1 本剤の使用にあたっては、がん化学療法に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守される必要があることから、他のがん化学療法剤に準じて設定した。 1.2 国内外の臨床試験で眼障害が報告されていることから、本剤投与開始前等の眼科医による十分な眼科検査の実施、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すために設定した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。	一次治療及び術後補助療法における本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。
7. 用法及び用量に関連する注意 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 7.2 本剤投与に伴う眼障害軽減のため、副腎皮質ステロイド点眼剤を本剤の投与の 24 時間前から 4 日間、血管収縮点眼剤を本剤投与前に 1 回、ドライアイ治療用点眼剤を本剤投与開始日から投与終了後 30 日目まで投与すること。使用する血管収縮点眼剤はブリモニジン酒石酸塩点眼液 0.1%とし、本剤投与直前に 1～3 滴点眼すること。 7.3 本剤投与により副作用があらわれた場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。	7.1 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用による有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから設定した。 7.2 本剤投与に伴う眼障害を軽減するためのアイケアを、本剤の CCDS に基づき設定した。 7.3 本剤投与により眼障害、末梢神経障害、重度の皮膚障害、出血、及び好中球減少症があらわれた場合の本剤の処置について設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠

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。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 眼障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、以下の事項に注意すること。 8.1.1 本剤投与開始前に眼科医による診察を実施すること。投与中は定期的に眼の異常の有無の確認（問診、視診、眼球運動の評価等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導し、眼科医による評価を行うこと。 8.1.2 本剤投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指導すること。 8.2 重度の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて医療機関を受診するよう患者に指導すること。 8.3 発熱性好中球減少症、好中球減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。	8.1.1 国内外の臨床試験で眼障害が報告されていることから、本剤投与開始前等の眼科医による十分な眼科検査の実施、並びに臨床症状の十分な観察及び異常が認められた場合の適切な処置を促すために本剤の CCDS に基づき設定した。 8.1.2 治療期間中はコンタクトレンズの装着を避けるよう、患者に指導する必要があることから、本剤の CCDS に基づき設定した。 8.2 国内外の臨床試験で重度の皮膚障害の発現が報告されていることから、患者への医療機関受診の指導を促すために本剤の CCDS に基づき設定した。 8.3 国内外の臨床試験で発熱性好中球減少症、好中球減少症等の発現が報告されていることから、患者の十分な観察を促すために設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴若しくは素因、又は眼の徴候・症状を伴う Stevens-Johnson 症候群の既往歴若しくは素因のある患者 眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。臨床試験では、当該患者は除外された。 9.1.2 出血素因や凝固系異常のある患者 出血があらわれるおそれがある。臨床試験では、出血リスクの増加につながる凝固異常を有する患者は除外された。 9.3 肝機能障害患者 本剤を構成するモノメチルアウリスタチン E（MMAE）は主に肝代謝により消失することから、肝機能障害のある患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。	9.1 本剤投与により眼障害の発現・増悪リスク及び出血リスクが増加する可能性を考慮して本剤の臨床試験で除外された患者について、情報提供として設定した。 9.3 母集団 PK 解析により、肝機能障害患者では MMAE の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
9.4 生殖能を有する者 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 2 ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。	非臨床試験において本剤を用いた受胎能試験は実施していないが、作用機序及び動物試験の所見を踏まえ、妊娠する可能性のある女性に本剤の投与期間中及び最終投与後に有効な避妊法の実施を促すために設定した。 なお、本剤の CCDS では、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与の際は妊娠の有無を確認するよう注意喚起している。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット）において、妊娠 6 日目及び 13 日目に MMAE を投与したところ、胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている。	本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていないが、本剤の作用機序及び本剤の構成成分である MMAE の胚・胎児発生に関する試験の所見から胚・胎児に有害な影響を引き起こす可能性があることから、本剤の CCDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが報告されている。</td><td>本剤の乳汁中移行等に関する情報はないが、ヒト IgG は乳汁中に存在することが知られていることから設定した。</td></tr>
<tr><td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td><td>本剤の臨床試験で小児に関する利用可能な成績は得られていないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
MMAE は主に CYP3A4 で代謝される。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
