目次

1.　背景及び概観 5
1.1　緒言 5
1.1.1　生物学的中間体及び原薬 5
1.1.2　製剤 6
1.2　分析法の概観 10
1.2.1　分析法、性能及びバリデーション指標 10
1.2.1.1　血漿中チソツマブ　ベドチン濃度分析法 10
1.2.1.2　血漿中 TAb 濃度分析法 11
1.2.1.3　血漿中 MMAE 濃度分析法 11
1.2.1.4　血清中 ADA 分析法 11
1.2.1.5　血清中 NAb 分析法 11
1.2.2　分析法のクロスバリデーション（TAb、チソツマブ　ベドチン及び MMAE） 12

2.　個々の試験結果の要約 21
2.1　海外 GEN701 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-2]） 21
2.2　海外 GEN702 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-4]） 21
2.3　国内 GCT1015-06 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-1]） 21
2.4　海外 GCT1015-04 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-3]） 21
2.5　海外 SGNTV-001 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-6]） 22
2.6　国際共同 SGNTV-003 試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]） 22

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1　処方変更の影響 22
3.2　製造工程変更の影響 22
3.2.1　PK の比較：スケール I～スケール III 23

4.　付録 24
4.1　生体試料分析結果の概要表 24

表目次

Table 1　製造工程のスケールアップ時に導入した変更 7
Table 2　臨床開発プログラム及び用いられたチソツマブ　ベドチン製剤バッチ及びスケールの概要 8
Table 3　チソツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験及び関連する生体試料分析報告書の一覧 13
Table 4　チソツマブ　ベドチンのバリデーション試験の概要 15
Table 5　TAb のバリデーション試験の概要 16
Table 6　MMAE のバリデーション試験の概要 17
Table 7　ADA のバリデーション試験の概要 19
Table 8　NAb のバリデーション試験の概要 20
Table 9　2.0 mg/kg 1Q3W（≥ 100 kg の被験者で最大 200 mg）投与後のサイクル 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の予測曝露量の比較 23
Table 10　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（GEN701 試験及び GEN702 試験） 25
Table 11　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（GCT1015-04 試験及び GCT1015-06 試験） 27
Table 12　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（SGNTV-001 試験及び SGNTV-003 試験） 29
Table 13　NAb のバリデーション報告書（GCT-1015-04 試験、GCT-1015-06 試験、及び SGNTV-003 試験） 31
Table 14　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（MMAE 特異的）の測定方法のバリデーション 32
Table 15　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（MMAE 特異的）の測定方法の要約 33
Table 16　チソツマブ　ベドチン分析法 [redacted]-NL-LML-1507 の性能 35
Table 17　チソツマブ　ベドチン分析法 [redacted]-NL-LML-1776 の性能 36
Table 18　チソツマブ　ベドチン分析法 [redacted]-US-LML-0356 の性能 37
Table 19　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（IgG1 特異的）の測定方法のバリデーション 38
Table 20　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（IgG1 特異的）の測定方法の要約 39
Table 21　TAb 分析法 [redacted]-NL-LML-1535 の性能 41
Table 22　TAb 分析法 [redacted]-US-LML-0357 の性能 43
Table 23　TAb 分析法 [redacted]-3584 の性能 43
Table 24　LC-MS/MS 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中 MMAE の測定方法のバリデーション 44
Table 25　LC-MS/MS 法によるヒト血漿（クエン酸ナトリウム及び K_2EDTA）中 MMAE の測定方法の要約 45

Table 26　MMAE 分析法 [redacted]-13-059 の性能 48
Table 27　MMAE 分析法 [redacted]-US-SML-0378 の性能 49
Table 28　MMAE 分析法 [redacted]-3105-R0 の性能 50
Table 29　ECLIA 法によるヒト血清中 ADA の測定方法のバリデーション 51
Table 30　ECLIA 法によるヒト血清中 ADA の測定方法の要約 52
Table 31　分析法 [redacted]-NL-LML-1520 の性能 53
Table 32　分析法 [redacted]-US-LML-0358 の性能 54
Table 33　ADA 分析法 [redacted]-3522 の性能 54
Table 34　ECLIA 法によるヒト血清中 NAb 測定方法の適格性評価及びバリデーション 55
Table 35　ECLIA 法によるヒト血清中 NAb 測定方法の要約 56
Table 36　分析法 LP-446-02 の性能 57
Table 37　分析法 [redacted]-3889 の性能 57
Table 38　[redacted] 及び [redacted] によるチソツマブ　ベドチン及び TAb のクロスバリデーションの結果の要約並びに [redacted] 及び [redacted] による MMAE のクロスバリデーション結果の要約 58
Table 39　[redacted] 及び [redacted] による TAb、及び MMAE のクロスバリデーション結果の要約 59

図目次

Figure 1　サイクル 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の予測曝露量　（2 mg/kg 1Q3W、≥ 100 kg の被験者で最大 200 mg）（スケール別） 23

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
1Q3W	once every three weeks	3 週間に 1 回
3Q4W	three times in a four week cycle	1 サイクル 4 週間で 3 回
ABTS	2,2’-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)	-
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
BSA	bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
D8-MMAE	D8-monomethyl auristatin E	重水素標識モノメチルアウリスタチン E
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定法
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HRP	horseradish peroxidase	西洋わさびペルオキシダーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
ISR	incurred sample reanalysis	-
K_2EDTA	dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸二カリウム
LC-MS/MS	liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MRD	minimum required dilution	-
MSD	Meso Scale Discovery	-
NAb	neutralizing antibodies	中和抗体
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QC	quality control	品質管理
TAb	total antibody	総抗体
vc	valine-citrulline	バリンーシトルリン
vcMMAE	valine-citrulline monomethyl auristatin E	バリンーシトルリンモノメチルアウリスタチン E

1. 背景及び概観

1.1　緒言

本概要では、チソツマブ　ベドチンの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）の分析に用いた分析法並びに SGNTV-003 試験、GEN701 試験、GEN702 試験、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び SGNTV-001 試験の試験デザインを要約する。

組織因子は、卵巣及び子宮頸部の婦人科癌、泌尿生殖器腫瘍、頭頸部扁平上皮癌、肺癌、消化管腫瘍及び膵癌を含む様々な腫瘍に発現するが、これらに限定されない。組織因子は、高い転移能を有する腫瘍細胞膜上、並びに腫瘍関連内皮細胞及び間質細胞上に発現し、発現亢進は予後不良と関連している。

チソツマブ　ベドチンは、プロテアーゼで切断可能なバリンーシトルリン（valine-citrulline、vc）リンカーを介して微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）と化学的に結合したヒト組織因子特異的ヒトモノクローナル免疫グロブリン（immunoglobulin、Ig）G1 抗体から構成される抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）である。チソツマブ　ベドチンは、直接的な腫瘍細胞毒性及び免疫応答を含む複数の抗腫瘍機序を有する。

チソツマブ　ベドチンは、組織因子発現細胞と結合し、ADC-組織因子複合体が細胞内に取り込まれ、タンパク質分解による切断を介して MMAE が放出される。MMAE は細胞内の微小管ネットワークを破壊し、それに続いて細胞周期の停止及びアポトーシス性細胞死を誘導する。

本概要のデータは、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌に対する治療として、推奨用量である 2.0 mg/kg（100 kg 以上の患者で最大 200 mg）を 3 週間に 1 回（once every three weeks、1Q3W）静脈内投与するチソツマブ　ベドチンの単剤療法を支持するものである。チソツマブ　ベドチンは、子宮頸癌及び組織因子の発現が判明している固形癌の治療を目的として Genmab A/S と Seagen Inc.が共同開発している。

FDA は、第 II 相 GCT1015-04（innovaTV 204）試験のデータに基づき、2021 年 9 月 20 日に化学療法中又は化学療法後に増悪した進行又は再発の成人子宮頸癌患者に対する治療として TIVDAK®（チソツマブ　ベドチン）を迅速承認した。現在、チソツマブ　ベドチンは米国以外で承認されていない。本申請の、主要な安全性及び有効性データを提供する重要な試験である 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とした、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、非盲検、無作為化（1:1）、国際共同試験であった。

1.1.1　生物学的中間体及び原薬

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、チソツマブと薬物ーリンカーである SGD-1006［以下、バリンーシトルリンモノメチルアウリスタチン E（valine-citrulline monomethyl auristatin E、vcMMAE)］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、いくつかの既承認のベドチン含有抗体薬物複合体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に軽微な変更を加えて最適化し、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]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、Analytical Comparability Study I – tisotumab [3.2.S.2.6 項]、Analytical Comparability Study II – tisotumab [3.2.S.2.6 項]及び Analytical Comparability Study - tisotumab vedotin [3.2.S.2.6 項]に示す。

1.1.2　製剤

チソツマブ　ベドチン製剤は、無菌の凍結乾燥注射剤であり、処方された原薬から製造される。本剤は、注射用水で溶解し、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液又は L-乳酸ナトリウムリンゲル液のいずれかで希釈した後に静脈内投与する。

製剤バイアルにはチソツマブ　ベドチン原薬並びに添加剤である D-マンニトール、精製白糖、L-ヒスチジン及び L-ヒスチジン塩酸塩水和物が含まれる。溶解後の pH は約 6.0 である。

開発中に処方の変更はなかった。しかし、臨床試験用製剤及び市販予定製剤の製造要件を満たすため、製剤の製造工程をスケール I からスケール II、次いでスケール III へとスケールアップした。スケール I からスケール II への製造工程の変更及びスケール II からスケール III への製造工程の変更の要約を Table 1 に示す。

両スケールの[redacted]及び[redacted]の結果を評価し、製剤の品質に影響を及ぼさないと判断した。スケール I 及びスケール II で製造されたバッチの[redacted]試験データが一貫していること、[redacted]データに基づく[redacted]のプロファイルが類似していることは、同等性／同質性を支持していた。詳細は、Process Scale up from Scale I to Scale II [3.2.P.2.3 項]を参照のこと。

製剤の製造工程は更にスケールアップされ、[redacted]市販予定製剤用の充填ラインに移行された（スケール III）。スケール III の充填ラインで約[redacted] バイアルにまでスケールアップされたほかにも、スケール II の[redacted]に対して、スケール III の[redacted]、[redacted]、及び[redacted]を含む最先端の技術を備えている。

Table 1　製造工程のスケールアップ時に導入した変更

	Scale I	Scale II	Scale III
[redacted]			

