目次

1.　製品開発の根拠 10
1.1　背景 10
1.1.1　子宮頸癌の概要 10
1.1.2　進行又は再発の子宮頸癌の治療 11
1.1.2.1　進行又は再発の子宮頸癌の一次治療 11
1.1.2.2　進行又は再発の子宮頸癌の二次治療 12
1.1.3　アンメット・メディカルニーズ 13
1.2　チソツマブ　ベドチン 13
1.2.1　効能又は効果（案） 14
1.2.2　チソツマブ　ベドチンの進行又は再発の子宮頸癌での臨床開発の経緯 14
1.3　臨床開発計画 14
1.3.1　規制当局との協議 15
1.3.2　承認申請に用いた臨床試験 16

2.　生物薬剤学に関する概括評価 18
2.1　チソツマブ　ベドチン製剤の開発 18
2.2　生体試料分析法 18

3.　臨床薬理に関する概括評価 19
3.1　薬物動態 19
3.1.1　吸収 19
3.1.2　分布 19
3.1.3　代謝 20
3.1.4　消失 20
3.1.5　日本人被験者と外国人被験者の薬物動態の比較 20
3.1.6　内因性要因 21
3.1.7　外因性要因 22
3.2　免疫原性 23
3.3　曝露-反応関係 23
3.4　濃度-QTcF モデル解析 24
3.5　用法・用量の設定根拠 24

4.　有効性の概括評価 26
4.1　チソツマブ　ベドチンの有効性評価に用いた臨床試験 26
4.1.1　SGNTV-003 試験 26
4.1.2　GCT1015-06 試験（拡大パート） 27
4.1.3　GCT1015-04 試験 28
4.1.4　GEN701 試験（拡大パート） 28
4.1.5　試験対象集団 28

4.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 29
4.3　曝露状況 31
4.4　有効性の結果 31
4.4.1　全生存期間 31
4.4.2　無増悪生存期間 34
4.4.3　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間 37
4.4.3.1　組織因子の発現 39
4.4.4　健康関連 QOL 41
4.4.5　部分集団解析 41
4.4.6　日本人集団 42
4.4.6.1　被験者の内訳 42
4.4.6.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 43
4.4.6.3　全生存期間 44
4.4.6.4　無増悪生存期間 46
4.4.6.5　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間 48
4.4.7　有効性の結論 49

5.　安全性の概括評価 50
5.1　安全性解析対象集団及び曝露状況 50
5.1.1　安全性解析対象集団 50
5.1.2　全般的な曝露状況 51
5.2　有害事象 53
5.2.1　比較的よくみられる有害事象 54
5.2.2　Grade 3 以上の有害事象 55
5.2.3　治験薬と関連のある有害事象 57
5.2.4　死亡 58
5.2.5　その他の重篤な有害事象 59
5.2.6　治験薬と関連のある重篤な有害事象 60
5.2.7　その他の重要な有害事象 61
5.2.7.1　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約 61
5.2.7.2　治験薬の投与中止に至った有害事象 62
5.2.7.3　治験薬の減量に至った有害事象 64
5.2.7.4　治験薬の投与休止に至った有害事象 65
5.2.8　特に注目すべき有害事象 66
5.2.8.1　眼関連の有害事象 67
5.2.8.2　末梢性ニューロパチー関連の有害事象 69
5.2.8.3　出血関連の有害事象 71
5.2.9　その他の安全性に関する所見 72
5.2.9.1　注入に伴う反応 72

5.2.9.2　重度の皮膚障害 73
5.2.9.3　肺臓炎関連の有害事象 73
5.2.10　臨床検査値の評価 73
5.2.11　バイタルサイン 74
5.2.12　心電図 74
5.3　日本人集団 74
5.3.1　曝露状況 74
5.3.2　有害事象 75
5.3.3　重篤な有害事象 77
5.3.4　その他の重要な有害事象 78
5.3.5　特に注目すべき有害事象 79
5.3.5.1　眼関連の有害事象 79
5.3.5.2　末梢性ニューロパチー関連の有害事象 79
5.3.5.3　出血関連の有害事象 80
5.3.6　その他の安全性に関する所見 81
5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性 81
5.5　安全性の要約 82

6.　ベネフィットとリスクに関する結論 85
6.1　治療の背景 85
6.1.1　疾病又は状態 85
6.2　ベネフィット 85
6.3　リスク 86
6.4　ベネフィット-リスク評価 87

7.　参考文献 89

8.　付録 93

表目次

Table 1　米国、欧州及び日本での規制当局との主な協議内容 15
Table 2　本申請に用いたチソツマブ　ベドチンの臨床試験 17
Table 3　被験者の内訳（SGNTV-003 試験 ITT 解析対象集団、GCT1015-04 試験 FAS） 29
Table 4　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性　（SGNTV-003 試験 ITT 解析対象集団、GCT1015-04 試験 FAS） 29
Table 5　全生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 32
Table 6　無増悪生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ .35
Table 7　確定奏効率［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 38
Table 8　組織因子の発現状況（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団） 41
Table 9　全生存期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］ 44
Table 10　治験担当医師判定による無増悪生存期間　［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］ 46
Table 11　安全性評価に用いた主要な臨床試験及び併合解析の概要 50
Table 12　治験薬の曝露状況の要約 52
Table 13　有害事象の要約 53
Table 14　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 10%以上の有害事象（PT 別） 54
Table 15　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象（PT 別） 56
Table 16　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（PT 別） 57
Table 17　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡 58
Table 18　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 1%以上の重篤な有害事象（PT 別） 59
Table 19　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象（PT 別） 61
Table 20　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約 62
Table 21　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群で 1 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別） 63
Table 22　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で発現した治験薬の減量に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別） 64
Table 23　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 2 名以上に発現した 治験薬の投与休止に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別） 66
Table 24　眼関連の有害事象の要約 68
Table 25　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約 70
Table 26　出血関連の有害事象の要約 72

Table 27　有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 75
Table 28　有害事象の要約［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 77

図目次

Figure 1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....33
Figure 2　全生存期間の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....34
Figure 3　治験担当医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....36
Figure 4　治験担当医師判定による無増悪生存期間の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....37
Figure 5　治験担当医師判定による確定奏効率のオッズ比の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....39
Figure 6　治験担当医師判定による確定最良総合効果別のベースライン時の腫瘍細胞膜の組織因子発現（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）.....40
Figure 7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線　［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］.....45
Figure 8　治験担当医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］.....47

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
1L	first-line	一次治療
1Q3W	once every three weeks	3 週間に 1 回
2L	second-line	二次治療
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AE	adverse event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度 - 時間曲線下面積
BLA	Biologics License Application	生物学的製剤承認申請
CC	cervical cancer	子宮頸癌
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C_{ave}	average drug concentration	平均血中濃度
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel	-
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPS	combined positive score	-
CR	complete response	完全奏効
CSR	clinical study report	総括報告書
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DAR	drug to antibody ratio	薬物抗体比
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
eCTD	electronic Common Technical Document	電子化 CTD
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	-
EOS	end of study	試験完了
EOT	end of treatment	投与完了
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions	-
ESGO	European Society of Gynaecological Oncology	-
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際婦人科連合
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GOG	Gynecologic Oncology Group	-

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
HPV	human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
HR	hazard ratio	ハザード比
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDI	intended dose intensity	-
IIR	independent imaging review	独立画像評価委員会
IRC	Independent Review Committee	独立審査委員会
IRR	infusion related reactions	注入に伴う反応
ISS	integrated summary of safety	-
ITT	intention to treat	-
IV	intravenous	静脈内投与
MAA	marketing authorisation application	製造販売承認申請
Max	maximum	最大値
mCC	metastatic cervical cancer	遠隔転移を有する子宮頸癌
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Min	minimum	最小値
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NA	not applicable	該当せず
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	-
NR	not reported	報告なし
OMP	ocular mitigation plan	眼関連事象のリスク緩和計画
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	病勢進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PD-(L)1	programmed cell death protein 1 or programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死タンパク質 1 又はプログラム細胞死リガンド 1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	-
PT	preferred term	基本語
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30	-
QLQ-CX24	Quality of Life questionnaire cervical cancer module	-
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by Fridericia's formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
ΔQTcF	delta QTcF	-
rCC	recurrent cervical cancer	再発性の子宮頸癌
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
r/mCC	recurrent or metastatic cervical cancer	がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
sBLA	Supplemental Biologics License Application	生物学的製剤承認一部変更申請
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性の概要
SCP	Summary of Clinical Pharmacology Studies	臨床薬理試験
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床的安全性の概要
SD	stable disease	安定
SD、STD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	standard of care	標準治療
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAb	total antibody	総抗体
TEAE	treatment emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	-
TF	tissue factor	組織因子
TTR	time to response	奏効までの期間
TV	tisotumab vedotin	チソツマブ　ベドチン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
US	United States	米国
vc	valine-citrulline	バリンーシトルリン

1.　製品開発の根拠

本 2.5 項では、ベバシズマブ及びペムブロリズマブ併用又は非併用の白金製剤を含む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に対して、単剤療法としてチソツマブ　ベドチンを申請用法・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）を 3 週間に 1 回（once every three weeks、1Q3W）点滴で静脈内投与することを支持する主要なデータを示す。チソツマブ　ベドチンは、組織因子の発現が知られている子宮頸癌及びその他の固形癌の治療薬として、Seagen Inc.（現 Pfizer Inc.）及び Genmab A/S 社によって共同開発されている。

2021 年 9 月に、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）は単群の第 II 相 GCT1015-04 試験のデータに基づき、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた成人の進行又は再発の子宮頸癌患者の治療薬としてチソツマブ　ベドチン（TIVDAK®）を迅速承認した。現在、チソツマブ　ベドチンが承認されているのは米国のみである。

本申請の主要な有効性及び安全性データを構成する SGNTV-003 試験は、1 又は 2 レジメンの全身化学療法歴を有する再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象としてチソツマブ　ベドチンと治験担当医師が選択した化学療法を比較する第 III 相、無作為化（1:1）、非盲検、国際共同試験である。SGNTV-003 試験は、全身療法中又は全身療法後に病勢進行が認められた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者の治療を目的としたチソツマブ　ベドチンの米国での正式承認の取得、並びにその他の国及び地域での製造販売承認申請の実施のための検証的試験である。米国では、2024 年 4 月に、SGNTV-003 試験のデータに基づき通常承認された。

1.1　背景

1.1.1　子宮頸癌の概要

子宮頸癌には、扁平上皮癌（約 75%）及び腺癌（約 25%）の 2 つの主要な組織学的サブタイプがあり（Adegoke et al., 2012）、その他の組織学的サブタイプはまれである（小細胞癌、横紋筋肉腫など）。ヒトパピローマウイルス（human papilloma virus、HPV）感染は子宮頸癌発症の主要な危険因子である。ほぼ全ての患者で子宮頸癌は HPV 感染と関連しており（Walboomers et al., 1999）、子宮頸癌の 70%以上でサブタイプ HPV 16 及び 18 が認められている（Li et al., 2011）。HPV に対する効果的な予防接種と子宮頸部異形成の定期検診は、子宮頸癌の発症の抑制に寄与できる。

ワクチン接種及び定期検診にも関わらず、子宮頸癌は世界的に女性で 4 番目に多い癌である。Global Cancer Observatory によれば、2020 年には全世界で約 604000 人が新たに子宮頸癌を発症し、342000 人が死亡している（Sung et al., 2021、Bruni et al., 2023）。子宮頸癌患者の大半は、アフリカや中央アメリカなどの治療に関わる資源が限られた地域で発生しており、このような地域では医療資源が豊富な国と比較して定期検診プログラム及びワクチン接種プログラムへのアクセスが制限されている。世界的に、子宮頸癌は十分な医療を受けられない集団の女性に多く発生している（Olusola et al., 2019、Smith-Gagen et al., 2019、Sung et al., 2021、Holt et al., 2023、Perkins et al., 2023）。この疾患では医療アクセスと予後の格差が顕著である（Singh et al., 2023）。

高所得国では、ワクチン接種及び女性の定期検診プログラムが確立されているものの、新規症例の罹患率及び死亡率は依然として高い（Ferlay et al., 2021、Bruni et al., 2023）。米国国立がん研究所の推定では、米国では 2023 年には約 13960 人が新たに子宮頸癌と診断され、4310 人が子宮頸癌により死亡すると推定された（National Cancer Institute, 2023）。欧州では 2020 年に 58000 人以上の女性が子宮頸癌と診断され、そのうち 26000 人近くが子宮頸癌により死亡している（Ferlay et al., 2023a）。日本では、2020 年に 12000 人以上の女性が子宮頸癌と診断され、4000 人が子宮頸癌により死亡したと推定されている（Hanley et al., 2021、Ferlay et al., 2023b）。

子宮頸癌の罹患率や死亡率は、他の先進国では減少傾向にあるにも関わらず、日本では他の主要先進国に比べてワクチンの接種率や定期検診の受診率が低いため増加傾向にある。2016 年の子宮頸癌の死亡率は、欧米諸国では人口 10 万人あたり約 2.5 人に対し、日本では人口 10 万人あたり 4.1 人であった（WHO. Cancer Mortality Database）。また、日本では子宮頸癌の罹患率、死亡率ともに若い女性でピークを迎えている（国立がん研究センターがん対策研究所, 2023）。

これらの子宮頸癌患者のうち、Surveillance, Epidemiology, and End Results データベースによると、米国では約 15%が転移性疾患と診断されており、転移性疾患を有する患者の 5 年生存率は約 19%である（National Cancer Institute, 2023）。日本では、子宮頸癌患者の約 17%が遠隔転移を有すると診断されており、転移を有する患者の 5 年生存率は約 22%である（Cerner Enviza. CancerMPact TACC, 2023、国立がん研究センターがん情報サービス a）。転移を有する子宮頸癌の包括的な罹患率のデータは欧州やその他の地域では得られていないが、進行又は再発の子宮頸癌の死亡数及び予後不良は、本疾患の高いアンメットニーズを示唆している。

1.1.2　進行又は再発の子宮頸癌の治療

1.1.2.1　進行又は再発の子宮頸癌の一次治療

再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の多くは、外科的治療で治癒する可能性がある局所再発又は孤立性の遠隔転移を有する患者を除き、治癒が可能ではない。進行又は再発の子宮頸癌の治療目標は症状緩和と延命である。

進行又は再発の子宮頸癌に対しては、白金製剤を含む化学療法が第一選択治療の中心となっている。Gynecologic Oncology Group（GOG）による GOG-240 試験では、化学療法レジメンにベバシズマブを追加したところ、全生存期間（overall survival、OS）の中央値は化学療法（13.3 ヵ月）に比べてベバシズマブ併用（17.0 ヵ月）で改善が示された［ハザード比（hazard ratio、HR）0.71］。化学療法にベバシズマブを追加したことにより、高血圧、血栓塞栓性事象及び消化管瘻の発現割合が上昇した（Tewari et al., 2014）。当該結果に基づき、治療に適格な患者では、白金製剤ベースの化学療法とベバシズマブとの併用療法が再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対する一次治療の選択肢とされている。2022 年の医師調査では、日本、欧州連合及び米国での子宮頸癌患者のそれぞれ約 54%、47%及び 55%が、一次治療として化学療法とベバシズマブの併用投与を受けたことが示唆された（Cerner Enviza. CancerMPact patient metrics, 2023）。

ペムブロリズマブと化学療法の併用（ベバシズマブとの併用又は非併用）が、プログラム細胞死-リガンド 1（programmed cell death-ligand 1、PD-L1）を発現［combined positive score（CPS）が 1 以上］している難治性の再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者の一次治療の新たな治療選

択肢となっている。KEYNOTE-826 試験では、CPS が 1 以上の患者でペムブロリズマブの併用は OS を改善し、24 ヵ月時点で生存している患者の割合はペムブロリズマブ群がプラセボ群より有意に高いことが示された（プラセボ群 39.4%、ペムブロリズマブ群 53.5%）（Monk et al., 2023）。これらの結果に基づき、2021 年 10 月に、米国ではペムブロリズマブと白金製剤ベースの化学療法の併用（ベバシズマブとの併用又は非併用）が、持続性、進行又は再発の PD-L1 陽性子宮頸癌患者に対する一次治療として承認された。その後、2022 年 4 月から 10 月にかけて、欧州連合、カナダ及び日本で本レジメンの承認が得られた。このレジメンは、欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology、ESMO）ガイドラインではカテゴリー4 の推奨治療、2023 年の European Society of Gynaecological Oncology（ESGO）ガイドラインでは Grade A の推奨治療、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインでは進行又は再発の子宮頸癌の一次治療の推奨治療であり、日本の 2022 年の子宮頸癌治療ガイドラインでも、このレジメンが推奨されている。

GOG-240 試験及び KEYNOTE-826 試験により、白金製剤を含む二剤併用化学療法とベバシズマブ及びペムブロリズマブの併用が治療に適格な患者に対する一次治療の標準療法に位置づけられることになったが、多くの患者で結果的に病勢進行が認められており、更なる治療法が求められている。

1.1.2.2　進行又は再発の子宮頸癌の二次治療

一次治療後に病勢進行が認められた患者に対する有効な治療選択肢は限られている。

抗プログラム細胞死-1（programmed cell death-1、PD-1）又は抗 PD-L1［以下、抗 PD-(L)1］抗体製剤であるペムブロリズマブ及びセミプリマブは、化学療法治療歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者で、化学療法を上回る延命効果を示している。しかし、ベバシズマブの併用又は非併用下で化学療法とペムブロリズマブの併用が一次治療の標準治療となるという治療環境の変化によって、一次治療後に延命効果を示した治療選択肢はないことから、二次治療以降の治療選択肢は限られている。

ESMO 及び NCCN の両ガイドラインは、予後不良であるにも関わらず、この患者集団に対して単剤化学療法を推奨している。トポイソメラーゼ I 阻害薬（イリノテカン、トポテカン）、葉酸代謝拮抗薬（ペメトレキセド）、微小管阻害薬（ビノレルビン）、及び代謝拮抗薬（ゲムシタビン）を含む薬剤が、最も一般的に使用されている。進行又は再発の子宮頸癌患者に対するこれらのガイドラインで推奨される治療法の臨床成績の要約を表 2.5.8-1 に示す。これら化学療法による奏効率（objective response rate、ORR）は低く、無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）も短いものであり、白金製剤を含む化学療法±ベバシズマブ±ペムブロリズマブ投与後に延命効果を示した治療選択肢はない（Verschraegen et al., 1997、Bookman et al., 2000、Muggia et al., 2004、Schilder et al., 2005、Lorusso et al., 2010、Tewari et al., 2022）。

日本では、二次治療以降の子宮頸癌に対して利用可能な化学療法（主に単剤療法）はあるが、日本のガイドラインでは、白金製剤を含む化学療法歴がある場合のセミプリマブ単剤療法、並びに標準治療終了見込みの患者に対するゲノムプロファイリングによる MSI-High 又は TMB-High

の場合のペムブロリズマブの投与のみ推奨されており、他に推奨されている単剤化学療法はない。

1.1.3　アンメット・メディカルニーズ

子宮頸癌は、ワクチン接種、定期検診及び前癌病変の治療によって予防できる疾患である。しかし、日本ではワクチン接種率や定期検診受診率が低く（厚生労働省．HPV ワクチンに関する調査結果等について、国立がん研究センターがん情報サービス b）、欧米諸国に比べて罹患率が高い傾向にある（WHO. Cancer Mortality Database）。

子宮頸癌は重篤な疾患であり、子宮頸癌患者の生存率は低く、更に生活の質（quality of life、QOL）も大きく損なわれている。

日本では、進行又は再発の子宮頸癌に対する一次治療の標準治療は、白金製剤を含む併用化学療法とペムブロリズマブ又はベバシズマブ、若しくはその両方との併用とされている。さらに、白金製剤を含む化学療法歴のある患者にはその後セミプリマブ単独療法を行うこととされているが、これまでに一次治療として白金製剤の化学療法を含むペムブロリズマブ（ベバシズマブとの併用又は非併用）の治療歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者に対するセミプリマブの有効性は検討されていない。また、標準治療終了見込みの患者で MSI-High 又は TMB-High の場合にはペムブロリズマブの投与が推奨されている（子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版）。

近年の子宮頸癌に対する治療環境の変化により、進行又は再発の子宮頸癌には、免疫チェックポイント阻害薬である一次治療のペムブロリズマブ、二次治療のセミプリマブが利用可能となったことから、子宮頸癌の二次治療以降に対する新規の作用機序を有する有効な治療薬が期待されている。

チソツマブ　ベドチンは、二次治療以降の進行又は再発の子宮頸癌に対して米国で承認された最初の抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）である。米国以外の国々では、進行又は再発の子宮頸癌に対して使用できる ADC は現時点ではない。

1.2　チソツマブ　ベドチン

チソツマブ　ベドチンは、組織因子に対する ADC である。組織因子は、正常組織と比較して様々な固形癌に高発現する細胞表面タンパク質である。組織因子は、子宮頸癌を含む広範な固形癌の腫瘍細胞及び関連する間質細胞に異常に発現することが判明しており、多くの場合、転移特性の亢進、血管新生、腫瘍の増殖及び疾患の予後不良と相関する（Nitori et al., 2005、Kasthuri et al., 2009）。

チソツマブ　ベドチンは組織因子を発現している腫瘍細胞に結合し、ADC-組織因子複合体が細胞内に取り込まれ、タンパク質分解を介してモノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）分子が局所的に放出される（Breij et al., 2014）。遊離型 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を誘発する（de Goeij et al., 2015）。

チソツマブ　ベドチンは、複数の種類の腫瘍に対して in vivo 抗腫瘍活性を有し、直接的な細胞傷害、バイスタンダー細胞傷害、抗体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞貪食作用、及び免疫原性の細胞死により腫瘍細胞を死滅させる（Vergote et al., 2021）。

チソツマブ　ベドチンは注射用水に溶解する凍結乾燥粉末として製剤化されており、無菌、パイロジェンフリーの生理食塩水、5%ブドウ糖液又は乳酸リンゲル液で希釈した後、点滴にて静脈内投与する。

1.2.1　効能又は効果（案）

チソツマブ　ベドチンの申請予定の効能又は効果は、「がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌」である。

1.2.2　チソツマブ　ベドチンの進行又は再発の子宮頸癌での臨床開発の経緯

チソツマブ　ベドチンが組織因子を発現している腫瘍に対する抗腫瘍効果を有していることから（1.2 項）、組織因子を発現している固形癌患者にチソツマブ　ベドチンを投与する第 I/II 相海外試験（GEN701 試験）を開始し、本試験でチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg（1Q3W）投与の忍容性及び安全性が確認された。

その後、一次治療又は二次治療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第 II 相海外試験（GCT1015-04 試験）で有効性が示され、第 I/II 相国内試験（GCT1015-06 試験）では日本人での 2.0 mg/kg（1Q3W）の忍容性及び安全性が確認された。

現在進行中の第 III 相国際共同試験である SGNTV-003 試験では、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象にチソツマブ　ベドチンと治験担当医師が選択した化学療法との比較を行う無作為化試験で更なる有効性及び安全性の検証を行った。

1.3　臨床開発計画

チソツマブ　ベドチンの開発では、組織因子を発現している固形癌患者又は進行又は再発の子宮頸癌患者を対象とした以下の臨床試験を実施した。

- SGNTV-003 試験は、検証的試験として本申請での主要な有効性データを構成する。本試験は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として、二次又は三次治療でのチソツマブ　ベドチン投与を治験担当医師が選択した化学療法と比較した、第 III 相、無作為化（1:1）、非盲検、国際共同試験である。本試験は、グローバル申請のための主要な試験として実施されている。
- GCT1015-06 試験は、進行又は遠隔転移を有する固形癌（用量漸増パート）及び再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌（拡大パート）の日本人患者でのチソツマブ　ベドチン投与の安全性、忍容性、最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）、第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）及び薬物動態（pharmacokinetics、PK）を評価した第 I/II 相、非盲検試験である。本試験の用法用量は海外第 I/II 相試験（GEN701 試験）の安全性の評価結果に基づいて選択された。

- GEN701 試験は、組織因子を発現している局所進行又は遠隔転移を有する固形癌患者でのチソツマブ　ベドチン投与の安全性、忍容性、MTD、RP2D 及び PK の評価を主要な目的として海外で実施された、第 I/II 相、ヒト初回投与、非盲検、多施設共同試験である。用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン投与を 0.3 mg/kg から 2.2 mg/kg（1Q3W）まで評価し、2.0 mg/kg（1Q3W）まで用量制限毒性（dose limiting toxicities、DLT）が認められず、安全性プロファイルも管理可能で忍容性は良好であった。DLT は、2.2 mg/kg（1Q3W）を投与した 6 名中 3 名（2 型糖尿病、粘膜の炎症、及び発熱性好中球減少症、いずれも Grade 3）に認められたことから、拡大パートでの評価に使用する RP2D を 2.0 mg/kg（1Q3W）に設定した。拡大パートでは子宮頸癌を含む固形癌患者 168 名を組み入れ、2.0 mg/kg（1Q3W）のチソツマブ　ベドチンを投与し、忍容性と管理可能な安全性プロファイルが確認された。
- GCT1015-04 試験は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者での抗腫瘍効果の評価を主要目的として海外で実施された、第 II 相、単群、非盲検試験であり、FDA は、本試験のデータに基づき、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた進行又は再発の子宮頸癌成人患者に対する治療薬としてチソツマブ　ベドチン（TIVDAK®）を迅速承認した。

米国では 2021 年 9 月の迅速承認に続き、20[redacted] 年[redacted] 月に生物学的製剤承認一部変更申請（Supplemental Biologics License Application、sBLA）を、欧州では 20[redacted] 年[redacted] 月に申請を行った。

1.3.1　規制当局との協議

治験依頼者は、チソツマブ　ベドチン開発プログラム全体を通じて、[redacted]に関するフィードバックを各国の保健当局から得ている。

チソツマブ　ベドチン開発に関連する海外及び日本の規制当局との主な協議内容を Table 1 に示す。

Table 1　米国、欧州及び日本での規制当局との主な協議内容

実施日	会談の種類	主要な結果
日本		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]相談	[redacted]に関するフィードバックを受領した。
米国		
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	以下についてのフィードバックの受領 • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted] • [redacted]
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	[redacted]	以下についてのフィードバックの受領 • [redacted]

実施日	会談の種類	主要な結果
		• [redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	以下についてのフィードバックの受領 • [redacted] • [redacted]
欧州		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	以下についてのフィードバックの受領 • [redacted] • [redacted]
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	[redacted]に関して以下のフィードバックを受領した。[redacted]。

1.3.2　承認申請に用いた臨床試験

本申請に用いたチソツマブ　ベドチンの実施中及び完了した臨床試験を、Table 2 に示す。これらの試験は、GCP、ICH のガイドライン、及び適用される法令に従って実施されている。

Table 2　本申請に用いたチソツマブ　ベドチンの臨床試験

試験番号（資料区分）	相	試験デザイン	対象患者	投与方法	被験者数 [a]	進行状況	Inclusion in Marketing Application				
							CSR の種類	SCP m2.7.2	SCE m2.7.3	SCS m2.7.4	ISS m5.3.5.3
SGNTV-003（評価資料）	III	非盲検、無作為化	二次又は三次治療の再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌	2.0 mg/kg 1Q3W	502	主要解析完了	完全な報告書	Yes	Yes	Yes	Yes
GCT1015-06（評価資料）	I/II	日本人被験者での用量漸増及び用量拡大	治療歴のある進行性又は遠隔転移を有する固形癌、及び再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌	1.5 mg/kg 1Q3W 又は 2.0 mg/kg 1Q3W	23	完了	完全な報告書	Yes	No	Yes[b]	Yes[b]
GEN701（評価資料）	I/II	非盲検、ヒト初回投与用量漸増及びコホート拡大	組織因子の発現が知られている局所進行又は遠隔転移を有する固形癌	複数用量：RP2D に 2.0 mg/kg 1Q3W を選択	195	完了	完全な報告書	Yes	Yes	Yes[b]	Yes[b]
GCT1015-04（参考資料）	II	単群、非盲検	治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌	2.0 mg/kg 1Q3W	101	完了	完全な報告書	Yes	Yes	Yes	Yes
GEN702（参考資料）	I/II	様々な投与レジメンによる非盲検、用量漸増及び用量拡大	組織因子の発現が知られている局所進行又は遠隔転移を有する固形癌	2.0 mg/kg 1Q3W、0.9 mg/kg 3Q4W、1.2 mg/kg 3Q4W	33	完了	完全な報告書	Yes	No	Yes[c]	Yes
GCT1015-03（参考資料）	II	GEN701 及び GEN702 の被験者を対象とした非盲検継続投与	組織因子の発現が知られている局所進行又は遠隔転移を有する固形癌	2.0 mg/kg 1Q3W	5	完了	完全な報告書	No	No	Yes	Yes
SGNTV-001（参考資料）	II	非盲検	組織因子の発現が知られている局所進行又は遠隔転移を有する固形癌	2.0 mg/kg 1Q3W	692	実施中	簡略化した報告書	Yes（Part A のみ）	No	Yes（Part A のみ）	Yes（Part A のみ）

3Q4W=3 週間は週 1 回、4 週目は投与なし

a. 治験への組入れ総数を示す。

b. 拡大パートは安全性併合解析に含まれる。

c. 拡大パートは抗薬物抗体（ADA）解析に含まれる。

2.　生物薬剤学に関する概括評価

2.1　チソツマブ　ベドチン製剤の開発

チソツマブ（生物学的中間体）は、in vitro 細胞培養、その後の多段階精製及びろ過の工程を経て製造される。チソツマブ　ベドチン原薬は、チソツマブと薬物－リンカーであるバリン－シトルリン（valine-citrulline、vc）MMAE との化学的結合によって製造される。化学的中間体である vcMMAE はバリデートされた工程で製造され、ブレンツキシマブ　ベドチン（アドセトリス®）及びエンホルツマブ　ベドチン（パドセブ®）等のいくつかの既承認のベドチン含有 ADC 製品の実生産に用いられている。vcMMAE の出荷及び安定性の規格は、チソツマブ　ベドチンの製造に適したものである。製剤開発中に、チソツマブ及びチソツマブ　ベドチン原薬の製造工程を最適化し、スケールアップした。すなわち、チソツマブの製造工程を [redacted] L から [redacted] L に、チソツマブ　ベドチン原薬の製造工程を [redacted] g から [redacted]～[redacted] kg にスケールアップした。同等性／同質性試験の結果、これらの変更によるチソツマブ及びチソツマブ　ベドチン原薬の品質への影響は認められず、変更前後の製剤は同等／同質であることが確認された。同等性／同質性試験の評価の詳細は[3.2.S.2.6 項]に示す。

2.2　生体試料分析法

チソツマブ　ベドチンの臨床プログラムでチソツマブ　ベドチン、総抗体［total antibody、TAb：MMAE 結合型及び非結合型のチソツマブ（総チソツマブ）］、MMAE 及び抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）を定量するために、酵素結合免疫吸着測定法、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法及び電気化学発光免疫測定法を用いた生体試料分析法をバリデートした。分析法及びバリデーション試験の詳細は[2.7.1-1.2 項]に示す。

3. 臨床薬理に関する概括評価

遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者及び他の固形癌の被験者にチソツマブ　ベドチンを静脈内投与したときのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び遊離型 MMAE の PK を、GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験で評価した。遊離型 MMAE の PK 特性の評価には、構造が類似する他の MMAE 含有 ADC であるブレンツキシマブ ベドチンのデータを用いて補足した。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK、及びそれらの PK に対する種々の内因性要因及び外因性要因の影響を評価するために母集団 PK モデル解析を用いた。また、チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性との関係、並びにチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と安全性との関係を評価するため、母集団 PK モデルに基づく曝露-反応解析を実施した。

チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルの根拠となる臨床試験の主要なデザイン及び結果を[2.7.2-2 項]に要約した。

3.1　薬物動態

再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者及び他の固形癌の被験者にチソツマブ　ベドチンを単回及び反復投与後のチソツマブ　ベドチンの PK を評価した。チソツマブ　ベドチンを静脈内投与後、チソツマブ　ベドチンは投与終了時付近で最高濃度に達し、遊離型 MMAE は投与後約 2～3 日で最高濃度に達した。チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で反復投与したとき、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の蓄積は認められなかった。

4 試験（GEN701、GEN702、GCT1015-04、及び SGNTV-001 試験）の PK データを用いて、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の母集団 PK モデルを開発した。最終 ADC-MMAE 共変量モデルは複雑な 4-コンパートメントモデルであり、チソツマブ　ベドチンの線形及び非線形（Michaelis-Menten 型）の並行する消失過程を伴う 2-コンパートメントモデル、遅延コンパートメント及び MMAE の 1-コンパートメントモデルから構成されていた。チソツマブ　ベドチンに薬物抗体比（drug to antibody ratio、DAR）を乗じ、遅延コンパートメント及び MMAE の中央コンパートメントに組み込んだ。DAR は投与後時間の 1 次消失関数として記述された。SGNTV-003 及び GCT1015-06 試験のデータを用いて、過去に構築した母集団 PK モデルの外部バリデーションを実施した。モデル評価の結果、モデルの妥当性が確認されたため、それ以上のモデル構築は行わなかった（[2.7.2-2.7.1 項]）。

