目次

1. 緒言 2

2. 参考文献 3

1. 緒言

チソツマブ　ベドチン（HuMax-TF-ADC）は、プロテアーゼで切断可能なバリン-シトルリン（valine-citrulline、vc）リンカーを介してドラスタチン 10 アナログの微小管阻害薬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 G1κ 抗体から構成される抗体薬物複合体である。ドラスタチン系及びアウリスタチン系は、微小管阻害薬として作用する化学療法剤に分類される。

TF は膜貫通型糖タンパク質であり、幅広い固形癌の腫瘍細胞及び関連する間質細胞に異常発現する。実験的研究から、腫瘍細胞は、TF のプロコアグラント活性及び TF 誘発性細胞内シグナル伝達の両方から利益を受けることが示唆されている（Versteeg, 2015）。腫瘍組織での TF の発現は、予後不良及び腫瘍転移の頻度増加に関連している（Nitori et al., 2005、Regina et al., 2009）。TF の発現が知られている癌として、婦人科腫瘍、泌尿生殖器腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、消化器腫瘍、膠芽腫などがあるが、これらに限定されない（Ohta et al., 2002、Akashi et al., 2003、Nitori et al., 2005、Khorana et al., 2007、Uno et al., 2007、Patry et al., 2008、Yokota et al., 2009、Cocco et al., 2011a、Cocco et al., 2011b、Thaler et al., 2013）。

チソツマブ　ベドチンは、TF 発現細胞に結合することにより作用を発揮する。結合すると、チソツマブ　ベドチン-TF 複合体は細胞内に取り込まれ、リソソームに輸送されて、そこで vc リンカーが切断されて MMAE が放出される。チソツマブ　ベドチンは、腫瘍細胞に対して、MMAE を介した直接的な細胞毒性及びバイスタンダー効果による細胞毒性、免疫原性細胞死、抗体依存性細胞毒性、抗体依存性細胞貪食、並びに TF 活性化第 VII 因子（FVIIa）依存性下流シグナル伝達阻害など、複数の腫瘍細胞傷害作用機序を有している。

本剤は点滴静注用濃縮液用の凍結乾燥製剤（粉末）であり、1 バイアル中に有効成分としてチソツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）40 mg を含有する。

本申請は、有効性の評価資料である検証的試験として SGNTV-003 試験、並びにその他の評価資料である 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に基づき、効能又は効果（案）として「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」での承認取得を目的とする。本申請での用法及び用量（案）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。」である。

本申請の主要な有効性及び安全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とした、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。主要評価項目は全生存期間（overall survival、OS）、重要な副次評価項目は無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）及び全奏効率（objective response rate、ORR）などであった。

SGNTV-003 試験の主要解析結果から、重篤で生命を脅かす疾患である治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の幅広い現在の患者集団において、本剤治療により、化学療法と比較して OS、PFS 及び ORR で統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。全体として、本剤の安全性プロファイルは安全性解析対象集団で一貫しており、本剤の既知のものと同様

であった。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。

2. 参考文献

Akashi T, Furuya Y, Ohta S, Fuse H. Tissue factor expression and prognosis in patients with metastatic prostate cancer. Urology. 2003;62(6):1078-82.

Cocco E, Varughese J, Buza N, et al. Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: implications for immunotherapy with hI-con1, a factor VII-IgGFc chimeric protein targeting tissue factor. BMC Cancer. 2011a;11:263.

Cocco E, Varughese J, Buza N, et al. Tissue factor expression in ovarian cancer: implications for immunotherapy with hI-con1, a factor VII-IgGF(c) chimeric protein targeting tissue factor. Clin Exp Metastasis. 2011b;28(7):689-700.

Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007;13(10):2870-5.

Nitori N, Ino Y, Nakanishi Y, et al. Prognostic significance of tissue factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2005;11(7):2531-9.

Ohta S, Wada H, Nakazaki T, et al. Expression of tissue factor is associated with clinical features and angiogenesis in prostate cancer. Anticancer Res. 2002;22(5):2991-6.

Patry G, Hovington H, Larue H, et al. Tissue factor expression correlates with disease-specific survival in patients with node-negative muscle-invasive bladder cancer. Int J Cancer. 2008;122(7):1592-7.

Regina S, Valentin JB, Lachot S, et al. Increased tissue factor expression is associated with reduced survival in non-small cell lung cancer and with mutations of TP53 and PTEN. Clin Chem. 2009;55(10):1834-42.

Thaler J, Preusser M, Ay C, et al. Intratumoral tissue factor expression and risk of venous thromboembolism in brain tumor patients. Thromb Res. 2013;131(2):162-5.

Uno K, Homma S, Satoh T, et al. Tissue factor expression as a possible determinant of thromboembolism in ovarian cancer. Br J Cancer. 2007;96(2):290-5.

Versteeg HH. Tissue factor: old and new links with cancer biology. Semin Thromb Hemost. 2015;41(7):747-55.

Yokota N, Koizume S, Miyagi E, et al. Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2009;101(12):2023-9.