[redacted]の評価、[redacted]、[redacted]及び[redacted]での[redacted]の結果は、いずれもスケール II とスケール III で製造された製剤が同等／同質であることを支持している。詳細は Process Scale up from Scale II to Scale III [3.2.P.2.3 項]を参照のこと。

市販予定製剤を用いた臨床開発プログラムの概要を Table 2 に示す。製剤バッチの完全な系譜の履歴を[3.2.P.5.4 項]に示す。

Table 2　臨床開発プログラム及び用いられたチソツマブ　ベドチン製剤バッチ及びスケールの概要

Study Number	Study Description	Study Objective	Number of Subjects Treated	Study Design, Dose	Final Presentation	Drug Product Batch Number	Scale
GEN701	First in human, dose-escalating safety trial of TV in a mixed population of subjects with solid tumors known to express TF. The trial consists of 2 parts: a dose escalation part followed by a cohort expansion part.	To establish the safety, tolerability, and efficacy of TV in a mixed population of subjects with specified solid tumors. To determine the maximum tolerated dose (MTD) and recommended phase 2 dose (RP2D). To establish the PK profile of TV after single and multiple infusions.	Total N=195	Dose-escalating and cohort expansion, open-label, multicenter safety trial 0.3 to 2.2 mg/kg TV	40 mg/vial	[redacted]	I
GEN702	Dose-escalating safety trial of TV in a mixed population of subjects with solid tumors known to express TF. The trial consists of 2 parts: a dose-escalation part followed by a cohort expansion part.	To establish the safety, tolerability, and efficacy of TV dosed 3 times every 4 weeks (3Q4W) in a mixed population of subjects with specified solid tumors. To determine MTD and RP2D with TV dosed 3Q4W. To establish the pharmacokinetic (PK) profile of TV dosed 3Q4W.	Total N=33	Dose-escalating and cohort expansion, open-label, multicenter safety trial 0.9 to 2.0 mg/kg TV	No change	[redacted]	I
GCT1015-06	Single-arm, open-label, phase 1/2 trial of TV monotherapy in Japanese subjects with advanced solid malignancies	To assess safety and tolerability in Part 1 To establish the RP2D and assess PK and immunogenicity of TV at 2 dose levels in Part 1 Part 2: Assess safety, tolerability, PK, and antitumor activity of TV at the recommended dose identified in Part 1	Total N=23	Dose-escalating and cohort expansion, open-label trial 1.5 to 2.0 mg/kg TV	40 mg/vial	[redacted]	II
GCT1015-04	Open-label, single arm, multicenter trial of TV in subjects with recurrent or extra-pelvic metastatic cervical cancer who have experienced disease progression on or after chemotherapy.	To determine safety, tolerability, and efficacy of TV in subjects with cervical cancer.	Total N=101	Single arm, international, multicenter trial 2.0 mg/kg TV	No change	[redacted]	II and III

Study Number	Study Description	Study Objective	Number of Subjects Treated	Study Design, Dose	Final Presentation	Drug Product Batch Number	Scale
SGNTV-001	Open-label, multicenter trial of TV in subjects with locally advanced or metastatic disease in selected solid tumors	To evaluate the safety, tolerability, and efficacy of TV as measured by investigator-determined confirmed objective response rate. To assess the PK and immunogenicity of TV.	Total N=89 (Part A)	Part A: 2.0 mg/kg TV	No change	[redacted],	II and III
SGNTV-003	A randomized, open-label, phase 3 study of tisotumab vedotin vs chemotherapy in 2L and 3L r/mCC	To evaluate the efficacy of TV compared to investigator's choice of chemotherapy in participants with r/mCC who have received 1 or 2 prior lines of systemic therapy for their recurrent or metastatic disease.	Total N=489 TV arm: N=250 Chemo-therapy arm: N=239	Randomized, open-label, global, multicenter study. 2.0 mg/kg TV or investigator's choice of chemotherapy	No change	[redacted],	II and III

Abbreviations: 2L = second-line; 3L = third-line; 3Q4W = three times in a four week cycle; MTD = maximum tolerated dose; PK = pharmacokinetics; r/mCC = recurrent or metastatic cervical cancer; RP2D = recommended phase 2 dose; TF = tissue factor; TV = tisotumab vedotin.

1.2　分析法の概観

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 ADA を定量するために、酵素結合免疫吸着測定法（enzyme-linked immunosorbent assay、ELISA）、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography tandem mass spectrometry、LC-MS/MS）及び電気化学発光免疫測定法（electrochemiluminescence immunoassay、ECLIA）を用いた生体試料分析法をバリデートした。

1.2.1　分析法、性能及びバリデーション指標

臨床試験及び関連する生体試料分析報告書の一覧を Table 2 及び Table 3 に示す。生体試料分析法の報告書の要約を Table 4～Table 8 に示す。ヒト血清及び血漿それぞれの検体の測定条件、性能及び安定性を含む分析法及びバリデーション報告書はこの後のセクションで示す。分析法の確立は最新の FDA、欧州医薬品庁（European Medicines Agency、EMA）、ICH、及び業界のガイダンスに従った。分析法の要約表を付録の Table 10～Table 39 に示す。

全ての分析法は、（1）検量線試料及び（2）QC 試料の精度及び真度を事前に規定した判定基準により評価した。各分析法の判定基準を定め、incurred sample reanalysis（ISR）を分析法ごとに実施した。TAb、チソツマブ　ベドチン、及び ADA の分析を[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の 3 つの測定施設で、MMAE の分析を[redacted]、[redacted]、及び[redacted]の 3 つの測定施設で実施した。これらの施設で同じ結果が得られることを確認するために、クロスバリデーション試験を実施した。

1.2.1.1　血漿中チソツマブ　ベドチン濃度分析法

血漿中チソツマブ　ベドチン濃度分析法を Table 4 に示す。本分析法を[redacted]でも確立したが、クロスバリデーション試験で判定基準を満たす結果を得られなかったため、本申請では[redacted]の分析法を用いた。ヒスチジンタグを結合させた組織因子で ELISA 用プレートをコートした。洗浄後、プレートをブロッキングした。希釈した検量線試料、QC 試料及び試料をプレートに添加し、ヒスチジンタグを結合させた組織因子にチソツマブ　ベドチンを結合させた。インキュベーション後、プレートを洗浄し、検出抗体［チソツマブ　ベドチンの MMAE 部分に対するマウス IgG2amm-Aur1F10（抗 MMAE）抗体］をウェルに添加し、チソツマブ　ベドチンと結合させた。インキュベーション後、プレートを洗浄し、西洋わさびペルオキシダーゼ（horseradish peroxidase、HRP）標識抗マウス IgG ヤギ抗体をウェルに添加し、複合体に結合させた。洗浄して未結合の抗体を除去した後、2,2’-azino-bis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)（ABTS）基質をウェルに添加することで、結合したチソツマブ　ベドチンの量に比例した発色を生じさせた。反応停止後、吸光度を測定した。

1.2.1.2　血漿中 TAb 濃度分析法

血漿中 TAb 濃度分析法を Table 5 に示す。ELISA 用プレートを、ヒスチジンタグを結合させた組織因子でコートした。洗浄後、プレートをブロッキングした。検量線試料、QC 試料及び試料をプレートに添加し、コートしたヒスチジンタグを結合させた組織因子に結合させた。インキュベーション後、プレートを洗浄し、HRP 標識抗ヒト IgG1 マウス抗体をウェルに添加し、チソツマブ又はチソツマブ　ベドチンの抗体部分に結合させた。洗浄して未結合の抗体を除去した後、ABTS 基質をウェルに添加することで、結合したチソツマブ　ベドチン及びチソツマブの量に比例した発色を生じさせた。反応停止後、吸光度を測定した。

1.2.1.3　血漿中 MMAE 濃度分析法

血漿中 MMAE 濃度分析法を Table 6 に示す。チソツマブ　ベドチンから遊離した血漿［エチレンジアミン四酢酸二カリウム（dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid、K_2EDTA）］中 MMAE 濃度を LC-MS/MS を用いて測定した。内標準物質として重水素標識モノメチルアウリスタチン E（D8-monomethyl auristatin E、D8-MMAE）を添加した。遊離した MMAE 及び D8-MMAE を固相抽出法でマトリックスから抽出した。窒素下で抽出液を蒸発させた後、残渣を再溶解し、LC-MS/MS で測定した。

1.2.1.4　血清中 ADA 分析法

血清中 ADA 分析法を Table 7 に示す。過量のチソツマブ　ベドチンを含む又はチソツマブ　ベドチンを含まないアッセイバッファーで、血清試料（又は陽性対照）を 10 倍希釈した。試料（又は陽性対照）を MasterMix（HuMax-TF-ADC-Bio 及び HuMax-TF-ADC-Sulfo を含むアッセイバッファー）で希釈（1：1）し、一晩インキュベーションした。翌日、ストレプトアビジンでコートした Meso Scale Discovery（MSD）プレートをブロッキングし、試料／MasterMix 希釈液を添加してインキュベーションした。プレートを洗浄してリードバッファーを加え、MSD で読み取った。

1.2.1.5　血清中 NAb 分析法

- 適格性を確認した分析法

血清中中和抗体（neutralizing antibodies、NAb）分析法を Table 8 に示す。MSD プレートを、ヒスチジンタグを結合させた組織因子でコートし、ブロッキングした後、試料及び SULFO-TAG 標識したチソツマブ　ベドチンの混合液と共にインキュベーションした。チソツマブ　ベドチンの結合は、ADA との結合と競合する。次に、ヒスチジンタグを結合させた組織因子に結合した SULFO-TAG 標識チソツマブ　ベドチンを、リードバッファーを用いて MSD プレートの電極表面に生じた電気化学的刺激によって可視化した。各試料の反応を陰性対照と比較し、中和割合（%）を算出した。

- バリデートした分析法

NAb を検出する細胞アッセイ法を示す。A431 細胞をプレートに播種して一晩培養した。チソツマブを試料又は標準試料と共に A431 細胞に添加し、3 日間インキュベーションした。AlamarBlue を添加し、更にプレートを 5～6 時間インキュベーションした。Spectramax M2e プレートリーダーを用い、560 nm の励起波長と 590 nm の発光波長でプレートの相対蛍光単位を読み取った。AlamarBlue の存在下で検出されるシグナルは血清中に存在する NAb の量に比例する。