3.1.1　吸収

チソツマブ　ベドチンは静脈内投与を予定しており、吸収を検討する試験は実施していない。

3.1.2　分布

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を静脈内投与後の中央コンパートメントの分布容積及び末梢コンパートメントの分布容積はそれぞれ 3.10 及び 4.47 L と推定された（5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392）。[^{3}H]-MMAE のヒト血漿タンパク結合率は 67.9%～82.2%で

あり、タンパク結合の程度は中程度であった。これらのデータから、MMAE がタンパク結合率の高い薬剤を置換する、又はそれらの薬剤により置換される可能性は低いと考えられる。

3.1.3　代謝

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、MMAE は主にシトクロム P450（cytochrome P450、CYP）3A4 により代謝され、CYP2D6 による代謝はわずかであることが示された。ラジオクロマトグラフィーのプロファイルでは 3 種類の代謝物が多く認められ、質量分析法により代謝物 C4、C7、及び C8 であることが判明した（[2.6.5-10 項]）。

ブレンツキシマブ　ベドチンとチソツマブ　ベドチンでは同一の薬物-リンカー複合体が用いられていることから、チソツマブ　ベドチンの in vivo での MMAE の代謝経路はブレンツキシマブ　ベドチンと同一であると推測される。

ブレンツキシマブ　ベドチンでは、ヒトから採取した尿及び糞検体を用いて MMAE の代謝を評価した（Han et al., 2013）。ブレンツキシマブ　ベドチン 1.8 mg/kg を投与した CD30 陽性の造血器腫瘍の被験者から、投与後 7 日間にわたり尿及び糞検体を連日採取した。尿中ではアミド加水分解生成物（C5）、水酸化生成物（C6）、脱メチル化生成物（C7）、及び脱水素化生成物（C8）の複数の代謝物が同定された。糞中で検出された代謝物は脱メチル化生成物（C4）、C5、及び C8 であった。

ヒトでのチソツマブ　ベドチンの抗体部分及びチソツマブ　ベドチンの代謝試験を実施していない。抗体はアミノ酸に分解された後、他のタンパク質に再利用されることから、代謝試験は通常実施していない。

3.1.4　消失

ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験での MMAE の主要排泄経路は糞中排泄であった（1 週間の間に、投与された総 MMAE の約 24%が糞及び尿中に排泄され、そのうち約 72%が糞中に排泄された）（Han et al., 2013）。チソツマブ　ベドチンの排泄経路もブレンツキシマブ　ベドチンと同一であると推測される。

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチンの非特異的な線形クリアランス（clearance、CL）の代表値は 1.42 L/day であり、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を静脈内投与後のチソツマブ　ベドチンの約 60%が線形 CL、それ以外は非線形 CL で消失した。遊離型 MMAE の見かけの CL は 42.8 L/日であった（5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248）。

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチンの消失相に主に影響する終末相消失半減期（elimination half-life、$t_{1/2}$）の中央値は 4.04 日と推定された。MMAE の消失はチソツマブ　ベドチンからの MMAE の放出速度により制限されていると考えられた。MMAE の終末相 $t_{1/2}$ は遅延コンパートメントにより決定され、2.56 日と推定された。

3.1.5　日本人被験者と外国人被験者の薬物動態の比較

母集団 PK モデルを用いた血漿中濃度推移及び曝露量に基づき、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与したときの日本人被験者と外国人被験者のチソツマブ　ベドチン

及び遊離型 MMAE の PK を比較した。チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の予測濃度の 90%信頼区間（confidence interval、CI）（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル、90% CI）は日本人被験者と外国人被験者でほぼ重なっており、日本人被験者と外国人被験者で濃度プロファイルの範囲は類似していることが示された。日本人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{max} 及び平均血中濃度（average drug concentration、C_{ave}）はいずれも外国人被験者の C_{max} 及び C_{ave} の範囲内であった。日本人被験者と外国人被験者の血漿中濃度プロファイル及び曝露量に明らかな差は認められず、日本人での用量調整は不要と考える。

3.1.6　内因性要因

チソツマブ　ベドチンの母集団 PK 最終モデルには、共変量として種々の内因性要因（体重、性別、及び年齢）を含めた。しかし、これらの共変量は臨床的に意味のある影響を及ぼさないとの結論に基づき、これらの内因性要因による用量調整は不要と考える。

腎機能障害

チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす腎機能の影響を評価するための正式な臨床試験は実施していない。

母集団 PK モデルを用いて、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量に及ぼす軽度及び中等度の腎機能障害の影響を評価した。腎機能障害の程度を Cockcroft-Gault 式（Cockcroft et al., 1976）により算出したベースライン時の推算クレアチニンクリアランスに基づき分類した。チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の予測値は、腎機能が正常な被験者と軽度及び中等度の腎機能障害被験者で類似していた。また、曝露量の範囲は 3 群で類似していた（[2.7.2-3.6.1 項]）。軽度又は中等度の腎機能障害被験者で、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合に顕著な上昇は認められなかった（[2.7.4-5.1.4 項]）。

したがって、軽度及び中等度の腎機能障害患者に対する用量調整は不要と考える。重度の腎機能障害被験者は臨床試験から除外したため、チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす重度の腎機能障害の影響は評価していない。

肝機能障害

チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす肝機能の影響を評価するための正式な臨床試験は実施していない。

母集団 PK モデルを用いて、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量に及ぼす軽度の肝機能障害の影響を評価した。肝機能障害分類には米国国立がん研究所の Organ Dysfunction Working Group 基準を用いた。チソツマブ　ベドチンの曝露量の予測値は、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害被験者で類似していたが、MMAE の曝露量は軽度の肝機能障害被験者の方が 37%大きかった。チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の範囲は肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害被験者で類似していた（[2.7.2-3.6.1 項]）。軽度の肝機能障害被験者で、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合に顕著な上昇は認められず、軽度の肝機能障害被験者での MMAE の曝露量増大は臨床的に意味がないことが示された（[2.7.4-5.1.3 項]）。

したがって、軽度の肝機能障害患者に対する用量調整は不要と考える。中等度又は重度の肝機能障害被験者は臨床試験から除外したため、チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす中等度及び重度の肝機能障害の影響を評価していない。

3.1.7　外因性要因

チソツマブ　ベドチンは抗体を含む薬剤であり、抗体が関与する薬物相互作用は概して限定的であるが（Kraynov et al., 2016）、ADC の細胞毒性ペイロードは代謝に関連する薬物相互作用を受ける可能性がある。チソツマブ　ベドチンは CYP の阻害又は誘導を介した薬物相互作用は生じないと考えられるため、正式な薬物相互作用試験は実施していないが、MMAE が代謝関連の薬物相互作用を引き起こす可能性を in vitro で評価している。

ヒト肝細胞で、MMAE は CYP1A2、2B6、及び 3A4/5 の誘導薬ではなく、CYP3A4/5 の中程度の時間依存的阻害薬であり、CYP3A4/5 の比較的弱い可逆的阻害薬であった（[2.6.4-7 項]）。

CYP3A の基質とチソツマブ　ベドチンの併用投与

薬物相互作用試験で、CYP3A の基質であるミダゾラムとブレンツキシマブ　ベドチンとの併用投与ではブレンツキシマブ　ベドチンはミダゾラムの PK に影響を及ぼさなかったことから、遊離型 MMAE は臨床的に意味のある CYP3A 阻害又は誘導作用を示さないことが示唆された（Han et al., 2013）。チソツマブ　ベドチンの臨床試験より、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与後の遊離型 MMAE の PK は、ブレンツキシマブ　ベドチンの承認用量である 1.8 mg/kg 1Q3W 投与後に認められた遊離型 MMAE の PK パラメーターと類似していた。ブレンツキシマブ　ベドチン及びチソツマブ　ベドチンを投与したときの遊離型 MMAE の PK を比較した結果から、チソツマブ　ベドチンとの併用投与がミダゾラムの PK に及ぼす影響は限定的であることが示唆された。これらのデータから、チソツマブ　ベドチン投与後の血漿中遊離型 MMAE 濃度が、CYP3A で代謝される薬物の PK に臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いことが示唆された。

CYP3A 阻害薬とチソツマブ　ベドチンの併用投与

強い CYP3A 阻害薬が遊離型 MMAE の PK に影響を及ぼす可能性は、ブレンツキシマブ　ベドチンを CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールの存在下及び非存在下で投与した薬物相互作用試験で検討されている（Han et al., 2013）。ケトコナゾールとブレンツキシマブ　ベドチンを併用投与したとき、遊離型 MMAE の AUC は 34%増加したが、ブレンツキシマブ　ベドチンの PK は変化しなかった。

同様に、ケトコナゾール等の強い CYP3A 阻害薬とチソツマブ　ベドチンの併用投与でも、遊離型 MMAE の曝露量が増加する可能性がある。したがって、チソツマブ　ベドチンを強い CYP3A 阻害薬と併用する場合は、副作用のモニタリングを行うことが推奨される。

CYP3A 誘導薬とチソツマブ　ベドチンの併用投与

強い CYP3A 誘導薬が遊離型 MMAE の PK に影響を及ぼす可能性は、ブレンツキシマブ　ベドチンを CYP3A 誘導薬であるリファンピシンの存在下及び非存在下で投与した薬物相互作用試験で検討されている（Han et al., 2013）。リファンピシンとブレンツキシマブ　ベドチンを併用投与したとき、遊離型 MMAE の AUC は 46%減少したが、ブレンツキシマブ　ベドチンの PK は変化しなかった。リファンピシン等の強い CYP3A 誘導薬とチソツマブ　ベドチンの併用投与では、遊離型 MMAE の曝露量が減少する可能性がある（[2.7.2-2.6.2 項]）。

3.2　免疫原性

検証的試験である SGNTV-003 試験の結果、チソツマブ　ベドチン群 211 名中 12 名（5.7%）に試験治療下で ADA が発現した。GEN701、GEN702、GCT1015-04、GCT1015-06、及び SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された子宮頸癌の被験者 372 名中 21 名（5.6%）に試験治療下で ADA が発現した。全癌種の被験者集団では、ADA を評価可能な 551 名中 27 名（4.9%）に試験治療下で ADA が発現した（[2.7.2-Table 19]及び 5.3.5.3-2 ISS Table 10.8.4）。以上より、子宮頸癌の被験者及び全癌種の被験者での ADA の発現割合は低く、ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響について結論づけることはできなかった。

3.3　曝露-反応関係

曝露-有効性

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン 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 投与された再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者 230 名を対象に、主要評価項目である OS 並びに副次評価項目である PFS、ORR、及び奏効期間（duration of response、DOR）について、曝露量と有効性の反応関係を評価した。チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} 及び AUC を曝露量パラメーターとして曝露-有効性解析に含めた。

曝露-有効性解析の結果、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} が高い被験者ほど、OS 及び PFS が有意に長いことが示された。ORR は、Cycle 1 での C_{max} 及び AUC が大きい被験者ほど高かったが、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（[2.7.2-2.7.2 項]）。このことは、MMAE を含む他の ADC で認められている結果と一貫していた（Suri et al., 2018、Li et al., 2020、Lu et al., 2020）。

チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性との関係から、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の被験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。

曝露-安全性

SGNTV-003、GEN701 試験（拡大パート）、GEN702 試験（拡大パート）、GCT1015-04 試験、SGNTV-001 試験（パート A）、及び GCT1015-06 試験（用量拡大パート）の臨床試験でチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与された 589 名を対象に曝露-安全性を評価した。チソツマ

ブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} 及び AUC 並びに全 MMAE の曝露指標が強い相関を示したことから、遊離型 MMAE の Cycle 1 での AUC を曝露量パラメーターとして曝露-安全性解析に含めた。

ロジスティック回帰解析の結果、チソツマブ　ベドチンの曝露量（Cycle 1 での AUC 及び C_{max}）は、治験薬と関連のある投与中止、減量、及び投与休止に至った有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象、並びに Grade を問わない眼関連の有害事象及び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。MMAE の曝露量は、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が、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合の予測因子ではなかった。また、Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象並びに Grade を問わない眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は、MMAE の曝露量の増大に伴って増加しなかった。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} は、治験薬と関連のある重篤な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。また、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の発現割合の予測因子であった。

全体として、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）との間に関連が認められたものの、推奨用量である 2.0mg/kg 1Q3W 投与による曝露量の範囲で、子宮頸癌又は他の固形癌の被験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であった（[2.7.2-2.7.2 項]）。

3.4　濃度-QTcF モデル解析

GCT1015-04 及び SGNTV-001 試験では、チソツマブ　ベドチンを静脈内投与後のチソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度と Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）のベースラインからの変化量（ΔQTcF）との関係を、線形混合効果モデルを用いて探索的に評価した。両試験の濃度-ΔQTcF 解析の結果、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したとき、定常状態下のチソツマブ　ベドチン及び MMAE の C_{max} で ΔQTcF に関連する臨床的に意味のあるリスクは認められず、片側 95% CI の上限は 10 msec 未満であった（[2.7.2-2.8.2 項]）。

全体として、本解析結果から推奨用量であるチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与により、子宮頸癌又は他の固形癌の被験者に対して心室再分極に有害な作用は示さないと考えられ、臨床的に意味のある補正 QT 間隔（corrected QT interval、QTc）の延長は認められないことが示唆された。

3.5　用法・用量の設定根拠

母集団 PK 解析の結果より、チソツマブ　ベドチンを体重に基づく用量で投与したときのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量は体重の三分位群間で同程度であることが確認され、チソツマブ　ベドチンの体重に基づく用量が適切であることが支持された。また、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量は体重 100 kg 未満の被験者と 100 kg 以上の被験者で

類似しており、体重 100 kg 以上の被験者で用量の上限を設定することの適切性が裏付けられた。

GEN701 試験で推奨用量であるチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 静脈内投与を設定した。用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチンを 0.3～2.2 mg/kg の 8 用量で評価した。本試験の結果に基づき、RP2D を 2.0 mg/kg 1Q3W 投与と決定した。第 II 相試験である GCT1015-04 試験で RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W 投与）を評価した。GCT1015-04 試験の結果より、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対して臨床的に意味のある有効性が確認され、安全性プロファイルは管理可能であり、米国での推奨用量である 2.0 mg/kg 1Q3W 投与が支持された。独立審査委員会（independent review committee、IRC）判定による確定 ORR（95% CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）で、内訳は完全奏効（complete response、CR）が 7 名（6.9%）及び部分奏効（partial response、PR）が 17 名（16.8%）であった。

検証的試験の SGNTV-003 試験で化学療法を受けた被験者と比較してチソツマブ　ベドチンの推奨用量（2.0 mg/kg 1Q3W 投与）を投与された被験者で、統計学的に有意で臨床的に意味のある、OS（Table 5）、PFS（Table 6）、及び ORR（Table 7）の改善が認められた。追跡調査期間の中央値は 10.8 ヵ月で、OS は化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で有意に長く、死亡リスクが 30%低下した［層別 HR（95% CI）0.70（0.54～0.89）、P=0.0038］。OS の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 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）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 試験 CSR 11.1.1.1 項）。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と有効性及び安全性評価項目との関係は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対する本投与レジメンの選択をさらに支持するものであった。

治験実施計画書に規定された投与スケジュールで忍容性が許容できなかった被験者ではチソツマブ　ベドチンの減量を可能とした。SGNTV-003 試験で治験薬の減量に至った被験者は、チソツマブ　ベドチン群で 74 名（29.6%）、化学療法群で 59 名（24.7%）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 試験 CSR Table 14.5.1.36）。

チソツマブ　ベドチン 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、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の被験者に対する臨床的ベネフィットが認められた。被験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（relative dose intensity、RDI）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。

なお、SGNTV-003 試験で日本人集団の有効性の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人被験者を対象とした GCT1015-06 試験の結果とも一貫していた。また、日本人集団で認められた新たな安全性上の懸念はなく、日本人集団での忍容性は良好であった。PK についても日本人集団と外国人集団との間で臨床的に意味のある差は認められず、日本人集団での用量調整は不要と考えられた。

4.　有効性の概括評価

4.1　チソツマブ　ベドチンの有効性評価に用いた臨床試験

本申請では、国際共同試験である SGNTV-003 試験の成績をチソツマブ　ベドチンの有効性の主要な評価資料とし、その有効性を支持する評価資料として GCT1015-06 試験及び GEN701 試験で得られたデータを有効性評価に用いた。また、参考資料として、GCT1015-04 試験のデータを含めた。

日本人集団での有効性を示すデータとして、SGNTV-003 試験の日本人集団の結果及び日本人を対象とした GCT1015-06 試験の結果を 4.4.5 項に示した。

SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び GEN701 試験の概要を本 2.5.4 項及び[2.7.3-Table 1]に示した。

4.1.1　SGNTV-003 試験

本申請の有効性評価の主要な試験である 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、チソツマブ　ベドチン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、無作為化、非盲検、国際共同試験である。適格と判断された被験者を、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 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。主要評価項目は OS とした。主な副次評価項目は、PFS 及び確定 ORR とした。これらの有効性の副次評価項目は、いずれも治験担当医師による判定とした。

米国で TIVDAK®が迅速承認されて利用可能となった後、主要評価項目である OS の完全性を保つために、20[redacted] 年[redacted] 月に米国での SGNTV-003 試験の被験者組入れを終了した。同月、ベバシズマブの併用又は非併用下でのペムブロリズマブ及び化学療法の併用治療が、PD-L1 を発現する（CPS が 1 以上）治療抵抗性の再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者の一次治療薬として、米国で承認された。その後、2022 年 4 月から 10 月までの間に、ペムブロリズマブは欧州連合、カナダ、及び日本で承認された。2022 年 4 月に欧州でベバシズマブの併用又は非併用下でのペムブロリズマブ及び化学療法の併用治療が上述の患者集団に対する一次治療として承認された後、SGNTV-003 試験の治験実施計画書が改訂された。この改訂により、SGNTV-003 試験では、原則として抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴（投与が適格な場合）を有する患者が対象となった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の治験実施計画書の改訂（第[redacted] 版）の時点で、本試験の組入れ予定症例数の 28%（136 名）が組入れ済であった。なお、この改訂以前の組入れでも、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴を有する患者を除外してはいなかった。

事前に規定された有効性の中間解析は、約 252 件の OS イベントが発生した時点で実施する計画であった。2023 年 7 月 24 日をデータカットオフ日としたデータに基づき OS の中間解析が実施され、データカットオフ時点で OS イベント数は 263 件であった。結果の詳細は[2.7.3-2.1 項]及び 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11 を参照のこと。

適格な被験者をチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 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。化学療法群で用いる化学療法は以下のいずれかとした。

- トポテカン 1 又は 1.25 mg/m^2：1 サイクルを 21 日間とし、Day 1～5 に静脈内投与する
- ビノレルビン 30 mg/m^2：1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 及び Day 8 に静脈内投与する
- ゲムシタビン 1000 mg/m^2：1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 及び Day 8 に静脈内投与する
- イリノテカン 100 又は 125 mg/m^2：1 サイクルを 42 日間とし、28 日間にわたり週 1 回静脈内投与する
- ペメトレキセド 500 mg/m^2：1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 に静脈内投与する

なお、ビノレルビン、ゲムシタビン、及びペメトレキセドは日本では子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない。

画像評価を、治験薬投与の Cycle 1 の Day 1 を起点として最初の 30 週間は 6 週（42 ± 7 日）ごとに 1 回、その後は 12 週（84 ± 7 日）ごとに 1 回実施した。画像評価は、治験担当医師の RECIST 1.1 版に基づく判定による画像評価で病勢進行が確認されるまで、又は新たな抗癌治療の開始、同意の撤回、死亡、若しくは試験終了のいずれか早い時点まで継続することとした。生存状況は、治験薬の最終投与日を起点として 60 日（± 7 日）ごとに 1 回評価し、データベースロック前後は評価回数を増やした。

SGNTV-003 試験は、当初、[redacted]を用いてデザインされた。[redacted]からのフィードバックを受け、[redacted]に変更した。その結果、[redacted]された。

4.1.2　GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験は、日本人患者を対象とした、第 I/II 相、非盲検、国内試験であり、チソツマブ　ベドチンを点滴で静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価した。本試験は、用量漸増パート及び拡大パートの 2 つのパートで構成された。

拡大パートでは、過去に受けた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を対象として、病勢進行若しくは許容できない毒性が認められるまで、又は被験者が同意を撤回するまでチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 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）で投与した。拡大パートでは、17 名がチソツマブ　ベドチンの投与を受けた。本 2.5 項では拡大パートの結果のみ示した。

抗腫瘍効果の評価は、最初の 30 週間は 6 週間ごと、その後は 12 週間ごとに実施した。

主要評価項目は安全性で、副次評価項目として独立画像評価委員会（independent imaging review、IIR）判定による確定 ORR、DOR 及び奏効までの期間（time to response、TTR）を評価した。IIR 判定による PFS 及び OS は探索的評価項目とした。治験担当医師判定による確定 ORR、DOR、TTR 及び PFS も併せて評価した。

GCT1015-06 試験のデータは日本人集団の成績として個別に 5.3 項及び[2.7.3-3.3 項]に示した。詳細は 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Section 11 を参照のこと。

4.1.3　GCT1015-04 試験

GCT1015-04 試験は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下の外国人患者を対象とした、第 II 相、単群、非盲検、多施設共同、海外試験であり、チソツマブ　ベドチンの有効性及び安全性を評価した。病勢進行又は許容できない毒性が認められるまで、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 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）で 101 名に投与した。

抗腫瘍効果の評価は、最初の 30 週間は 6 週間ごと、その後は 12 週間ごとに実施した。主要評価項目は、RECIST 1.1 版に基づく IRC 判定による確定 ORR であった。主な副次評価項目は、IRC 判定による DOR であった。

GCT1015-04 試験のデータの要約は SGNTV-003 試験のデータと横並びの表形式で[2.7.3-3 項]に示した。詳細は 5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 11 を参照のこと。

4.1.4　GEN701 試験（拡大パート）

GEN701 試験は、標的となる組織因子の発現が判明しており、標準治療の一環として微小管阻害薬の全身投与が行われている種々の固形癌患者を対象とし、チソツマブ　ベドチンを 1Q3W 投与する第 I/II 相、ヒト初回投与、非盲検、多施設共同試験であった。本試験は、用量漸増パート及び拡大パートの 2 つのパートで構成された。用量漸増パートでは、外国人被験者 27 名に対して 8 つの用量レベル（0.3～2.2 mg/kg の範囲）でチソツマブ　ベドチン投与による評価を行い、拡大パートで評価する RP2D 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。

拡大パートでは、再発、進行若しくは遠隔転移を有する卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌又は非小細胞肺癌の被験者 168 名を組み入れ、チソツマブ　ベドチンを RP2D（2.0 mg/kg、1Q3W）で投与した。拡大パートに組み入れた子宮頸癌患者は 55 名で、そのうち再発又は遠隔転移に対する 1 つ以上の全身療法レジメンによる治療歴のある被験者は 50 名であった。

IRC 判定による確定 ORR 及び DOR を含む有効性評価項目を RECIST 1.1 版に基づき評価した。投与期間（最大 12 サイクル）中は、6 週間ごとに腫瘍の画像検査を実施した。GEN701 試験のデータの要約を[2.7.3-3 項]に示した。詳細は 5.3.5.2-2 GEN701 CSR Section 11 を参照のこと。

4.1.5　試験対象集団

試験中止の主な理由は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験のいずれでも病勢進行であった（Table 3）。チソツマブ　ベドチン群で投与を中止した被験者の割合は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の間で同程度であった。GEN701 試験拡大パートの結果も、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の結果と一貫していた。

Table 3　被験者の内訳（SGNTV-003 試験 ITT 解析対象集団、GCT1015-04 試験 FAS）

	SGNTV-003[a]		GCT1015-04[a]
	Tisotumab Vedotin (N=253) n (%)	Chemotherapy[b] (N=249) n (%)	Tisotumab Vedotin (N=101) n (%)
Subjects randomized/enrolled	253 (100)	249 (100)	101 (100)
Subjects received at least 1 dose of study treatment	250 (98.8)	239 (96.0)	101 (100)
Subjects on study treatment	21 (8.3)	16 (6.4)	4 (4.0)
Subjects off study treatment	229 (90.5)	223 (89.6)	97 (96.0)
Reason for treatment discontinuation			
Progressive disease[c]	177 (70.0)	193 (77.5)	74 (73.3)
Adverse event	40 (15.8)	9 (3.6)	13 (12.9)
Investigator decision	2 (0.8)	3 (1.2)	1 (1.0)
Subject decision, non-AE	8 (3.2)	17 (6.8)	5 (5.0)
Study termination by sponsor	0	0	0
Other, non-AE	2 (0.8)	1 (0.4)	0
Death[d]	0	0	4 (4.0)

a. SGNTV-003 is a randomized study and GCT1015-04 is a single-arm study.
b. The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.
c. Including both radiographic disease progression and clinical progression.
d. Not a reason for treatment discontinuation for SGNTV-003.
Data Cutoff Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]
Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.1.1

4.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

SGNTV-003 試験では実施国が世界の各地域にわたるため被験者の人種及び民族の多様性がより広範囲に及んだことを除き、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両試験間で類似していた（Table 4）。

SGNTV-003 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者集団での典型的な患者特性であった。GCT1015-04 試験及び GEN701 試験の実施中には抗 PD-(L)1 抗体製剤は再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の一次治療としては未承認であったため、GCT1015-04 試験及び GEN701 試験拡大パートでは抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴のデータは収集しなかった。GEN701 試験拡大パートの人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験と類似していた（5.3.5.2-2 GEN701 CSR Section 10.2.4）。

Table 4　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
（SGNTV-003 試験 ITT 解析対象集団、GCT1015-04 試験 FAS）

	SGNTV-003		GCT1015-04
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Age (years)			

	SGNTV-003		GCT1015-04
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
n	253	249	101
Mean (STD)	51.9 (11.8)	51.0 (11.6)	50.7 (10.7)
Median	51.0	50.0	50.0
Q1, Q3	43.0, 61.0	43.0, 59.0	43.0, 58.0
Min, Max	26, 80	27, 78	31, 78
Age Category, n (%)			
<65 years	211 (83.4)	208 (83.5)	88 (87.1)
≥65 years	42 (16.6)	41 (16.5)	13 (12.9)
Region, n (%)			
US	16 (6.3)	14 (5.6)	15 (14.9)
EU	106 (41.9)	104 (41.8)	86 (85.1)
Asia	85 (33.6)	88 (35.3)	0
Other[b]	46 (18.2)	43 (17.3)	0
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	52 (20.6)	50 (20.1)	6 (5.9)
Not Hispanic or Latino	176 (69.6)	177 (71.1)	95 (94.1)
Not Reportable/Unknown/Missing	25 (9.9)	22 (8.8)	0
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	7 (2.8)	7 (2.8)	0
Asian	90 (35.6)	90 (36.1)	2 (2.0)
Black or African American	4 (1.6)	6 (2.4)	1 (1.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	0
White	122 (48.2)	122 (49.0)	96 (95.0)
Other	2 (0.8)	1 (0.4)	2 (2.0)
Not Reportable/Unknown/Missing	27 (10.7)	23 (9.2)	0
ECOG performance status, n (%)			
0	137 (54.2)	136 (54.6)	59 (58.4)
1	116 (45.8)	113 (45.4)	42 (41.6)
Histology, n (%)			
Adenocarcinoma	85 (33.6)	75 (30.1)	27 (26.7)
Adenosquamous Carcinoma	8 (3.2)	17 (6.8)	5 (5.0)
Squamous Cell Carcinoma	160 (63.2)	157 (63.1)	69 (68.3)
Prior bevacizumab administration, n (%)			
Yes	164 (64.8)	157 (63.1)	70 (69.3)
No	89 (35.2)	92 (36.9)	31 (30.7)
Prior anti-PD-[L]1 administration, n (%)			
Yes	71 (28.1)	67 (26.9)	0
No	182 (71.9)	182 (73.1)	0
Missing	0	0	101 (100)
Disease status at study entry, n (%)			
Metastatic	226 (89.3)	225 (90.4)	95 (94.1)
Recurrent	27 (10.7)	24 (9.6)	6 (5.9)

	SGNTV-003		GCT1015-04
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Number of prior recurrent/metastatic systemic regimens, n (%)			
1	159 (62.8)	149 (59.8)	71 (70.3)
2	93 (36.8)	100 (40.2)	30 (29.7)
Missing	1 (0.4)	0	0
TF tumor membrane expression prevalence at baseline			
Subjects with evaluable baseline biopsy, n	210	194	80
TF membrane expression ≥1%, n (%)[c]	194 (92.4)	183 (94.3)	77 (96.3%)

a. The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.
b. Other region includes Latin American countries and Canada.
c. Number of subjects with evaluable biopsy is used as the denominator in computing percentage.
n=Number of subjects with evaluable data.　Data was not for some subjects because of inadequate tissue quality pr quantity or unavailable tissue.
Data Cutoff Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]
Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.1.3, 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.9.6, 5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 11.11.1

4.3　曝露状況

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の曝露期間の中央値は 3.65 ヵ月、RDI の中央値は 96.09%であった。これらの結果は、GCT1015-04 試験でのチソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（4.2 ヵ月）及び RDI（95.9%）と同程度であった。SGNTV-003 試験での化学療法群の曝露期間の中央値は 2.76 ヵ月、RDI の中央値は 90.0%であった。なお、GEN701 試験拡大パートの子宮頸癌患者のチソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値は 73 日間であった（[2.7.3-3.1.4 項]）。

4.4　有効性の結果

SGNTV-003 試験では、化学療法中又は化学療法後に病勢進行が認められた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の典型的な患者集団で、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群で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。さらに、PFS 及び ORR でも、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群で統計学的に有意な改善が認められた。
GCT1015-04 試験及び GEN701 試験拡大パート子宮頸癌コホート（治療歴のある再発又は遠隔転移を有する被験者 50 名）で得られた有効性データは、SGNTV-003 試験の結果を支持するものであった。有効性の結果の詳細は[2.7.3-2 項]及び[2.7.3-3 項]に示した。

4.4.1　全生存期間

SGNTV-003 試験の OS の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 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）（Table 5）。層別 HR（95% CI）は 0.70（0.54～0.89）であり、死亡リスクが 30%低下した。OS の中間解析時点で、追跡調査期間の中央値は 10.8 ヵ月であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.3.8）。独立データモニタリング委員会（independent data monitoring

committee、IDMC）は、本中間解析で OS が事前に規定された有効性の境界を超えたと判断した。したがって本解析は OS の最終解析と見なされる。GCT1015-04 試験で示された OS の中央値（95% CI）は 12.1 ヵ月（9.6～13.9 ヵ月）であった。ヒト初回投与試験である GEN701 試験拡大パートでは、長期生存データを収集しなかった。

SGNTV-003 試験の OS の Kaplan-Meier 曲線は 3 ヵ月以内にチソツマブ　ベドチン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（Figure 1）。

Table 5　全生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］

	SGNTV-003[a]		GCT1015-04[a]
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[b] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Number of deaths, n (%)	123 (48.6)	140 (56.2)	58 (57.4)
Subjects censored, n (%)	130 (51.4)	109 (43.8)	43 (42.6)
Stratified hazard ratio[c, d] (95% CI)	0.70 (0.54, 0.89)		
Stratified log-rank p-value[d, e]	0.0038		
Median OS (months) (95% CI)[f]	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)	12.1 (9.6, 13.9)
Q1, Q3	6.7, 21.3	4.6, 16.3	6.9, 16.3
Min, Max[g]	0.4, 25.0	0.0+, 21.9+	0.7, 17.9+
Estimated OS rate at			
6 months (95% CI)[f]	81.4 (75.9, 85.7)	66.9 (60.5, 72.5)	78.7 (69.3, 85.6)
12 months (95% CI)[f]	48.7 (41.0, 55.8)	35.3 (28.0, 42.7)	51.4 (40.9, 60.8)
18 months (95% CI)[f]	33.1 (24.2, 42.2)	23.5 (15.8, 32.2)	- (-, -)

a SGNTV-003 is a randomized study and GCT1015-04 is a single-arm study.

b The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

c Hazard ratio comparing tisotumab vedotin to chemotherapy calculated from the Cox proportional hazards model and Efron method was used in handling ties.

d Computed using stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomization.

e Two-sided p-value calculated from stratified log-rank test.

f As estimated using Kaplan-Meier methods and 95% C.I. is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

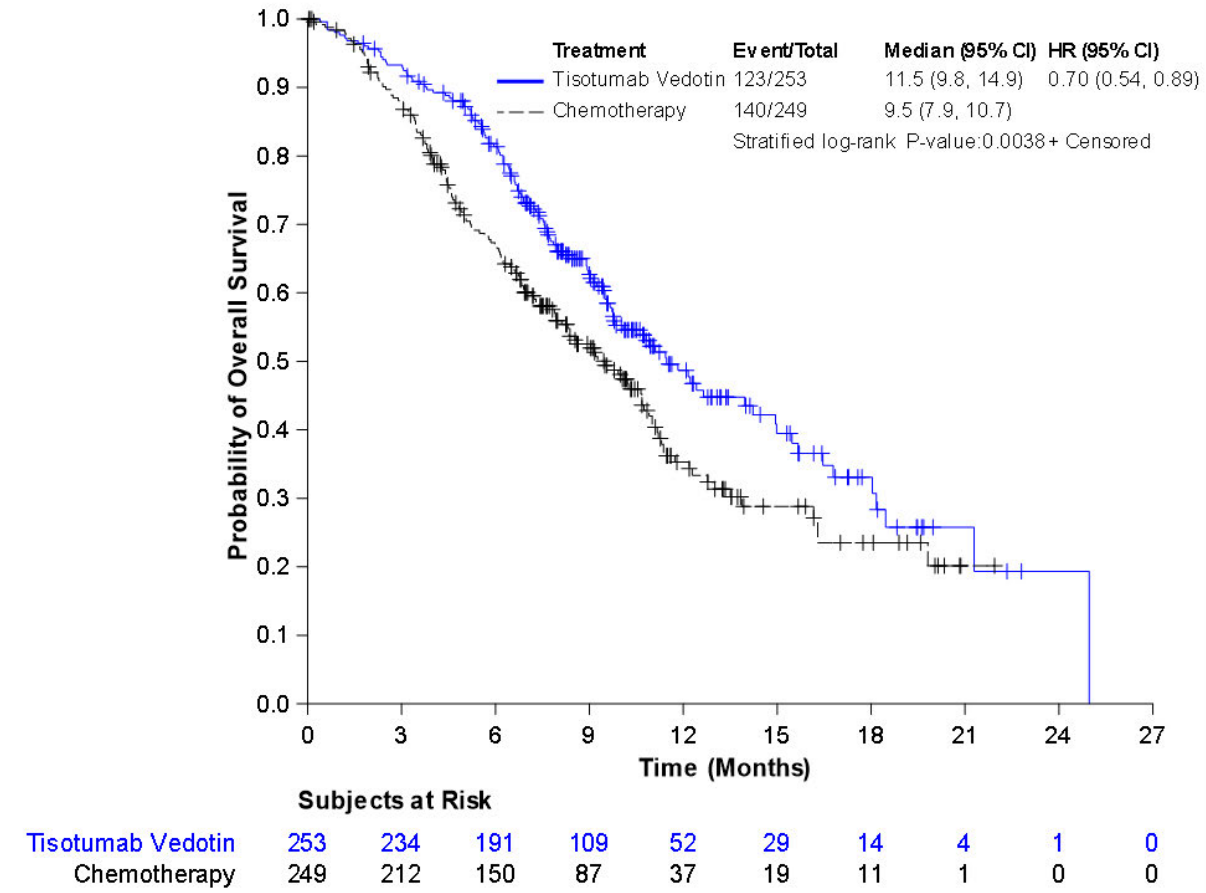
g '+' means the observed time is from a censored subject.