リトナビル
クラリスロマイシン
等</td><td>副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。</td><td>強い CYP3A 阻害剤との併用により、MMAE の代謝が阻害され、MMAE の血中濃度が上昇する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>MMAE は主に CYP3A4 で代謝されることを考慮し、本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 眼障害
結膜炎（30.8%）、角膜炎（18.8%）、潰瘍性角膜炎（0.8%）、瞼球癒着（0.8%）等があらわれることがある。
11.1.2 末梢神経障害
ギラン・バレー症候群（頻度不明）、末梢性感覚ニューロパチー（26.8%）、末梢性感覚運動ニューロパチー（2.4%）等があらわれることがある。
11.1.3 重度の皮膚障害
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.8%）等があらわれることがある。
11.1.4 出血
消化管出血（1.2%）等があらわれることがある。
11.1.5 好中球減少症
発熱性好中球減少症（0.8%）、好中球減少症（7.2%）があらわれることがある。
11.1.6 腸炎（1.2%）、腸閉塞（0.4%）
11.1.7 間質性肺疾患（頻度不明）</td><td>11.1 本剤を用いた臨床試験で報告されている副作用について、十分な観察及び適切な処置等を促すために設定した。
なお、副作用の発現割合は、国際共同第 III 相試験［SGNTV-003（innovaTV 301）試験］の副作用集計結果に基づき記載した。</td></tr>
<tr><td>11.2 その他の副作用
<table><tr><th></th><th>20%以上</th><th>10%以上
20%未満</th><th>10%未満</th></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心</td><td>下痢、便秘、嘔吐</td><td>腹痛（上腹部痛、下腹部痛、腹痛を含む）、腹部不快感</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労、発熱、無力症</td><td></td></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td></td><td>食欲減退</td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</td><td>鼻出血</td><td></td><td></td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>脱毛症</td><td></td><td>そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚炎</td></tr><tr><td>感染症及び寄生虫症</td><td></td><td></td><td>膿疱性皮疹、尿路感染</td></tr><tr><td>肝胆道系障害</td><td></td><td></td><td>高トランスアミナーゼ血症</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>ALT 上昇、AST 上昇</td></tr></table></td><td>11.2 国際共同第 III 相試験［SGNTV-003（innovaTV 301）試験］での副作用の発現割合に基づき設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
14.1.1 溶解
（1）日局注射用水 4.0 mL で溶解し、10 mg/mL とする。
（2）内容物が完全に溶解するまで、各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアル内の液体が落ち着くまで、静置する。バイアルを振とうしないこと。直射日光を避けること。
（3）粒子状物質及び変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められたバイアルは使用しないこと。
（4）本剤は保存剤を含まない。直ちに希釈しない場合、凍結を避け、2～8℃では 24 時間、9～25℃では 8 時間以内に使用すること。本剤のバイアルは 1 回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄すること。
14.1.2 希釈
（1）必要量の溶解液をバイアルから抜き取り、最終濃度が 0.7～2.4 mg/mL となるように 5%ブドウ糖注射液、生理食塩液又は L-乳酸ナトリウムリンゲル液の輸液バッグに加える。希釈液を静かに転倒混和すること。輸液バッグは振とうしないこと。直射日光を避けること。
（2）輸液バッグに粒子や変色がないか目視で確認すること。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し、無色～帯褐黄色で、粒子を認めない。粒子や変色が認められた場合は、輸液バッグを使用しないこと。
（3）調製後、希釈した液は速やかに使用すること。なお、やむを得ず希釈した液を保存する場合は、凍結を避け、下表に示す条件に従って保存すること。保存後は、4 時間以内に投与を完了すること。未使用残液は適切に廃棄すること。
希釈後点滴溶液の冷蔵保存条件
<table>
<tr><th>点滴溶液の調製に使用する希釈液</th><th>希釈後点滴溶液の保存条件
（投与時間を含む）</th></tr>
<tr><td>生理食塩液</td><td>18 時間以内、2～8℃</td></tr>
<tr><td>5%ブドウ糖注射液</td><td>24 時間以内、2～8℃</td></tr>
<tr><td>L-乳酸ナトリウムリンゲル液</td><td>12 時間以内、2～8℃</td></tr>
</table>
</td><td>14.1 本剤投与時には溶解及び希釈が必要であることから、希釈液の調製方法について本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
14.2 薬剤投与時の注意 （1）0.2 μm のインラインフィルターを通して投与すること。 （2）同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わないこと。	14.2 本剤の CCDS に基づき設定した。
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。	15.1 子宮頸癌患者を対象とした臨床試験で本剤に対する抗体産生が報告されていることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
15.2 非臨床試験に基づく情報 本剤の構成成分である MMAE は *in vivo* ラット骨髄小核試験において遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した。	15.2 本剤の構成成分である MMAE、及びその他の MMAE を含む ADC の毒性試験を考慮し、本剤の CCDS に基づき設定した。