1.2.2　分析法のクロスバリデーション（TAb、チソツマブ　ベドチン及び MMAE）

[redacted]、[redacted]a、及び[redacted] で TAb 及びチソツマブ　ベドチンを、[redacted]、[redacted]、及び[redacted] で MMAE を同じ方法で測定したことから、各測定施設で同じ結果が得られることを確認するために、2 つのクロスバリデーションを実施した。1 つは[redacted] と[redacted]、又は[redacted] とのクロスバリデーション、別の 1 つは[redacted] と[redacted] とのクロスバリデーションであった。

1 つ目のクロスバリデーションでは、[redacted]（[redacted]、米国）が、[redacted]（[redacted] 試験番号：SGNTV-001）及び[redacted] での分析に必要な試料を調製した。

クロスバリデーション試験は、各施設での保管期間の差異を最小限に抑えるために、2 週間以内に実施した。[redacted] 及び[redacted] での QC 試料の測定結果が[redacted] に提供された。

[redacted]（[redacted]、米国）で、以下の QC 試料及びプールした実試料を調製した。

- 各分析法に適切な濃度の QC 試料
- プールした 30 の実試料

各施設で、各濃度の QC 試料を 6 回繰り返し測定し、プールした 30 の実試料をそれぞれ 1 回測定した。試料の 2/3 の乖離度が± 30%以内（TAb 及びチソツマブ　ベドチン）及び± 20%以内（MMAE）であれば、判定基準を満たし、適合とした。データの要約を Table 38 に示す。

2 つ目のクロスバリデーションでは、[redacted] が、[redacted] での分析に必要な試料を調整した。

[redacted] で、以下の QC 試料及びプールした実試料を調製した。

- 各分析法に適切な濃度の QC 試料
- プールした 30 の実試料

各施設で、各濃度の QC 試料を 6 回繰り返し測定し、プールした 30 の実試料をそれぞれ 1 回測定した。試料の 2/3 の乖離度が± 30%以内（TAb 及びチソツマブ　ベドチン）及び± 20%以内（MMAE）であれば、判定基準を満たし、適合とした。

クロスバリデーション試験及び試料測定の開始はほぼ同時であった。[redacted] で実施した最初の ISR でチソツマブ　ベドチンは判定基準を満たさなかった。その後すぐのクロスバリデーション試験でもチソツマブ　ベドチンは判定基準を満たさなかった。一方、他の全ての分析対象物質はクロスバリデーション試験及び ISR で判定基準を満たした。検量線の高濃度側に補間された試料では、クロスバリデーション試験と同様に ISR で適合とならなかった。

[redacted] の分析担当者の見解は、分析に十分なシグナルを得るために必要な発色反応の停止に必要な時間が異なるため、分析自体が制御されていないとのことであった。Seagen は、参照曲線から補間した高濃度データの不適合は、[redacted] での参照曲線が制御されていないことによるものであると推察した。

この問題に対処するため、HRP 希釈バッファーにウシ血清アルブミン（bovine serum albumin、BSA）を添加して HRP の濃度を高め、インキュベーション時間を 1 時間ではなく 15～20 分間に設定した。この対処によって、複数の標準曲線が類似し、検量線が安定した。もう 1 つの違いは、[redacted] では希釈に低結合プレートを用いていたのに対し、[redacted] は minimum required dilution（MRD）バッファーに BSA を使用していたことであった。[redacted] がトランケートした検量線を用いている点を除き、他のパラメーターは類似しており、新しい分析法は ISR 適合となった。しかし、新たなクロスバリデーション試験は適合とならなかった。分析間の違いを解明するための追加の対応を検討し、Seagen で分析したときの QC 試料及び検量線試料の結果は類似していると考えられた。施設間のいくつかの違いは [redacted] が標準曲線をトランケートしたことによって説明することが可能であるが、2 回の分析で容易に再現できない希釈試料の差が認められた。

施設間のクロスバリデーション試験が適合とならなかったため、チソツマブ　ベドチンの分析を完了するために、SGNTV-003 試験で得られた試料は [redacted] に返送された。クロスバリデーション試験に適合したデータの要約を Table 39 に示す。

Table 3　チソツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムに含まれる臨床試験及び関連する生体試料分析報告書の一覧

Clinical Study	Method	Validation Report	Bioanalytical Report	Analyte
GEN701	[redacted]-NL-LML-1507	[5.3.1.4-1] [redacted] 200EL-132003-D Amend 1	[5.3.1.4-17] [redacted] 124EL-131243-B	ADC
	[redacted]-NL-LML-1535	[5.3.1.4-3] [redacted] 200EL-132003-I Amend 1	[5.3.1.4-16] [redacted] 124EL-131243-A	TAb
	[redacted]-NL-LML-1520	[5.3.1.4-2] [redacted] 200EL-132003-F	[5.3.1.4-18] [redacted] 124EL-131243-C	ADA
	[redacted]-13-059	[5.3.1.4-4] 8291518	[5.3.1.4-19] 8291591	MMAE
GEN702	[redacted]-NL-LML-1776	[5.3.1.4-5] [redacted] 695EL-156953-B; Amend 1	[5.3.1.4-20] [redacted] 361EL-153613-A; Amend 1	ADC
	[redacted]-NL-LML-1535	[5.3.1.4-3] [redacted] 200EL-132003-I; Amend 1	[5.3.1.4-21] [redacted] 361EL-153613-B; Amend 1	TAb
	[redacted]-NL-LML-1520	[5.3.1.4-2] [redacted] 200EL-132003-F	[5.3.1.4-22] [redacted] 361EL-153613-C; Amend 1 and 2	ADA
	[redacted]-13-059	[5.3.1.4-4] 8291518	[5.3.1.4-23] 8336662	MMAE
GCT1015-06	[redacted]-NL-LML-1776	[5.3.1.4-5] [redacted] 695EL-156953-B; Amend 1	[5.3.1.4-25] [redacted] 469EL-184693-B	ADC
	[redacted]-NL-LML-1535	[5.3.1.4-3] [redacted] 200EL-132003-I, Amend 1	[5.3.1.4-24] [redacted] 469EL-184693-A	TAb
	[redacted]-NL-LML-1520	[5.3.1.4-2] [redacted] 200EL-132003-F	[5.3.1.4-26] [redacted] 469EL-184693-C	ADA
	[redacted]-13-059	[5.3.1.4-4] 8291518	[5.3.1.4-27] 8406185	MMAE

Clinical Study	Method	Validation Report	Bioanalytical Report	Analyte
	LP-446-02	[5.3.1.4-6] [redacted]1015-221 Amend 1	[5.3.1.4-28] [redacted]1015-H003 Amend 1	NAb
GCT1015-04	[redacted]-NL-LML-1776	[5.3.1.4-5] [redacted]695EL-156953-B Amend 1	[5.3.1.4-29] [redacted]036EL-170363-B	ADC
	[redacted]-NL-LML-1535	[5.3.1.4-3] [redacted]200EL-132003-I Amend 1	[5.3.1.4-30] [redacted]036EL-170363-A	TAb
	[redacted]-NL-LML-1520	[5.3.1.4-7] [redacted]105EL-181053-C Amend 1	[5.3.1.4-31] [redacted]036EL-170363-C	ADA
	[redacted]-13-059	[5.3.1.4-4] 8291518	[5.3.1.4-32] 8385307	MMAE
	LP-446-02	[5.3.1.4-6] [redacted]1015-221, Amend 1	[5.3.1.4-33] [redacted]1015-222	NAb
SGNTV-001	[redacted]-US-LML-0356	[5.3.1.4-8] [redacted]012UL-170127-D Amend 1, 2	[5.3.1.4-35] [redacted]022UL-180227-B	ADC
	[redacted]-US-LML-0357	[5.3.1.4-9] [redacted]012UL-170127-F Amend 1, 2	[5.3.1.4-36] [redacted]022UL-180227-C	TAb
	[redacted]-US-SML-0378	[5.3.1.4-10] [redacted]012UL-170127-B Amend 1, 2, and 3	[5.3.1.4-34] [redacted]022UL-180227-A	MMAE
	[redacted]-US-LML-0358	[5.3.1.4-11] [redacted]012UL-170127-H Amend 1,2, and 3	[5.3.1.4-37] [redacted]022UL-180227-D	ADA
SGNTV-003	[redacted]-US-LML-0356	[5.3.1.4-8] [redacted]012UL-170127-D; Amend 1 and 2	[5.3.1.4-38] 23-10233-A	ADC
	[redacted]-3584	[5.3.1.4-12] 976-R12090, Amend 1	[5.3.1.4-39] 976-R12549	TAb
	[redacted]-3522	[5.3.1.4-13] 976-R11942	[5.3.1.4-40] 976-R12516	ADA
	[redacted]-3105-R0	[5.3.1.4-14] 976-R10960, Addendums 2, 4 and 7	[5.3.1.4-41] 976-R12524	MMAE
	[redacted]-3889	[5.3.1.4-15] 976-R12959	[5.3.1.4-42] 976-R13570	NAb

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADC = antibody-drug conjugate; MMAE = monomethyl auristatin E; NAb = neutralizing antibodies; TAb = total antibody.

Table 4　チソツマブ　ベドチンのバリデーション試験の概要

	Method Validation 1	Method Validation 2	Method Validation 3
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation
Method ID and link to report	[5.3.1.4-1] [redacted] 200EL-132003-D [redacted]-NL-LML-1507	[5.3.1.4-5] [redacted] 695EL-156953-B [redacted]-NL-LML-1776	[5.3.1.4-8] [redacted] 012UL-170127-D [redacted]-US-LML-0356
Synopsis of amendment history	Amend 1 to add Freeze/Thaw and Bench-top stability	Amend 1 to add 189-day frozen stability	Amend 1 to report whole blood stability and additional frozen storage stability in plasma. Amend 2 to include interference testing with Pembrolizumab
Duration of time method in use	[redacted] to [redacted]	[redacted] to present	[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], USA
Matrix	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA
Platform	ELISA	ELISA	ELISA
Format	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection
Stock reference, lot number, expiration date	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	60-1000 ng/mL	60-1000 ng/mL	60-1000 ng/mL
Matrix study population	Normal, cancer	Normal, cancer	Normal, cancer

Abbreviations: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; TFECDHis = His-tagged tissue factor; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 5　TAb のバリデーション試験の概要