For SGVTV-003, the threshold for statistical significance is 0.0226 (2-sided).

Data Cutoff Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]

Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.2.1

Figure 1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



HR is computed from the stratified Cox proportional hazards model using stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomization.

Two-sided p-value based on stratified log-rank test. Refer to CSR SGNTV-003, Table 14.3.3.1 for the statistical significance threshold.

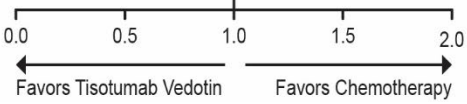
Snapshot Date: 21Aug2023, Data Cutoff Date: 24Jul2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.1

SGNTV-003 試験で事前に規定した OS の部分集団解析の結果、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、地域、人種、又は民族に関わらず、チソツマブ　ベドチンの投与を受けた被験者で認められた OS のベネフィットは、全体集団とほぼ一貫していた（Figure 2）。主要な部分集団を対象とした考察は 4.4.5 項に示した。詳細は[2.7.3-2.1.5.4.1 項]及び 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11.1.1.1 を参照のこと。

Figure 2　全生存期間の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）

Subgroups	Tisotumab Vedotin Event/N	Chemotherapy Event/N	Hazard Ratio (95% CI)
ITT Population*	**123/253**	**140/249**	**0.70 (0.54, 0.89)**
Age			
<65*	100/211	115/208	0.62 (0.47, 0.82)
≥65*	23/42	25/41	0.94 (0.50, 1.75)
Region			
US*	13/16	13/14	0.47 (0.19, 1.16)
EU*	52/106	51/104	0.76 (0.51, 1.12)
Asia*	37/85	52/88	0.63 (0.41, 0.98)
Other*	21/46	24/43	0.87 (0.46. 1.66)
ECOG performance status at baseline			
0*	57/137	65/136	0.74 (0.52, 1.06)
1*	66/116	75/113	0.67 (0.48, 0.94)
Prior bevacizumab administration			
Yes*	77/164	92/157	0.57 (0.42, 0.78)
No*	46/89	48/92	1.00 (0.66. 1.50)
Prior anti-PD-1/PD-L1 therapy administration			
Yes*	42/71	42/67	0.72 (0.46, 1.14)
No*	81/182	98/182	0.67 (0.50, 0.90)
Histology			
Squamous cell carcinoma*	81/160	92/157	0.69 (0.50, 0.94)
Adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma*	42/93	48/92	0.70 (0.45, 1.10)
Number of prior recurrent/metastatic systemic regimens			
1*	74/159	73/149	0.83 (0.59, 1.15)
2*	48/93	67/100	0.56 (0.38, 0.82)



HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG PS at baseline: 0 vs 1; prior bevacizumab administration: yes vs no; prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization.

Subgroup is defined based on eCRF records. If the subgroup is defined by a randomization stratification factor, Cox model is stratified for the randomization stratification factors other than the one that defines the subgroup.

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF=electronic case report form; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; PS=performance score.

Snapshot Date: 21AUG2023, Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.2

4.4.2　無増悪生存期間

SGNTV-003 試験では、治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 4.2 ヵ月（4.0～4.4 ヵ月）、化学療法群で 2.9 ヵ月（2.6～3.1 ヵ月）であり、統計学的な有意差が認められた（P<0.0001）（Table 6）。層別 HR（95% CI）は 0.67（0.54～0.82）であり、病勢進行又は死亡のリスクが 33%低下した。

GCT1015-04 試験では、IRC 判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）、治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.1 ヵ月（3.3～4.6 ヵ月）で、SGNTV-003 試験の結果とほぼ同様であった。GEN701 試験拡大パート子宮頸癌コホートでは IRC 判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.1 ヵ月（1.7～5.5 ヵ月）であり、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の結果と一貫していた（5.3.5.2-2 GEN701 CSR Table 23）。

SGNTV-003 試験の PFS の Kaplan-Meier 曲線は、OS の結果と同様に PFS でも早期に投与群間で曲線の乖離が認められ、この差は試験期間を通じて維持された（Figure 3）。

Table 6　無増悪生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］

	SGNTV-003[a]		GCT1015-04[a]
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[b] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Subjects with a PFS event, n (%)	198 (78.3)	194 (77.9)	74 (73.3)
Progression	178 (70.4)	174 (69.9)	68 (67.3)
Death	20 (7.9)	20 (8.0)	6 (5.9)
Subjects censored, n (%)	55 (21.7)	55 (22.1)	27 (26.7)
Stratified hazard ratio[c, d] (95% CI)	0.67 (0.54, 0.82)		
Stratified log-rank p-value[d]	<.0001		
Median PFS (months) (95% CI)[e]	4.2 (4.0, 4.4)	2.9 (2.6, 3.1)	4.2 (3.0, 4.4)
Q1, Q3	2.7, 7.1	1.4, 5.4	1.6, 7.5
Min, Max[f]	0.0+, 21.0+	0.0+, 20.8+	0.0+, 15.1+
Estimated PFS rate at			
3 months (95% CI)[e]	62.7 (56.2, 68.4)	45.8 (39.1, 52.2)	60.2 (49.7, 69.3)
6 months (95% CI)[e]	30.4 (24.5, 36.5)	18.9 (13.8, 24.7)	30.2 (20.8, 40.1)
9 months (95% CI)[e]	16.6 (11.7, 22.3)	9.4 (5.5, 14.5)	21.8 (13.5, 31.5)

For SGNTV-003, PFS hypothesis testing will be conducted only when the OS result crosses efficacy boundary. The threshold for statistical significance is 0.0453 (2-sided).

a Response is assessed by investigator for SGNTV-003 and is assessed by IRC for GCT1015-04.

b The 5 chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

c Hazard ratio comparing tisotumab vedotin to chemotherapy calculated from the Cox proportional hazards model and Efron method was used in handling ties.

d Computed using stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomization.

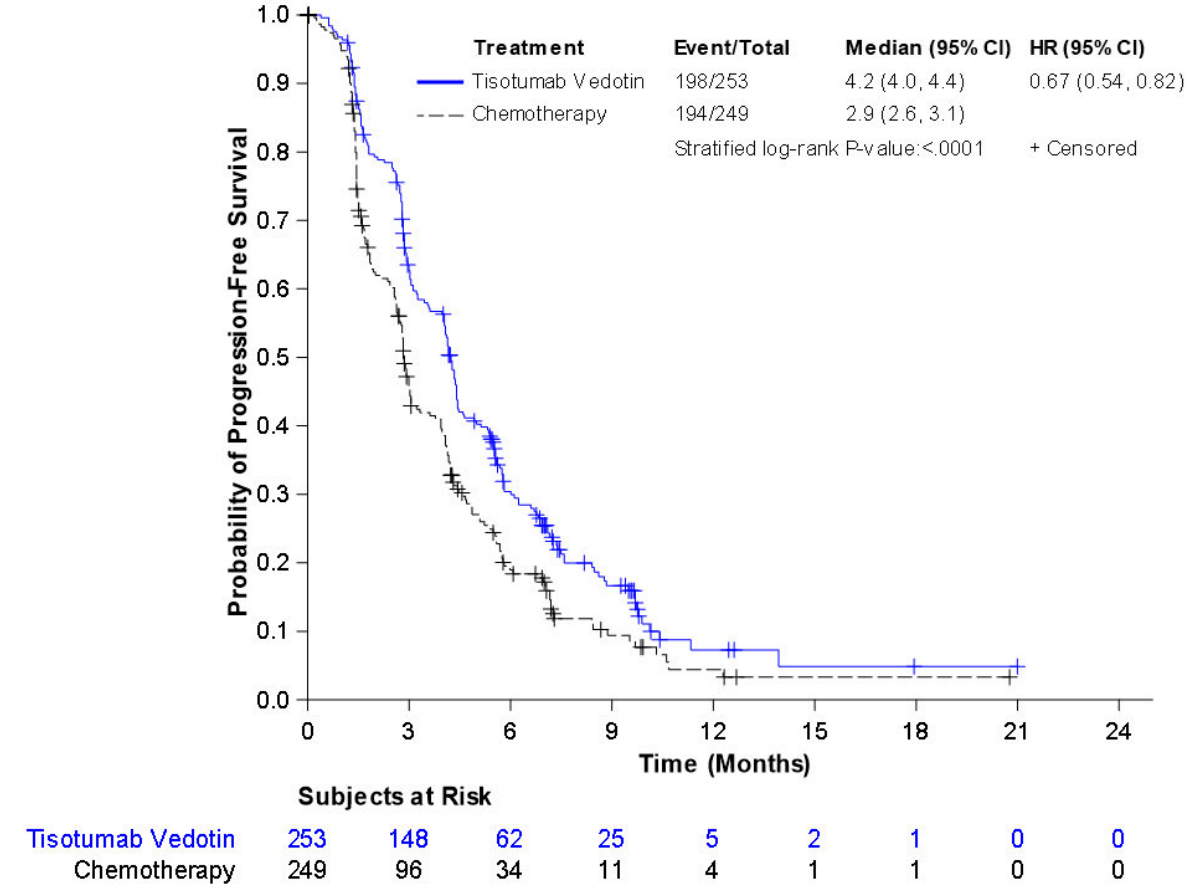
e As estimated using Kaplan-Meier methods and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

f '+' means the observed time is from a censored subject.

Data Cutoff Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]

Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.3.1

Figure 3　治験担当医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



HR is computed from the stratified Cox proportional hazards model using stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomization.

Two-sided p-value based on stratified log-rank test.

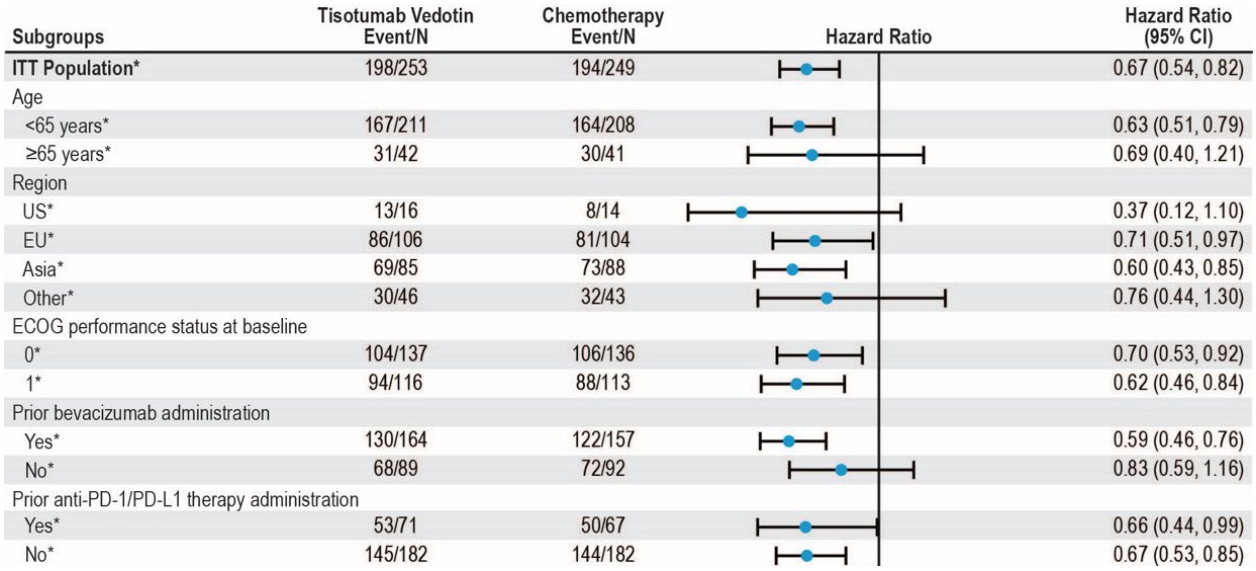
PFS hypothesis testing will be conducted only when the OS result crosses the efficacy boundary. Refer to CSR SGNTV 003, Table 14.3.2.1 for the statistical significance threshold.

Snapshot Date: 21Aug2023, Data Cutoff Date: 24Jul2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV 003 CSR Figure 14.3.2.1

SGNTV-003 試験で事前に規定した部分集団解析の結果、抗 PD-(L)1 抗体製剤による治療歴の有無、ベバシズマブによる治療歴の有無、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の performance status（PS）スコア、人種、民族、年齢、及びその他の因子に関わらず、チソツマブ ベドチンの投与を受けた被験者で認められた PFS のベネフィットは、全体集団とほぼ一貫していた（[2.7.3-2.1.5.4.2 項]、5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11.1.2.1）。

Figure 4　治験担当医師判定による無増悪生存期間の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG PS at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization.
Subgroup is defined based on eCRF records. If the subgroup is defined by a randomization stratification factor, Cox model is stratified for the randomization stratification factors other than the one that defines the subgroup.
* Indicates subgroup with HR<1.
Snapshot Date: 21AUG2023, Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.2.2

4.4.3　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間

SGNTV-003 試験では、治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR は、チソツマブ　ベドチン群で 17.8%、化学療法群で 5.2%であり、統計学的に有意で臨床的に意味のある差が認められた［オッズ比（95% CI）4.0（2.1～7.6）、P<0.0001］。なお、統計学的な有意性の閾値は 0.05（両側）であった。GCT1015-04 試験では、IRC 判定による確定 ORR は 23.8%、治験担当医師判定による確定 ORR は 20.8%であった（Table 7）。GEN701 試験拡大パート子宮頸癌コホートの確定 ORR の結果は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の結果と一貫していた（5.3.5.2-2 GEN701 CSR Table 21）。

SGNTV-003 試験では、CR、PR 及び安定（stable disease、SD）が得られた被験者数を加算して算出した病勢コントロール率（disease control rate、DCR）は、チソツマブ　ベドチン群で 75.9%、化学療法群で 58.2%であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。GCT1015-04 試験で報告された IRC 判定による DCR（95% CI）は 72.3%（62.5%～80.7%）であった。

SGNTV-003 試験では、治験担当医師判定による DOR の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 5.3 ヵ月（4.2～8.3 ヵ月）、化学療法群で 5.7 ヵ月（2.8 ヵ月～推定不能）であった。GCT1015-04 試験の主要解析時点の IRC 判定による DOR の中央値（95% CI）は 8.3 ヵ月（4.2 ヵ月～推定不能）であった。

SGNTV-003 試験の治験担当医師判定による TTR の中央値は、チソツマブ　ベドチン群で 1.58 ヵ月（1.2～4.5 ヵ月）、化学療法群で 1.74 ヵ月（1.2～3.9 ヵ月）であった。GCT1015-04 試験

の IRC 判定による TTR の中央値（範囲）は 1.40 ヵ月（1.1～5.1 ヵ月）で、SGNTV-003 試験と同程度であった（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.2）。

Table 7　確定奏効率［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］

	SGNTV-003[a]		GCT1015-04[a]
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[b] (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Best overall response[c], n (%)			
Complete response (CR)	6 (2.4)	0	7 (6.9)
Partial response (PR)	39 (15.4)	13 (5.2)	17 (16.8)
Stable disease (SD)	147 (58.1)	132 (53.0)	49 (48.5)
Progressive disease (PD)	46 (18.2)	74 (29.7)	24 (23.8)
Not evaluable (NE)[d]	0	4 (1.6)	4 (4.0)
Not available[e]	15 (5.9)	26 (10.4)	0
Confirmed objective response rate (CR+PR)[c], n (%)	45 (17.8)	13 (5.2)	24 (23.8)
95% CI[f] for objective response rate	(13.3, 23.1)	(2.8, 8.8)	(15.9, 33.3)
Stratified Odds Ratio (95% CI)[g]	4.0 (2.1, 7.6)		
Stratified CMH p-value[g]	<.0001		
Confirmed disease control rate (CR+PR+SD), n (%)	192 (75.9)	145 (58.2)	73 (72.3)
95% CI[f] for disease control rate	(70.1, 81.0)	(51.8, 64.4)	(62.5, 80.7)
Median duration of objective response (months) (95% CI)[h]	5.3 (4.2, 8.3)	5.7 (2.8, -)	8.3 (4.2, -)
Q1, Q3	3.5, 9.9	3.7, -	4.2, -
Min, Max	2.4, 19.6+	1.6+, 19.4+	1.4+, 11.0+

For SGNTV-003, ORR hypothesis testing will be conducted only when the OS result crossed efficacy boundary and PFS result also crossed efficacy boundary. The threshold for statistical significance is 0.05 (2-sided).

'+' means the observed time is from a censored subject.

a Response is assessed by investigator for SGNTV-003 and is assessed by IRC for GCT1015-04.

b The 5 chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

c Per RECIST v1.1. Objective response is confirmed CR or PR.

d Subjects with no valid post-baseline response assessments before new anti-cancer therapy, EOS, EOT, whichever is the earliest if applicable for GCT1015-04.

e Subjects with no valid post-baseline response assessments before new anti-cancer therapy, EOS, EOT, whichever is the earliest if applicable for SGNTV-003.

f Two-sided 95% exact CI, computed using the Clopper-Pearson method (1934).

g Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomization.

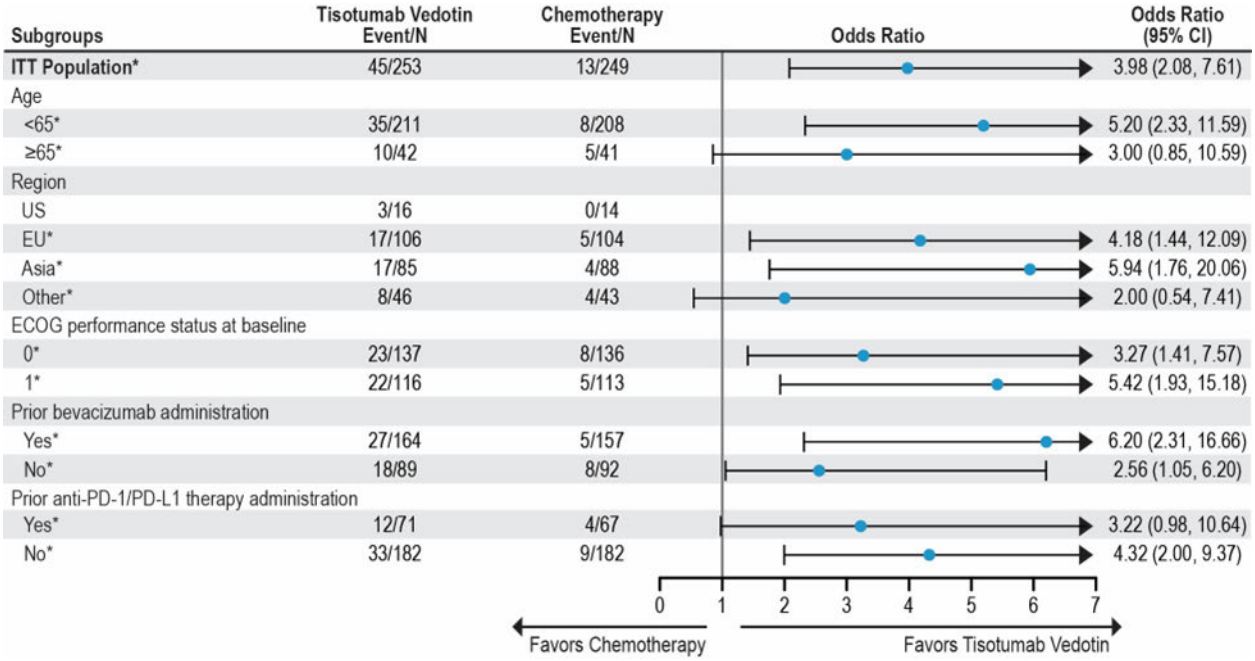
h As estimated using Kaplan-Meier methods and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

Data Cutoff Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]

Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.1, Table 7.1.4.2

SGNTV-003 試験の事前に規定した部分集団解析で認められた ORR 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、ベバシズマブによる治療歴の有無、ECOG の PS スコア、人種、民族、年齢、及びその他の因子に関わらず、全体集団とほぼ一貫していた（Figure 5、[2.7.3-2.1.5.4.3 項]、5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11.1.2.2）。

Figure 5　治験担当医師判定による確定奏効率のオッズ比の部分集団解析（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



Odds Ratio computed using Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) method controlling for stratification factors (ECOG PS at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization.

If the subgroup is defined by a randomization stratification factor, CMH model is stratified for the randomization stratification factors other than the one that defines the subgroup.

* Indicates subgroup with Odds ratio>1.

Significant Breslow-Day test suggests the odds ratio across stratum are not homogeneous. It is less reliable when sample size is small.

Snapshot Date: 21AUG2023, Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.4.2

4.4.3.1　組織因子の発現

子宮頸癌組織での組織因子の高発現は過去の試験で認められている（Cocco et al., 2011、Hong et al., 2020）。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験のいずれも、腫瘍組織因子発現の有無に関わらず被験者を組み入れた。いずれの試験でも同じバリデーション済み IHC アッセイを用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋生検組織での腫瘍組織の組織因子発現を評価した。検体は、治験薬開始前 2 年以内の保存組織、又は可能であれば新鮮生検を用いた（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Appendix 16.1.10）。腫瘍組織での組織因子発現と抗腫瘍効果との関連は、探索的な解析として SGNTV-003 試験で評価した。

チソツマブ　ベドチン群では 253 名中 210 名で組織因子の結果が評価可能であり、化学療法群では 249 名中 194 名で組織因子の結果が評価可能であった。本試験の両投与群で組織因子は不均一に発現しており、腫瘍細胞膜 H スコアの中央値はチソツマブ　ベドチン群及び化学療法群でそれぞれ 45.0 及び 65.0 であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.9.5）。両投与群で大多数の検体で腫瘍細胞膜の組織因子の発現が認められた（377 名、93.3%）（Table 8）。

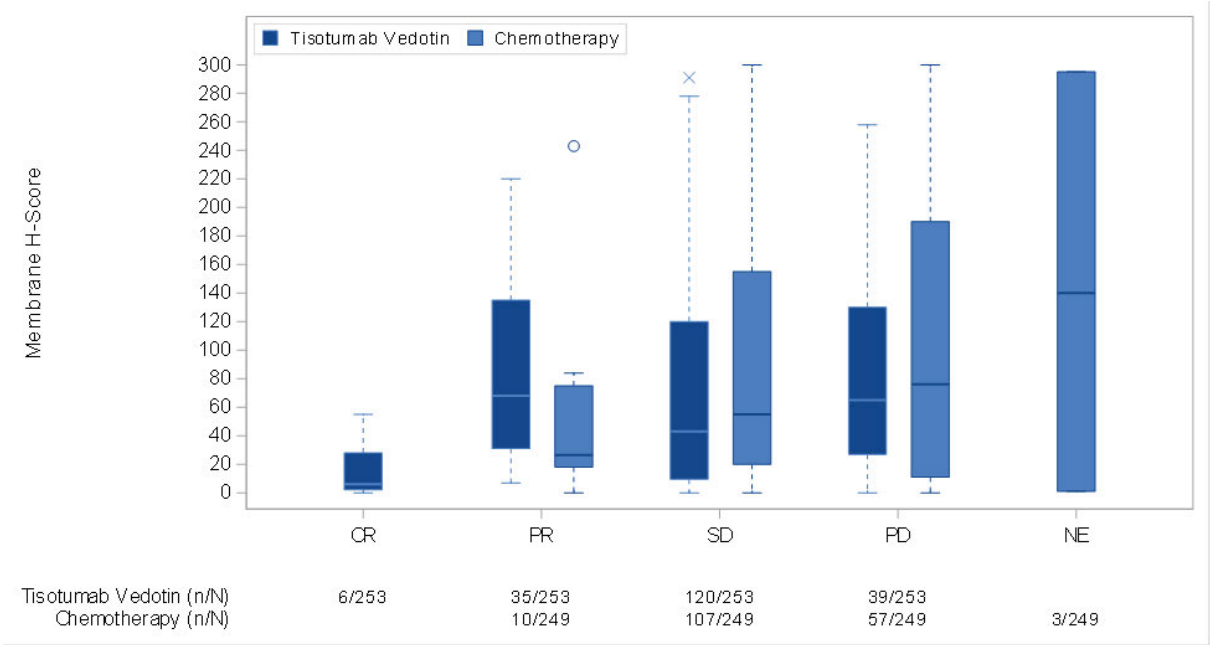
チソツマブ　ベドチン群では、組織因子発現が評価可能であった全ての被験者で RECIST 1.1 版に基づく奏効評価が可能であり、化学療法群では組織因子発現が評価可能であったほとんどの被験者で RECIST 1.1 版に基づく奏効評価が可能であった。両投与群の最良総合効果及び免疫組織化学的検査の H スコアによるベースライン時の組織因子発現量を箱ひげ図にプロットして、治験担当医師判定による奏効と腫瘍細胞膜の組織因子発現量の関連性を解析した。両投与群とも、広範囲の腫瘍細胞膜の組織因子発現量で奏効が認められ、確定最良総合効果カテゴリーを通じて組織因子発現量の分布は同様であった（Figure 6、5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.9.3, Table 14.9.4, Figure 14.9.2～Figure 14.9.5）。

全体として、組織因子発現量と抗腫瘍効果の関連性にチソツマブ　ベドチン群と化学療法群で臨床的に意味のある違いは認められず、組織因子発現量と抗腫瘍効果の関連性はみられなかった。

SGNTV-003 試験の結果と一貫して、GCT1015-04 試験でも組織因子発現量と抗腫瘍効果との間に明らかな関連性は認められなかった（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 11.11.1）。

組織因子発現量と抗腫瘍効果の関連性がみられなかったことから、組織因子発現量に基づくチソツマブ　ベドチンの患者選択は不要である。

Figure 6　治験担当医師判定による確定最良総合効果別のベースライン時の腫瘍細胞膜の組織因子発現（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



Whiskers extend to the most extreme observation within 1.5 times the interquartile range from the nearest quartile.
x denotes the outlier for tisotumab vedotin arm and o denotes the outlier for chemotherapy arm.
Subjects with BOR as NA are excluded from the output.
Snapshot Date: 21Aug2023, Data Cutoff Date: 24Jul2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.9.2

Table 8　組織因子の発現状況（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）

TF Expression	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)	Total (N=502)
Number of subjects with evaluable biopsy[b]	210	194	404
TF membrane expression ≥1%, n (%)[c]	194 (92.4)	183 (94.3)	377 (93.3)
TF cytoplasmic expression ≥1%, n (%)[c]	186 (88.6)	180 (92.8)	366 (90.6)

a　The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.
b　Number of subjects with evaluable data. Data was not available for some subjects because of inadequate tissue quality or quantity, or unavailable tissue.
c　Number of subjects with evaluable biopsy is used as the denominator in computing percentage.
Snapshot Date: 21Aug2023, Data Cutoff Date: 24Jul2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.9.6

4.4.4　健康関連 QOL

SGNTV-003 試験で European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）-Quality of Life Questionnaire-Core 30（QLQ-C30）、EORTC-Quality of Life questionnaire cervical cancer module（QLQ-CX24）、及び EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）により評価した健康関連 QOL、機能、及び症状のスコアは、チソツマブ　ベドチン群ではベースラインから Cycle 5（チソツマブ　ベドチン群の投与サイクル数の中央値）までおおむね安定して推移した。詳細は 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11.1.2.4 を参照のこと。

4.4.5　部分集団解析

SGNTV-003 試験で事前に規定した部分集団による OS、PFS 及び ORR の部分集団解析の結果より、抗 PD-(L)1 抗体製剤による治療歴、組織型（扁平上皮腺癌、腺癌又は腺扁平上皮癌）、前治療のライン数、地域、人種又は民族に関わらず、治療ベネフィットは全体集団とおおむね一貫していることが示された（Figure 2、Figure 4 及び Figure 5）。

ベバシズマブの前治療歴に基づく追加の部分集団解析を実施した。SGNTV-003 試験では、ベバシズマブ前治療歴なしの集団の OS の HR は 1.0、ベバシズマブ治療歴のある集団の OS の HR は 0.57 であったが、その 95% CI は大きく重なっていた（Figure 2）。PFS（Figure 4）及び ORR（Figure 5）では、ベバシズマブによる前治療歴を含めて、いずれの部分集団でもおおむねチソツマブ　ベドチンの一貫したベネフィットが示された。また、GCT1015-04 試験では、ベバシズマブによる前治療歴のない被験者の OS 並びに IRC 判定による ORR 及び PFS は、ベバシズマブによる前治療歴のある被験者と比較して良好な傾向が認められた（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.1.1a, Table 7.1.4.1.1b, Table 7.1.3.1.1a, Table 7.1.3.1.1b, Table 7.1.2.1.1a, Table 7.1.2.1.1b）。なお、包括的な文献検索の結果、血管内皮増殖因子阻害薬投与歴の有無が、その後のチソツマブ　ベドチンを用いた標的細胞傷害性の治療による PFS 及び OS の成績に影響を与える可能性の生物学的根拠の報告はなかった。

以上より、ベバシズマブによる前治療歴のない被験者を対象としたOSの部分集団解析で見られた結果は偶然の所見であることが示唆される。SGNTV-003試験では、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められ、GCT1015-04試験ではこれを支持する結果が得られたことから、チソツマブ　ベドチンの投与を受けた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者での一貫したベネフィットが示された。

SGNTV-003試験及びGCT1015-04試験の全ての被験者が白金製剤による前治療歴を有していたため（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.1.3.3、5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 9.4.6）、白金製剤の前治療歴に基づく追加の部分集団解析は実施しなかった。

4.4.6　日本人集団

SGNTV-003試験の日本人集団の結果及び日本で実施されたGCT1015-06試験の拡大パートの結果に基づく日本人集団の成績の詳細は[2.7.3-3.3 項]に示した。なお、本申請では、日本の施設で組み入れた被験者を日本人集団とした。

4.4.6.1　被験者の内訳

SGNTV-003試験（日本人集団）

SGNTV-003試験では、日本人被験者101名が組み入れられ、50名がチソツマブ　ベドチン群、51名が化学療法群に無作為割付けされた。このうち、チソツマブ　ベドチン群の2名（4.0%）及び化学療法群の2名（3.9%）が、OSの中間解析のデータカットオフ日時点で投与を継続中であった。チソツマブ　ベドチン群では49名が1回以上のチソツマブ　ベドチンの投与を受け、化学療法群では50名が1回以上投与を受けた。いずれの投与群でも、各1名が投与を受けなかった。投与を受けなかった理由は、チソツマブ　ベドチン群の1名ではCycle 1 Day 1前の病勢進行であり、化学療法群の1名では同意撤回であった。

主な投与中止理由は病勢進行［チソツマブ　ベドチン群40名（80.0%）、化学療法群47名（92.2%）、以下同順］であり、その他に有害事象［6名（12.0%）、0名］及び被験者の判断［1名（2.0%）、1名（2.0%）］による投与中止が報告された。OSの中間解析のデータカットオフ時点で、チソツマブ　ベドチン群の24名（48.0%）及び化学療法群の10名（19.6%）が長期追跡調査期間中であった。

GCT1015-06試験（拡大パート）

GCT1015-06試験の拡大パートでは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者17名を組み入れ、チソツマブ　ベドチン2.0 mg/kgを1Q3Wで静脈内投与した。これら全17名を最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）及び安全性解析対象集団に含めた。主要解析のデータカットオフ時点で、全ての被験者が投与を中止し、9名（52.9%）は生存追跡調査中であった（[2.7.3-Table 13]）。大部分の被験者（13名、76.5%）は画像検査に基づく病勢進行のため投与を中止した。また、1名（5.9%）は出血関連の有害事象により投与を中止した。追跡調査期間中に7名が死亡した。