	Method Validation 1	Method Validation 2	Method Validation 3
Validation type	Full validation	Full validation	Full validation
Method ID and link to report	[5.3.1.4-3] [redacted]200EL-132003-I [redacted]-NL-LML-1535	[5.3.1.4-9] [redacted]012UL-170127-F [redacted]-US-LML-0357	[5.3.1.4-12] 976-R12090 [redacted]-3584
Synopsis of amendment history	Amend 1 to include 181-day frozen stability	Amend 1 to include Long-term Stability of 352 days. Amend 2 to include interference with Pembrolizumab	Amend 1 to include reagent bridging, long term stability to 367 days, cross validation with ICON
Duration of time method in use	[redacted]-20[redacted] to present	[redacted]-20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted], The Netherlands	[redacted], USA	[redacted], USA
Matrix	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA
Platform	ELISA	ELISA	ELISA
Format	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	Binding assay using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection
Stock reference, lot number, expiration date	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]	HuMax-TF-ADC Ref # [redacted], [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	300-8000 ng/mL	300-8000 ng/mL	300-8000 ng/mL
Matrix study population	Normal, cancer	Normal	Normal

Abbreviations: ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; hIg = human immunoglobulin; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; TAb = total antibody; TFECDHis = His-tagged tissue factor; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 6　MMAE のバリデーション試験の概要

	Method Validation 1	Method Validation 2	Method Validation 3
Validation type	Full validation and transfers	Full validation	Full validation
Method ID and link to report	[5.3.1.4-4] 8291518 [redacted]-13-059	[5.3.1.4-10] [redacted]012UL-170127-B [redacted]-US-SML-0378	[5.3.1.4-14] 976-R10960 [redacted]-3105-R0
Synopsis of amendment history	Report 7646-130 original MMAE assay, 8263943 stability of stocks, 8230803 sample collection, 8291518 final validation in presence of ADC. 8326090 is the final stability report	Amend 1 to confirm the equivalence of 3.2% and 3.8% sodium citrate tubes for human plasma. Amend 2 to add benchtop, freeze/thaw and long-term stability.	Amend 2 to address benchtop, F/T and whole blood stability for MMAE in presence of ADC Amend 4 partial validate equivalence of citrate method ([redacted]-3575) with EDTA method ([redacted]-3105) Report 976-R10960A2 covers whole blood stability in EDTA; Report 976-R10960A4 covers bridging of EDTA and citrate matrix from report [redacted]-3575 -R0 and report [redacted]-3575 -R0 Addendum 1
Duration of time method in use	[redacted] to present	[redacted] to present	[redacted] to present
Bioanalytical site	7646-130, 8230803: [redacted] 8263943, 8291518: [redacted] USA [redacted] England	[redacted] USA	[redacted]
Matrix	Na Citrate	Na Citrate	K_2EDTA and Na Citrate/Amend 4
Platform	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Format	Manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	Manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	Manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection
Stock reference, lot number, expiration date	MMAE (SGD-1010) Ref [redacted] Lot [redacted] Retest [redacted]	MMAE (SGD-1010) Ref [redacted] batch [redacted] Exp [redacted]	MMAE (SGD 1010) batch [redacted] Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	25 to 1000 pg/mL	25 to 1000 pg/mL	10 to 30000 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; EDTA = ethylenediamine tetraacetic acid disodium salt dihydrate; F/T = freeze/thaw; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 7　ADA のバリデーション試験の概要

	Method Validation 1	Method Validation 2	Method Validation 3
Validation type	Full validation	Full validation	Full Validation
Method ID and link to report	[5.3.1.4-2] [redacted] 200EL-132003-F [5.3.1.4-7] [redacted] 105EL-181053-C [redacted]-NL-LML-1520	[5.3.1.4-11] [redacted] 012UL-170127-H [redacted]-US-LML-0358	[5.3.1.4-13] 976-R11942 [redacted]-3522
Synopsis of amendment history	A second validation was performed to address new guidances. Validation reports [redacted] 200EL-132003-F and [redacted] 105EL-181053-C	Amend 1 to include competition with MMAE or drug linker. Amend 2 to establish serum and whole blood stability and Amend 3 to report interference with Pembrolizumab	
Duration of time method in use	[redacted]-20[redacted] to present	[redacted]-20[redacted] to present	[redacted] 20[redacted] to present
Bioanalytical site	[redacted] [redacted] [redacted], The Netherlands	[redacted] [redacted] [redacted], [redacted] USA	[redacted] [redacted] [redacted]
Matrix	Serum	Serum	Serum
Platform	ECLIA	ECLIA	ECLIA
Format	Sandwich format binding assay using biotin and Ru(phen)-labeled ADC with electrochemiluminescent detection	Sandwich format binding assay using biotin and Ru(phen)-labeled ADC with electrochemiluminescent detection	Sandwich format binding assay using biotin and Ru(phen)-labeled ADC with electrochemiluminescent detection
Stock reference, lot number, expiration date	[redacted]-ID [redacted] Exp [redacted]-20[redacted] [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]	[redacted]-ID [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]	[redacted]-ID [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	3.05 ng/mL sensitivity	6.1 ng/mL sensitivity	1.4 ng/mL sensitivity
Matrix study population	Normal, cancer	Normal	Normal

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADC = antibody-drug conjugate; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ID = identification; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 8　NAb のバリデーション試験の概要

	Method Validation 1	Method Validation 2
Validation type	Qualification	Full validation
Method ID and link to report	[5.3.1.4-6] [redacted] 1015-221 LP-446-02	[5.3.1.4-15] 976-R12959 [redacted]-3889
Duration of time method in use	[redacted]-[redacted]-20[redacted] to present	[redacted]-[redacted]-20[redacted] to present
Bioanalytical site	Genmab B.V Bioanalytical Sciences Uppsalalaan 15 NL-3584 CT Utrecht The Netherlands	[redacted] USA
Matrix	Serum	Serum
Platform	Competitive ECLIA	Cell-based assay
Format	A competitive binding assay in which Ru-labeled Tisotumab vedotin can bind to tissue factor in competition with ADA. Ru+ labeled TV bound to tissue factor is detected with electrochemiluminescence	A cell-based cytotoxicity assay using Alamar Blue in which NAb can inhibit cell death.
Matrix study population	Normal/Cancer	Normal/Cancer

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ID = identification; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; NAb = neutralizing antibodies; TV = tisotumab vedotin.

2.　個々の試験結果の要約

以下の項では、チソツマブ　ベドチンの市販予定製剤を用いた臨床試験について述べる。スケール I からスケール III で製造した製剤を使用した臨床試験での母集団 PK データの要約表（Table 9）を示す。

2.1　海外 GEN701 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-2]）

GEN701 試験は、組織因子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を有する患者集団を対象とした、チソツマブ　ベドチンの用量漸増及び用量拡大、非盲検、多施設共同、第 I/II 相安全性試験であった。本試験は用量漸増パート、及びそれに続く第 II 相推奨用量の拡大パートの 2 つのパートで構成された。本試験の用量漸増パートでは、被験者にスケール I で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤 8 用量（0.3～2.2 mg/kg）を 1Q3W 投与し、拡大パートでは 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。本試験の方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.1 項]に示す。

2.2　海外 GEN702 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-4]）

GEN702 試験は、組織因子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を有する患者集団を対象として、チソツマブ　ベドチンを 1 サイクル 4 週間で 3 回（three times in a four week cycle、3Q4W）投与（各 28 日間サイクルの Day 1、8 及び 15 に投与）したときの安全性を評価する試験であった。本試験は、非盲検、多施設共同、第 I 相、用量漸増パート、及びそれに続く非盲検、第 II 相、拡大パートの 2 つのパートで構成された。本試験では、被験者にスケール I で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤 0.9 若しくは 1.2 mg/kg を 3Q4W、又は 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。本試験の方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.2 項]に示す。

2.3　国内 GCT1015-06 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-1]）

GCT1015-06 試験は、標準療法施行中に病勢が増悪した又は標準療法に不耐性若しくは不適格な、進行性又は転移性の固形癌を有する日本人患者を対象としてチソツマブ　ベドチンを静脈内投与する非盲検、第 I/II 相試験であった。本試験は用量漸増パート（パート 1）とそれに続く拡大パート（パート 2）の 2 つのパートで構成された。パート 1 の用量漸増パートは 3+3 デザインであった。3 名で構成されるコホートが順次登録され、1.5 又は 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。各用量に対して最大 6 名が登録された。本試験では、スケール II で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤を投与した。用量漸増パートでは、治療の最初のサイクル（21 日間）中の用量制限毒性をモニターした。本試験の方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.3 項]に示す。

2.4　海外 GCT1015-04 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-3]）

GCT1015-04 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たチソツマブ　ベドチンの単群、多施設国際共同試験であった。二剤併用化学療法レジメンとベバシズマブ（ベバシ

ズマブの投与が適格な場合）との併用期間中又は治療後に病勢が増悪した患者を対象とした。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は 2 以下とした。本試験では、被験者にスケール II 及びスケール III で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。本試験の方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.4 項]に示す。

2.5　海外 SGNTV-001 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-6]）

SGNTV-001 試験は、選択された固形癌の治療のためにチソツマブ　ベドチンを投与したときの抗腫瘍活性、安全性及び忍容性を評価する非盲検、多施設国際共同試験であり、現在実施中である。完了した本試験のパート A では、被験者にスケール II で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。本試験のパート A について、方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.5 項]に示す。

2.6　国際共同 SGNTV-003 試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]）

SGNTV-003 試験は、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として、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非盲検、無作為化（1:1）、第 III 相、国際共同試験であり、現在実施中である。選択基準を満たした被験者は、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与又は化学療法群（選択肢としてゲムシタビン、ペメトレキセド、イリノテカン、ビノレルビン、又はトポテカンなど）に無作為化された。本試験では、スケール III で製造されたチソツマブ　ベドチン製剤を投与した。投与群間でのクロスオーバーは許容しなかった。本試験の方法及び結果の詳細を[2.7.2-2.3.6 項]に示す。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

チソツマブ、チソツマブ　ベドチン原薬及びチソツマブ　ベドチン製剤の製造工程をスケールアップした。変更は最小限であった。全体として、スケールアップによる製剤の同等性／同質性に及ぼす影響はなかった。

3.1　処方変更の影響

開発中に処方の変更はなかった。製剤の成分の詳細を[3.2.P.2.1 項]に示す。

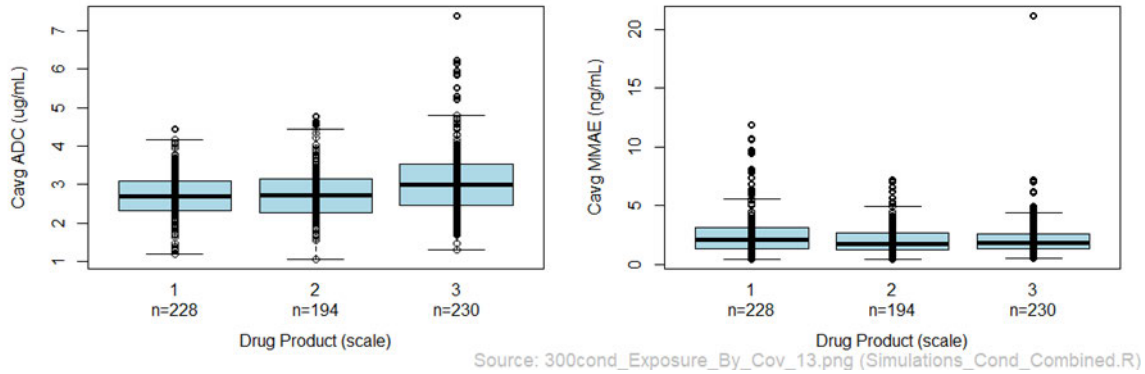
3.2　製造工程変更の影響

Process Development History and Analytical Comparability – tisotumab [3.2.S.2.6 項]、Analytical Comparability Study for Introduction of [redacted] as Additional Source of vcMMAE – tisotumab vedotin [3.2.S.2.6 項]、Process Development History and Analytical Comparability – tisotumab vedotin [3.2.S.2.6 項]、及び Drug Product Manufacturing Development History [3.2.P.2.3 項]に記載した同等性／同質性試験で、チソツマブ、チソツマブ　ベドチン原薬及びチソツマブ　ベドチン製剤の品質に、製造工程変更の影響がないことを確認した。全体として、異なるスケールで製造された製剤は同等／同質であると結論付けた。

3.2.1　PK の比較：スケール I～スケール III

各スケールで製造した製剤間の PK を比較するため、母集団 PK モデリング及びシミュレーションを用いた。各試験内では同じスケールで製造した製剤が投与された。SGNTV-003 試験ではスケール III、GEN701 試験及び GEN702 試験ではスケール I、SGNTV-001 試験のパート A 及び GCT1015-06 試験ではスケール II、GCT1015-04 試験ではスケール II 及び III の製剤を投与した（Table 2）。スケール I 製剤（GEN701 試験及び GEN702）、スケール II 製剤［SGNTV-001 試験（パート A）、GCT1015-04 試験、及び GCT1015-06 試験］、及びスケール III 製剤（GCT1015-04 試験及び SGNTV-003 試験）のチソツマブ　ベドチン及び MMAE の推定曝露量は同程度であり、スケール I、スケール II、及びスケール III の製剤間でチソツマブ　ベドチンの曝露量に差がないことが示された（Figure 1 及び Table 9）（[5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392]）。

Figure 1　サイクル 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の予測曝露量
（2 mg/kg 1Q3W、≥ 100 kg の被験者で最大 200 mg）（スケール別）



Scales: Scale I = GEN701 and GEN 702, Scale II = SGNTV-001, GCT1015-04, and GCT1015-06, Scale III = GCT1015-04 and SGNTV-003. SGNTV-003 subjects were categorized as receiving Scale III material, however 3 subjects received Scale II material.

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; C_{avg} = Cycle 1 average concentration; MMAE = monomethyl auristatin E; 1Q3W = once every three weeks.

Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Figure 7 and Table 15

Table 9　2.0 mg/kg 1Q3W（≥ 100 kg の被験者で最大 200 mg）投与後のサイクル 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の予測曝露量の比較

Process Scale	N	C_{avg},ADC (µg/mL)		C_{avg},MMAE (ng/mL)	
		Mean (SD)	Median [Range]	Mean (SD)	Median [Range]
I	228	2.7 (0.601)	2.68 [1.19-4.43]	2.64 (1.98)	2.02 [0.459-11.8]
II	194	2.76 (0.677)	2.71 [1.06-4.77]	2.07 (1.26)	1.7 [0.391-7.14]
III	230	3.1 (0.917)	2.98 [1.32-7.38]	2.17 (1.7)	1.77 [0.508-21.1]

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; C_{avg} = Cycle 1 average concentration; MMAE = monomethyl auristatin E; 1Q3W = once every three weeks; SD = standard deviation.

Source: Modified from 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Table 27

4. 付録

4.1　生体試料分析結果の概要表

Table 10　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（GEN701 試験及び GEN702 試験）

Clinical Study	GEN701				GEN702			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Validation type	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated
Method ID and link to report and amendments	[redacted]-NL-LML-1507	[redacted]-NL-LML-1535	[redacted]-13-059	[redacted]-NL-LML-1520	[redacted]-NL-LML-1776	[redacted]-NL-LML-1535	[redacted]-13-059	[redacted]-NL-LML-1520
Duration of time method in use	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Bioanalytical site	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], England	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], England	[redacted] The Netherlands
Matrix	K_2EDTA	K_2EDTA	Citrate Plasma	serum	K_2EDTA	K_2EDTA	Citrate Plasma	serum
Platform	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA
Format	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection

Clinical Study	GEN701				GEN702			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Stock reference, lot number, expiration date	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] and [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted] ([redacted]) and [redacted] ([redacted])	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] and [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted] ([redacted]) and [redacted] ([redacted])	MMAE-SGD-1010 Batch [redacted] Retest [redacted], Lot [redacted] Retest [redacted]	[redacted] Batch [redacted] Retest [redacted]	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted], Batch [redacted] 1 Exp [redacted] ([redacted]), [redacted]	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted], Batch [redacted] Exp [redacted] ([redacted]), [redacted]	MMAE –SGD-D-1010 Batch [redacted] Retest [redacted]; Lot [redacted] Retest [redacted]	[redacted] Batch [redacted] Retest [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	60-1000 ng/mL	300-8000 ng/mL	25-1000 pg/mL	25 ng/mL Low pos control 2500 ng/mL high pos control	60-1000 ng/mL	300-8000 ng/mL	25-1000 pg/mL	25 ng/mL Low pos control 2500 ng/mL high pos control
Matrix study population	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADC = antibody-drug conjugate; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; hIg = human immunoglobulin; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; TAb = total antibody; TFECDHis = His-tagged tissue factor; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 11　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（GCT1015-04 試験及び GCT1015-06 試験）

Clinical Study	GCT1015-04				GCT1015-06			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Validation type	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated
Method ID and link to report and amendments	[redacted]-NL-LML-1776	[redacted]-NL-LML-1535	[redacted]-13-059	[redacted]-NL-LML-1520	[redacted]-NL-LML-1776	[redacted]-NL-LML-1535	[redacted]-13-059	[redacted]-NL-LML-1520
Duration of time method in use	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Bioanalytical site	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted]	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], The Netherlands	[redacted], England	[redacted], The Netherlands
Matrix	K_2EDTA	K_2EDTA	Citrate Plasma	Serum	K_2EDTA	K_2EDTA	Citrate Plasma	Serum
Platform	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA
Format	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection

Clinical Study	GCT1015-04				GCT1015-06			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Stock reference, lot number, expiration date	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]	HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted]	SGD-1010 Batch [redacted] Exp [redacted]; SGD-1010-D8 Batch [redacted]	[redacted] Batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted]; [redacted] Batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted]	Humax-TF-ADC batches [redacted] respectively	Humax-TF-ADC batches [redacted] respectively	SGD1010 lot [redacted] Exp [redacted]	[redacted] batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	60-1000 ng/mL	300-8000 ng/mL	25-1000 pg/mL	5 ng/mL Low pos control 2500 ng/mL high pos control	60-1000 ng/mL	300-8000 ng/mL	25-1000 pg/mL	5 ng/mL Low pos control 2500 ng/mL high pos control
Matrix study population	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADC = antibody-drug conjugate; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; hIg = human immunoglobulin; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; TAb = total antibody; TFECDHis = His-tagged tissue factor; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 12　チソツマブ　ベドチン、TAb、MMAE、及び ADA のバリデーション報告書（SGNTV-001 試験及び SGNTV-003 試験）

Clinical Study	SGNTV-001				SGNTV-003			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Validation type	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated	Fully validated
Method ID and link to report and amendments	[redacted]-US-LML-0356	[redacted]-US-LML-0357	[redacted]-US-SML-0378	[redacted]-US-LML-0358	[redacted]-US-LML-0356	[redacted]-3584	[redacted]-3105	[redacted]-3522
Duration of time method in use	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]	[redacted] to [redacted]
Bioanalytical site	[redacted] (formally [redacted]) USA	[redacted] (formally [redacted]) USA	[redacted] (formally [redacted]) USA	[redacted] (formally [redacted]) USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA	[redacted] USA
Matrix	K_2EDTA	K_2EDTA	Citrate Plasma	Serum	K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA Citrate Plasma	Serum
Platform	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA	ELISA	ELISA	LC-MS/MS	ECLIA
Format	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-MMAE for detection	Binding format using TFECDHis as a capture and anti-hIgG1 for detection	A validated manual solid phase extraction/liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection	A validated sandwich format using biotin and Ru-labeled ADC with electrochemil-uminescent detection

Clinical Study	SGNTV-001				SGNTV-003			
Analyte	ADC	TAb	MMAE	ADA	ADC	TAb	MMAE	ADA
Stock reference, lot number, expiration date	1) HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted] -20[redacted] and 20[redacted] 2) HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted]) Batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]	1) HuMax-TF-ADC 1) [redacted] ID [redacted] Batch [redacted] Exp [redacted] -20[redacted] and 20[redacted] 2) HuMax-TF-ADC [redacted] ID [redacted] Batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted] t-20[redacted]	SGD-1010 1) Batch [redacted] Exp [redacted] 20[redacted] 2) Batch [redacted] Exp [redacted] 20[redacted]; SGD-1010-D8 Batch [redacted] Exp N/A	[redacted] Cell ID [redacted] Batch [redacted] # [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]	HuMax-TF-ADC lot [redacted] # [redacted] ID: [redacted] Exp [redacted] -20[redacted] ID: [redacted] Exp [redacted] t-20[redacted]	[redacted] # [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]	SGD1010 lot [redacted] ID [redacted] exp [redacted] -20[redacted]; MMAE-D8 lot [redacted] ID [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]; MMAE-D8 lot [redacted] ID [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]	Anti-HuMax-TF-ADC Ab [redacted] lot [redacted] # [redacted] ID [redacted] 1- [redacted] Exp [redacted] -20[redacted]
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	60-1000 ng/mL	300-8000 ng/mL	25-1000 pg/mL	25 ng/mL Low pos control 2500 ng/mL high pos control	60-1000 ng/mL	300-8000ng/mL	10-30000 pg/mL	25ng/mL LPC 2500 ng/mL HPC
Matrix study population	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased	Cancer/ diseased