4.4.6.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、年齢の中央値（範囲）はチソツマブ　ベドチン群（50 名）で 49.5 歳（46～60 歳）、化学療法群（51 名）で 52.0 歳（43～57 歳）であった。体重の平均値（標準偏差）は 55.4 kg（11.4 kg）、化学療法群では 54.5 kg（9.9 kg）であった。腫瘍の組織型は、チソツマブ　ベドチン群では 34 名（68.0%）が扁平上皮癌、13 名（26.0%）が腺癌、3 名（6.0%）が腺扁平上皮癌であり、化学療法群では 28 名（54.9%）が扁平上皮癌、20 名（39.2%）が腺癌、3 名（5.9%）が腺扁平上皮癌であった。ベースライン時の ECOG PS は、チソツマブ　ベドチン群では 38 名（76.0%）が 0 及び 12 名（24.0%）が 1 で、化学療法群では 38 名（74.5%）が 0 及び 13 名（25.5%）が 1 であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.2.1, Table 14.2.2）。

チソツマブ　ベドチン群では、31 名（62.0%）にベバシズマブによる前治療歴があり、4 名（8.0%）に抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴があった。化学療法群では、33 名（64.7%）にベバシズマブによる前治療歴があり、5 名（9.8%）に抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴があった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.2.2）。日本人集団のベースラインの疾患特性は、チソツマブ　ベドチン群及び化学療法群の間で同様であった。ベバシズマブ又は抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴を有する被験者の割合は、全体集団と同様にチソツマブ　ベドチン群及び化学療法群で同程度であった。

ベースラインの ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、全体集団（チソツマブ　ベドチン群 54.2%、化学療法群 54.6%）と比較して日本人集団（76.0%、74.5%）で高かった。抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴がある被験者の割合は、全体集団（28.1%、26.9%）と比較して日本人集団（8.0%、9.8%）で低かった。体重は、全体集団（63.3 kg、63.3 kg）と比較して日本人集団（55.4 kg、54.5 kg）で軽かった。

上記の項目で差異がみられたことを除き、その他の人口統計学的特性及びベースライン特性に、日本人集団と全体集団で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

本試験の拡大パート（17 名）では、被験者の年齢の中央値（範囲）は 47 歳（33～66 歳）であった（[表 2.7.3.7-2]）。ベースライン時の体重の平均値（標準偏差）は 53.5 kg（11.7 kg）であった。腫瘍の組織型は 9 名（52.9%）が扁平上皮癌、8 名（47.1%）が腺癌であった。ベースライン時の ECOG PS は、9 名（52.9%）が 0 で、8 名（47.1%）が 1 であった。

12 名（70.6%）にベバシズマブによる前治療歴があった。このうち 8 名（47.1%）は一次治療の 2 剤併用化学療法（パクリタキセル+シスプラチン／カルボプラチン又はパクリタキセル+ノギテカン）との併用でベバシズマブを投与していた。3 名は、他の一次治療の併用療法の一部としてベバシズマブを投与していた（ベバシズマブ+ゲムシタビン：1 名、ベバシズマブ+カルボプラチン+ドセタキセル：1 名、ベバシズマブ+ネダプラチン+パクリタキセル：1 名）。1 名（5.9%）は、アジュバント療法としてベバシズマブ投与を受けた。ベバシズマブを二次治療の

全身療法レジメンの一部として投与された 2 名（11.8%）のうち、1 名（5.9%）はカルボプラチン+パクリタキセルとの併用で投与され、1 名はベバシズマブの単独療法であった。

13 名（76.5%）に放射線療法の前治療歴があった。7 名（41.2%）に癌の外科手術歴があった。

4.4.6.3　全生存期間

SGNTV-003 試験（日本人集団）

日本人集団の OS の中央値（95% CI）はチソツマブ　ベドチン群で 15.0 ヵ月（9.7 ヵ月～推定不能）、化学療法群で 8.5 ヵ月（6.8～10.6 ヵ月）であった（Table 9）。HR（95% CI）は 0.45（0.27～0.77）であり、死亡リスクが 55%低下した。追跡調査期間の中央値は 13.7 ヵ月であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.3.8）。日本人集団の OS の HR の結果は全体集団と一貫していた。

SGNTV-003 試験の全体集団と同様に、日本人集団で OS の Kaplan-Meier 曲線は生存追跡調査期間の開始から 3 ヵ月以内にチソツマブ　ベドチン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（Figure 7）。12 ヵ月時点で生存していた被験者の割合（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 65.5%（49.9%～77.4%）、化学療法群で 32.3%（19.3%～46.1%）であった。

追跡調査期間の中央値は、日本人集団（13.7 ヵ月）で全体集団（10.8 ヵ月）より長かった。日本人集団でも、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群で OS の中央値に臨床的に意味のある延長が認められ、この結果は全体集団と一貫していた。

Table 9　全生存期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)
Number of deaths, n (%)	22 (44.0)	36 (70.6)
Unstratified hazard ratio[b] (95% CI)	0.45 (0.27, 0.77)	
Median OS (months) (95% CI)[c]	15.0 (9.7, -)	8.5 (6.8, 10.6)
Q1, Q3	9.2, -	4.6, 12.8
Min, Max[d]	0.4, 20.0+	0.1+, 20.8+
Median duration of follow-up (months) (95% CI)[c, e]	13.4 (10.9, 15.7)	15.7 (11.6, 18.1)
Estimated OS rate at		
6 months, % (95% CI)[c]	91.9 (79.8, 96.9)	71.9 (57.3, 82.3)
12 months, % (95% CI)[c]	65.5 (49.9, 77.4)	32.3 (19.3, 46.1)
18 months, % (95% CI)[c]	44.8 (26.5, 61.5)	20.8 (9.8, 34.6)

a. The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

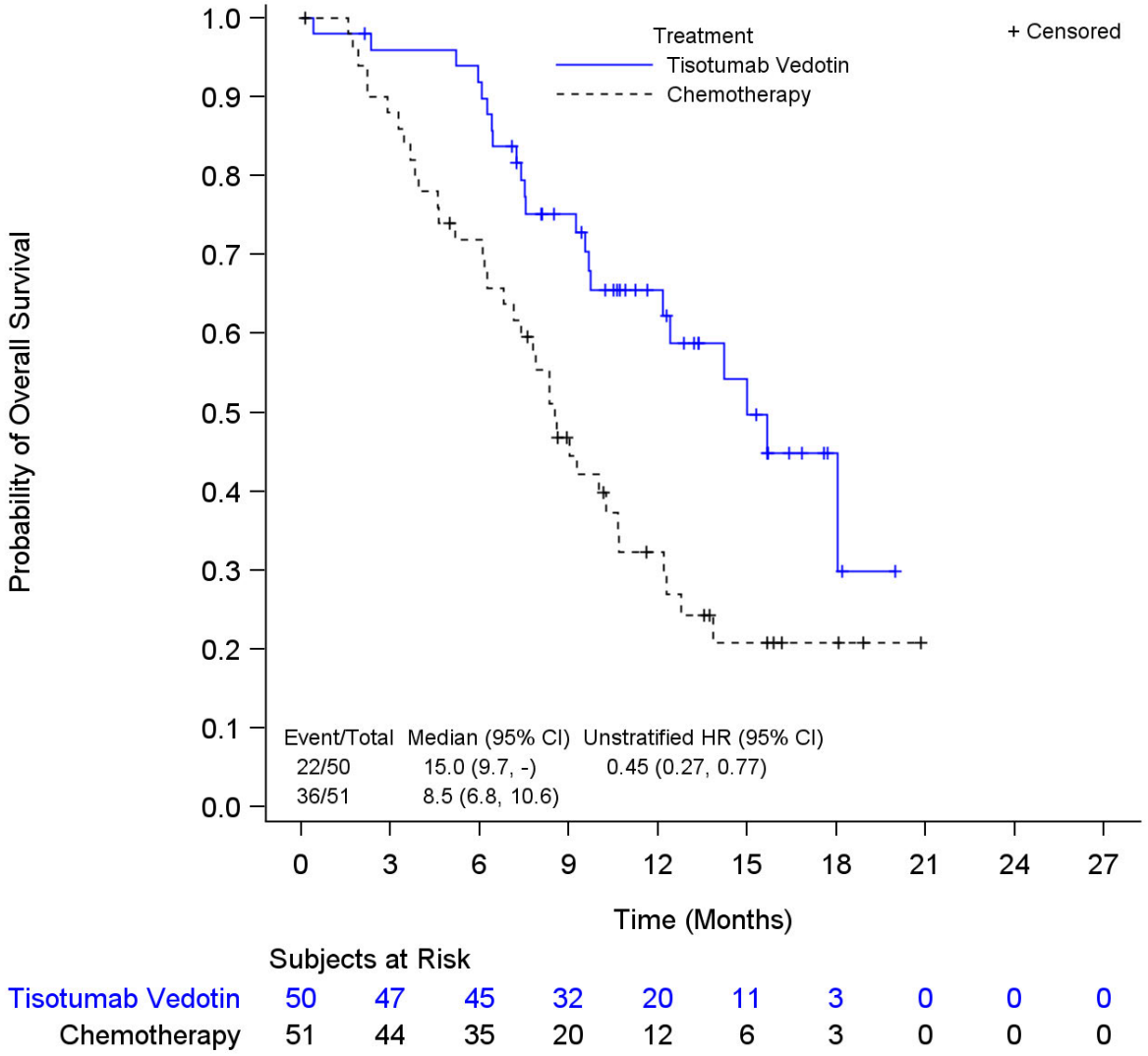
b. Hazard ratio comparing tisotumab vedotin to chemotherapy calculated from the Cox proportional hazards model and Efron method was used in handling ties.

c. As estimated using Kaplan-Meier method and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

d. '+' means the observed time is from a censored subject.

e. Based on reverse Kaplan-Meier estimates.
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.3.1, Table 14.3.3.2, Table 14.3.3.8

Figure 7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］



Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.3.3.1

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験の拡大パートでは、主要解析のデータカットオフ時点で、17 名中 7 名（41.2%）が死亡した。OS の中央値（95% CI）は 11.4 ヵ月（6.2 ヵ月～推定不能）であった。OS が 12 ヵ月以上の被験者の割合（95% CI）は 25.7%（95% CI：1.6%～63.9%）であった。

最終解析時点で死亡は 16 名であった。最終解析での OS の中央値（95% CI）は 11.4 ヵ月（6.2～16.0 ヵ月）であった。追跡調査期間の中央値（範囲）は 9.8 ヵ月（1～21 ヵ月）、OS が 12 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 43.9%（19.9%～65.7%）、18 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 18.8%（4.6%～40.0%）であった。

4.4.6.4　無増悪生存期間

SGNTV-003 試験（日本人集団）

日本人集団の治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 4.0 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）、化学療法群で 2.0 ヵ月（1.5～3.0 ヵ月）であった（Table 10）。HR（95% CI）は 0.63（0.42～0.95）であった。

治験担当医師判定による PFS の中央値は、チソツマブ　ベドチン群では日本人集団と全体集団で類似しており、化学療法群では全体集団と比較して日本人集団で短かった。また、日本人集団の PFS の HR の結果は全体集団と一貫していた。

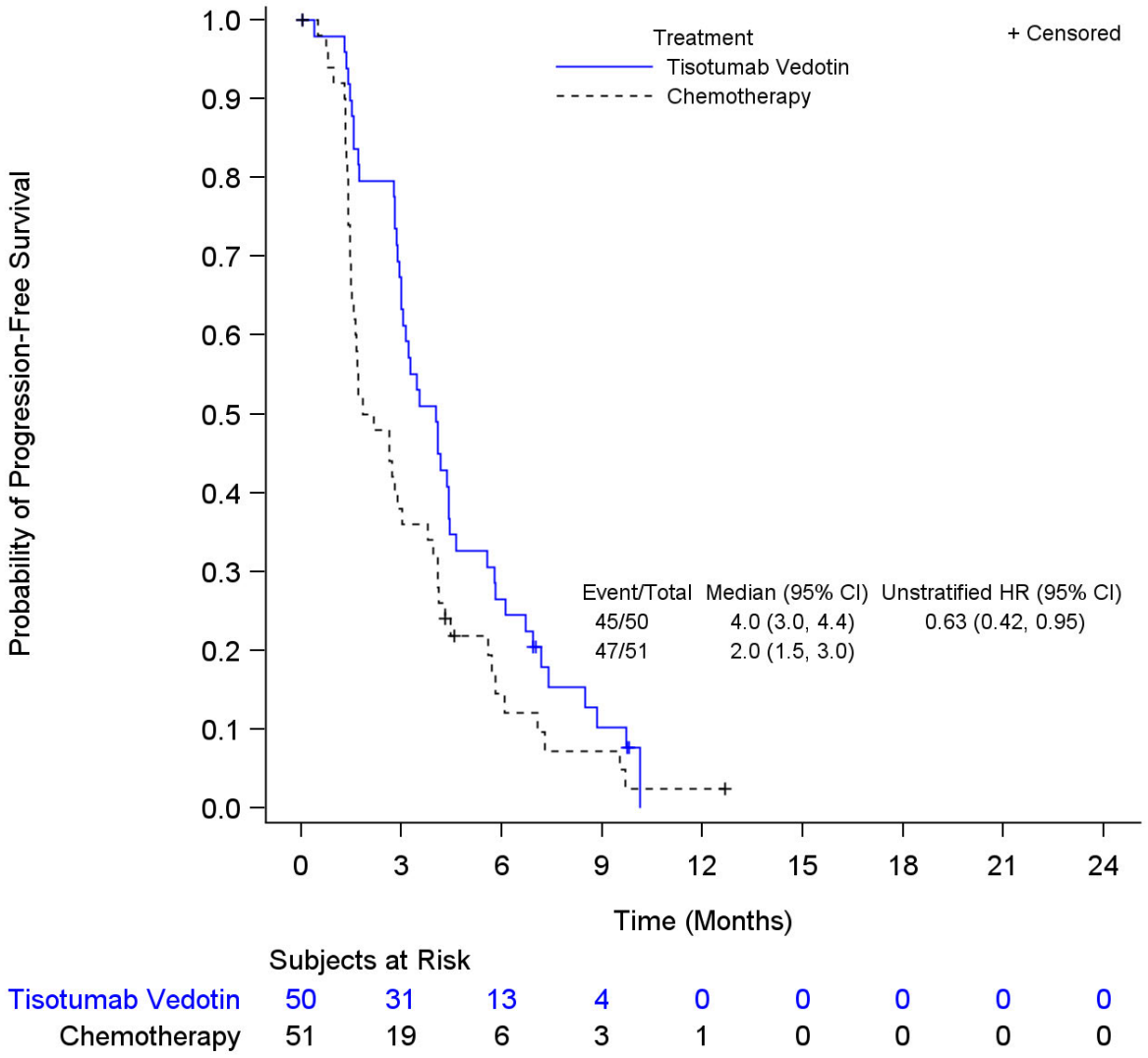
Table 10　治験担当医師判定による無増悪生存期間
［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)
Subjects with a PFS event, n (%)	45 (90.0)	47 (92.2)
Unstratified hazard ratio[b] (95% CI)	0.63 (0.42, 0.95)	
Median PFS (months) (95% CI)[c]	4.0 (3.0, 4.4)	2.0 (1.5, 3.0)
Q1, Q3	2.8, 6.1	1.4, 4.3
Min, Max[d]	0.0+, 10.1	0.0+, 12.7+
Estimated PFS rate at		
3 months, % (95% CI)[c]	63.3 (48.2, 75.0)	38.0 (24.8, 51.1)
6 months, % (95% CI)[c]	26.5 (15.2, 39.3)	14.5 (6.2, 26.2)
9 months, % (95% CI)[c]	10.2 (3.5, 21.3)	7.3 (2.0, 17.4)

a. The five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.
b. Hazard ratio comparing tisotumab vedotin to chemotherapy calculated from the Cox proportional hazards model and Efron method was used in handling ties.
c. As estimated using Kaplan-Meier method and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).
d. '+' means the observed time is from a censored subject.
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2

日本人集団の治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、投与群間で曲線の乖離が早期から認められ、この差は試験期間を通じて維持された（Figure 8）。日本人集団の治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線は、全体集団に類似していた。

Figure 8　治験担当医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線
［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］



Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.3.2.1

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験拡大パートでは、主要解析のデータカットオフ時点で、17 名中 10 名（58.8%）に IIR 判定による病勢進行が認められた。IIR 判定による PFS の中央値（95% CI）は 3.1 ヵ月（1.2～7.1 ヵ月）であった。9 ヵ月間時点の PFS 率（95% CI）は 17.4%（3.1%～41.5%）であった。

4.4.6.5　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間

SGNTV-003 試験（日本人集団）

日本人集団の治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR は、チソツマブ　ベドチン群で 24.0%、化学療法群で 2.0%であり、チソツマブ　ベドチン群で臨床的に意味のある改善が認められた［オッズ比（95% CI）15.8（2.0～126.8）］。DCR は、チソツマブ　ベドチン群で 78.0%、化学療法群で 49.0%であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。

確定最良総合効果は、CR がチソツマブ　ベドチン群で 2 名（4.0%）、化学療法群で 0 名であり、PR がチソツマブ　ベドチン群で 10 名（20.0%）、化学療法群で 1 名（2.0%）であった。最良総合効果が SD であった被験者は、チソツマブ　ベドチン群で 27 名（54.0%）、化学療法群で 24 名（47.1%）であった。治験担当医師判定による DOR の中央値（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 4.6 ヵ月（2.7 ヵ月～推定不能）、化学療法群では推定不能であった。

TTR の中央値は、チソツマブ　ベドチン群で 2.20 ヵ月（1.3～4.5 ヵ月）、化学療法群（PR の 1 名のみ）で 1.35 ヵ月であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.1.4）。

治験担当医師判定による確定 ORR は、チソツマブ　ベドチン群では全体集団（17.8%）と比較して日本人集団（24.0%）で高く、化学療法群では全体集団（5.2%）と比較して日本人集団（2.0%）で低かった。DCR は、チソツマブ　ベドチン群では日本人集団（78.0%）と全体集団（75.9%）で類似しており、化学療法群では全体集団（58.2%）と比較して日本人集団（49.0%）で低かった。チソツマブ　ベドチン群の DOR は日本人集団（4.6 ヵ月）と全体集団（5.3 ヵ月）で類似していた。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験の拡大パートでは、主要解析のデータカットオフ時点の IIR 判定による確定 ORR（95% CI）は 29.4%（10.3%～56.0%）で、内訳は PR が 5 名（29.4%）であり、CR を達成した被験者はいなかった。確定奏効例（CR + PR）に加え、SD が認められた 7 名（41.2%）を含む確定 DCR（95% CI）は、70.6%（44.0%～89.7%）であった。

チソツマブ　ベドチンによる奏効は持続的で、IIR 判定による DOR の中央値（95% CI）は 7.1 ヵ月（3.1 ヵ月～推定不能）であった。IIR 判定による TTR の中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（1.1～2.7 ヵ月）であった（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Section 11.2.3）。

治験担当医師による有効性評価では、確定 ORR（95% CI）は 17.6%（3.8%～43.4%）、DOR の中央値（95% CI）は 4.4 ヵ月（4.1 ヵ月～推定不能）で、TTR の中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（1.2～5.5 ヵ月）であった（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Section 11.2.6）。

4.4.6.5.1　組織因子の発現

SGNTV-003 試験（日本人集団）

日本人集団（101 名）の組織因子発現の評価可能例数は 82 名であった。大部分の検体で、腫瘍細胞膜の組織因子発現が認められた（80 検体、97.6%）（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.9.6）。箱ひげ図を用いた奏効と腫瘍細胞膜の組織因子発現量の関連性の解析では、奏効例の

腫瘍細胞膜の組織因子発現量は広範囲にわたっており、確定最良総合効果のカテゴリー別の組織因子発現量の分布は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で類似していた（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.9.2）。日本人集団でも組織因子の発現量と抗腫瘍効果の間に明らかな関連性はみられず、この結果は全体集団の結果と一貫していた。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

17 名全例が組織因子発現の評価可能例であった。全ての検体で腫瘍の細胞膜及び細胞質の組織因子発現が認められた。IIR 判定による確定最良総合効果のカテゴリー間で腫瘍の細胞膜及び細胞質の組織因子発現量に違いはなく、チソツマブ　ベドチンに対する奏効と組織因子発現量の間に関連性はみられなかった（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Section 11.2.9.1）。

4.4.7　有効性の結論

SGNTV-003 試験で、チソツマブ　ベドチン投与により、一次又は二次全身療法の治療歴がある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の典型的な患者集団で、化学療法と比較して、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。OS の Kaplan-Meier 曲線は、3 ヵ月以内にチソツマブ　ベドチン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。チソツマブ　ベドチンの投与を受けた被験者で得られた 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。加えて、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群では PFS 及び ORR の統計学的に有意な改善が認められた。また、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。

また、SGNTV-003 試験の日本人集団でも化学療法と比較してチソツマブ　ベドチン投与による OS、PFS 及び ORR の臨床的に意味のある改善が認められ、全体集団と一貫した結果が得られた。日本人被験者を対象とした GCT1015-06 試験の結果も SGNTV-003 試験の日本人集団の結果を支持するものであった。

SGNTV-003 試験の被験者の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は、一次又は二次全身療法の治療歴がある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者集団の典型的な患者特性であった。チソツマブ　ベドチン投与を受けた被験者で認められた有効性は、過去の治療歴の種類に関わらず、試験間を通じて一貫していた。SGNTV-003 試験は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の一次治療として新たな標準治療であるベバシズマブの併用又は非併用下での化学療法と抗 PD-(L)1 抗体製剤の併用治療を受けた後の患者で有効性を評価した最初の臨床試験である。チソツマブ　ベドチンの臨床的ベネフィットは、抗 PD-(L)1 抗体製剤による過去の治療歴の有無に関わらず認められた。

以上の結果から、チソツマブ　ベドチンの臨床試験を通じて得られたデータは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者でのチソツマブ　ベドチンの臨床的に意味のある有効性を示している。

5.　安全性の概括評価

チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したときのチソツマブ　ベドチン単剤療法の安全性を評価した。本申請では、チソツマブ　ベドチンの安全性評価を支持する主要な試験を SGNTV-003 試験（評価資料）とし、加えて、評価資料として GCT1015-06 試験及び GEN701 試験、並びに参考資料として GCT1015-04 試験、GEN702 試験、GCT1015-03 試験、及び SGNTV-001 試験（パート A）を用いて安全性を評価した。

日本人集団での安全性を示すデータとして、SGNTV-003 試験の日本人集団及び日本人を対象とした GCT1015-06 試験（拡大パート）の結果を 5.3 項に要約した。

5.1　安全性解析対象集団及び曝露状況

5.1.1　安全性解析対象集団

安全性評価に用いた主要な臨床試験及び併合解析の概要を Table 11 に示す（詳細は[2.7.4-1.1.2 項]参照）。本申請を支持する安全性解析の対象とした被験者集団には、チソツマブ　ベドチンの単剤療法を受けた 628 名（SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された 250 名を含む）及び SGNTV-003 試験で化学療法を受けた 239 名が含まれた。全ての被験者は、チソツマブ　ベドチンの推奨用法・用量である 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）投与又は化学療法（SGNTV-003 試験）を受けた。

子宮頸癌患者を対象とした検証的試験である SGNTV-003 試験と、これを支持する GCT1015-06 試験及び GCT1015-04 試験は、申請効能・効果に関連する主要な安全性評価の対象となる集団である。これら 3 試験は、他の試験及び複数の癌種が含まれる併合解析データよりも子宮頸癌患者の均一な患者集団である。さらに、SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、及び GCT1015-04 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された全ての被験者は、治験実施計画書に規定された同様の眼関連事象のリスク緩和計画（ocular mitigation plan、OMP）及び用量調整のガイドラインに従うことが要求された。

安全性の概括評価（本 2.5.5 項）では、Table 11 に示した被験者集団及び日本人集団に関する安全性評価の結果をそれぞれ示す。

Table 11　安全性評価に用いた主要な臨床試験及び併合解析の概要

	安全性解析対象集団	対象試験	安全性解析に含めた被験者数
SGNTV-003 試験（Pivotal Cervical）[a]	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W の単剤療法又は化学療法を受けた子宮頸癌患者	SGNTV-003 試験	489 名（チソツマブ　ベドチン群 250 名、化学療法群 239 名）
GCT1015-04 試験（Supportive Cervical）	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W の単剤療法を受けた子宮頸癌患者	GCT1015-04 試験	101 名
Pool 1（All Cervical）[b]	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W の単	SGNTV-003 試験（チソツマブ　ベドチン	425 名[b]

	安全性解析対象集団	対象試験	安全性解析に含めた被験者数
	剤療法を受けた全ての子宮頸癌患者	群）、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）、GCT1015-03 試験	
Pool 2（All Tumor Types）[c]	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W の単剤療法を受けた癌患者（癌種を問わない）	SGNTV-003 試験（チソツマブ　ベドチン群）、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）、GCT1015-03 試験、SGNTV-001 試験（パート A）	628 名[c]

a　SGNTV-003 試験の安全性データは SGNTV-003 試験の安全性解析対象集団に基づく。この安全性解析対象集団は、SGNTV-003 本試験で最後の被験者の登録日までに無作為割付けされ、治験薬の投与（チソツマブ　ベドチン又は化学療法）を受けた全ての被験者で構成された。

b　SGNTV-003 試験（チソツマブ　ベドチン群）250 名、GCT1015-06 試験（拡大パート）17 名、GEN701 試験（拡大パート）54 名、GCT1015-04 試験 101 名、GEN702 試験（拡大パート）3 名、GCT1015-03 試験の子宮頸癌の被験者 2 名（GEN701 試験又は GEN702 試験の被験者数に含まれる）

c　SGNTV-003 試験（チソツマブ　ベドチン群）250 名、GCT1015-06 試験（拡大パート）17 名、GEN701 試験（拡大パート）167 名、GCT1015-04 試験 101 名、GEN702 試験（拡大パート）4 名、GCT1015-03 試験 4 名（GEN701 試験又は GEN702 試験の被験者数に含まれる）、SGNTV-001 試験（パート A）89 名

日本人集団での安全性は、第 III 相国際共同試験である SGNTV-003 試験の日本人集団（チソツマブ　ベドチン群 49 名、化学療法群 50 名）及び第 I/II 相国内試験である GCT1015-06 試験（拡大パート）の被験者（17 名）を対象に評価した（5.3 項）。なお、GCT1015-06 試験は、最終被験者のチソツマブ　ベドチン初回投与後約 27 週間の追跡データを含むデータカットオフ時点（2020 年 8 月 14 日）で実施した主要解析に基づくデータを示した。死亡については、全ての被験者が死亡又は試験を中止して追跡調査中の被験者が 0 名となった時点のデータを最終解析として示した。

各試験の安全性データの詳細は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は CSR に示した。

5.1.2　全般的な曝露状況

チソツマブ　ベドチンの推奨用法・用量［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）］の詳細を[2.7.2-3.6.4 項]及び[2.7.3-4.1 項]に示す。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、曝露期間の中央値（範囲）は 3.65 ヵ月（0.4～18.9 ヵ月）、被験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（Table 12）。化学療法群では、曝露期間の中央値（範囲）は 2.76 ヵ月（0.1～20.9 ヵ月）、被験者あたりのサイクル数の中央値（範囲）は 4.0 サイクル（1～30 サイクル）であった。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 では、曝露期間の中央値は 3.02～4.24 ヵ月、被験者あたりのサイクル数の中央値は 4.0～6.0 サイクルであった。

RDI の中央値（範囲）は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 96.09%（46.5%～107.7%）であった。この結果は、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の結果と一貫しており、いずれの臨床試験でもおおむね計画のとおりにチソツマブ　ベドチンが投与されたことが示された。

Table 12　治験薬の曝露状況の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250)	Chemotherapy[a] (N=239)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628)
Duration of study treatment [d] (months)					
n	250	239	101	425	628
Mean (STD)	4.28 (2.74)	3.47 (2.86)	5.08 (5.10)	4.36 (3.46)	3.85 (3.25)
Median	3.65	2.76	4.24	3.68	3.02
Min, Max	0.4, 18.9	0.1, 20.9	0.7, 40.2	0.4, 40.2	0.3, 40.2
Number of cycles [e] received					
n	250	239	101	425	628
Mean (STD)	5.8 (3.6)	4.8 (3.9)	6.9 (6.9)	5.9 (4.6)	5.3 (4.3)
Median	5.0	4.0	6.0	5.0	4.0
Min, Max	1, 26	1, 30	1, 56	1, 56	1, 56
Actual cumulative TV dose (mg/kg)					
n	250	NA	101	425	628
Mean (STD)	10.59 (5.93)	NA	12.40 (10.11)	10.84 (7.29)	9.63 (6.92)
Median	10.00	NA	10.71	10.00	8.00
Min, Max	2.0, 30.1	NA	2.0, 77.9	1.1, 77.9	1.1, 77.9
Relative TV dose intensity[f] (%)					
n	250	NA	101	425	628
Mean (STD)	89.31 (14.11)	NA	90.64 (12.98)	90.07 (13.49)	90.74 (13.16)
Median	96.09	NA	95.93	96.33	97.53
Min, Max	46.5, 107.7	NA	43.8, 113.9	43.8, 113.9	43.8, 113.9

NA=Not Applicable; STD=standard deviation.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

d Duration of study treatment (months) = (end of study treatment - first dose date of study treatment + 1) / 30.4375. End of study treatment is defined as in SAP Section 2.2.

e Cycle with any amount (>0) of study treatment received.

f Relative dose intensity = actual dose intensity / intended dose intensity (IDI) * 100%, where IDI is 2.0 mg/kg/3weeks.

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023
Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.4.1

5.2　有害事象

試験治療下で発現した有害事象（treatment emergent adverse event、TEAE）は、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現又は増悪した有害事象と定義し、特に記載のない限り TEAE を有害事象として示した。有害事象及び治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 の全体を通して同程度であり、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の有害事象の発現割合及び重症度は、チソツマブ　ベドチンの既知の安全性プロファイルと一貫していた。

SGNTV-003 試験では、特に注目すべき有害事象（眼関連の有害事象、末梢性ニューロパチー関連の有害事象、出血関連の有害事象）及び重篤な有害事象（因果関係を問わない）で安全性の追跡調査期間後も継続している事象は、当該事象の消失又は治験担当医師が慢性的と判断するまで定期的に追跡調査を実施した。

SGNTV-003 試験では、有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 98.4%、化学療法群で 99.2%であり、投与群間で同程度であった（Table 13）。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 87.6%、化学療法群で 85.4%であり、投与群間で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象（チソツマブ　ベドチン群 52.0%、化学療法群 62.3%、以下同順）、Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象（29.2%、45.2%）、重篤な有害事象（32.8%、39.3%）、及び治験薬と関連のある重篤な有害事象（10.4%、14.6%）の発現割合は、いずれも化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、化学療法群（3.8%）と比較してチソツマブ　ベドチン群（14.8%）で高かった。チソツマブ　ベドチン群での治験薬の投与中止は、主に特に注目すべき有害事象である眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現に対して治験実施計画書で規定された治験薬の用量調整によるものであった。詳細は[2.7.4-2.1 項]に示す。

チソツマブ　ベドチンは、全身療法中又は全身療法後に病勢進行が認められた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対して、おおむね忍容性があり、管理可能な安全性プロファイルを示した。

Table 13　有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any TEAE	246 (98.4)	237 (99.2)	101 (100)	421 (99.1)	620 (98.7)
Treatment-related TEAE[d]	219 (87.6)	204 (85.4)	93 (92.1)	385 (90.6)	565 (90.0)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	130 (52.0)	149 (62.3)	62 (61.4)	236 (55.5)	351 (55.9)

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	73 (29.2)	108 (45.2)	29 (28.7)	131 (30.8)	199 (31.7)
Subjects with any TE SAE	82 (32.8)	94 (39.3)	44 (43.6)	159 (37.4)	243 (38.7)
Treatment-related TE SAE	26 (10.4)	35 (14.6)	14 (13.9)	57 (13.4)	94 (15.0)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	37 (14.8)	9 (3.8)	14 (13.9)	64 (15.1)	114 (18.2)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	34 (13.6)	4 (1.7)	13 (12.9)	60 (14.1)	108 (17.2)
Subjects with Grade 5 TEAE	4 (1.6)	5 (2.1)	4 (4.0)	8 (1.9)	10 (1.6)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.5)

TE SAE=Treatment-emergent serious adverse events.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

d Related to study treatment as assessed by the investigator.