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ADC = antibody-drug conjugate; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; hIg = human immunoglobulin; ID = identification; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; TAb = total antibody; TFECDHis = His-tagged tissue factor; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 13　NAb のバリデーション報告書（GCT-1015-04 試験、GCT-1015-06 試験、及び SGNTV-003 試験）

Clinical Study	GCT-1015-04	GCT-1015-06	SGNTV-003
Analyte	NAb	NAb	NAb
Validation type	Qualified	Qualified	Fully validated
Method ID and link to report and amendments	LP-446-02	LP-446-02	[redacted]-3889
Duration of time method in use	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]	[redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]
Bioanalytical site	Genmab B.V Bioanalytical Sciences Uppsalalaan 15 NL-3584 CT Utrecht The Netherlands	Genmab B.V Bioanalytical Sciences Uppsalalaan 15 NL-3584 CT Utrecht The Netherlands	[redacted] USA
Matrix	Serum	Serum	Serum
Platform	ELISA	ELISA	Cell-based Cytotox
Format	A competitive binding assay in which Ru-labeled TV can bind to tissue factor in competition with ADA. Ru+ labeled TV bound to tissue factor is detected with electrochemiluminescence.	A competitive binding assay in which Ru-labeled TV can bind to tissue factor in competition with ADA. Ru+ labeled TV bound to tissue factor is detected with electrochemiluminescence.	A cell-based cytotoxicity assay using Alamar Blue in which NAb is able to protect the cell from cell death.
Calibration range from the LLOQ to the ULOQ	Sensitivity 31.3 ng/mL	Sensitivity 60 ng/mL	Sensitivity 746 ng/mL

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; ID = identification; NAb = neutralizing antibodies; LLOQ = lower limit of quantification; TV = tisotumab vedotin; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 14　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（MMAE 特異的）の測定方法のバリデーション

Method Numbers	[redacted]-NL-LML-1507, [redacted]-NL-LML-1776, and [redacted]-US-LML-0356	
Method description	In this assay, TV was captured on a coating of recombinant human TF (extracellular domain), and subsequent detection was carried out by incubation with a mouse anti-MMAE monoclonal antibody, followed by a horseradish peroxidase (HRP)-labeled anti-mouse-IgG conjugate. Incubation with HRP conjugated goat anti-mouse IgG, followed by ABTS substrate for color development. and the absorbance is measured.	
Materials used for standard calibration curve	Blank Matrix K_2EDTA, HuMax-TF-ADC reference standard	
Validated assay range	60-1000 ng/mL	
Material used for quality controls (QCs)	Blank Matrix K_2EDTA, HuMax-TF-ADC reference standard	
Minimum required dilutions (MRDs)	20	
Source and lot of reagents	[redacted]-NL-LML-1507	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, Utrecht ID [redacted] batch [redacted]; Mouse IgG2a anti-MMAE: manufacturer [redacted], ID [redacted] Lot [redacted]; IgG-HRP: manufacture [redacted], [redacted]. ID [redacted] Lot [redacted]
	[redacted]-NL-LML-1776	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, Utrecht ID 13-401 batch 2707-014-EP; [redacted] ID [redacted] source Genmab; batch [redacted]; IgG-HRP: manufacturer [redacted], [redacted]. ID [redacted] Lot [redacted]
	[redacted]-US-LML-0356	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, Utrecht ID [redacted] batch [redacted]; [redacted]: manufacturer Genmab BV 18-0444 batch [redacted]; Peroxidase-conjugated AffiniPure Goat (Fcγ specific): manufacture [redacted], [redacted]. ID [redacted] Lot [redacted]
[redacted] model and weighting	Four parameter logistic (4PL) [redacted] with weighting factor 1/y	

Abbreviations: 4PL = four parameter logistic; ABTS = 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid); ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HRP = horseradish peroxidase; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; ID = identification; Ig = immunoglobulin; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; MMAE = monomethyl auristatin E; MRD = minimum required dilution; QC = quality control; TF = tissue factor; TFECDHis = His-tagged tissue factor; TV = tisotumab vedotin.

Table 15　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（MMAE 特異的）の測定方法の要約

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]200EL-132003-D		[redacted]695EL-156953-B		[redacted]012UL-170127-D	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators Bias: -2.8% to 5.0% CV: 2.1% to 5.2%	Table 2	8 calibrators Bias: -4.2% to 3.9% CV: 1.3% to 7.9%	Table 2	8 calibrators Bias: -5.4% to 4.8% CV: 3.8% to 9.3%	Table 2
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Bias: 60 ng/mL -4.2% 120 ng/mL -4.2% 400 ng/mL -11.9% 800 ng/mL 4.1% 1000 ng/mL 5.6% Inter-Batch CV: 60 ng/mL 4.4% 120 ng/mL 4.5% 400 ng/mL 5.4% 800 ng/mL 5.3% 1000 ng/mL 7.1% Total Error: 60 ng/mL 10.9% 120 ng/mL 10.6% 400 ng/mL 19.1% 800 ng/mL 13.7% 1000 ng/mL 18.6%	Table 5	Bias: 60 ng/mL 1.0% 120 ng/mL 2.0% 400 ng/mL -2.1% 800 ng/mL -6.0% 1000 ng/mL -6.4% Inter-Batch CV: 60 ng/mL 9.9% 120 ng/mL 2.3% 400 ng/mL 3.6% 800 ng/mL 6.6% 1000 ng/mL 16.1% Total Error: 60 ng/mL 11.6% 120 ng/mL 5.7% 400 ng/mL 6.9% 800 ng/mL 13.9% 1000 ng/mL 23.4%	Table 5	Bias: 60 ng/mL -11.9% 120 ng/mL -9.3% 400 ng/mL -8.5% 800 ng/mL -4.6% 1000 ng/mL -5.5% Inter-Batch CV: 60 ng/mL 6.3% 120 ng/mL 0.0% 400 ng/mL 0.0% 800 ng/mL 5.5%; 1000 ng/mL 6.5% Total Error: 60 ng/mL 22.7% 120 ng/mL 20.2% 400 ng/mL 18.5% 800 ng/mL 14.0% 1000 ng/mL 17.4%	Table 5
Selectivity and matrix effect	Unspiked (< LLOQ) and spiked 100 ng/mL (bias -9.5% to 15.9%, 28.0% failed) and 800 ng/mL (bias -9.8% to 15.4%) bias in 10 blank matrices; in 5 subject matrices 100 ng/mL (bias from -9.1% to 1.4%) and 800 ng/mL (bias from -17.9% to -10.6%)	Table 8 and 9	Unspiked (< LLOQ) and spiked 90 ng/mL (bias-7.1% to 16.6%) and 800 ng/mL (bias 2.9% to 19.4%; 20.9% failed) bias in 10 blank matrices; in 10 subject matrices unspiked (< LLOQ) and spiked at 90 ng/mL (bias from -4.5% to 12.1%, 1 at 25.4% failed) and 20 subjects matrices at 800 ng/mL (bias from -14.9% to 16.2%; 3 failed at 27.3%, 20.6% and 27.1%)	Table 8 and 9	Unspiked (NQ)and spiked 100 ng/mL (bias 0.8% to 18.2%) and 800 ng/mL (bias -14.2% to -0.4%) in 10 blank matrices	Table 8
Interference and specificity	N/A		N/A		N/A	
Hemolysis effect	1 for unspiked (< LLOQ),	Table 10	1 for unspiked (< LLOQ),	Table 10	1 for unspiked (<LLOQ),	Table 9

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]200EL-132003-D		[redacted]695EL-156953-B		[redacted]012UL-170127-D	
	3 at 100 ng/mL (Bias 8.8% to 11.5%)		3 at 90 ng/mL (Bias 2.0% to 22.6%)		2 (3rd failed CV) 100 ng/mL (Bias -0.4% to -3.1%)	
Lipemic effect	1 for unspiked (< LLOQ), 3 at 100 ng/mL (Bias 11.5% to 18.7%) 1 failure at 26%	Table 11	1 for unspiked (< LLOQ), 3 at 90 ng/mL (Bias 12.2% to 16.5%)	Table 11	N/A	
Dilution linearity and hook effect	High 200000 ng/mL low 48.8 ng/mL in 2-fold dilutions with no hook effect (Bias -10.1% to 11.6%)	Table 7	High 200000 ng/mL low 37.9 ng/mL in 2.2-fold dilutions with no hook effect (Bias -8.2% to 9.7%)	Table 7	High 200,000 ng/mL low 48.8 ng/mL in 2-fold dilutions with no hook effect (Bias -5.8% to -10.2%)	Table 7
Bench top/process stability	24 hrs at RT	Table 13	24 hrs at RT	Table 13	24 hrs at RT	Table 11
Freeze thaw stability	5 cycles at both -20°C and -70°C	Table 12	5 cycles at both -20°C and -70°C	Table 12	5 cycles at both -20°C and -70°C	Table 10
Long-term storage	Storage for 64 days at -20°C and -70°C. Amend 1 adds 198 days	Table 14 Table 5 in Amend 1	13 days at -20°C and -70°C. Amend 1 adds 189 days	Table 14	Amend 1 405 days at both -20°C and -70°C	Amend 1 Table 5
Parallelism	N/A		N/A		N/A	
Carry over	N/A		N/A		N/A	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; N/A = not applicable; NQ = no quantifiable result; QC = quality control; RT = room temperature.

Table 16　チソツマブ　ベドチン分析法[redacted]-NL-LML-1507 の性能

Clinical Study	GEN701	
		Source Location
Assay passing rate	For [redacted]124EL-131243-B, 35 of 38 (92.1%) runs were accepted. For [redacted]124EL-131243-B2, 96 of 116 (82.8%) runs were accepted.	Table 2
Standard curve performance	Bias ranged from -1.5% to 3.4% CV ranged from 2.0% to 6.7%	Table 3
QC performance	120 ng/mL Bias of -3.7% CV 5.7% TE 9.4% 400 ng/mL Bias -2.1%, CV 7.6% TE 9.7% 800 ng/mL Bias 8.0% CV 11.1% TE 19.1%	Table 5
Method reproducibility	211 out of 3085 (6.8%) samples were tested for ISR with 91.1% within 30% absolute difference. 152 samples were reanalyzed for ISR because the samples were out of range or sample failed due to CV.	Table 1 and 7
Study sample analysis/stability	In GEN701 for 822 days at -70°C for samples tested up to 1 µg/mL. Those samples that were tested outside the validated frozen stability of 822 days and >1000 ng/mL are reported “outside stability”.	Section 6
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 3

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; TE = total error.