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted], GCT1015-06 exp: [redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.1

5.2.1　比較的よくみられる有害事象

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で発現した主な有害事象は GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 で得られたチソツマブ　ベドチンの安全性の知見と一貫していた（Table 14）。

Pool 1 で発現した主な有害事象は、疲労を除き SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と一貫していた。疲労の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 12.8%、Pool 1 で 23.3%であった。詳細は[2.7.4-2.1.1 項]に示す。

Table 14　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 10%以上の有害事象（PT 別）

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	246 (98.4)	237 (99.2)	101 (100)	421 (99.1)	620 (98.7)
悪心	83 (33.2)	96 (40.2)	41 (40.6)	159 (37.4)	254 (40.4)
結膜炎	78 (31.2)	1 (0.4)	31 (30.7)	136 (32.0)	200 (31.8)

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
末梢性感覚ニューロパチー	71 (28.4)	6 (2.5)	19 (18.8)	99 (23.3)	130 (20.7)
鼻出血	65 (26.0)	6 (2.5)	39 (38.6)	142 (33.4)	252 (40.1)
便秘	62 (24.8)	39 (16.3)	22 (21.8)	104 (24.5)	177 (28.2)
脱毛症	61 (24.4)	7 (2.9)	39 (38.6)	132 (31.1)	200 (31.8)
食欲減退	59 (23.6)	42 (17.6)	18 (17.8)	99 (23.3)	173 (27.5)
貧血	58 (23.2)	125 (52.3)	34 (33.7)	115 (27.1)	143 (22.8)
下痢	54 (21.6)	36 (15.1)	25 (24.8)	104 (24.5)	166 (26.4)
嘔吐	44 (17.6)	44 (18.4)	18 (17.8)	84 (19.8)	139 (22.1)
発熱	42 (16.8)	50 (20.9)	17 (16.8)	73 (17.2)	94 (15.0)
無力症	40 (16.0)	38 (15.9)	19 (18.8)	60 (14.1)	79 (12.6)
角膜炎	39 (15.6)	0	11 (10.9)	53 (12.5)	61 (9.7)
腹痛	34 (13.6)	23 (9.6)	14 (13.9)	63 (14.8)	103 (16.4)
ドライアイ	33 (13.2)	1 (0.4)	25 (24.8)	73 (17.2)	122 (19.4)
尿路感染	33 (13.2)	38 (15.9)	12 (11.9)	57 (13.4)	67 (10.7)
疲労	32 (12.8)	39 (16.3)	35 (34.7)	99 (23.3)	197 (31.4)
そう痒症	25 (10.0)	7 (2.9)	14 (13.9)	49 (11.5)	71 (11.3)
腟出血	25 (10.0)	13 (5.4)	12 (11.9)	43 (10.1)	46 (7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (7.2)	26 (10.9)	1 (1.0)	29 (6.8)	40 (6.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.8)	27 (11.3)	1 (1.0)	27 (6.4)	44 (7.0)
好中球減少症	17 (6.8)	54 (22.6)	4 (4.0)	24 (5.6)	37 (5.9)
末梢性浮腫	9 (3.6)	30 (12.6)	8 (7.9)	21 (4.9)	36 (5.7)

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted], GCT1015-06 exp: [redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.3.1

5.2.2　Grade 3 以上の有害事象

SGNTV-003 試験では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 52.0%、化学療法群で 62.3%であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった（Table 15）。発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群では貧血のみで、化学療法群では貧血、好中球減少症、及び尿路感染であった。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と同程度であった。詳細は[2.7.4-2.1.1.1 項]に示す。

Table 15　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象（PT 別）

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	130 (52.0)	149 (62.3)	62 (61.4)	236 (55.5)	351 (55.9)
貧血	21 (8.4)	66 (27.6)	8 (7.9)	42 (9.9)	53 (8.4)
尿路感染	11 (4.4)	17 (7.1)	3 (3.0)	15 (3.5)	18 (2.9)
腹痛	10 (4.0)	4 (1.7)	1 (1.0)	14 (3.3)	23 (3.7)
疲労	9 (3.6)	10 (4.2)	6 (5.9)	21 (4.9)	36 (5.7)
好中球減少症	9 (3.6)	32 (13.4)	3 (3.0)	12 (2.8)	18 (2.9)
末梢性感覚ニューロパチー	7 (2.8)	0	2 (2.0)	10 (2.4)	15 (2.4)
小腸閉塞	6 (2.4)	1 (0.4)	0	6 (1.4)	10 (1.6)
無力症	5 (2.0)	5 (2.1)	2 (2.0)	7 (1.6)	12 (1.9)
角膜炎	5 (2.0)	0	0	5 (1.2)	6 (1.0)
敗血症	5 (2.0)	2 (0.8)	0	5 (1.2)	10 (1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.6)	5 (2.1)	0	5 (1.2)	7 (1.1)
高血圧	4 (1.6)	5 (2.1)	1 (1.0)	6 (1.4)	9 (1.4)
低カリウム血症	4 (1.6)	5 (2.1)	2 (2.0)	9 (2.1)	15 (2.4)
急性腎障害	3 (1.2)	5 (2.1)	1 (1.0)	4 (0.9)	5 (0.8)
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	9 (3.8)	0	3 (0.7)	6 (1.0)
水腎症	2 (0.8)	6 (2.5)	0	3 (0.7)	4 (0.6)
低リン血症	1 (0.4)	5 (2.1)	0	2 (0.5)	4 (0.6)
悪心	1 (0.4)	5 (2.1)	0	5 (1.2)	7 (1.1)
白血球減少症	0	7 (2.9)	0	0	0
好中球数減少	0	11 (4.6)	0	1 (0.2)	2 (0.3)
末梢性浮腫	0	5 (2.1)	0	0	0
血小板数減少	0	5 (2.1)	1 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
血小板減少症	0	5 (2.1)	0	0	0

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.9

5.2.3　治験薬と関連のある有害事象

SGNTV-003 試験では、治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 87.6%、化学療法群で 85.4%であり、投与群間で同程度であった（Table 16）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した治験薬と関連のある有害事象は結膜炎（30.4%）であった。治験薬と関連のある結膜炎の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の全体を通して一貫していた。SGNTV-003 試験の化学療法群で最も多く発現した治験薬と関連のある有害事象は貧血（43.9%）であった。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群及び化学療法群、GCT1015-04 試験、Pool 1、並びに Pool 2 を通じて一貫していた。詳細は[2.7.4-2.1.1.2 項]に示す。

Table 16　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 5%以上の治験薬と関連のある有害事象（PT 別）

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	219 (87.6)	204 (85.4)	93 (92.1)	385 (90.6)	565 (90.0)
結膜炎	76 (30.4)	1 (0.4)	26 (25.7)	129 (30.4)	192 (30.6)
悪心	73 (29.2)	86 (36.0)	27 (26.7)	127 (29.9)	202 (32.2)
末梢性感覚ニューロパチー	67 (26.8)	5 (2.1)	15 (14.9)	90 (21.2)	119 (18.9)
脱毛症	61 (24.4)	7 (2.9)	38 (37.6)	129 (30.4)	196 (31.2)
鼻出血	57 (22.8)	5 (2.1)	30 (29.7)	122 (28.7)	221 (35.2)
食欲減退	45 (18.0)	24 (10.0)	11 (10.9)	74 (17.4)	132 (21.0)
下痢	40 (16.0)	21 (8.8)	9 (8.9)	70 (16.5)	107 (17.0)
角膜炎	39 (15.6)	0	11 (10.9)	53 (12.5)	61 (9.7)
無力症	35 (14.0)	31 (13.0)	13 (12.9)	49 (11.5)	61 (9.7)
嘔吐	34 (13.6)	35 (14.6)	10 (9.9)	60 (14.1)	100 (15.9)
ドライアイ	33 (13.2)	1 (0.4)	23 (22.8)	71 (16.7)	117 (18.6)
貧血	32 (12.8)	105 (43.9)	13 (12.9)	61 (14.4)	79 (12.6)
便秘	29 (11.6)	20 (8.4)	9 (8.9)	46 (10.8)	73 (11.6)
疲労	28 (11.2)	30 (12.6)	26 (25.7)	81 (19.1)	168 (26.8)
発熱	26 (10.4)	20 (8.4)	7 (6.9)	39 (9.2)	53 (8.4)
そう痒症	21 (8.4)	5 (2.1)	11 (10.9)	40 (9.4)	60 (9.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.8)	20 (8.4)	1 (1.0)	27 (6.4)	33 (5.3)
好中球減少症	16 (6.4)	52 (21.8)	4 (4.0)	22 (5.2)	34 (5.4)
体重減少	15 (6.0)	6 (2.5)	6 (5.9)	26 (6.1)	49 (7.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (5.6)	19 (7.9)	1 (1.0)	23 (5.4)	34 (5.4)
白血球減少症	3 (1.2)	15 (6.3)	1 (1.0)	4 (0.9)	7 (1.1)
好中球数減少	2 (0.8)	20 (8.4)	2 (2.0)	7 (1.6)	9 (1.4)

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
血小板数減少	0	12 (5.0)	2 (2.0)	3 (0.7)	5 (0.8)
血小板減少症	0	13 (5.4)	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Related to study treatment as assessed by the investigator.

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.6

5.2.4　死亡

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群の 12/250 名（4.8%）、化学療法群の 18/239 名（7.5%）が治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。いずれの投与群でも、大部分の被験者の死亡理由は原疾患に関連するものであった（Table 17）。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 でも、SGNTV-003 試験と同様に、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の主な死亡理由は病勢進行であった。

治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象を発現した被験者は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 4 名（1.6%）及び化学療法群で 5 名（2.1%）、並びに GCT1015-04 試験で 2 名（2.0%）、Pool 1 で 7 名（1.6%）、及び Pool 2 で 7 名（1.1%）であった（[2.7.4-2.1.2 項]）。

Table 17　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628)
Deaths within 30 days from last dose date	12 (4.8)	18 (7.5)	9 (8.9)	23 (5.4)	32 (5.1)
Disease related[d]	8 (3.2)	11 (4.6)	6 (5.9)	15 (3.5)	24 (3.8)
Adverse event	4 (1.6)	5 (2.1)	2 (2.0)	7 (1.6)	7 (1.1)
急性腎障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
COVID-19	0	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.4)	0	0	0
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
呼吸不全	0	1 (0.4)	0	0	0

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250)	Chemotherapy[a] (N=239)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628)
敗血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
原因不明の死亡	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
子宮頸癌の悪化	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Not available / Unknown[e]	0	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Survival status was not followed up in GEN701, GEN702, GCT1015-03.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

d Includes investigator assessed disease related deaths, deaths due to deterioration of underlying cancer disease, and deaths due to disease progression.

e Cause of death may not be available in SGNTV-003 when death date was gathered from public registry or medical record, per subject's wishes and local regulations.

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.7.7

5.2.5　その他の重篤な有害事象

SGNTV-003 試験では、重篤な有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 32.8%、化学療法群で 39.3%であった（Table 18）。主な重篤な有害事象（発現割合 2.0%以上）は、チソツマブ　ベドチン群では尿路感染、小腸閉塞、腹痛、及び敗血症であり、化学療法群では尿路感染、貧血、発熱性好中球減少症、水腎症、及び急性腎障害であった。

重篤な有害事象の発現割合は、GCT1015-04 試験で 43.6%、Pool 1 で 37.4%及び Pool 2 で 38.7%であった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した重篤な有害事象である尿路感染の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 を通じておおむね同程度であった。詳細は[2.7.4-2.1.3 項]に示す。

Table 18　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 1%以上の重篤な有害事象（PT 別）

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	82 (32.8)	94 (39.3)	44 (43.6)	159 (37.4)	243 (38.7)

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
尿路感染	10 (4.0)	17 (7.1)	3 (3.0)	15 (3.5)	19 (3.0)
小腸閉塞	6 (2.4)	1 (0.4)	0	6 (1.4)	10 (1.6)
腹痛	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (1.0)	8 (1.9)	13 (2.1)
敗血症	5 (2.0)	2 (0.8)	0	5 (1.2)	9 (1.4)
発熱	4 (1.6)	4 (1.7)	3 (3.0)	9 (2.1)	10 (1.6)
腟出血	4 (1.6)	3 (1.3)	2 (2.0)	7 (1.6)	7 (1.1)
嘔吐	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (1.0)	9 (2.1)	12 (1.9)
急性腎障害	3 (1.2)	5 (2.1)	1 (1.0)	4 (0.9)	5 (0.8)
便秘	3 (1.2)	0	3 (3.0)	8 (1.9)	13 (2.1)
疲労	3 (1.2)	4 (1.7)	0	4 (0.9)	5 (0.8)
低ナトリウム血症	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	7 (1.1)
骨盤痛	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)
貧血	2 (0.8)	10 (4.2)	2 (2.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
水腎症	2 (0.8)	7 (2.9)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
好中球減少症	2 (0.8)	4 (1.7)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
肺炎	2 (0.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	6 (1.4)	11 (1.8)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	8 (3.3)	0	2 (0.5)	5 (0.8)
腎盂腎炎	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
COVID-19	0	3 (1.3)	0	0	0
悪心	0	3 (1.3)	0	3 (0.7)	4 (0.6)
汎血球減少症	0	4 (1.7)	0	0	0

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.7

5.2.6　治験薬と関連のある重篤な有害事象

SGNTV-003 試験では、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 10.4%、化学療法群で 14.6%であり、投与群間で同程度であった（Table 19）。チソツマブ　ベドチン群で発現した主な治験薬と関連のある重篤な有害事象（発現割合 1%以上）は疲労及び嘔吐であった。化学療法群では貧血、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、好中球減少症、及び尿路感染であった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した疲労の発現割合は、Pool 1 及び Pool 2 でおおむね一貫していた。GCT1015-04 試験では疲労の重篤な有害事象は発現しなかった。詳細は[2.7.4-2.1.3.1 項]に示す。

Table 19　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の発現割合が 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象（PT 別）

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	26 (10.4)	35 (14.6)	14 (13.9)	57 (13.4)	94 (15.0)
疲労	3 (1.2)	2 (0.8)	0	4 (0.9)	5 (0.8)
嘔吐	3 (1.2)	0	0	6 (1.4)	6 (1.0)
好中球減少症	2 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
貧血	1 (0.4)	7 (2.9)	1 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.6)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	7 (2.9)	0	2 (0.5)	5 (0.8)
尿路感染	1 (0.4)	3 (1.3)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
汎血球減少症	0	4 (1.7)	0	0	0

Related to study treatment as assessed by the investigator.
Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.
a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.
b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).
c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).
Dictionary: MedDRA v26.0
Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023
Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.8

5.2.7　その他の重要な有害事象

5.2.7.1　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約

SGNTV-003 試験では、治験薬の用量調整に至った有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 53.2%及び化学療法群で 56.9%（以下、同順）、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 29.6%及び 24.7%、治験薬の投与休止に至った有害事象の発現割合は 39.2%及び 47.3%であった（Table 20）。

GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 では、治験薬の用量調整に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 67.3%、54.1%及び 51.0%であった。チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団で最も多く発現した治験薬の用量調整に至った有害事象は結膜炎で、その発現割合は SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 10.8%、GCT1015-04 試験で 10.9%、Pool 1 で 10.8%、Pool 2 で 9.1%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群（14.8%）及び GCT1015-04 試験（13.9%）で同程度であった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で報告された治験薬の投与中止は、主に眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現に対して治験実施計画書で規定された用量調整基準による中止であった。

有害事象の大部分は、支持療法又は治験薬の用量調整により管理可能であった。治験薬の用量調整に至った有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 間でおおむね一貫していた。詳細は[2.7.4-2.1.4.1 項]に示す。

Table 20　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with TEAEs leading to dose modification	133 (53.2)	136 (56.9)	68 (67.3)	230 (54.1)	320 (51.0)
Dose reduction	74 (29.6)	59 (24.7)	23 (22.8)	108 (25.4)	132 (21.0)
Dose interruption	98 (39.2)	113 (47.3)	48 (47.5)	157 (36.9)	194 (30.9)
Permanent treatment discontinuation	37 (14.8)	9 (3.8)	14 (13.9)	64 (15.1)	114 (18.2)
Subjects with treatment-related TEAEs leading to dose modification	107 (42.8)	99 (41.4)	48 (47.5)	181 (42.6)	255 (40.6)
Dose reduction	67 (26.8)	57 (23.8)	22 (21.8)	99 (23.3)	120 (19.1)
Dose interruption	75 (30.0)	74 (31.0)	25 (24.8)	106 (24.9)	126 (20.1)
Permanent treatment discontinuation	34 (13.6)	4 (1.7)	13 (12.9)	60 (14.1)	108 (17.2)

Dose modification includes dose reduction, dose interruption (dose delay, infusion interrupted/stopped, dose eliminated/skipped), and permanent treatment discontinuation.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.2

5.2.7.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

SGNTV-003 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 14.8%、化学療法群で 3.8%であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった（Table 21）。チソツマブ　ベドチン群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の内訳（分類）は、眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象が各 5.6%、並びにその他の有害事象が 3.6%であった。チソツマブ　ベドチン群で報告された治験薬の投与中止は、主に眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現に対して治験実施計画書で規定された用量調整基準による中止であった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった。

Table 21　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群で 1 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別）

Category Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	 Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	37 (14.8)	9 (3.8)	14 (13.9)	64 (15.1)	114 (18.2)
眼関連	14 (5.6)	0	6 (5.9)	25 (5.9)	37 (5.9)
角膜炎	6 (2.4)	0	1 (1.0)	7 (1.6)	7 (1.1)
結膜炎	3 (1.2)	0	1 (1.0)	7 (1.6)	13 (2.1)
瞼球癒着	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	6 (1.0)
結膜瘢痕	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
角膜変性	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
潰瘍性角膜炎	1 (0.4)	0	3 (3.0)	5 (1.2)	5 (0.8)
末梢性ニューロパチー関連	14 (5.6)	0	6 (5.9)	28 (6.6)	45 (7.2)
末梢性感覚ニューロパチー	9 (3.6)	0	3 (3.0)	13 (3.1)	22 (3.5)
歩行障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
筋力低下	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
神経痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経毒性	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.4)	0	2 (2.0)	4 (0.9)	5 (0.8)
その他	9 (3.6)	9 (3.8)	3 (3.0)	13 (3.1)	33 (5.3)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
腹痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
急性腎障害	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
無力症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
斑状皮疹	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
敗血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
癌疼痛	0	1 (0.4)	0	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4)	0	0	0
疲労	0	1 (0.4)	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)	0	0	0
大腸穿孔	0	1 (0.4)	0	0	0
汎血球減少症	0	1 (0.4)	0	0	0
敗血症性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0
血小板減少症	0	1 (0.4)	0	0	0

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once. Preferred term of Conjunctival haemorrhage is counted under the Ocular category in this table when applicable.

Within each AESI category, data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a　The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b　Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c　Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted], GCT1015-06 exp: [redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.10

5.2.7.3　治験薬の減量に至った有害事象

SGNTV-003 試験では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 29.6%、化学療法群で 24.7%であり、投与群間で大きな差異はなかった（Table 22）。最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は、チソツマブ　ベドチン群では末梢性感覚ニューロパチー（6.8%）で、次いで結膜炎（4.0%）であり、化学療法群では好中球減少症（11.3%）であった。最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 でおおむね一貫していた。詳細は[2.7.4-2.1.4.3 項]に示す。

Table 22　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で発現した治験薬の減量に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別）

Category Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	74 (29.6)	59 (24.7)	23 (22.8)	108 (25.4)	132 (21.0)
眼関連	25 (10.0)	0	20 (19.8)	53 (12.5)	59 (9.4)
結膜炎	10 (4.0)	0	7 (6.9)	21 (4.9)	24 (3.8)
角膜炎	8 (3.2)	0	6 (5.9)	14 (3.3)	14 (2.2)
点状角膜炎	2 (0.8)	0	2 (2.0)	4 (0.9)	4 (0.6)
結膜びらん	1 (0.4)	0	1 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
結膜潰瘍	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	4 (0.6)
ドライアイ	1 (0.4)	0	3 (3.0)	4 (0.9)	4 (0.6)
眼球浮腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
流涙増加	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
眼窩周囲浮腫	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー関連	24 (9.6)	0	2 (2.0)	26 (6.1)	32 (5.1)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (6.8)	0	1 (1.0)	18 (4.2)	22 (3.5)
末梢性運動ニューロパチー	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	4 (0.6)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.8)	0	1 (1.0)	3 (0.7)	3 (0.5)
筋力低下	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
神経毒性	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
その他	31 (12.4)	59 (24.7)	1 (1.0)	35 (8.2)	48 (7.6)

Category Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	 Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	 GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	 Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	 Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
疲労	5 (2.0)	1 (0.4)	0	6 (1.4)	8 (1.3)
食欲減退	3 (1.2)	0	0	4 (0.9)	4 (0.6)
体重減少	3 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.7)	3 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
無力症	2 (0.8)	3 (1.3)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
胃腸毒性	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
肝細胞融解	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
好中球減少症	2 (0.8)	27 (11.3)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
関節痛	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
大腸炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
下痢	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (0.2)	2 (0.3)
不全片麻痺	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
肝損傷	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
悪心	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
膵炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
小腸閉塞	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once. Preferred term of Conjunctival haemorrhage is counted under the Ocular category in this table when applicable.

Within each AESI category, data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.13

5.2.7.4　治験薬の投与休止に至った有害事象

SGNTV-003 試験では、治験薬の投与休止（投与をスキップ又は延期する、若しくは点滴途中で投与を中断する）に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 39.2%、化学療法群で 47.3%であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった（Table 23）。チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した治験薬の投与休止に至った有害事象は結膜炎（8.8%）で、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 とおおむね一貫していた。化学療法群では好中球減少症（11.7%）が最も多かった。詳細は[2.7.4-2.1.4.4 項]に示す。

Table 23　SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 2 名以上に発現した治験薬の投与休止に至った有害事象（特に注目すべき有害事象のカテゴリー及び PT 別）

Category Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any event	98 (39.2)	113 (47.3)	48 (47.5)	157 (36.9)	194 (30.9)
眼関連	40 (16.0)	0	10 (9.9)	54 (12.7)	62 (9.9)
結膜炎	22 (8.8)	0	4 (4.0)	27 (6.4)	29 (4.6)
角膜炎	11 (4.4)	0	1 (1.0)	12 (2.8)	12 (1.9)
点状角膜炎	4 (1.6)	0	1 (1.0)	5 (1.2)	5 (0.8)
ドライアイ	2 (0.8)	0	3 (3.0)	5 (1.2)	8 (1.3)
霧視	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
末梢性ニューロパチー関連	15 (6.0)	0	8 (7.9)	24 (5.6)	31 (4.9)
末梢性感覚ニューロパチー	12 (4.8)	0	1 (1.0)	13 (3.1)	17 (2.7)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.8)	0	3 (3.0)	5 (1.2)	5 (0.8)
その他	56 (22.4)	112 (46.9)	33 (32.7)	95 (22.4)	119 (18.9)
尿路感染	6 (2.4)	10 (4.2)	2 (2.0)	8 (1.9)	8 (1.3)
COVID-19	5 (2.0)	4 (1.7)	0	5 (1.2)	5 (0.8)
食欲減退	4 (1.6)	0	0	4 (0.9)	4 (0.6)
腹痛	3 (1.2)	2 (0.8)	0	3 (0.7)	5 (0.8)
無力症	3 (1.2)	5 (2.1)	1 (1.0)	4 (0.9)	4 (0.6)
疲労	3 (1.2)	3 (1.3)	0	4 (0.9)	5 (0.8)
好中球減少症	3 (1.2)	28 (11.7)	2 (2.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	4 (1.7)	0	3 (0.7)	3 (0.5)
貧血	2 (0.8)	25 (10.5)	3 (3.0)	5 (1.2)	6 (1.0)
肝細胞融解	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
嘔吐	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (1.0)	3 (0.7)	4 (0.6)

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once. Preferred term of Conjunctival haemorrhage is counted under the Ocular category in this table when applicable.

Within each AESI category, data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted], GCT1015-06 exp: [redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.12

5.2.8　特に注目すべき有害事象

安全性事象の発現割合及びチソツマブ　ベドチンの作用機序に基づき、チソツマブ　ベドチンの特に注目すべき有害事象として、眼関連、末梢性ニューロパチー関連、及び出血関連の有害事

象が特定された。特に注目すべき有害事象の検索基準は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）標準検索式（standardised MedDRA query、SMQ）又は当該事象に関連する適切な MedDRA 階層を用いて設定した。

SGNTV-003 試験では、特に注目すべき有害事象（眼関連の有害事象、末梢性ニューロパチー関連の有害事象、出血関連の有害事象）の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 76.4%（191/250 名）、化学療法群で 21.8%（52/239 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.5.2.2）。また、眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合及び重症度は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と GCT1015-04 試験で同程度であり、出血関連の有害事象の発現割合及び重症度は GCT1015-04 試験と比較して SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で低かった。特に注目すべき有害事象の大部分は Grade 1 及び 2 であり、治験薬の用量調整により管理可能であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.10, Table 10.5.34.10, Table 10.5.35.10）。

5.2.8.1　眼関連の有害事象

眼関連の有害事象は、belantamab mafodotin 及び mirvetuximab soravtansine（EMA にて承認審査中）などの ADC でも報告されている。しかしながら、チソツマブ　ベドチンの眼毒性の発症機序はこれらの ADC とは異なり、眼関連の有害事象の大部分は眼表面に限局している。これは、MMAE が組織因子を介して結膜及び角膜内に送達されたことによるものと考えられている。このことは、カニクイザルを用いた非臨床毒性試験で結膜が腫瘍細胞以外の標的の可能性があること、並びにヒト組織の免疫組織化学的評価で結膜及び角膜にチソツマブ　ベドチンの染色所見が認められたことにより支持されている（[2.4-4.2 項]、[2.6.6-8.1 項]）。

眼関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンのヒト初回投与試験（GEN701 試験）で最初に認められて以降、注目すべき有害事象として精査され、その後の試験では OMP が導入された。

OMP は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では開始時から実施されており、その詳細は CSR（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 9.4.6, Appendix 16.1.1, Section 6.6.2、5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 9.4.1, Appendix 16.1.1, Section 7.2.1.1）に記載した。SGNTV-003 試験の治験実施計画書に規定された OMP には、ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、予防的点眼及び冷却アイパッドの使用、並びに治験薬の用量調整ガイダンスを含めた。さらに、治験担当医師は予定された各来院時に眼の評価を実施した。この評価には、眼窩及び結膜の目視検査、正常な眼球運動のコントロール、並びに眼症状に関する質問（眼のかゆみ、まぶたの粘着、眼の分泌物、かすみ目など）が含まれた。被験者又は治験担当医師が徴候又は症状を認めた場合は、診断及び管理のために眼科専門医に紹介した。

SGNTV-003 試験の眼関連の有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で高かった（Table 24）。チソツマブ　ベドチン群で発現した眼関連の有害事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験のいずれでも Grade 3 以上及び重篤な眼関連の有害事象の発現割合は低かった。Grade 3 以上の有害事象を発現した全例が関連する既往歴を有するか、又は重症度の低い眼関連の有害事象が先行して発現していた。眼関連の有害事象のほとんど

は眼表面（結膜及び角膜）に限局しており、よくみられた事象は結膜炎、ドライアイ及び角膜炎であった（Table 24、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.2）。

Table 24　眼関連の有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any ocular adverse events event	132 (52.8)	15 (6.3)	56 (55.4)	234 (55.1)	353 (56.2)
Grade 1	49 (19.6)	11 (4.6)	24 (23.8)	91 (21.4)	129 (20.5)
Grade 2	73 (29.2)	4 (1.7)	28 (27.7)	127 (29.9)	200 (31.8)
Grade 3	10 (4.0)	0	3 (3.0)	14 (3.3)	21 (3.3)
Grade 4	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.3)
Missing	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Subjects with any serious ocular adverse events event	2 (0.8)	0	1 (1.0)	3 (0.7)	5 (0.8)
Subjects with any ocular adverse events event leading to permanent discontinuation	14 (5.6)	0	6 (5.9)	25 (5.9)	37 (5.9)
Ocular TEAEs in ≥1% subjects in SGNTV-003 tisotumab vedotin arm by classification					
Conjunctival disorders	104 (41.6)	7 (2.9)	48 (47.5)	189 (44.5)	293 (46.7)
Corneal disorders	53 (21.2)	0	21 (20.8)	86 (20.2)	103 (16.4)
Lacrimal disorders	6 (2.4)	1 (0.4)	4 (4.0)	11 (2.6)	28 (4.5)
Non-specific eye disorder	11 (4.4)	2 (0.8)	4 (4.0)	19 (4.5)	32 (5.1)
Ocular infections	7 (2.8)	1 (0.4)	1 (1.0)	9 (2.1)	14 (2.2)
Other eye disorders	18 (7.2)	2 (0.8)	7 (6.9)	26 (6.1)	33 (5.3)
Periorbital and eyelid disorders	23 (9.2)	2 (0.8)	16 (15.8)	47 (11.1)	73 (11.6)
Scleral disorders	5 (2.0)	0	0	7 (1.6)	7 (1.1)
Vision disorders & symptoms	19 (7.6)	3 (1.3)	7 (6.9)	30 (7.1)	51 (8.1)

Treatment-emergent adverse events are presented and defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of study treatment and with onset date on or before 30 days after the last dose of study treatment.

Ocular adverse events include preferred terms from 9 SMQs and 1 SOC: Conjunctival disorders (narrow), Corneal disorders (broad), Glaucoma (broad), Lacrimal disorders (narrow), Ocular infections (broad), Optic nerve disorders (broad), Periorbital end eyelid disorders (narrow), Retinal disorders (broad), Scleral disorders (narrow), and Eye disorders SOC (primary only).

a　The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b　Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c　Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: Adapted from 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.2, Table 10.5.33.3, Table 10.5.33.7, Table 10.5.33.10

SGNTV-003 試験の眼関連の既往歴を有する被験者では、眼関連の既往歴の有無を問わない全体の被験者集団と比較して、試験期間中に眼関連の有害事象の増加は認められなかった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.13）。チソツマブ　ベドチン群の被験者の半数以上［135/250 名（54.0%）］がベースライン時に眼関連の既往歴を有していた。このうち、半数［68/135 名（50.4%）］に眼関連の有害事象が発現し、その大部分は Grade 2 であった［38/135 名（28.1%）］。ベースライン時に眼関連の既往歴がなかった被験者［115/250 名（46.0%）］での眼関連の有害事象の発現割合［64/115 名（55.7%）］は、眼関連の既往歴を有する被験者と同程度であり、これらも大部分が Grade 2 であった［35/115 名（30.4%）］。Grade 3 以上の眼関連の有害事象の発現割合は、眼関連の既往歴がない被験者［3/115 名（2.6%）］と比較して、眼関連の既往歴を有する被験者［7/135 名（5.2%）］で高かった。

眼関連の有害事象の発現及び消失の要約を[2.7.4-Table 23]に示した。眼関連の有害事象の初回発現までの期間の中央値は 1.22 ヵ月、事象の消失までの期間の中央値は 0.59 ヵ月であった。チソツマブ　ベドチン群で眼関連の有害事象を発現した 132 名のうち、大多数（69.7%）で全ての事象が消失又は改善し、一部の事象が消失又は改善した被験者は 24.2%であった。GCT1015-04 試験の結果はおおむね一貫していた（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 12.1.7.1）。

以上より、チソツマブ　ベドチンで認められた眼関連の有害事象は、大多数の被験者で眼表面に認められた。眼関連の有害事象は、いずれも臨床的に検出可能な徴候又は症状が認められた。眼関連の有害事象による霧視又は視力変化が認められた被験者は 5%未満であった。これらの事象は、投与休止及び減量を含む用量調節により管理可能であり、大部分の被験者が治験薬の投与を継続することができた。眼関連の有害事象を発現した被験者の大部分で、全て又は一部の事象で消失又は改善がみられた。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験で実施された OMP は、眼関連の有害事象の早期特定に有効であり、これらのリスクを管理する上で有用となるものと考えられる。

5.2.8.2　末梢性ニューロパチー関連の有害事象

末梢性ニューロパチー関連の有害事象はチソツマブ　ベドチンによる治療の既知の安全性上のリスクである。チソツマブ　ベドチンは ADC であり、その細胞障害成分である MMAE は微小管阻害薬である。チソツマブ　ベドチンなどの微小管阻害作用を有する ADC は、末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現に関係している。MMAE を用いた ADC の種類に応じて、末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合が異なる。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の一次治療で一般的に使用されている他の抗癌剤［タキサン製剤及び白金製剤（シスプラチン及びカルボプラチンを含む）など］とも関係している。
SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の治験実施計画書には、末梢性ニューロパチー関連の有害事象に関する永続的な投与中止基準など、事前に規定された治験薬の用量調整基準が含まれていた。

SGNTV-003 試験では、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者が全身療法（タキサン系薬剤など）による治療歴を有していた（5.3.5.3-2 ISS Table 10.2.2）。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンが投与された SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 のいずれでも 35%超に発現し、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Table 25）。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では、Grade 3 以上及び重篤な末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は低かった。ほとんどの末梢性ニューロパチー関連の有害事象は感覚性であった。最も多く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であり、次いで錯感覚であった。治験実施計画書で規定した治験薬の投与中止を含む用量調整により末梢性ニューロパチー関連の有害事象は管理可能であった。

末梢性感覚ニューロパチー（PT）は、治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多く認められた事象であった（Table 21）。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で発現した末梢性ニューロパチー関連の有害事象も大部分が Grade 1 又は 2 で、発現割合は SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と一貫しており、標準的な治療及び治験薬の用量調整を行うことで管理可能であった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で末梢性ニューロパチー関連の有害事象を発現した被験者の約半数は、最終追跡調査時点で全て又は一部の事象が消失又は改善した。詳細は[2.7.4-2.1.5.2 項]に示す。

Table 25　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any treatment-emergent peripheral neuropathy event	96 (38.4)	10 (4.2)	38 (37.6)	165 (38.8)	237 (37.7)
Grade 1	32 (12.8)	5 (2.1)	19 (18.8)	69 (16.2)	99 (15.8)
Grade 2	50 (20.0)	4 (1.7)	12 (11.9)	69 (16.2)	100 (15.9)
Grade 3	14 (5.6)	1 (0.4)	7 (6.9)	27 (6.4)	38 (6.1)
Subjects with any serious peripheral neuropathy event	3 (1.2)	0	3 (3.0)	8 (1.9)	14 (2.2)
Subjects with any peripheral neuropathy event leading to permanent discontinuation	14 (5.6)	0	6 (5.9)	28 (6.6)	45 (7.2)
Peripheral neuropathy by preferred term in ≥1% subjects in SGNTV-003 Tisotumab Vedotin Arm					
末梢性感覚ニューロパチー	71 (28.4)	6 (2.5)	19 (18.8)	99 (23.3)	130 (20.7)
錯感覚	10 (4.0)	1 (0.4)	4 (4.0)	16 (3.8)	19 (3.0)
筋力低下	7 (2.8)	0	2 (2.0)	12 (2.8)	24 (3.8)
末梢性感覚運動ニューロパチー	6 (2.4)	0	6 (5.9)	14 (3.3)	16 (2.5)
末梢性運動ニューロパチー	5 (2.0)	0	3 (3.0)	10 (2.4)	15 (2.4)
神経毒性	4 (1.6)	0	0	4 (0.9)	4 (0.6)
歩行障害	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (1.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
神経痛	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (2.0)	5 (1.2)	5 (0.8)

Treatment-emergent adverse events are presented and defined as newly occurring (not present at baseline) or worsening after first dose of study treatment and with onset date on or before 30 days after the last dose of study treatment.
Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).
a. The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.
b. Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).
c. Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).
Dictionary: MedDRA v26.0
Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023
Source: Adapted from 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.34.2, Table 10.5.34.3, Table 10.5.34.7, Table 10.5.34.10

5.2.8.3　出血関連の有害事象

チソツマブ　ベドチンは凝固開始に重要な役割を果たす組織因子を標的とする ADC である。腟出血、血尿、及び直腸出血などの出血関連の有害事象は、子宮頸癌患者の腟及び骨盤部で腫瘍が局所的に増殖するため、子宮頸癌の合併症としてよく知られている。また、初期の局所進行腫瘍をコントロールするため前治療として実施した放射線療法歴を有する再発患者では出血のリスクが高まる可能性がある。出血関連の有害事象は子宮頸癌患者を対象とした臨床試験でよく認められる事象である。チソツマブ　ベドチンの臨床試験では、既知の出血性素因又は重度の出血関連の有害事象の既往歴を有する患者は除外された。

SGNTV-003 試験では、出血関連の有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 42.0%、化学療法群で 14.2%であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。この差は主に Grade 1 の鼻出血（24.8%、2.5%）によるものであった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.10）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の全体を通して、最も多く発現した出血関連の有害事象は鼻出血で、発現割合は GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 と比較して SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で低かった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で発現した鼻出血は全て Grade 1 又は 2 であった。その他に、SGNTV-003 試験で化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で発現割合が高かった事象は腟出血及び血尿であり、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった。

SGNTV-003 試験では、Grade 1 の出血関連の有害事象の発現割合は化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で高かったが、Grade 2 以上の事象ではチソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であった。Grade 3 以上の出血関連の有害事象の発現は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 を通して少なく、標準的な治療（輸血など）で管理可能であり、基礎疾患の腫瘍と関連していた。SGNTV-003 試験では、死亡に至った出血関連の有害事象又は治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象は認められなかった。出血関連の有害事象により治験薬の用量調整に至った被験者はチソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であり、いずれの投与群でも少なかった。

Table 26　出血関連の有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2[c] (All Tumor Types) (N=628) n (%)
Subjects with any bleeding event	105 (42.0)	34 (14.2)	57 (56.4)	216 (50.8)	342 (54.5)
Grade 1	80 (32.0)	14 (5.9)	45 (44.6)	169 (39.8)	277 (44.1)
Grade 2	19 (7.6)	13 (5.4)	5 (5.0)	29 (6.8)	39 (6.2)
Grade 3	5 (2.0)	6 (2.5)	7 (6.9)	17 (4.0)	25 (4.0)
Grade 4	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Subjects with any serious bleeding event	6 (2.4)	9 (3.8)	5 (5.0)	16 (3.8)	26 (4.1)
Subjects with any bleeding event leading to permanent discontinuation	0	0	0	1 (0.2)	4 (0.6)
Bleeding TEAEs by preferred term in ≥1% subjects in SGNTV-003 Tisotumab Vedotin Arm					
鼻出血	65 (26.0)	6 (2.5)	39 (38.6)	142 (33.4)	252 (40.1)
膣出血	25 (10.0)	13 (5.4)	12 (11.9)	43 (10.1)	46 (7.3)
血尿	18 (7.2)	5 (2.1)	10 (9.9)	35 (8.2)	43 (6.8)
直腸出血	5 (2.0)	5 (2.1)	4 (4.0)	11 (2.6)	15 (2.4)
結膜出血	3 (1.2)	0	2 (2.0)	5 (1.2)	9 (1.4)
血便排泄	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (2.0)	8 (1.9)	9 (1.4)
子宮出血	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)

Bleeding adverse events include preferred terms from 2 SMQs: Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (narrow) and Haemorrhage laboratory terms (narrow).

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: Adapted from 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.2, Table 10.5.35.3, Table 10.5.35.7, Table 10.5.35.10

5.2.9　その他の安全性に関する所見

5.2.9.1　注入に伴う反応

SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 の全体を通して注入に伴う反応（infusion related reactions、IRR）関連の有害事象の評価を実施した。チソツマブ　ベドチンの投与を受けた被験者で認められた IRR 関連の有害事象はほとんどが Grade 1 又は 2 で、支持療法により管理可能であり、IRR 関連の有害事象を発現した被験者の大部分で前投薬の有無に関わらずチソツマブ　ベドチンの投与を再開することができた。アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応、又は高度の生命を脅かす過敏症と一致する事象は特定されなかった。Sampson 基準（Sampson, 2006）に合致する事象はなかった（[2.7.4-2.1.6.1 項]）。

5.2.9.2　重度の皮膚障害

SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の全体を通して重度の皮膚障害を評価した。重度の皮膚障害の解析は、MedDRA SMQ「重症皮膚副作用」（狭域）を用いて実施した。SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群で 2/250 名（0.8%）、化学療法群で 1/239 名（0.4%）にスティーヴンス・ジョンソン症候群が発現した。これらのうち、チソツマブ　ベドチン群の 2 名は、いずれも合併症、併用薬又は直近の免疫調節薬による治療歴を含む複数の要因を有していた。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 を通して、重度の皮膚障害の発現は稀であった（[2.7.4-2.1.6.2 項]）。

5.2.9.3　肺臓炎関連の有害事象

チソツマブ　ベドチン以外の ADC を投与された患者で高度、生命を脅かす、又は致死的な肺臓炎が認められていることから、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 の全体を通して肺臓炎関連の有害事象を評価した。肺臓炎の有害事象の解析は、MedDRA SMQ「間質性肺疾患」（狭域）を用いて実施した。

チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団で報告された肺臓炎関連の有害事象は少なく、重症度も低かった。肺臓炎関連の有害事象が報告された症例では、肺転移、胸部放射線治療歴、又は病勢進行などの交絡因子が報告された。また、肺臓炎関連の有害事象を発現したほとんどの被験者で、再発は認められず、治験薬の投与継続が可能であった（[2.7.4-2.1.6.3 項]）。

5.2.10　臨床検査値の評価

SGNTV-003 試験では、Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常がベースライン後に認められた被験者の割合は、チソツマブ　ベドチン群及び化学療法群のいずれでも低く（5%未満）、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 のいずれでも、Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常がベースライン後に認められた被験者の割合は低く（5%未満）、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の結果と一貫していた。

肝機能検査値異常は、治験薬の最終投与後 30 日又は投与完了時来院のいずれか遅い時点までに、AST 又は ALT が基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超への変動と定義した。Pool 2 で 5 名に肝機能検査値異常が認められたが、薬物性肝障害に分類される事象の基準（Hy’s Law）に合致しなかった。

SGNTV-003 試験では、Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常がベースライン後に認められた被験者の割合は、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群（5%未満）で低く、重症度も低かった。この結果は、化学療法群での有害事象の発現割合を反映する結果であった。Pool 1 及び Pool 2 で Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常がベースライン後に認められた被験者の割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の結果と一貫していた。

SGNTV-003 試験では、Grade 3 又は 4 の凝固パラメーター異常値がベースライン後に認められた被験者の割合は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群のいずれでも低かった。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 のいずれでも、Grade 3 又は 4 の凝固パラメーター異常値がベースラ

イン後に認められた被験者の割合は低く、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の結果と一貫していた。

チソツマブ　ベドチン投与による血液生化学的検査値、血液学的検査値、肝酵素、及び凝固パラメーターへの臨床的に意味のある影響は認められなかった。

5.2.11　バイタルサイン

いずれの臨床試験でも、試験期間中にチソツマブ　ベドチンによるバイタルサインへの臨床的に意味のある変動は認められなかった。各試験のバイタルサインの結果は各試験の CSR に示した。

5.2.12　心電図

SGNTV-003 試験では、心電図結果（正常又は異常）に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

GCT1015-04 試験及び SGNTV-001 試験で評価された、がん化学療法後に増悪した進行若しくは再発の子宮頸癌又はその他の固形癌の患者 153 名から得られた PK 及び心電図データを用いて、チソツマブ　ベドチンが心室再分極の持続時間に及ぼす影響を評価した。本解析結果から、推奨用量であるチソツマブ　ベドチン 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 投与後に、臨床的に意味のある QTc 延長は認められなかった（[2.7.4-4.3 項]）。

5.3　日本人集団

5.3.1　曝露状況

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、チソツマブ　ベドチン群の曝露期間の中央値（範囲）は 3.45 ヵ月（0.7～11.0 ヵ月）、被験者あたりのサイクル数の中央値（範囲）は 5.0 サイクル（1～15 サイクル）であった。化学療法群では、曝露期間の中央値（範囲）は 1.91 ヵ月（0.3～13.6 ヵ月）、被験者あたりのサイクル数の中央値（範囲）は 2.5 サイクル（1～19 サイクル）であった。

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団での曝露状況の結果は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団での結果と一貫していた。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、チソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（範囲）は 3.7 ヵ月（1～11 ヵ月）であった。

5.3.2　有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、チソツマブ　ベドチン群及び化学療法群のいずれでも、全ての被験者に有害事象が発現した（Table 27）。治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 12.2%に認められたが、化学療法群では認められなかった。

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団での有害事象、治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団と同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団と比較して低かった。治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、全体集団のチソツマブ　ベドチン群で 4 名、化学療法群で 5 名に認められたが、日本人集団ではいずれの投与群でも認められなかった。

Table 27　有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	49 (100)	50 (100)
Treatment-related[a] TEAE	47 (95.9)	44 (88.0)
>= Grade 3 TEAE	21 (42.9)	33 (66.0)
>= Grade 3 treatment-related[a] TEAE	16 (32.7)	28 (56.0)
Grade 3 or 4 TEAE	21 (42.9)	33 (66.0)
Grade 3 or 4 treatment-related[a] TEAE	16 (32.7)	28 (56.0)
Grade 5 TEAE	0	0
Grade 5 treatment-related[a] TEAE	0	0
Serious TEAE	7 (14.3)	17 (34.0)
Treatment-related[a] serious TEAE	3 (6.1)	7 (14.0)
TEAE leading to treatment discontinuation	6 (12.2)	0
Treatment-related[a] TEAE leading to treatment discontinuation	6 (12.2)	0
TEAE leading to dose reduction	16 (32.7)	17 (34.0)
Treatment-related[a] TEAE leading to dose reduction	16 (32.7)	17 (34.0)
TEAE leading to dose delay	16 (32.7)	11 (22.0)
Treatment-related[a] TEAE leading to dose delay	14 (28.6)	6 (12.0)
TEAE leading to dose interruption	0	0
Treatment-related[a] TEAE leading to dose interruption	0	0
TEAE leading to dose elimination[b]	0	20 (40.0)
Treatment-related[a] TEAE leading to dose elimination[b]	0	16 (32.0)

Treatment-emergent adverse events (TEAE) are newly occurring adverse events (not present at baseline) or adverse events that worsen after first dose of study treatment and up through 30 days after the last dose of study treatment.

a　Related to study treatment as assessed by the investigator.

b　Dose elimination is not applicable to tisotumab vedotin and pemetrexed.

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.1

SGNTV-003 試験の日本人集団で発現した主な有害事象（発現割合 30%以上）は、チソツマブ　ベドチン群（49 名）で結膜炎［46.9%（23 名）］、悪心［38.8%（19 名）］、末梢性感覚ニューロパチー［36.7%（18 名）］、並びに脱毛症及び鼻出血［各 30.6%（15 名）］であり、化学療法群（50 名）で悪心及び貧血［各 42.0%（21 名）］、並びに発熱［34.0%（17 名）］であった。主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合 30%以上）は、チソツマブ　ベドチン群で結膜炎［46.9%（23 名）］、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー［各 34.7%（17 名）］、並びに脱毛症［30.6%（15 名）］であり、化学療法群で悪心［38.0%（19 名）］及び貧血［36.0%（18 名）］であった。

SGNTV-003 試験の日本人集団で発現した主な Grade 3 以上の有害事象（発現割合 5%以上）は、チソツマブ　ベドチン群（49 名）で貧血、疲労、及び好中球減少症［各 6.1%（3 名）］であり、化学療法群（50 名）で貧血［22.0%（11 名）］、好中球減少症［20.0%（10 名）］、好中球数減少［12.0%（6 名）］、並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢、悪心、及び腎盂腎炎［各 6.0%（3 名）］であった。主な治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象（発現割合 3%以上）は、チソツマブ　ベドチン群で疲労及び好中球減少症［各 6.1%（3 名）］並びにアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び貧血［各 4.1%（2 名）］であり、化学療法群で好中球減少症及び貧血［各 20.0%（10 名）］、好中球数減少［12.0%（6 名）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、下痢及び悪心［各 6.0%（3 名）］、並びに発熱性好中球減少症、白血球数減少、白血球減少症及び倦怠感［各 4.0%（2 名）］であった。

SGNTV-003 試験の日本人集団での安全性プロファイルは全体集団とおおむね一貫していた。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、全ての被験者（17 名）に有害事象が発現した（Table 28）。主な事象（発現割合 30%以上）は、貧血及び悪心［各 58.8%（10 名）］、脱毛症及び鼻出血［各 47.1%（8 名）］、並びに下痢［35.3%（6 名）］であった。治験薬と関連のある有害事象は全ての被験者（17 名）に認められ、主な事象（発現割合 30%以上）は脱毛症及び鼻出血［各 47.1%（8 名）］、悪心［41.2%（7 名）］、並びに貧血及び下痢［各 35.3%（6 名）］であった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 82.4%であった。主な事象（発現割合 10%以上）は貧血［35.3%（6 名）］、並びに腫瘍出血及び白血球数減少［各 11.8%（2 名）］であった。治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 52.9%であった。主な事象（発現割合 10%以上）は貧血及び白血球数減少［各 11.8%（2 名）］であった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、最終解析時点までに治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象（病勢進行を除く）は認められなかった。Day 21 に死亡に至った病勢進行が 1 名に認められ、重篤な有害事象として記録された（治験薬と関連はなし）が、病勢進行による死亡のため、死亡に至った有害事象の集計表には含まれていない。

Table 28　有害事象の要約［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)
Subjects with ≥1:	
TEAE	17 (100%)
Treatment-related[a]	17 (100%)
Grade ≥3 TEAE	14 (82.4%)
Treatment-related[a]	9 (52.9%)
TESAE	8 (47.1%)
Treatment-related[a]	4 (23.5%)
Fatal TEAE	0
TEAE leading to drug interruption	2 (11.8%)
TEAE leading to dose reduction	3 (17.6%)
TEAE leading to drug discontinuation	1 (5.9%)

Percentages are based on N.
A TEAE is defined as an AE that started or worsened compared to latest toxicity before Cycle 1 Day 1 during the on-treatment period.
Excludes AEs of cancer progression events (malignant neoplasm progression).
AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event; TESAE, treatment-emergent serious adverse event.
a　AEs with a missing relationship are counted as related.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.04.b

5.3.3　重篤な有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 14.3%（7/49 名）、化学療法群で 34.0%（17/50 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった。チソツマブ　ベドチン群で発現した重篤な有害事象は、腹痛、放射線性膀胱炎、発熱性好中球減少症、歩行障害、水腎症、低カリウム血症、麻痺性イレウス、倦怠感、及びスティーヴンス・ジョンソン症候群であり、いずれも 1 名に認められた。化学療法群で発現した主な重篤な有害事象（2 名以上に発現）は、腎盂腎炎（3 名）、並びに発熱性好中球減少症、水腎症、及び尿路感染（各 2 名）であった。

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団［32.8%（82/250 名）］の約半分程度であった。全体集団で最も多く発現した重篤な有害事象はいずれの投与群でも尿路感染であったが、日本人集団のチソツマブ　ベドチン群では重篤な尿路感染は発現しなかった。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 6.1%（3/49 名）、化学療法群で 14.0%（7/50 名）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で放射線性膀胱炎、発熱性好中球減少症、歩行障害、麻痺性イレウス、及びスティーヴンス・ジョンソン症候群（各 1 名）、化学療法群で発熱性好中球減少症（2 名）、並びに麻痺性イレウス、スティーヴンス・ジョンソン症候群、脱水、イレウス、悪心、及び尿路感染（各 1 名）であった。

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団での治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団［10.4%（26/250 名）］と同程度であった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、重篤な有害事象の発現割合は 47.1%（8/17 名）であり、最も多く発現した事象は腫瘍出血［11.8%（2 名）］であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合は 23.5%（4/17 名）であり、内訳は、疲労、発熱性好中球減少症、下部消化管出血、及び倦怠感［各 5.9%（1 名）］であった。

5.3.4　その他の重要な有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.2%（6/49 名）であり、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団［14.8%（37/250 名）］と同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性感覚ニューロパチー［4.1%（2 名）］、並びに結膜炎、角膜変性、歩行障害、及びスティーヴンス・ジョンソン症候群［各 2.0%（1 名）］であった。いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。化学療法群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 32.7%（16/49 名）、化学療法群で 34.0%（17/50 名）であった。チソツマブ　ベドチン群で治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団［29.6%（74/250 名）］で同程度であった。チソツマブ　ベドチン群の日本人集団で最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は、結膜炎［10.2%（5 名）］であり、次いで末梢性感覚ニューロパチー［8.2%（4 名）］及び疲労［6.1%（3 名）］であった。化学療法群の日本人集団で最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は、好中球減少症［14.0%（7 名）］であり、次いで好中球数減少［8.0%（4 名）］であった。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、治験薬の投与休止に至った有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1/17 名（5.9%）に認められた。本事象は Grade 3 の重篤な下部消化管出血で、治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の減量に至った有害事象は 3 名（17.6%）に 4 件認められた［食欲減退、疲労、結膜炎、及び強膜炎が各 1 名（5.9%）］。

治験薬の投与休止に至った有害事象は 2 名（11.8%）に認められた［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び腫瘍出血が各 1 名（5.9%）］。

5.3.5　特に注目すべき有害事象

SGNTV-003 試験の日本人集団では、特に注目すべき有害事象（眼関連の有害事象、末梢性ニューロパチー関連の有害事象、出血関連の有害事象）の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 75.5%（37/49 名）、化学療法群で 12.0%（6/50 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。GCT1015-06 試験（拡大パート）では、特に注目すべき有害事象の発現割合は 88.2%（15/17 名）であった。

SGNTV-003 試験の全体集団と比較して、日本人集団に特有の特に注目すべき有害事象は認められず、特に注目すべき有害事象の発現状況は、日本人集団と全体集団間で一貫していた。

5.3.5.1　眼関連の有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、眼関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 53.1%（26/49 名）、化学療法群で 2.0%（1/50 名）であり、全体集団での結果［52.8%（132/250 名）、6.3%（15/239 名）］と一貫していた。チソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団で最も多く発現した眼関連の有害事象は、結膜炎［46.9%（23/49 名）］であり、次いで角膜炎［10.2%（5/49 名）］及びドライアイ［4.1%（2/49 名）］であった。この結果は、チソツマブ　ベドチンを投与された全体集団での結果と一貫していた。結膜炎の発現割合は、全体集団［31.2%（78/250 名）］と比較して、日本人集団で高かった。化学療法を受けた日本人集団で発現した眼関連の有害事象は Grade 2 の麦粒腫であった。SGNTV-003 試験の日本人集団では、Grade 3 以上の眼関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群の 1 名に認められた。本事象は Grade 3 の角膜変性であり、治験薬と関連ありと判断された。重篤な眼関連の有害事象はいずれの投与群でも認められず、治験薬の投与中止に至った眼関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群の 2 名に認められた［結膜炎及び角膜変性（各 1 名）］。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、眼関連の有害事象の発現割合は 35.3%（6/17 名）であった。最も多く発現した眼関連の有害事象は結膜炎であった。Grade 3 以上の眼関連の有害事象は認められなかった。

5.3.5.2　末梢性ニューロパチー関連の有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 38.8%（19/49 名）、化学療法群で 2.0%（1/50 名）であり、全体集団での結果［38.4%（96/250 名）、4.2%（10/239 名）］と一貫していた。日本人集団で発現した末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で末梢性感覚ニューロパチー［36.7%（18/49 名）］、末梢性運動ニューロパチー［4.1%（2/49 名）］、及び歩行障害［2.0%（1/49 名）］、化学療法群で末梢性感覚ニューロパチー［2.0%（1/50 名）］であり、これらの事象

の発現割合は全体集団と同程度であった。SGNTV-003 試験の日本人集団では、Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群の 2 名に認められた。これらの事象は末梢性感覚ニューロパチー及び歩行障害であり、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。重篤な末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群の 1 名に認められた歩行障害であった。治験薬の投与中止に至った末梢性ニューロパチー関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群の 3 名に認められた［末梢性感覚ニューロパチー（2 名）、歩行障害（1 名）］。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は 17.6%（3/17 名）であり、いずれも Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチーであった。

5.3.5.3　出血関連の有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、出血関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 42.9%（21/49 名）、化学療法群で 8.0%（4/50 名）であり、全体集団での結果［42.0%（105/250 名）、14.2%（34/239 名）］と一貫していた。日本人集団で発現した出血関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で鼻出血［30.6%（15/49 名）］、挫傷、子宮出血、及び腟出血［各 4.1%（2/49 名）］、並びに結膜出血、血尿、及び腎血腫［各 2.0%（1/49 名）］、化学療法群で鼻出血、性器出血、血便排泄、喀血、及び腸出血［各 2.0%（1/50 名）］であった。

全体集団のチソツマブ　ベドチン群で認められた挫傷（2 名）及び腎血腫（1 名）は、いずれも日本人に発現した。また、全体集団ではチソツマブ　ベドチン群の 3 名に子宮出血が認められたが、このうちの 2 名は日本人であった。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、Grade 3 以上の出血関連の有害事象、重篤な出血関連の有害事象、治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象はいずれの投与群でも認められなかった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、出血関連の有害事象の発現割合は 76.5%（13/17 名）であった。最も多く発現した出血関連の有害事象は鼻出血［47.1%（8 名）］であり、次いで下部消化管出血［17.6%（3 名）］、並びに性器出血及び腫瘍出血［11.8%（2 名）］であった。Grade 3 以上の出血関連の有害事象は腫瘍出血（2 名）及び下部消化管出血（1 名）であり、このうち下部消化管出血は治験薬と関連ありと判断された。

5.3.6　その他の安全性に関する所見

注入に伴う反応

SGNTV-003 試験の日本人集団では、IRR 関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群で 8.2%（4/49 名）であった。化学療法群で IRR 関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。チソツマブ　ベドチン群で発現した IRR 関連の有害事象はいずれも Grade 1 又は 2 であった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、IRR 関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。

重度の皮膚障害

SGNTV-003 試験の日本人集団では、重度の皮膚障害として、チソツマブ　ベドチン群で多形紅斑が 3/49 名（6.1%）、スティーヴンス・ジョンソン症候群が 1 名（2.0%）に発現した。化学療法群では、スティーヴンス・ジョンソン症候群が 1/50 名（2.0%）に発現した。Grade 3 以上の事象は、チソツマブ　ベドチン群及び化学療法群の各 1 名に発現したスティーヴンス・ジョンソン症候群であり、いずれも Grade 3 の重篤な有害事象であり、治験薬と関連ありと判断された。

全体集団ではチソツマブ　ベドチン群の 3 名に多形紅斑が認められ、いずれの被験者も日本人であった。また、全体集団ではスティーヴンス・ジョンソン症候群がチソツマブ　ベドチン群の 2 名及び化学療法群の 1 名に発現し、チソツマブ　ベドチン群の 2 名中 1 名及び化学療法群の 1 名は日本人であった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、重度の皮膚障害として、水疱性皮膚炎（Grade 1）が 1/17 名（5.9%）に発現した。

肺臓炎関連の有害事象

SGNTV-003 試験の日本人集団では、チソツマブ　ベドチン群で肺臓炎関連の有害事象が 1/49 名（2.0%）に発現した。本事象は Grade 1 の肺臓炎であった。化学療法群では肺臓炎関連の有害事象は発現しなかった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、肺臓炎関連の有害事象を発現した被験者はいなかった。

5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

部分集団解析として、内因性要因別、外因性要因別、及び事前に規定したベースライン特性別の解析を実施した。SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 を対象とした部分集団解析の詳細な結果は、5.3.5.3-2 ISS の各 Table に示した。一部の部分集団は被験者数が少ないので、結果の解釈には注意が必要である。

内因性及び外因性要因（年齢、性別、人種、地理的地域など）とチソツマブ　ベドチンの PK との関係は、母集団 PK 解析で評価した。内因性及び外因性要因とチソツマブ　ベドチンの PK との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった（[2.7.2 項]）。

チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに部分集団間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

5.5　安全性の要約

チソツマブ　ベドチンの安全性評価の主要な試験を SGNTV-003 試験（評価資料）とし、加えて、評価資料として GCT1015-06 試験及び GEN701 試験、並びに参考資料として GCT1015-04 試験、GEN702 試験、GCT1015-03 試験、及び SGNTV-001 試験（パート A）を用いて安全性を評価した。

SGNTV-003 試験の患者特性は、過去に 1 つ以上の全身療法を受けた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者の典型的な特性であった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、曝露期間の中央値は 3.65 ヵ月、被験者あたりのサイクル数の中央値は 5.0 サイクル（1 サイクル 21 日間）であった。RDI の中央値は 96.09%であり、過去の臨床試験の結果と一貫していた。安全性評価に用いた被験者集団は、チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルを特徴づけるのに十分であった。

SGNTV-003 試験で認められたチソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは管理可能であり、過去の臨床試験の結果と一貫していた。SGNTV-003 試験の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、いずれも化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で低かった。治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも低かった［チソツマブ　ベドチン群 1.6%（4/250 名）、化学療法群 2.1%（5/239 名）］。チソツマブ　ベドチン群で発現した死亡に至った有害事象は、急性腎障害、肺炎、敗血症、及びスティーヴンス・ジョンソン症候群であった。

SGNTV-003 試験の特に注目すべき有害事象（眼関連の有害事象、末梢性ニューロパチー関連の有害事象、及び出血関連の有害事象）の発現割合は、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で高かったが、血液学的検査関連の有害事象（貧血、好中球減少症、及び血小板減少症）の発現割合は、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で低かった。

チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団で発現した有害事象の大部分は、支持療法又は治験薬の用量調整により管理可能であった。SGNTV-003 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 14.8%（37/250 名）、化学療法群で 3.8%（9/239 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群での結果は、GCT1015-04 試験の結果（13.9%）と一貫していた。チソツマブ　ベドチン群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多かった内訳（分類）は、眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象（各 5.6%）であり、治験薬の投与中止に至った有害事象の大部分が眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象であった。GCT1015-04 試験の結果と同様に、これらの治験薬の投与中止は、眼関連の有害事象及び末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現に対して治験実施計画書で規定された用量調整基準による中止であった。

チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団では、眼関連の有害事象が多く発現したが、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では、Grade 3 以上及び重篤な眼関連の有害事象の発現割合は低かった。SGNTV-003 試験では Grade 4 の眼関連の有害事象は認められなかった。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験で Grade 3 以上の眼関連の有害事象を発現した被験者は、いずれも関連する眼の既往歴を有するか、若しくは、Grade 3 の眼関連の有害事象を発現前に Grade 1 又は 2 の眼関連の有害事象を発現していた。SGNTV-003 試験では、眼関連の有害事象のほとんどは眼表面（結膜、角膜など）に限局しており、いずれも判別可能な徴候又は症状が認められた。最も多く発現した眼関連の有害事象は結膜炎であり、次いで角膜炎及びドライアイであった。徴候又は症状が新たに発現又は悪化した場合は、治験担当医師による眼科医への紹介が規定されており、基本的に、治験実施計画書で規定された治験薬の用量調整又は支持療法により眼関連の有害事象を管理することが可能であった。SGNTV-003 試験では、眼関連の有害事象を発現したほとんどの被験者でこれらの全ての又は一部の事象が消失又は改善した。

GCT1015-04 試験よりも大規模で多様な、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として、同様の OMP 適用下で実施された SGNTV-003 試験で得られた眼関連の有害事象の発現割合及び重症度に関する結果は、GCT1015-04 試験の結果の検証となるものであった。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の治験実施計画書に規定された OMP には、眼関連の徴候又は症状が新たに発現又は悪化した場合に実施する、眼科医への紹介及び厳格な治験薬の用量調整に加えて、ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、各治験薬投与前の治験担当医師による眼に関する評価、並びに予防的点眼及び冷却アイパッドの使用が含まれていた。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験から得られたデータから、チソツマブ　ベドチン投与の安全性を確保するためには、治験実施計画書に規定された OMP 並びにベースライン時及び眼関連の徴候又は症状が発現した際に推奨されている眼科検査の実施が適切であったことが示された。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンなどの微小管阻害作用を有する ADC の既知の安全性リスクであり、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の一次治療で一般的に使用されている他の抗癌剤［タキサン製剤及び白金製剤（シスプラチン及びカルボプラチンを含む）など］とも関連する。SGNTV-003 試験では、治験薬の投与を 1 回以上受けた。全ての被験者が全身療法による治療歴を有していた。チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象が多く発現したが、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では、Grade 3 以上及び重篤な末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は低かった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象のほとんどは感覚性であり、主な事象は末梢性感覚ニューロパチー及び錯感覚であった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、治験実施計画書で規定された治験薬の用量調整（投与中止を含む）により管理可能であった。最終追跡調査時点で、末梢性ニューロパチー関連の有害事象が報告された被験者の約半数でこれらの全ての又は一部の事象が消失又は改善した。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンの確立された安全性プロファイルと一貫しており、標準的な治療及び治験薬の用量調整により管理可能であった。

チソツマブ　ベドチンは、凝固開始に重要な役割を果たす組織因子を標的とする ADC である。出血関連の有害事象は、子宮頸癌患者の腟及び骨盤部で腫瘍が局所的に増殖することによる

子宮頸癌の合併症としてよく知られている。また、初期の局所進行腫瘍をコントロールするため前治療として実施した放射線療法歴を有する再発患者では、出血のリスクが高まる可能性がある。SGNTV-003 試験では、出血関連の有害事象の発現割合は、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で高く、その差は主に Grade 1 の鼻出血によるものであった。鼻出血に次いで、チソツマブ　ベドチン群で多く発現した出血関連の有害事象は腟出血及び血尿であり、いずれも化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で発現割合が高かったが、これらの事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の出血関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であり、概して腫瘍の位置と関連していた。いずれの投与群でも、出血関連の有害事象に、死亡に至った事象又は治験薬の投与中止に至った事象は認められなかった。治験薬の用量調整に至った出血関連の有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で同程度であり、いずれの投与群でも低かった。

検証的試験である SGNTV-003 試験で認められたチソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 と一貫していた。また、チソツマブ　ベドチンの既存の安全性プロファイルとも一貫していた。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、チソツマブ　ベドチンの曝露状況は、全体集団での結果と一貫していた。チソツマブ　ベドチン群での有害事象、治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、日本人集団と全体集団で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は全体集団と比較して約半分程度であった。日本人集団では、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。SGNTV-003 試験の日本人集団の結果及び第 I/II 相国内試験である GCT1015-06 試験（拡大パート）の結果に基づく日本人集団での安全性プロファイルは、SGNTV-003 試験の全体集団とおおむね一貫しており、日本人集団に特有の安全性に関する懸念は認められなかった。

チソツマブ　ベドチンのベネフィット-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。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

子宮頸癌は予防接種及び定期検診により予防可能ではあるが、2020 年でも世界の女性患者で 4 番目に多く、また 4 番目に死亡例の多い癌である（Sung et al., 2021）。子宮頸癌は 45 ヵ国で女性に最も多い癌であり、55 ヵ国では他のどの癌よりも多くの女性が子宮頸癌により死亡している（WHO, 2014）。

6.1.1 疾病又は状態

再発や遠隔転移をした子宮頸癌患者の予後は特に不良である。進行又は再発の子宮頸癌患者に対する最近の一次治療の全身療法の進歩、すなわちベバシズマブ併用又は非併用下でのタキサン系及び白金製剤を含む標準化学療法に抗 PD-1 抗体製剤を追加することにより生存期間が延長し、より持続的な腫瘍縮小効果が得られるようになった。