Table 17　チソツマブ　ベドチン分析法 [redacted]-NL-LML-1776 の性能

Clinical Study	GEN702	Source Location	GCT1015-04	Source Location	GCT1015-06	Source Location
Assay passing rate	94% (34 of 36) runs accepted, 100% (4 of 4) of ISR runs accepted	Table 2 Table 11	95.7% (67 of 70) runs were accepted	Table 2	23 of 26 (88.5%) of assays runs passed acceptance criteria. 66% (2 of 3) ISR runs passed acceptance criteria	Table 2
Standard curve performance	Bias ranged from -0.9% to 3.0%, CV from 2.4% to 4.7%	Table 7	Bias ranged from -2.3% to 2.4%, CV from 2.2% to 4.7%	Table 3	Bias ranged from -2.0% to 3.3%, CV range from 1.7% to 5.4%	Table 3
QC performance	120 ng/mL Bias of -1.7% CV 8.2% TE 9.9% 400 ng/mL Bias -1.3% CV 7.3% TE 8.6% 800 ng/mL Bias 2.3% CV 9.1% TE 11.4%	Table 9	120 ng/mL Bias of 0%, CV 5.0% TE 5.0% 400 ng/mL Bias -4.3%, CV 5.0% TE 9.3% 800 ng/mL Bias 3.9%, CV 8.5% TE 12.4%	Table 5	120ng/mL Bias of -2.5% CV 5.3% TE 7.8% 400ng/mL Bias -5.0%, CV 4.9% TE 9.9%; 800 ng/mL Bias 0.4% CV 9.0% TE 9.4%	Table 5
Method reproducibility	10% (38 of 375) CEP samples and 11% (24 of 221) DEP samples were run with 60 out of 62 passing with a rate of 96.8% within acceptance criteria	Table 1 and 10	132 out of 1460 samples were run for ISR for a total of 97.7% within acceptance criteria	Table 1 and 6	46 samples of 439 samples were tested for ISR (10.5%). 84.8% (39 of 46) pass acceptance criteria	Table 1 and Table 6
Study sample analysis/stability	Stability run for GEN702 was 189 days. In GEN701 for 822 days at -70ºC for samples tested up to 1 µg/mL. Those samples that were tested outside the validated frozen stability of 189 days and >1000 ng/mL are reported "outside stability"	Section 5	Stability run for GEN702 was 189 days. In GEN701 for 822 days at -70ºC for samples tested up to 1 µg/mL. Those samples that were tested outside the validated frozen stability of 189 days and >1000 ng/mL are reported "outside stability"	Section 5	The maximum storage period between sample collection and sample preparation was 224 days. The demonstrated stability at a nominal -70°C is 866 days at -70°C (for back-calculated concentrations ≤1000 ng/mL), or 189 days at -70°C (for back-calculated concentrations >1000 ng/mL). For 5 samples, no result was reported because these samples were measured outside the frozen storage stability period.	Section 5
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 3	8 calibrators	Table 3	8 calibrators	Table 3

Abbreviations: CEP = carboxyethylpyrrole; DEP = diethyl phthalate; CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; QC = quality control; TE = total error.

Table 18　チソツマブ　ベドチン分析法 [redacted]-US-LML-0356 の性能

Clinical Study	SGNTV-001	Source Location	SGNTV-003	Source Location
Assay passing rate	84.2% (90 of 107) runs pass 6/6 ISR runs pass (100%)	Table 1	91.7% of runs pass (44/48 runs) 2/3 runs pass ISR (66.7%)	Table 1
Standard curve performance	Bias from -1.7% to 2.2%, CV ≤3.7%	Table 6	Bias from -8.4% to 5.0%; CV ≤6.6%	Table 6
QC performance	Bias at 120 ng/mL -6.7%, 400 ng/mL -4.5% 800 ng/mL -3.8% CV 120 ng/mL 8.5% at 400 ng/mL 7.3% 800 ng/mL 8.6%	Table 7	Bias at 120 ng/mL 2.5% 400 ng/mL 4.0% 800 ng/mL -3.0% CV 120 ng/mL 7.6% 400 ng/mL 18.2% 800 ng/mL 8.2%	Table 7
Method reproducibility	94 samples were tested out of 1604 (5.9%). 95.7% (90 of 1604) met criteria	Table 10	107 samples were tested out of 1152 (9.3%). 72.9% (78 of 107) met ISR criteria	To be added in amendment
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between blood sampling and sample preparation was 255 days well within the 351 days of stability	Section 5 and Amend 1	Stability established for 866 days; samples stored 898 days	Page 16
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 6	8 calibrators	Table 1

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; QC = quality control.

Table 19　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（IgG1 特異的）の測定方法のバリデーション

Method numbers	[redacted]-NL-LML-1535, [redacted]-US-LML-0357 and [redacted]-3584	
Method description	In this assay, TV was captured on a coating of recombinant human TF (extracellular domain), and subsequent detection was carried out by incubation with a mouse anti-human IgG1 horseradish peroxidase (HRP)-labeled antibody. Detection with ABTS substrate for color development. Finally, the reaction is stopped and the absorbance is measured.	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Blank Matrix K_2EDTA, HuMax-TF-ADC reference standard	
Validated assay range	300-8000 ng/mL	
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Blank Matrix K_2EDTA, HuMax-TF-ADC reference standard	
Minimum required dilutions (MRDs)	20 (100 for [redacted]-3584)	
Source and lot of reagents	[redacted]-NL-LML-1535	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, Utrecht ID [redacted] batch [redacted]; Mouse anti-HuIgG1-HRP: manufacturer [redacted] ID [redacted] batch [redacted]
	[redacted]-US-LML-0357	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, Utrecht ID [redacted] batch [redacted]; Mouse anti-HuIgG1-HRP: manufacturer [redacted] ID [redacted]. Batch [redacted]
	[redacted]-3584	TFECDHis: manufacturer Genmab BV, batch [redacted]; Mouse anti-HuIgG1-HRP Manufacturer [redacted] Lot [redacted]
[redacted] model and weighting	Four parameter logistic (4PL) [redacted] with weighting factor 1/y or $1/F^2$ ([redacted]-3584)	

Abbreviations: 4PL = four parameter logistic; ABTS = 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid); ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; HRP = horseradish peroxidase; ID = identification; Ig = immunoglobulin; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; MRD = minimum required dilution; QC = quality control; TF = tissue factor; TFECDHis = His-tagged tissue factor; TV = tisotumab vedotin.

Table 20　ELISA 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中チソツマブ　ベドチン（IgG1 特異的）の測定方法の要約

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]200EL-132003-I		[redacted]012UL-170127-F		976-R12090	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators Bias: -1.5% to 3.2% CV: 2.2% to 3.6%	Table 2	8 calibrators Bias: -3.0% to 0.9% CV: 2.9% to 6.8%	Table 2	7 calibrators Bias: -0.9 to 1.5% CV: 2.4 to 4.1%	Table 4
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Bias: 300 ng/mL -3.8% 600 ng/mL -3.4% 2000 ng/mL -8.3% 6000 ng/mL -1.5% 8000 ng/mL -3.5% Inter-Batch CV: 300 ng/mL 5.3% 600 ng/mL 4.8% 2000 ng/mL 5.1% 6000 ng/mL 3.5% 8000 ng/mL 4.1% Total Error: 300 ng/mL 11.0% 600 ng/mL 9.6% 2000 ng/mL 14.5% 6000 ng/mL 6.4% 8000 ng/mL 9.2%	Table 5	Bias: 300 ng/mL 4.9% 600 ng/mL -1.5% 2000 ng/mL -0.1% 6000 ng/mL -0.9% 8000 ng/mL -2.1% Inter-Batch CV: 300 ng/mL 13.2% 600 ng/mL 5.1% 2000 ng/mL 5.5% 6000 ng/mL 0% 8000 ng/mL 4.3% Total Error: 300 ng/mL 19.3% 600 ng/mL 9.5% 2000 ng/mL 9.7% 6000 ng/mL 9.5% 8000 ng/mL 12.0%	Table 5	Bias: 300 ng/mL 4.7% 900 ng/mL 3.9% 2000 ng/mL-0.1% 6000 ng/mL 4.3% 8000 ng/mL 9.5% Inter-Batch CV: 300 ng/mL 16.6% 900 ng/mL 3.9% 2000 ng/mL5.0% 6000 ng/mL 8.2% 8000 ng/mL 12.5% Total Error: 300 ng/mL 21.3% 900 ng/mL 7.8% 2000 ng/mL 5.1% 6000 ng/mL 12.5% 8000 ng/mL 22%	Table 6
Selectivity and matrix effect	Unspiked (<LLOQ) and spiked at 500 ng/mL (Bias -24.3% to -4.4%) and 6000 ng/mL (Bias -9% to 12.0%) in 10 blank matrices; in 5 subject matrices unspiked (<LLOQ) and spiked 500 ng/mL (Bias -12.6% to -3.9%) and 6000 ng/mL (Bias from -9.2% to 5.9%)	Table 9 Table 10	Unspiked (<LLOQ) and spiked 500 ng/mL (Bias -0.9% to 16.6%) and 6000 ng/mL (Bias 1.4% to 8.2%) (1 failure for each) in 10 blank matrices	Table 8	all BLQ for for unspiked and spiked at 300ng/mL (LLOQ bias -26.8% to -1.5%) (1 failure at 26.8%), and 6000 ng/mL (bias -5.4% to 9.1%) in 10 blank matrices	Table 8
Interference and specificity	N/A		N/A		N/A	
Hemolysis effect	1 for unspiked (<LLOQ), 3 at 500 ng/mL (Bias -9.5% to -3.3%)	Table 11	1 for unspiked, 3 at 500 ng/mL (Bias -11.9% to -8.7%)	Table 9	all BLQ for unspiked and spiked at 300 ng/mL(LLOQ bias -8.5% to 3.5%),	Table 8

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]200EL-132003-I		[redacted]012UL-170127-F		976-R12090	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
					and 6000 ng/mL (bias 3.9% to 11.3%) in 3 hemolyzed matrices	
Lipemic effect	1 for unspiked (<LLOQ), 3 at 500 ng/mL (Bias -7.0% to -3.8%)	Table 12	N/A		all BLQ for unspiked and spiked at 300 ng/mL (LLOQ bias -9.5% to -35.9%, one failed), and 6000 ng/mL (bias 2.3% to 19.5%) in 3 lipemic matrices	Table 8
Dilution linearity and hook effect	High 180000 ng/mL in 5-fold dilutions up to 30-fold with no hook effect (Bias -16.2% to -3.3%)	Table 8	High 180,000 ng/mL in 5-fold dilutions up to 30-fold with no hook effect (Bias -4.0% to 5.8%)	Table 7	high 1000000 ng/mL low 500 ng/mL in 6 dilutions (of 10, 5 and 2) with no hook effect Bias -7.5% to 10.1%	Table 7
Bench top/process stability	24 hrs at RT	Table 14	24 hrs at RT	Table 11	22 hrs at RT	Table 10
Freeze thaw stability	5 cycles at both -20°C and -70°C	Table 13	5 cycles at both -20°C and -70°C	Table 10	3 cycles at -70°C	Table 10
Long-term storage	33 days (Amend 1, 181 days at -20°C and -70°C)	Table 15	19 days at -20°C and -70°C (Amend 1 for 352 days at -20°C and -70°C)	Table 12	213 days at -70°C	Table 11
Parallelism	N/A		N/A		N/A	
Carry over	N/A		N/A		N/A	

Abbreviations: BLQ = below the limit of quantification; CV = coefficient of variation; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; Ig = immunoglobulin; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LLOQ = lower limit of quantification; N/A = not applicable; QC = quality control; RT = room temperature.