現行の進行又は再発の子宮頸癌の一次治療に関する NCCN ガイドライン及び ESMO ガイドラインは、最近変更されて、ペムブロリズマブを推奨治療クラス 2A 及びグレード 2A として採用した。また、日本の子宮頸癌治療ガイドラインでも、一次治療としてペムブロリズマブ及びベバシズマブと化学療法の併用、あるいはペムブロリズマブ又はベバシズマブと化学療法の併用が推奨されている。

一次治療の標準療法が変更になったことにより、抗 PD-1 抗体製剤を二次治療として追加使用することが更なるベネフィットをもたらすかどうかについては疑問が残る。NCCN ガイドラインでは、二次治療として単剤化学療法をクラス 2B としているが、これらはベネフィットが限られており、生存期間延長のエビデンスはない。これらの治療法は進行又は再発の子宮頸癌の二次治療以降に関する ESMO の推奨（Cibula et al., 2023）、及び日本の子宮頸癌治療ガイドラインには含まれていない。現在利用可能な選択肢は進行又は再発の子宮頸癌患者の有効性に関するニーズを満たすには十分ではなく、重大なアンメット・メディカルニーズが残っている（詳細は 1.1.3 項参照）。

このように、抗 PD-1 療法が一次治療として使用可能になったため、一次治療後に病勢進行が認められた患者には二次治療以降の治療の選択肢がほとんどない（詳細は 1.1.2 項参照）。

国際共同試験である SGNTV-003 試験の実施中に一次治療としてのペムブロリズマブが承認されたため、SGNTV-003 試験には抗 PD-1 療法による前治療を受けた被験者が相当数含まれていた。また、大部分の被験者がベバシズマブによる前治療を受けていた。そのため、SGNTV-003 試験に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全体及び現在の標準療法を代表する集団が登録されている。

6.2 ベネフィット

SGNTV-003 試験で、治療歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者における OS 及びその他の主要な有効性評価項目について、化学療法群に対してチソツマブ　ベドチン群で統計学的に有意か

つ臨床的に意味のある改善が示された。これらの結果は、第 II 相 GCT1015-04 試験の結果と一致した。

チソツマブ　ベドチン投与に伴う OS のベネフィットは中間解析で認められ、OS の中央値が 9.5 ヵ月から 11.5 ヵ月に改善し、死亡リスクが 30%低下した［層別 HR（95% CI）0.70（0.54～0.89）、P=0.0038］。同様に、チソツマブ　ベドチン投与のベネフィットは、PFS［層別 HR（95% CI）0.67（0.54～0.82）、P＜0.0001］及び確定 ORR［17.8%及び 5.2%、オッズ比（95% CI）4.0（2.1～7.6）、P＜0.0001］で認められた。事前に規定した全ての部分集団で、化学療法と比較したチソツマブ　ベドチンの臨床的ベネフィットが認められた。

SGNTV-003 試験の結果は、チソツマブ　ベドチンによる治療が、ベバシズマブ及びペムブロリズマブを含む現行の一次治療の標準療法を受けた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に臨床的ベネフィットをもたらすことを示している。

SGNTV-003 試験は、抗 PD-1 抗体製剤による前治療歴のある患者での結果を示した初めての試験でもある。被験者の約 30%に抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴があり、部分集団解析で抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無に関わらず OS と PFS の延長が示されたことから、チソツマブ　ベドチンの臨床効果は抗 PD-(L)1 抗体製剤の治療歴のある子宮頸癌患者でも期待できる。

過去の試験と同様に、SGTV-003 試験の患者集団では腫瘍組織での組織因子発現が広く認められた。チソツマブ　ベドチンの効果は組織因子の発現量に関係なく認められたことから、組織因子の発現量に基づく患者選択は不要であることが示唆される。

SGNTV-003 試験の日本人集団の結果は、全体集団と一貫していた。OS も、化学療法群に比べ、チソツマブ　ベドチン群で延長し、死亡リスクを 55%減少させた［HR（95% CI）0.45（0.27～0.77）］。さらに、PFS も化学療法群に比べ、チソツマブ　ベドチン群で延長し、病勢進行又は死亡のリスクを 37%減少させた［HR（95% CI）0.63（0.42～0.95）］。ORR は、チソツマブ　ベドチン群が 24.0%、化学療法群が 2.0%であった。部分集団解析の結果も全体集団と一貫していた。

6.3　リスク

チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルは管理可能であり、治療歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者での過去の知見と一貫している。

チソツマブ　ベドチンで最もよくみられる有害事象は、悪心、結膜炎、末梢性感覚ニューロパチー及び鼻出血である。これらの有害事象のほとんどは軽度又は中等度である。チソツマブ　ベドチンで認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血、尿路感染及び腹痛であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、概してチソツマブ　ベドチン群の方が対照群よりも低かった。有害事象は治験薬の用量調整及び支持療法の実施により管理可能であった。中止に至った有害事象の大部分は、治験実施計画書に規定された用量調整及び中止ガイダンスに従ったものであった。

眼関連の有害事象は、他の ADC でも報告されているが、チソツマブ　ベドチンの眼毒性の種類及び重症度は作用機序により異なる。チソツマブ　ベドチンによる眼関連の有害事象はほとん

どが Grade 1 及び Grade 2 であり、大多数は非重篤で、投与休止及び減量を含む用量調整により管理可能であった。眼関連の有害事象のほぼ全てが眼表面（結膜及び角膜）に発現し、最も多く認められた事象は結膜炎、ドライアイ及び角膜炎であった。視力の変化が認められた被験者は少数であった。治験実施計画書に規定した OMP には、ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、治験担当医師による治験薬投与前の眼の評価、予防的な点眼薬及び冷却アイパッドの使用、並びに治験薬の用量調整のガイダンスが含まれ、眼関連の有害事象を早期に特定し、初期の Grade 1 の有害事象に留める上で有効であった。以上より、眼関連の有害事象は、重要な特定したリスクと考えた。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、標準治療薬のタキサン及びチソツマブ　ベドチンを含む MMAE 含有の ADC などの微小管阻害薬に関連している。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では、注目すべき有害事象である末梢性ニューロパチー関連の有害事象のほとんどが Grade 1 及び Grade 2 であり、標準的な支持療法及び治験薬の用量調整により管理可能であった。以上より、末梢性ニューロパチーは、重要な特定したリスクと考えた。

出血関連の有害事象は主に Grade 1 の鼻出血であり、発現割合は低いが腫瘍関連の出血や骨盤内出血も認められた。出血関連の有害事象の種類及び重症度は、過去の臨床試験で認められた安全性プロファイルと一貫していた。出血関連の有害事象の発現割合は GCT1015-04 試験と比べて SGNTV-003 試験で低く、投与中止に至った出血関連の有害事象はなかった。以上より、出血関連の有害事象は重要なリスクではないと考えた。

その他に、IRR、重度の皮膚障害、及び肺臓炎が、チソツマブ　ベドチンの投与ではまれに認められた。重度の皮膚障害ではスティーヴンス・ジョンソン症候群を含む重篤な有害事象が発現し、重度の皮膚障害を重要な潜在的リスクと考えた。

日本人集団の安全性プロファイルは管理可能であり、全体集団と一貫したものであった。

以上より、SGNTV-003 試験での有害事象の発現割合、種類及び重症度は、チソツマブ　ベドチンの既知の安全性プロファイルと一貫していた。チソツマブ　ベドチンの重要な特定されたリスクは眼関連の副作用及び末梢性ニューロパチーであり、重要な潜在的リスクは重度の皮膚障害（スティーヴンス・ジョンソン症候群を含む）である。チソツマブ　ベドチン投与に伴う重要なリスクについては、情報提供及び注意喚起するために電子添文（案）に記載するとともに、適正使用ガイドを作成し、医療従事者に情報提供することにより管理する。本剤のリスク管理方法の詳細は医薬品リスク管理計画書（Risk Management Plan、RMP）に示した。

6.4　ベネフィット-リスク評価

一次治療後に病勢進行が認められた進行又は再発の子宮頸癌患者に対する既存の化学療法の有効性及び治療の選択肢はまだ限られている。

国際共同無作為化試験である SGNTV-003 試験では、全身療法中又は全身療法後に疾患進行が認められた再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者集団に対するチソツマブ　ベドチンの治療により、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示された。OS の Kaplan-Meier 曲線が早期に乖離し、化学療法群の予後が良好ではなかったことは、この患者集団でのアンメットニーズが高いことを示している。チソツマブ　ベドチン群の被

験者で、患者報告による健康関連 QOL はおおむね維持されていた。概して、SGNTV-003 試験の有害事象の発現割合、種類及び重症度は管理可能であり、過去の知見と一致していた。

SGNTV-003 試験の日本人集団の結果からは、部分集団解析の結果も含めた有効性及び安全性プロファイルが全体集団と一貫していることが示された。

したがって、チソツマブ　ベドチンの有効性及び安全性が確認され、安全性に関するリスクは、RMP 及び電子添文（案）に従い、リスク最小化計画により管理可能であると考える。以上より、全身療法中又は全身療法後に病勢進行が認められた進行又は再発の子宮頸癌患者に対し、チソツマブ　ベドチンは良好なベネフィット-リスクプロファイルを示した。

現在、子宮頸癌の治療環境は変化している。進行又は再発の子宮頸癌患者の一次治療では、ベバシズマブの併用又は非併用下で化学療法とペムブロリズマブを併用することが標準治療となったことから、二次治療以降にチェックポイント阻害薬以外の作用機序を有する新規の治療薬の開発が必要とされている。チソツマブ　ベドチンは、一次治療後に病勢進行が認められた進行又は再発の子宮頸癌患者に対して臨床的有用性を示した初めての ADC 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に対するアンメット・メディカルニーズを満たす新たな治療選択肢となることが期待できると考える。

7. 参考文献

Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN Guidelines Insights: Cervical Cancer, Version 1.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(6):660-6.

Adegoke O, Kulasingam S, Virnig B. Cervical cancer trends in the United States: a 35-year population-based analysis. J Womens Health (Larchmt). 2012;21(10):1031-7.

Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2012;127(3):451-5.

Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2000;77(3):446-9.

Breij EC, de Goeij BE, Verploegen S, et al. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors. Cancer Res. 2014;74(4):1214-26.

Bruni L, Albero G, Serrano B, et al. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 10 March 2023. Date accessed: Mar 24, 2023.

Cerner Enviza. CancerMPact patient metrics: cervix - United States (drug regimens)(F) (Updated:1/19/2023). https://cancermpact.khapps.com/#id/10615/10615 Accessed: Oct 30, 2023

Cerner Enviza. CancerMPact Treatment Architecture, Cervical Cancer 2023, Japan

Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol. 2019;37(17):1470-8.

Cibula D, Raspollini MR, Planchamp F, et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with cervical cancer - update 2023. Int J Gynecol Cancer. 2023;33(5):649-66.

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. 2011;11:263.

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976;16(1):31-41.

Coleman RE, Harper PG, Gallagher C, et al. A phase II study of ifosfamide in advanced and relapsed carcinoma of the cervix. Cancer Chemother Pharmacol. 1986;18(3):280-3.

Collett D. Interval-censored survival data. Modelling survival data in medical research. London, Chapman & Hall. 1994:237-51.

de Goeij BECG, Satijn D, Freitag CM, et al. High turnover of tissue factor enables efficient intracellular delivery of antibody-drug conjugates. Mol Cancer Ther. 2015;14(5):1130-40.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. Int J Cancer. 2021:778-89.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Europe, both sexes, all ages (excl. NMSC). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today, Accessed: Oct 31, 2023. 2023a.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, Japan, both sexes, all ages (excl. NMSC). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today, Accessed: Oct 31, 2023. 2023b.

Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, et al. Gynecologic Oncology Group. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol. 2007;30(4):428-31.

Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. J Clin Pharmacol. 2013;53(8):866-77.

Hanley SJB. Towards the elimination of cervical cancer in Japan. J Gynecol Oncol. 2021;32(4):e76.

Holt HK, Peterson CE, MacLaughlan David S, et al. Mediation of racial and ethnic inequities in the diagnosis of advanced-stage cervical cancer by insurance status. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e232985.

Hong DS, Concin N, Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer. Clin Cancer Res. 2020;26(6):1220-8.

Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. J Clin Oncol. 2009;27(29):4834-8.

Kraynov E, Kamath AV, Walles M, et al. Current approaches for absorption, distribution, metabolism, and excretion characterization of antibody-drug conjugates: an industry white paper. Drug Metab Dispos. 2016;44(5):617-23.

Li C, Zhang C, Li Z, et al. Clinical pharmacology of vc-MMAE antibody-drug conjugates in cancer patients: learning from eight first-in-human phase 1 studies. MAbs. 2020;12(1):1699768.

Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, et al . Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: variation by geographical region, histological type and year of publication. Int J Cancer. 2011;128(4):927-35.

Look KY, Blessing JA, Gallup DG, et al. A phase II trial of 5-fluorouracil and high-dose leucovorin in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Clin Oncol. 1996;19(5):439-41.

Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. Ann Oncol. 2010;21(1):61-6.

Lu T, Gibiansky L, Li X, et al. Exposure-safety and exposure-efficacy analyses of polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2020;61(12):2905-14.

Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2008;110(1):65-70.

Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. J Clin Oncol. 2023;41(Suppl 16):Abstract 5500.

Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2009;27(7):1069-74.

Muggia FM, Blessing JA, Method M, et al. Evaluation of vinorelbine in persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004;92(2):639-43.

Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, et al. A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2001;81(2):213-5.

National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Cervical Cancer. 2023. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html Accessed: Oct 30, 2023.

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.

Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, et al. Human papilloma virus-associated cervical cancer and health disparities. Cells. 2019;8(6):622.

Perkins R, Mitchell E. Cervical cancer disparities. J Natl Med Assoc. 2023;115(2S):S19-25.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(2):391-7.

Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2005;96(1):103-7.

Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. Lancet Glob Health. 2023;11(2):e197-206.

Smith-Gagen J, White LL, Santos A, et al. Scope-of-practice laws and expanded health services: the case of underserved women and advanced cervical cancer diagnoses. J Epidemiol Community Health. 2019;73(3):278-84.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.

Suri A, Mould DR, Liu Y, et al. Population PK and exposure-response relationships for the antibody-drug conjugate brentuximab vedotin in CTCL patients in the phase III ALCANZA study. Clin Pharmacol Ther. 2018;104(5):989-99.

Sutton GP, Blessing JA, McGuire WP, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent squamous carcinoma of the cervix who had never received chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(3 Pt 1):805-7.

Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-43.

Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. N Engl J Med. 2022;386(6):544-55.

Vergote I, Monk BJ, Coleman RL, et al. Tisotumab vedotin versus investigator’s choice chemotherapy in second- or third-line recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 301/ENGOT cx12/GOG 3057, trial in progress). J Clin Oncol. 2021;39(15 Suppl):Abstract TPS5596.

Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. J Clin Oncol. 1997;15(2):625-31.

Wagenaar HC, Pecorelli S, Mangioni C, et al. Phase II study of mitomycin-C and cisplatin in disseminated, squamous cell carcinoma of the uterine cervix. A European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Gynecological Cancer Group study. Eur J Cancer. 2001;37(13):1624-8.

Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-9.

WHO. Cancer Mortality Database. https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database, Accessed: 13 Mar, 2024.

WHO. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd edition. 2014. https://www.who.int/publications/i/item/9789241548953, Accessed: 13 Mar, 2024.

厚生労働省．HPV ワクチンに関する調査結果等について，2023. https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001128683.pdf, Accessed: 13 Mar, 2024.

国立がん研究センターがん情報サービス a．子宮頸がん. https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/17_cervix_uteri.html#anchor1, Accessed: 13 Mar, 2024.

国立がん研究センターがん情報サービス b．がん検診について. https://ganjoho.jp/med_pro/cancer_control/screening/screening.html, Accessed: 13 Mar, 2024.

国立がん研究センターがん対策研究所．子宮頸がんとその他のヒトパピローマウイルス（HPV）関連がんの予防ファクトシート 2023，第 2 章．https://www.ncc.go.jp/html/icc/hpvcancer/index.html, Accessed: 13 Mar, 2024.

8. 付録

表 2.5.8-1　進行又は再発の子宮頸癌患者に対するガイドラインで推奨される治療法の臨床成績の要約

表 2.5.8-1　進行又は再発の子宮頸癌患者に対するガイドラインで推奨される治療法の臨床成績の要約

Agent	N	ORR (95% CI)	Median DOR	Median PFS	Median OS	Trial Population	Limitations	Reference
NCCN Preferred Regimen (Category 2A)								
Pembrolizumab	98 (All subjects)	12.2% (6.5; 20.4) 3 CRs RECIST v1.1 per IRC	Not reached	2.1 mo	9.4 mo	2L+ r/mCC	Responses only in subjects with PD-L1+ tumors Trial included mostly subjects with squamous histology (N=94%) Only 42% of subjects were previously treated with bevacizumab Response only observed in 2 of 41 subjects previously treated with bevacizumab	(Chung et al., 2019)
	77 (PD-L1+)	14.3% (7.4; 24.1) 2 CRs RECIST v1.1 per IRC	Not reached	NR	NR			
Other NCCN Recommended Regimens (Category 2B)								
Bevacizumab	46	10.9% (4.4; 21.5) 0 CRs RECIST v1.0	6.2 mo	3.4 mo	7.3 mo	2-3L persistent or rCC	Bevacizumab is part of the 1L SOC and, if given in 1L, often not suitable as 2L treatment	(Monk et al., 2009)
Nab-paclitaxel	35	28.6% (14.6; 46.3) 0 CRs RECIST v1.0	6.0 mo	5.0 mo	9.4 mo	2L mCC	Subjects were not previously treated with taxanes, which is current 1L SOC No subjects previously treated with bevacizumab Systemic monotherapy allowed as 1L treatment	(Alberts et al., 2012)
Docetaxel	23	8.7% (NR) 0 CRs RECIST v1.0	4.7 mo	3.8 mo	7.0 mo	2L squamous r/mCC	No subjects previously treated with bevacizumab 10 subjects received single agent therapy in 1L Only enrolled subjects with squamous histology	(Garcia et al., 2007)
Fluorouracil	-	-	-	-	-	-	No data are available for 2L fluorouracil single agent therapy in this population. Referenced study includes fluorouracil only in combination with leucovorin; fluorouracil/leucovorin is not an NCCN-recommended 2L regimen.	(Look et al., 1996)

Agent	N	ORR (95% CI)	Median DOR	Median PFS	Median OS	Trial Population	Limitations	Reference
Gemcitabine	22	4.5% (NR) 0 CRs Non-RECIST evaluation of response	4.7 mo	2.1 mo	6.5 mo	2L only persistent/recurrent CC	Only enrolled non-squamous subjects No subjects previously treated with bevacizumab All subjects received prior cisplatin, but 2 subjects only received it as a radiation sensitizer	(Schilder et al., 2005)
Ifosfamide[a]	9[b]	0% (NR) 0 CRs	NR	NR	NR	Nine 2L subjects Advanced or relapsed CC (FIGO stages III or IV)	No subjects were previously treated with bevacizumab	(Coleman et al., 1986)
Irinotecan	42	21% (10; 35) 1 CR WHO Response assessment	3 mo	NR	6.4 mo	2L squamous r/mCC	No subjects previously treated with bevacizumab 52% had received 1 prior line of therapy which was mainly cisplatin 77% needed a dose reduction, 28% needed 2+ dose reductions Used non-RECIST evaluation of response Three subjects were excluded from analysis, one because of rapid disease progression and early death within 2 weeks and two due to “noncompliance and treatment refusal” after receiving one course of irinotecan	(Verschraegen et al., 1997)
Mitomycin	-	-	-	-	-	-	No data are available for 2L mitomycin single agent therapy in this population. Referenced study includes mitomycin only in combination with cisplatin in 1L setting; mitomycin/cisplatin is not an NCCN-recommended 2L regimen.	(Wagenaar et al., 2001)
Pemetrexed	27	15% (4.2; 33.7) 0 CRs RECIST v1.0	4.4 mo	3.1 mo	7.4 mo	2L advanced or rCC	No subjects previously treated with bevacizumab	(Miller et al., 2008)

Agent	N	ORR (95% CI)	Median DOR	Median PFS	Median OS	Trial Population	Limitations	Reference
Topotecan[c]	40	12.5% (NR) 1 CR Non-RECIST evaluation of response	4.0 mo	2.1 mo	6.6 mo	1L and 2L squamous r/mCC	Only enrolled subjects with squamous histology No subjects previously treated with bevacizumab Systemic monotherapy allowed as 1L Subjects may have received non-cisplatin therapy as 1L Used non-RECIST evaluation of response	(Bookman et al., 2000)
Vinorelbine	44	13.7% (5.2; 27.4) 1 CR Non-RECIST evaluation of response	NR	NR	NR	2L squamous persistent or rCC	Only enrolled subjects with squamous histology No subjects were previously treated with bevacizumab 5 subjects were 1L (no prior chemotherapy) Used non-RECIST evaluation of response	(Muggia et al., 2004)

Category 2A evidence = based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B evidence = based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

NR=not reported

a. An additional study of ifosfamide was referenced in the NCCN guidelines; however, it was a combination study of ifosfamide and mesna in patients who had never received chemotherapy (Sutton et al., 1993).

b. Nine 2L subjects evaluated for efficacy. Thirty 1L subjects were also evaluated in this study.

c. An additional study of topotecan was referenced in the NCCN guidelines; however, it was in patients who had never received chemotherapy (Muderspach et al., 2001).

Source: NCCN guideline reference: (Abu-Rustum et al., 2020)

臨床に関する概括評価　補遺

眼関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンのヒト初回投与試験（GEN701 試験）で最初に認められて以降、注目すべき有害事象として精査され、その後 GEN701 試験の実施中に眼関連事象のリスク緩和計画（ocular mitigation plan、OMP）が導入された。OMP には、ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、予防的点眼（血管収縮点眼薬、ステロイド点眼薬、及び潤滑点眼薬）及び冷却アイパッドの使用、コンタクトレンズの着用を控えること、並びに治験薬の用量調整ガイダンスを含めた。さらに、治験担当医師は予定された各来院時に眼の評価を実施することとした（[2.5-5.2.8.1 項]）。その後、全てのチソツマブ　ベドチンの試験では、これらの OMP の実施を治験実施計画書に規定した。

OMP としての血管収縮点眼薬は、チソツマブ　ベドチンの投与直前に投与することで、眼表面血管を一過的に収縮させ、チソツマブ　ベドチンの眼への移行を抑制する目的で取り入れられた。

OMP を実施した多くの被験者では、血管収縮点眼薬としてブリモニジン酒石酸塩点眼液が使用されていた。ブリモニジンは選択的 α2 アドレナリン受容体作動薬であり、非臨床又は臨床研究で、ブリモニジン酒石酸塩点眼液に関する眼の血管収縮作用が報告されている（Dahlmann-Noor et al., 2009、Desco et al., 2005、McLaurin et al., 2018、Torkildsen et al, 2018、Ucar et al., 2020、Wikberg-Matsson and Simonsen, 2001）。SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群に割り付けられた被験者のうちチソツマブ　ベドチンの投与を 1 回以上行った被験者 250 名中 224 名が、チソツマブ　ベドチンの投与期間を通して点眼薬 3 剤を含む OMP を実施した。そのうち 197 名で、血管収縮点眼薬としてブリモニジン酒石酸塩点眼液が投与されていた。また、日本人被験者では、チソツマブ　ベドチン群に割り付けられ、チソツマブ　ベドチンの投与を 1 回以上行った被験者 49 名中 47 名が、チソツマブ　ベドチンの投与期間を通して点眼薬 3 剤を含む OMP を実施し、そのうち 28 名で、血管収縮点眼薬としてブリモニジン酒石酸塩点眼液が投与されていた。

本項では、チソツマブ　ベドチンの試験から得られたデータを用いて、チソツマブ　ベドチン投与に伴う眼の症状の軽減について、OMP 及び血管収縮点眼薬としてのブリモニジン酒石酸塩点眼液の有効性及び安全性を評価した。

1.　有効性

OMP を試験途中に導入した GEN701 試験拡大パートで、以下に示す有効性評価項目について、チソツマブ　ベドチンの投与期間を通じて OMP を実施しなかった集団（OMP 未実施群）、チソツマブ　ベドチンの投与期間を通じて OMP を実施した集団（OMP 実施群）、及びチソツマブ　ベドチンの投与期間を通して OMP を実施した集団のうちブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与した集団（ブリモニジン群）を比較した。また、試験開始時より OMP が導入されていた GCT1015-06 試験及び SGNTV-003 試験では、OMP 実施群とブリモニジン群の比較をした。

有効性の評価項目は、チソツマブ　ベドチンの投与中止、減量及び投与休止に至った有害事象の発現割合、チソツマブ　ベドチンの投与中止、減量及び投与休止に至った眼関連の有害事象の

発現割合、眼関連の有害事象の発現割合、及び Grade 3 以上の眼関連の有害事象の発現割合、並びにチソツマブ　ベドチンの投与期間とした。

有効性の解析は、GEN701 試験拡大パート、GCT1015-06 試験又は SGNTV-003 試験のいずれかに組み入れられ、チソツマブ　ベドチンの投与を 1 回以上行った被験者を対象とした。有害事象の評価期間は、点眼薬投与開始日から点眼薬投与終了日（チソツマブ　ベドチン投与終了から 30 日後）までとした。

1.1　GEN701 試験拡大パート

有害事象

チソツマブ　ベドチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は、OMP 未実施群で 41.1%（23/56 名）、OMP 実施群で 20.4%（10/49 名）、ブリモニジン群で 20.9%（9/43 名）であり、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で約半減した。一方で、チソツマブ　ベドチンの減量に至った有害事象の発現割合［OMP 未実施群：0%、OMP 実施群：24.5%（12/49 名）、ブリモニジン群：23.3%（10/43 名）、以下同順］、及び投与休止に至った有害事象の発現割合［5.4%（3/56 名）、16.3%（8/49 名）、16.3%（7/43 名）］は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で高かった（Table 1）。

チソツマブ　ベドチンの投与期間の中央値は、それぞれ 28.0 日、57.0 日及び 57.0 日であり、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で約 2 倍長かった（Table 2）。

Table 1　チソツマブ　ベドチンの投与中止、減量又は投与休止に至った有害事象の概要（GEN701 試験拡大パート）

	チソツマブ　ベドチン投与期間を通じて OMP 未実施 (n=56)	チソツマブ　ベドチン投与期間を通じて OMP 実施	
		ブリモニジン投与 (n=43)	All (n=49)
TEAE leading to TV Discontinuation	23 (41.1%)	9 (20.9%)	10 (20.4%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	0	10 (23.3%)	12 (24.5%)
TEAE leading to TV Dose Interruption	3 (5.4%)	7 (16.3%)	8 (16.3%)

OMP = Ocular mitigation plan
Note: Percentages calculated based on n.
Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.
Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t001

Table 2　チソツマブ　ベドチンの投与期間（GEN701 試験拡大パート）

	チソツマブ　ベドチン投与期間を通じて OMP 未実施 (n=56)	チソツマブ　ベドチン投与期間を通じて OMP 実施	
		ブリモニジン投与 (n=43)	All (n=49)
Total Duration of Exposure (days)			
n	56	43	49
Mean (std)	46.5 (43.91)	77.5 (66.91)	75.1 (65.27)
Median	28.0	57.0	57.0
Min, Max	1, 191	1, 262	1, 262

OMP = Ocular mitigation plan
Source: 5.3.5.4-1 q5_gen701_exp_t01

眼関連の有害事象

チソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象の発現割合は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で低かった［OMP 未実施群：10.7%（6/56 名）、OMP 実施群：6.1%（3/49 名）、ブリモニジン群：7.0%（3/43 名）、以下同順］（Table app-1）。一方で、チソツマブ　ベドチンの減量に至った眼関連の有害事象の発現割合［0%、10.2%（5/49 名）、9.3%（4/43 名）］、及び投与休止に至った眼関連の有害事象の発現割合［0%、8.2%（4/49 名）、9.3%（4/43 名）］は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で高かった（Table app-2、Table app-3）。

眼関連の有害事象の発現割合は、OMP 未実施群で 66.1%（37/56 名）、OMP 実施群で 63.3%（31/49 名）、ブリモニジン群で 62.8%（27/43 名）と同程度であった。一方、眼関連の有害事象で最も発現割合の高かった結膜炎の発現割合は、それぞれ 53.6%（30/56 名）、34.7%（17/49 名）及び 37.2%（16/43 名）であり、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で顕著に低下した（Table 3）。さらに、Grade 3 以上の眼関連の有害事象の発現割合は、7.1%（4/56 名）、4.1%（2/49 名）及び 4.7%（2/43 名）であり、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で低かった（Table 4）。

Table 3　OMP 処置の有無及び OMP 処置別の眼関連の有害事象（GEN701 試験拡大パート）

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall[a] (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
Subjects with at least one ocular event	37 (66.1%)	27 (62.8%)	31 (63.3%)	45 (71.4%)	113 (67.3%)
結膜炎	30 (53.6%)	16 (37.2%)	17 (34.7%)	23 (36.5%)	70 (41.7%)
ドライアイ	7 (12.5%)	12 (27.9%)	13 (26.5%)	18 (28.6%)	38 (22.6%)
流涙増加	5 (8.9%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	4 (6.3%)	12 (7.1%)
霧視	2 (3.6%)	6 (14.0%)	7 (14.3%)	3 (4.8%)	12 (7.1%)

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall[a] (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
眼瞼炎	1 (1.8%)	2 (4.7%)	3 (6.1%)	6 (9.5%)	10 (6.0%)
結膜潰瘍	1 (1.8%)	5 (11.6%)	5 (10.2%)	3 (4.8%)	9 (5.4%)
瞼板腺炎	3 (5.4%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	1 (1.6%)	7 (4.2%)
角膜炎	1 (1.8%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	2 (3.2%)	6 (3.6%)
結膜瘢痕	1 (1.8%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	1 (1.6%)	5 (3.0%)
眼刺激	0	0	0	5 (7.9%)	5 (3.0%)
眼痛	1 (1.8%)	1 (2.3%)	2 (4.1%)	2 (3.2%)	5 (3.0%)
白内障	1 (1.8%)	0	0	3 (4.8%)	4 (2.4%)
結膜充血	0	0	0	4 (6.3%)	4 (2.4%)
非感染性結膜炎	1 (1.8%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	0	4 (2.4%)
眼充血	0	0	0	4 (6.3%)	4 (2.4%)
瞼球癒着	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	2 (3.2%)	4 (2.4%)
角膜生体染色陽性	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	2 (3.2%)	4 (2.4%)
結膜障害	0	3 (7.0%)	3 (6.1%)	0	3 (1.8%)
結膜出血	2 (3.6%)	0	0	1 (1.6%)	3 (1.8%)
眼そう痒症	1 (1.8%)	2 (4.7%)	2 (4.1%)	0	3 (1.8%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
眼の異物感	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
眼窩周囲浮腫	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
点状角膜炎	0	0	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
季節性アレルギー	1 (1.8%)	0	0	1 (1.6%)	2 (1.2%)
網脈絡膜症	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
結膜染色	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜擦過傷	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜上皮欠損	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜刺激	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜病変	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
角膜瘢痕	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜菲薄化	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
複視	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
眼瞼内反	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼感染	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼の炎症	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.6%)
眼の母斑	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼瞼そう痒症	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.6%)
角膜症	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
輪部幹細胞欠乏	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall[a] (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
高眼圧症	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
開放隅角緑内障	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.6%)
眼科検査異常	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
羞明	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
後嚢部混濁	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
網膜色素上皮症	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.6%)
網膜静脈閉塞	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
睫毛乱生	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群; Without OMP=試験中の全ての期間で OMP 処置なしの群

a　Total for GEN701 EXP

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v22.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t01

Table 4　OMP 処置の有無及び OMP 処置別の Grade 3 以上の眼関連の有害事象（GEN701 試験拡大パート）

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall[a] (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
Subjects with at least one grade >= 3 ocular event	4 (7.1%)	2 (4.7%)	2 (4.1%)	0	6 (3.6%)
結膜炎	4 (7.1%)	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	5 (3.0%)
角膜病変	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群; Without OMP=試験中の全ての期間で OMP 処置なしの群

a　Total for GEN701 EXP
b　Total for starting with VED+SED+LED
Note: Percentages calculated based on n.
Note: Adverse events are classified using MedDRA v22.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.
Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t03

1.2　GCT1015-06 試験及び SGNTV-003 試験

試験開始時より OMP が導入されていた GCT1015-06 試験並びに SGNTV-003 試験の全体集団及び日本人集団の OMP 実施群及びブリモニジン群での有効性の結果は、GEN701 試験拡大パートの OMP 実施群及びブリモニジン群の結果と同程度であり、両群間で大きな違いはなかった（GCT1015-06 試験：Table app-4、Table app-5、SGVTV-003 試験全体集団：Table app-6、Table app-7、Table app-8、Table app-9、SGVTV-003 試験日本人集団：Table app-10、Table app-11、Table app-12、Table app-13）。なお、GCT1015-06 試験では、Grade 3 以上の眼関連の有害事象、及びチソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象は認められなかった。

2.　安全性

GEN701 試験拡大パートの安全性評価では、OMP 未実施群、OMP 実施群及びブリモニジン群の有害事象の発現状況を比較した。GCT1015-06 試験及び SGNTV-003 試験では、OMP 実施群とブリモニジン群の比較をした。

安全性の評価項目は、有害事象の発現割合及び重症度とした。安全性の解析は、GEN701 試験拡大パート、GCT1015-06 試験又は SGNTV-003 試験のいずれかに組み入れられ、チソツマブ　ベドチンの投与を 1 回以上行った被験者を対象とした。有害事象の評価期間は、点眼薬投与開始日から点眼薬投与終了日（チソツマブ　ベドチン投与終了から 30 日後）までとした。

GEN701 試験では、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象［OMP 未実施群：57.1%（32/56 名）、OMP 実施群：53.1%（26/49 名）、ブリモニジン群：51.2%（22/43 名）、以下同順］、及び重篤な有害事象［42.9%（24/56 名）、40.8%（20/49 名）、39.5%（17/43 名）］の発現割合は、OMP 未実施群、OMP 実施群及びブリモニジン群で同程度であった（Table app-14）。

GCT1015-06 試験では、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は OMP 実施群で 69.6%（16/23 名）、ブリモニジン群で 75.0%（9/12 名）であり、重篤な有害事象は 39.1%（9/23 名）及び 58.3%（7/12 名）であった（Table app-5）。

SGNTV-003 試験の全体集団での有害事象の発現割合は、OMP 実施群で 98.2%（220/224 名）、ブリモニジン群で 98.0%（193/197 名）であり、Grade 3 以上の有害事象は 49.1%（110/224 名）及び 48.2%（95/197 名）、重篤な有害事象は 30.8%（69/224 名）及び 32.5%（64/197 名）であり、いずれも OMP 実施群とブリモニジン群で同程度であった（Table app-9）。SGNTV-003 試験の日本人集団では、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 42.6%（20/47 名）及び 42.9%（12/28 名）、重篤な有害事象は 14.9%（7/47 名）及び 14.3%（4/28 名）であった（Table app-13）。

これらの結果は、GEN701 試験拡大パートの OMP 実施群及びブリモニジン群の結果と大きな違いはなかった。

3. ブリモニジン酒石酸塩点眼液の用法及び用量の評価

OMP としての血管収縮点眼薬の使用に関して、SGNTV-003 試験の治験実施計画書中では、「点滴前の眼科用局所血管収縮薬投与（0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液又は同等のものを点滴開始直前に各眼 3 滴ずつ点眼、若しくは製品の添付文書に従って投与する）」と規定していた。GCT1015-06 試験の治験実施計画書では、「投与前に局所血管収縮薬（点眼薬）を投与」と規定していた。

欧米では 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液が承認されているが、日本では 0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液のみが承認されている。そのため、日本で実施された試験でブリモニジン酒石酸塩点眼液を使用する被験者では、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液の使用が認められていた。OMP の血管収縮点眼薬として、0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を使用した被験者が大多数を占める SGNTV-003 試験の全体集団と、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を使用した日本人集団及び GCT1015-06 試験のブリモニジン群で、有効性及び安全性に大きな違いは認められなかった。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、OMP の血管収縮点眼薬としてのブリモニジン酒石酸塩点眼液は、各眼に 1 回 1 又は 3 滴を投与されていた。そこで、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を、試験期間を通して投与していた日本人集団（ブリモニジン群）のうち、各眼に 1 回 1 滴投与していたサブセット（1 滴群）と 1 回 3 滴投与していたサブセット（3 滴群）を比較した。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、いずれの群でも全ての被験者に 1 件以上の有害事象が認められた。チソツマブ　ベドチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は 1 滴群で 25.0%（2/8 名）、3 滴群で 11.1%（2/18 名）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 50.0%（4/8 名）及び 38.9%（7/18 名）、重篤な有害事象は 25.0%（2/8 名）及び 11.1%（2/18 名）であった（Table 5）。なお、GCT1015-06 試験では、全ての被験者で、各眼に 1 回 1 滴投与しており、チソツマブ　ベドチンの投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.0%（1/10 名）、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 70.0%（7/10 名）、及び重篤な有害事象の発現割合は 60.0%（6/10 名）であった（Table 6）。

これらより、ブリモニジン酒石酸塩点眼液の用量の違いによる安全性に特段の懸念は認められず、いずれの群でもブリモニジン酒石酸塩点眼液の安全性及び有効性に大きな違いはなかったと考えられる。ただし、被験者数が少ないため結果の解釈に限界があることに注意が必要である。

Table 5　ブリモニジン酒石酸塩点眼液の用量別の有害事象の概要（SGNTV-003 試験、日本人集団）

	SGNTV-003 (With OMP) Japanese Starting with BMD+SED+LED	
	3 drops per eye (BMD) (n=18)	1 drop per eye (BMD) (n=8)
Number of Subjects with at least one		
TEAE	18 (100%)	8 (100%)
Related TEAE	16 (88.9%)	8 (100%)
Grade >=3 TEAE	7 (38.9%)	4 (50.0%)
Related Grade >=3 TEAE	5 (27.8%)	3 (37.5%)
Fatal TEAE	0	0
Related Fatal TEAE	0	0
Serious TEAE	2 (11.1%)	2 (25.0%)
Related Serious TEAE	0	1 (12.5%)
TEAE leading to TV Discontinuation	2 (11.1%)	2 (25.0%)
Related TEAE leading to TV Discontinuation	2 (11.1%)	2 (25.0%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	8 (44.4%)	1 (12.5%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	8 (44.4%)	1 (12.5%)
TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	7 (38.9%)	3 (37.5%)
Related TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	7 (38.9%)	3 (37.5%)

OMP = Ocular mitigation plan; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Note: 28 out of 47 subjects who were enrolled were received brimonidine throughout tisotumab vedotin treatment, but 2 out of subjects' records are not included due to inconsistent use.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t001b

Table 6　ブリモニジン酒石酸塩点眼液の有害事象の概要（GCT1015-06 試験）

	GCT1015-06 (With OMP) Starting with BMD (1 drop)+SED+LED (n=10)
Number of Subjects with at least one	
TEAE	10 (100%)
Related TEAE	10 (100%)
Grade >=3 TEAE	7 (70.0%)
Related Grade >=3 TEAE	5 (50.0%)
Fatal TEAE	1 (10.0%)
Related Fatal TEAE	0
Serious TEAE	6 (60.0%)
Related Serious TEAE	3 (30.0%)
TEAE leading to TV Withdrawal	1 (10.0%)
Related TEAE leading to TV Withdrawal	1 (10.0%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	2 (20.0%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	2 (20.0%)
TEAE leading to TV Drug Interruption	2 (20.0%)
Related TEAE leading to TV Drug Interruption	0

OMP = Ocular mitigation plan; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.
Note: 12 out of 23 subjects received brimonidine throughout tisotumab vedotin treatment period, 2 subjects were excluded; one subject due to data insufficiency, another for 2gtt administration.
Source: 5.3.5.4-1 omp_gct1015_06_ae_t001b

4. 考察

眼関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンの投与に際して発現割合が比較的高い有害事象の一つであり、チソツマブ　ベドチンの特定されたリスクの一つである。OMP は、眼関連の有害事象及びチソツマブ　ベドチンの投与中止の低減を目的として導入された。OMP は、ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、予防的点眼（血管収縮点眼薬、ステロイド点眼薬、及び潤滑点眼薬）及び冷却アイパッドの使用、コンタクトレンズの着用を控えること、並びに治験薬の用量調整ガイダンスで構成される。

ブリモニジン酒石酸塩点眼液を含む血管収縮点眼薬は、チソツマブ　ベドチンの投与直前に投与することで、眼表面血管を一過的に収縮させ、チソツマブ　ベドチンの眼への移行を抑制すると考えている。ブリモニジン酒石酸塩点眼液による眼表面血管の一過性血管収縮は、投与後速やかに血管表面積を大きく減少させ、数時間にわたり持続することが報告されている（McLaurin et al., 2018、Torkildsen et al., 2018、Ucar et al., 2020）。チソツマブ　ベドチンの血中濃度は、チソツマブ　ベドチンの投与終了時付近で最高濃度に達することが示されており（[2.7.2-3 項]）、チソツマブ　ベドチン投与直前にブリモニジン酒石酸塩点眼液を投与することで、チソツマブ　ベドチンの投与中及び投与後数時間の間、チソツマブ　ベドチンの眼球組織への分布が抑制される可能性が考えられる。加えて、OMP の一部である冷却アイパッドを投与直前から投与終了後まで併用することで、眼表面血管の収縮をより強固にし、その結果、チソツマブ　ベドチン投与による眼関連の有害事象の低減、及びそれに伴う投与中止の低減に寄与していると考えられる。

GEN701 試験拡大パートの有効性の結果では、Grade 3 以上の眼関連の有害事象が、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で減少した。ブリモニジン酒石酸塩点眼液を含む OMP を実施することで、高度（Grade 3 以上）の眼関連の有害事象の発現を減少させ、軽度（Grade 1 又は 2）に留められることが示された。チソツマブ　ベドチンの投与中止に至った有害事象、及びチソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で減少したが、チソツマブ　ベドチンの減量又は投与休止に至った有害事象、及びチソツマブ　ベドチンの減量又は投与休止に至った眼関連の有害事象は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で多かった。これは、OMP の実施により、これらの有害事象が軽度に抑えられ、OMP の一部として実施した用量調整により、減量又は投与休止が適切に行われた影響と考える。また、眼関連の有害事象で最も発現割合の高かった結膜炎は、OMP 未実施群と比べて、OMP 実施群及びブリモニジン群で顕著に減少した。加えて、チソツマブ　ベドチンの投与期間は、OMP 未実施群と比べて OMP 実施群及びブリモニジン群で延長した。

GEN701 試験拡大パートの安全性の結果は、OMP 未実施群、OMP 実施群及びブリモニジン群で同程度であり、忍容可能な安全性プロファイルが示された。

GCT1015-06 試験及び SGNTV-003 試験の全体集団並びに日本人集団の有効性及び安全性の結果は、GEN701 試験拡大パートの OMP 実施群及びブリモニジン群の結果と一貫していた。

これらの結果を踏まえると、ブリモニジン酒石酸塩点眼液を含むOMPは、Grade 3以上の眼関連の有害事象に伴うチソツマブ　ベドチンの投与中止を低減し、有害事象を軽度に留めることに寄与していると考えられる。軽度の眼関連の有害事象に対しては、適切な用量調整で管理することで、チソツマブ　ベドチンの投与期間の確保につながったことが示唆される。

SGNTV-003試験の日本人集団のうち、ブリモニジン群のサブセットである1滴群と3滴群の有効性及び安全性の結果に大きな違いはみられなかった。また、日本で実施された試験でブリモニジン酒石酸塩点眼液を使用する被験者では、0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を使用することが認められており、投与されていた。これらのことから、日本人に対して、チソツマブ　ベドチンの投与に伴う眼の症状の軽減を目的として、チソツマブ　ベドチンの投与前に0.1%ブリモニジン酒石酸塩点眼液を各眼に1回1～3滴、1日1回点眼することの臨床的意義が確認された。

以上より、OMPの実施は、チソツマブ　ベドチン投与による眼関連の有害事象の管理に、チソツマブ　ベドチンの用量調節と併せて、チソツマブ　ベドチンの投与中止に至るような高度（Grade 3以上）の眼関連の有害事象を抑制する目的として必須であると考えられる。さらに、チソツマブ　ベドチンの投与直前のブリモニジン酒石酸塩点眼液の投与は、チソツマブ　ベドチンの眼への移行を抑制し、眼関連の有害事象を軽減させる点で、OMPの一部として必要不可欠である。ブリモニジン酒石酸塩点眼液の投与を含むOMPの実施は、安全性に重大な影響を及ぼすことなく、チソツマブ　ベドチンの投与を適切な期間継続することができると考えられる。

5. 参考文献

Dahlmann-Noor, A.H., Cosgrave, E., Lowe, S., Bailly, M., Vivian, A.J. (2009) Brimonidine and apraclonidine as vasoconstrictors in adjustable strabismus surgery. J AAPOS. 13, 123-126.

Desco, M.C., Navea, A., Ferrer, E., Menezo, J.L. (2005) Effect of prophylactic brimonidine on bleeding complications after cataract surgery. Eur J Ophthalmol. 15, 228-232.

McLaurin, E., Cavet, M.E., Gomes, P.J., Ciolino, J.B. (2018) Brimonidine ophthalmic solution 0.025% for reduction of ocular redness: a randomized clinical trial. Optom Vis Sci. 95, 264-271.

Torkildsen, G.L., Sanfilippo, C.M., DeCory, H.H., Gomes, P.J. (2018) Evaluation of efficacy and safety of brimonidine tartrate ophthalmic solution, 0.025% for treatment of ocular redness. Curr Eye Res. 43, 43-51.

Ucar, F., Cetinkaya, S. (2020) The results of preoperative topical brimonidine usage of pterygium surgery. J Ocul Pharmcol Ther. 36, 234-237.

Wikberg-Matsson, A., Simonsen, U. (2001) Potent α_{2A}-adrenoceptor-mediated vasoconstriction by brimonidine in porcine ciliary arteries. Invest Ophthalmol Vis Sci. 42: 2049-2055.

6. 付録

Table app-1　OMP 処置の有無及び OMP 処置別のチソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象（GEN701 試験拡大パート）

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall[a] (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
Subjects with at least one ocular event leading to TV discontinuation	6 (10.7%)	3 (7.0%)	3 (6.1%)	3 (4.8%)	12 (7.1%)
結膜炎	5 (8.9%)	2 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (1.6%)	8 (4.8%)
結膜瘢痕	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
結膜潰瘍	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜病変	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
角膜菲薄化	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
輪部幹細胞欠乏	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
非感染性結膜炎	1 (1.8%)	0	0	0	1 (0.6%)
瞼球癒着	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
潰瘍性角膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群; Without OMP=試験中の全ての期間で OMP 処置なしの群

a　Total for GEN701 EXP

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v22.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t09_ja

Table app-2　OMP 処置の有無及び OMP 処置別のチソツマブ　ベドチンの減量に至った眼関連の有害事象（GEN701 試験拡大パート）

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	Overall[a] (n=168)
		BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)		
Subjects with at least one ocular event leading to TV dose reduction	0	4 (9.3%)	5 (10.2%)	7 (11.1%)	12 (7.1%)
結膜炎	0	2 (4.7%)	3 (6.1%)	3 (4.8%)	6 (3.6%)
結膜潰瘍	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
結膜障害	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
瞼板腺炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼充血	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
瞼球癒着	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

a　Total for GEN701 EXP

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v22.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t13_ja

Table app-3　OMP 処置の有無及び OMP 処置別のチソツマブ　ベドチンの投与休止に至った眼関連の有害事象（GEN701 試験拡大パート）

Preferred Term	GEN701 EXP (N=168)				
	Without OMP (n=56)	With OMP			Overall (n=168)
		Starting with VED+SED+LED		Other (n=63)	
		BMD Used as VED (n=43)	All (n=49)		
Subjects with at least one ocular event leading to TV dose interruption	0	4 (9.3%)	4 (8.2%)	3 (4.8%)	7 (4.2%)
角膜生体染色陽性	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	0	2 (1.2%)
結膜瘢痕	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)
結膜潰瘍	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
結膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
角膜刺激	0	0	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
瞼球癒着	0	1 (2.3%)	1 (2.0%)	0	1 (0.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

a　Total for GEN701 EXP

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v22.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t11 _ja

Table app-4　OMP 処置別の眼関連の有害事象（GCT1015-06 試験）

Preferred Term	GCT1015-06 (With OMP) (N=23)			
	Starting with VED+SED+LED			
	BMD Used as VED (n=12)		All[a] (n=23)	
	All[b]	Related[c]	All[b]	Related[c]
Subjects with at least one ocular event	2 (16.7%)	2 (16.7%)	8 (34.8%)	6 (26.1%)
結膜炎	2 (16.7%)	2 (16.7%)	4 (17.4%)	4 (17.4%)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (4.3%)	0
麦粒腫	0	0	1 (4.3%)	0
マイボーム腺機能不全	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)
強膜炎	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)
霧視	0	0	1 (4.3%)	1 (4.3%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Total for starting with VED+SED+LED

b　Total ocular event

c　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v23.1 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gct1015_06_ae_t01 _ja

Table app-5　OMP 処置別の有害事象の概要（GCT1015-06 試験）

	GCT1015-06 (With OMP) (N=23)	
	Starting with VED+SED+LED	
	BMD Used as VED (n=12)	All (n=23)
Number of Subjects with at least one		
TEAE	12 (100%)	23 (100%)
Related TEAE	12 (100%)	23 (100%)
Grade >=3 TEAE	9 (75.0%)	16 (69.6%)
Related Grade >=3 TEAE	7 (58.3%)	10 (43.5%)
Fatal TEAE	1 (8.3%)	1 (4.3%)
Related Fatal TEAE	0	0
Serious TEAE	7 (58.3%)	9 (39.1%)
Related Serious TEAE	4 (33.3%)	4 (17.4%)
TEAE leading to TV Withdrawal	1 (8.3%)	1 (4.3%)
Related TEAE leading to TV Withdrawal	1 (8.3%)	1 (4.3%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	2 (16.7%)	4 (17.4%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	2 (16.7%)	4 (17.4%)
TEAE leading to TV Drug Interruption	2 (16.7%)	4 (17.4%)
Related TEAE leading to TV Drug Interruption	0	1 (4.3%)
TEAE by Worst Toxicity Grade		
Grade 1	0	2 (8.7%)
Grade 2	3 (25.0%)	5 (21.7%)
Grade 3	7 (58.3%)	14 (60.9%)
Grade 4	1 (8.3%)	1 (4.3%)
Grade 5	1 (8.3%)	1 (4.3%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gct1015_06_ae_t001

Table app-6　OMP 処置別の眼関連の有害事象（SGNTV-003 試験、全体集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) All[a]							
	Starting with VED+SED+LED (n=224)				Other (n=26)		Overall (n=250)	
	BMD Used as VED (n=197)		All[b] (n=224)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one ocular event	107 (54.3%)	101 (51.3%)	122 (54.5%)	116 (51.8%)	10 (38.5%)	10 (38.5%)	132 (52.8%)	126 (50.4%)
結膜炎	58 (29.4%)	56 (28.4%)	71 (31.7%)	69 (30.8%)	7 (26.9%)	7 (26.9%)	78 (31.2%)	76 (30.4%)
角膜炎	29 (14.7%)	29 (14.7%)	35 (15.6%)	35 (15.6%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	39 (15.6%)	39 (15.6%)
ドライアイ	31 (15.7%)	31 (15.7%)	31 (13.8%)	31 (13.8%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	33 (13.2%)	33 (13.2%)
眼瞼炎	10 (5.1%)	9 (4.6%)	11 (4.9%)	10 (4.5%)	0	0	11 (4.4%)	10 (4.0%)
眼脂	10 (5.1%)	8 (4.1%)	11 (4.9%)	9 (4.0%)	0	0	11 (4.4%)	9 (3.6%)
点状角膜炎	8 (4.1%)	8 (4.1%)	8 (3.6%)	8 (3.6%)	0	0	8 (3.2%)	8 (3.2%)
霧視	7 (3.6%)	7 (3.6%)	7 (3.1%)	7 (3.1%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	8 (3.2%)	8 (3.2%)
眼そう痒症	7 (3.6%)	6 (3.0%)	7 (3.1%)	6 (2.7%)	0	0	7 (2.8%)	6 (2.4%)
眼痛	5 (2.5%)	4 (2.0%)	6 (2.7%)	5 (2.2%)	0	0	6 (2.4%)	5 (2.0%)
流涙増加	6 (3.0%)	6 (3.0%)	6 (2.7%)	6 (2.7%)	0	0	6 (2.4%)	6 (2.4%)
白内障	5 (2.5%)	1 (0.5%)	5 (2.2%)	1 (0.4%)	0	0	5 (2.0%)	1 (0.4%)
上強膜炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
眼刺激	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)
眼充血	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)
羞明	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)
結膜出血	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	1 (0.4%)	0	0	3 (1.2%)	1 (0.4%)
眼瞼内反	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	2 (0.9%)	0	0	3 (1.2%)	2 (0.8%)
視力低下	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
結膜充血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
結膜潰瘍	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
アレルギー性結膜炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
細菌性結膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	1 (3.8%)	0	2 (0.8%)	0
角膜びらん	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
眼感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼瞼浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
睫毛眉毛脱落症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
眼窩周囲浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
瞼球癒着	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
睫毛乱生	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	1 (0.4%)	0	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
結膜障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
結膜びらん	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
結膜浮腫	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
結膜瘢痕	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
ウイルス性結膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
角膜変性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
角膜上皮小嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
角膜混濁	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
毛包虫眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼湿疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼球浮腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼機能障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼縁痂皮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
緑内障	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) All[a]							
	Starting with VED+SED+LED (n=224)				Other (n=26)		Overall (n=250)	
	BMD Used as VED (n=197)		All[b] (n=224)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
麦粒腫	0	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
角膜症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
マイボーム腺機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼嚢胞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
強膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼腫脹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
硝子体剥離	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a Overall population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b Total for starting with VED+SED+LED

c Total ocular event

d Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t01_ja

Table app-7　OMP 処置別の Grade 3 以上の眼関連の有害事象（SGNTV-003 試験、全体集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) All[a]							
	Starting with VED+SED+LED (n=224)				Other (n=26)		Overall (n=250)	
	BMD Used as VED (n=197)		All[b] (n=224)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one grade >= 3 ocular event	7 (3.6%)	5 (2.5%)	10 (4.5%)	8 (3.6%)	0	0	10 (4.0%)	8 (3.2%)
角膜炎	3 (1.5%)	3 (1.5%)	5 (2.2%)	5 (2.2%)	0	0	5 (2.0%)	5 (2.0%)
潰瘍性角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
白内障	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
角膜変性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼内反	1 (0.5%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)	0
点状角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Overall population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

c　Total ocular event

d　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t02_ja

Table app-8　OMP 処置別のチソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象
（SGNTV-003 試験、全体集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) All[a]							
	Starting with VED+SED+LED (n=224)				Other (n=26)		Overall (n=250)	
	BMD Used as VED (n=197)		All[b] (n=224)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one ocular event leading to treatment discontinuation	10 (5.1%)	10 (5.1%)	14 (6.3%)	14 (6.3%)	0	0	14 (5.6%)	14 (5.6%)
角膜炎	4 (2.0%)	4 (2.0%)	6 (2.7%)	6 (2.7%)	0	0	6 (2.4%)	6 (2.4%)
結膜炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.3%)	3 (1.3%)	0	0	3 (1.2%)	3 (1.2%)
瞼球癒着	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (0.9%)	2 (0.9%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
結膜瘢痕	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
角膜変性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Overall population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

c　Total ocular event

d　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t05_ja

Table app-9　OMP 処置別の有害事象の概要（SGNTV-003 試験、全体集団）

	SGNTV-003 (With OMP) All[a]			
	Starting with VED+SED+LED (n=224)		Other (n=26)	Overall (n=250)
	BMD Used as VED (n=197)	All[b] (n=224)		
Number of Subjects with at least one				
TEAE	193 (98.0%)	220 (98.2%)	26 (100%)	246 (98.4%)
Related TEAE	171 (86.8%)	197 (87.9%)	22 (84.6%)	219 (87.6%)
Grade >=3 TEAE	95 (48.2%)	110 (49.1%)	20 (76.9%)	130 (52.0%)
Related Grade >=3 TEAE	52 (26.4%)	64 (28.6%)	9 (34.6%)	73 (29.2%)
Fatal TEAE	3 (1.5%)	3 (1.3%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)
Related Fatal TEAE	1 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (3.8%)	2 (0.8%)
Serious TEAE	64 (32.5%)	69 (30.8%)	13 (50.0%)	82 (32.8%)
Related Serious TEAE	19 (9.6%)	21 (9.4%)	5 (19.2%)	26 (10.4%)
TEAE leading to TV Discontinuation	30 (15.2%)	36 (16.1%)	1 (3.8%)	37 (14.8%)
Related TEAE leading to TV Discontinuation	27 (13.7%)	33 (14.7%)	1 (3.8%)	34 (13.6%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	57 (28.9%)	66 (29.5%)	8 (30.8%)	74 (29.6%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	51 (25.9%)	60 (26.8%)	7 (26.9%)	67 (26.8%)
TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	74 (37.6%)	84 (37.5%)	14 (53.8%)	98 (39.2%)
Related TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	58 (29.4%)	65 (29.0%)	10 (38.5%)	75 (30.0%)
TEAE by Worst Toxicity Grade				
Grade 1	16 (8.1%)	21 (9.4%)	0	21 (8.4%)
Grade 2	82 (41.6%)	89 (39.7%)	6 (23.1%)	95 (38.0%)
Grade 3	82 (41.6%)	95 (42.4%)	16 (61.5%)	111 (44.4%)
Grade 4	10 (5.1%)	12 (5.4%)	3 (11.5%)	15 (6.0%)
Grade 5	3 (1.5%)	3 (1.3%)	1 (3.8%)	4 (1.6%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Overall population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t001

Table app-10　OMP 処置別の眼関連の有害事象（SGNTV-003 試験、日本人集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) Japanese							
	Starting with VED+SED+LED (n=47)				Other (n=2)		Overall[a] (n=49)	
	BMD Used as VED (n=28)		All[b] (n=47)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one ocular event	14 (50.0%)	14 (50.0%)	25 (53.2%)	25 (53.2%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	26 (53.1%)	26 (53.1%)
結膜炎	12 (42.9%)	12 (42.9%)	23 (48.9%)	23 (48.9%)	0	0	23 (46.9%)	23 (46.9%)
角膜炎	2 (7.1%)	2 (7.1%)	5 (10.6%)	5 (10.6%)	0	0	5 (10.2%)	5 (10.2%)
ドライアイ	2 (7.1%)	2 (7.1%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0	0	2 (4.1%)	2 (4.1%)
眼瞼炎	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
結膜出血	1 (3.6%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
アレルギー性結膜炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	1 (2.0%)	0
角膜変性	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
眼瞼湿疹	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
上強膜炎	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)
緑内障	1 (3.6%)	0	1 (2.1%)	0	0	0	1 (2.0%)	0
点状角膜炎	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
視力低下	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (2.0%)	1 (2.0%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Total for Japanese population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

c　Total ocular event

d　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t01_ja

Table app-11　OMP 処置別の Grade 3 以上の眼関連の有害事象（SGNTV-003 試験、日本人集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) Japanese							
	Starting with VED+SED+LED (n=47)				Other (n=2)		Overall[a] (n=49)	
	BMD Used as VED (n=28)		All[b] (n=47)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one grade >= 3 ocular event	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
角膜変性	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Total for Japanese population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

c　Total ocular event

d　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t02_ja

Table app-12　OMP 処置別のチソツマブ　ベドチンの投与中止に至った眼関連の有害事象
（SGNTV-003 試験、日本人集団）

Preferred Term	SGNTV-003 (With OMP) Japanese							
	Starting with VED+SED+LED (n=47)				Other (n=2)		Overall[a] (n=49)	
	BMD Used as VED (n=28)		All[b] (n=47)					
	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]	All[c]	Related[d]
Subjects with at least one ocular event leading to treatment discontinuation	1 (3.6%)	1 (3.6%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0	0	2 (4.1%)	2 (4.1%)
結膜炎	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)
角膜変性	1 (3.6%)	1 (3.6%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0	0	1 (2.0%)	1 (2.0%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Total for Japanese population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

c　Total ocular event

d　Related to tisotumab vedotin

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Adverse events are classified using MedDRA v26.0 and are counted only once per preferred term. Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t05_ja

Table app-13　OMP 処置別の有害事象の概要（SGNTV-003 試験、日本人集団）

	SGNTV-003 (With OMP) Japanese			
	Starting with VED+SED+LED (n=47)		Other (n=2)	Overall[a] (n=49)
	BMD Used as VED (n=28)	All[b] (n=47)		
Number of Subjects with at least one				
TEAE	28 (100%)	47 (100%)	2 (100%)	49 (100%)
Related TEAE	26 (92.9%)	45 (95.7%)	2 (100%)	47 (95.9%)
Grade >=3 TEAE	12 (42.9%)	20 (42.6%)	1 (50.0%)	21 (42.9%)
Related Grade >=3 TEAE	8 (28.6%)	15 (31.9%)	1 (50.0%)	16 (32.7%)
Fatal TEAE	0	0	0	0
Related Fatal TEAE	0	0	0	0
Serious TEAE	4 (14.3%)	7 (14.9%)	0	7 (14.3%)
Related Serious TEAE	1 (3.6%)	3 (6.4%)	0	3 (6.1%)
TEAE leading to TV Discontinuation	4 (14.3%)	6 (12.8%)	0	6 (12.2%)
Related TEAE leading to TV Discontinuation	4 (14.3%)	6 (12.8%)	0	6 (12.2%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	9 (32.1%)	16 (34.0%)	0	16 (32.7%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	9 (32.1%)	16 (34.0%)	0	16 (32.7%)
TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	10 (35.7%)	15 (31.9%)	1 (50.0%)	16 (32.7%)
Related TEAE leading to TV Dose Interruption/Delay	10 (35.7%)	14 (29.8%)	0	14 (28.6%)
TEAE by Worst Toxicity Grade				
Grade 1	5 (17.9%)	9 (19.1%)	0	9 (18.4%)
Grade 2	11 (39.3%)	18 (38.3%)	1 (50.0%)	19 (38.8%)
Grade 3	12 (42.9%)	19 (40.4%)	1 (50.0%)	20 (40.8%)
Grade 4	0	1 (2.1%)	0	1 (2.0%)
Grade 5	0	0	0	0

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群

a　Total for Japanese population with tisotumab vedotin in SGNTV-003

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_sgntv_003_ae_t001

Table app-14　OMP 処置の有無及び OMP 処置別の有害事象の概要（GEN701 試験拡大パート）

	GEN701 EXP (N=168)				
		With OMP			
		Starting with VED+SED+LED			
	Without OMP (n=56)	BMD Used as VED (n=43)	All[b] (n=49)	Other (n=63)	Overall[a] (n=168)
Number of Subjects with at least one					
TEAE	56 (100%)	43 (100%)	49 (100%)	63 (100%)	168 (100%)
Related TEAE	55 (98.2%)	42 (97.7%)	48 (98.0%)	61 (96.8%)	164 (97.6%)
Grade >=3 TEAE	32 (57.1%)	22 (51.2%)	26 (53.1%)	34 (54.0%)	92 (54.8%)
Related Grade >=3 TEAE	23 (41.1%)	16 (37.2%)	19 (38.8%)	22 (34.9%)	64 (38.1%)
Fatal TEAE	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	2 (3.2%)	4 (2.4%)
Related Fatal TEAE	0	0	0	0	0
Serious TEAE	24 (42.9%)	17 (39.5%)	20 (40.8%)	27 (42.9%)	71 (42.3%)
Related Serious TEAE	14 (25.0%)	10 (23.3%)	12 (24.5%)	15 (23.8%)	41 (24.4%)
TEAE leading to TV Discontinuation	23 (41.1%)	9 (20.9%)	10 (20.4%)	16 (25.4%)	49 (29.2%)
Related TEAE leading to TV Discontinuation	22 (39.3%)	9 (20.9%)	10 (20.4%)	16 (25.4%)	48 (28.6%)
TEAE leading to TV Dose Reduction	0	10 (23.3%)	12 (24.5%)	10 (15.9%)	22 (13.1%)
Related TEAE leading to TV Dose Reduction	0	8 (18.6%)	10 (20.4%)	10 (15.9%)	20 (11.9%)
TEAE leading to TV Dose Interruption	3 (5.4%)	7 (16.3%)	8 (16.3%)	11 (17.5%)	22 (13.1%)
Related TEAE leading to TV Dose Interruption	2 (3.6%)	6 (14.0%)	6 (12.2%)	6 (9.5%)	14 (8.3%)
TEAE by Worst Toxicity Grade					
Grade 1	3 (5.4%)	1 (2.3%)	1 (2.0%)	2 (3.2%)	6 (3.6%)
Grade 2	21 (37.5%)	20 (46.5%)	22 (44.9%)	27 (42.9%)	70 (41.7%)
Grade 3	26 (46.4%)	18 (41.9%)	22 (44.9%)	31 (49.2%)	79 (47.0%)
Grade 4	6 (10.7%)	2 (4.7%)	2 (4.1%)	1 (1.6%)	9 (5.4%)
Grade 5	0	2 (4.7%)	2 (4.1%)	2 (3.2%)	4 (2.4%)

OMP = Ocular mitigation plan; VED = Vasoconstrictor eye drops; BMD = Brimonidine (Tartrate); SED = Steroid eye drops; LED = Lubricating eye drops.

BMD Used as VED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された被験者のうち血管収縮点眼薬としてブリモニジン点眼液が投与された群; Other = OMP 処置はされたがチソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬投与はされなかった群; Starting with VED+SED+LED = チソツマブ　ベドチンの初回投与時から 3 種類の点眼薬（潤滑点眼薬、ステロイド点眼薬、及び血管収縮点眼薬）が投与された群; With OMP = チソツマブ　ベドチンの投与期間中に OMP を実施した群; Without OMP=試験中の全ての期間で OMP 処置なしの群

a　Total for GEN701 EXP

b　Total for starting with VED+SED+LED

Note: Percentages calculated based on n.

Note: Only TV treatment-emergent adverse events are summarized.

Source: 5.3.5.4-1 omp_gen701_exp_ae_t001