Table 21　TAb 分析法 [redacted]-NL-LML-1535 の性能

Clinical Study	GEN701	Source Location	GEN702	Source Location	GCT1015-04	Source Location	GCT1015-06	Source Location
Assay passing rate	39 out of 44 passing rate 89% on [redacted]124EL-131243-A; 92 out of 111 passing rate 83% on [redacted]124EL-131243-A2	Table 2	32 out of 38 runs were accepted, 84% acceptance rate	Table 2	64 out of 67 (95.5%) runs were accepted	Table 2	21 of 24 runs were accepted (87.5% passing rate) 3/3 ISR runs were accepted	Table 2
Standard curve performance	[redacted]124EL-131243-A Bias -1.6% to 1.7%; CV 1.8% to 4.1%; [redacted]124EL-131243-A2 Bias -1.0% to 2.4%; CV 2.2% to 5.3%	Table 3	Bias -0.8% to 1.0%; CV 2.2% to 5.1%	Table 3	Bias -1.6% to 2.0%; CV 1.5% to 4.5%	Table 3	Bias ranged from -2.0% to 4.3% CV ranged from 1.3 to 6.2 %	Table 3
QC performance	[redacted]124EL-131243-A 600 ng/mL Bias 4.8%, CV 6.7% TE 11.5%, 2000 ng/mL Bias 2.5%, CV 6.6%, TE 9.1%, 6000 ng/mL Bias 7.2%, CV 10.3%, TE 17.5%; [redacted]124EL-131243-A2 600 ng/mL Bias -4.3%, CV 7.9%, TE 12.2% 2000 ng/mL Bias -3.5%, CV 7.7%, TE 11.2% 6000 ng/mL Bias 7.8%, CV 11.3%, TE 19.1%	Table 5	600 ng/mL Bias -0.8%, CV 7.5%, TE 8.3% 2000 ng/mL Bias -2.0%, CV 8.0%, TE 10.0% 6000 ng/mL Bias 10.3% CV 14.0%, TE 24.3%	Table 5	600 ng/mL Bias -0.2%, CV 4.2%, TE 4.4% 2000 ng/mL Bias -0.5%, CV 4.6%, TE 5.1% 6000 ng/mL Bias 2.2%, CV 7.4%, TE 9.6%;	Table 5	600 ng/mL Bias -0.8%, CV 4.7%, TE 5.5%; 2000 ng/mL Bias -2.0%, CV 5.7%, TE 7.7%; 6000 ng/mL Bias 0.5%, CV 8.7% TE 9.2%;	Table 5
Method reproducibility	[redacted]124EL-131243-A ISR on 42 samples 100% within 30% acceptance criteria; [redacted]124EL-131243-A2 ISR on 169 samples 93.5% within 30% acceptance criteria	Table 6	ISR 59 of 596 (9.9%) samples were tested for ISR. 98.3% within 30% acceptance criteria	Table 1 and 6	132 of 1448 (9% of total) and samples were tested for 99.2% within 30% acceptance criteria. ISR for 1 sample failed	Table 1 and 6	45 samples were assessed out of 438 (10.3%) for a 91.1% passing rate	Table 1 and 6
Study sample analysis/ stability	Stored for up to 938 days and stable at -70ºC for >938 days seem Amend 1 for validation	Section 6	Stored for up to 938 days and stable at -70°C for >938 days as performed in [redacted]124EL-131243-	Section 6	In GEN702 storage was extended to 938 days at -70°C for >938 days seem Amend 1 for	Section 5.1	The maximum storage period between first blood sampling and last sample preparation was 244 days.	Section 5.1

Clinical Study	GEN701	Source Location	GEN702	Source Location	GCT1015-04	Source Location	GCT1015-06	Source Location
			A/GEN701		validation tested up to 8 µg/mL. Maximum storage was 286 days. Samples measured outside the validated frozen stability and above 8 µg/mL are reported for information purposes only and tagged FSS		The demonstrated stability at a nominal -70°C is 181 days. For 4 samples no result was reported because these samples were measured outside frozen storage stability.	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 3	8 calibrators	Table 3	8 calibrators	Table 3	8 calibrators	Table 3

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; QC = quality control; TAb = total antibody; TE = total error.

Table 22　TAb 分析法 [redacted]-US-LML-0357 の性能

	SGNTV-001	
		Source Location
Assay passing rate	84 of 108 runs were accepted (78% passing rate) 7/7 ISR runs were accepted (100%)	Table 1
Standard curve performance	Bias ranged from -1.0% to 2.0% CV ≤5.2%	Table 6
QC performance	600 ng/mL Bias 4.2%, CV 10.3%, TE 14.5%; 2000 ng/mL Bias 7.5%, CV 8.2%, TE 15.7%; 6000 ng/mL Bias 7.5%, CV 8.5% TE 16.0%;	Table 7
Method reproducibility	118 samples were assessed out of 1618 (7.3%) 113 of 118 pass criteria (95.7%)	Table 10
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between first blood sampling and last sample preparation was 263 days. The demonstrated stability at a nominal -70°C is 352 days.	Pg 17
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8	Table 6

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; QC = quality control; TAb = total antibody; TE = total error.

Table 23　TAb 分析法 [redacted]-3584 の性能

	SGNTV-003	
		Source Location
Assay passing rate	49 out of 57 run acceptance rate (86%). 3/3 ISR runs were accepted (100%)	Table 2
Standard curve performance	Bias -0.2% to 0.5%; CV 3.7 to 7.0%	Table 5
QC performance	900 ng/mL Bias -2.0%, CV 7.2% TE 9.2%; 2000 ng/mL Bias -2.1%, CV 7.5%, TE 9.6%; 6000 ng/mL Bias -1.0% CV 11.5%, TE 12.5%	Table 3
Method reproducibility	ISR on 128 samples of 1147 total samples or 11.2%. ISR met <30% for 108/128 or 84.4% of samples	Section 9.6, Table 9
Study sample analysis/stability	A maximum of 617 days elapsed between sample collection and sample analysis. More long-term stability will be performed to support this data. 805 of the 1147 samples are within the current long-term stability period of 213 days.	Section 5
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	7	Table 5

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; QC = quality control; TAb = total antibody; TE = total error.

Table 24　LC-MS/MS 法によるヒト血漿（K_2EDTA）中 MMAE の測定方法のバリデーション

Method Number [redacted]-3105	
Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	976-10960A0, 976-10960A2, 976-10960A4
Method description	In this assay, Free MMAE and the internal standard, deuterated MMAE (D8-MMAE), were extracted from matrix by solid phase extraction. After eluate evaporation under nitrogen, the residue was reconstituted and analyzed by LC-MS/MS.
Materials used for standard calibration curve and concentration	SGD-1010 D8 lot [redacted] (D8-MMAE) [redacted], SGD-1010 (MMAE) lot [redacted] [redacted], Calibrators are 0.01, 0.02, 0.1, 0.5, 2, 10, 20 and 30 ng/mL
Validated assay range	0.0100 to 30.0 ng/mL
Material used for quality controls (QCs) and concentration	SGD-1010 D8 lot [redacted] (D8-MMAE) [redacted], SGD-1010 (MMAE) lot [redacted] [redacted], QCs are 0.03 ng/mL (LQC) 0.6 ng/mL (Mid1 QC), 9.0 ng/mL (Mid2 QC), and 22.5 ng/mL (HQC)
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A
Source and lot of reagents	Blank Matrix K_2EDTA, SGD-1010 (MMAE) lot [redacted] [redacted]
[redacted] model and weighting	Linear $1/x^2$

Abbreviations: D8-MMAE = D8-monomethyl auristatin E; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; N/A = not applicable; QC = quality control.

Table 25　LC-MS/MS 法によるヒト血漿（クエン酸ナトリウム及び K_2EDTA）中 MMAE の測定方法の要約

Bioanalytical Method Validation Report	8291518		[redacted]012UL-170127-B		976-R10960	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 8.4	8 calibrators	Table 2	8 calibrators	Table 3
	Bias: -2.1% to 2.8%		Bias: -1.6% to 2.4%		Bias -1.7% to 3.0%; CV 1.8 to 3.9%	Table 6
	CV 1.7% to 5.3%		CV 1.3% to 2.4%			
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Bias: 25 pg/mL 8.0% 75 pg/mL 2.7% 300 pg/mL -4.0% 800 pg/mL -3.9%	Table 8.6	Bias: 25 pg/mL -3.7% 75 pg/mL -1.1% 300 pg/mL -0.3% 800 pg/mL -2.1%	Table 5	Bias: LLOQ 0.01 ng/mL -0.7% LQC 0.03 ng/mL 1.3% Mid1 0.60 ng/mL 1.2% Mid2 9.0 ng/mL 1.4% HQC 22.5 ng/mL -1.3%	Table 8
					CV LLOQ 0.01 ng/mL 5.6% LQC 0.03 ng/mL 5.4% Mid1 0.6 ng/mL 3.1% Mid2 9.0 ng/mL 2.0% HQC 22.5 ng/mL 3.0%	Table 8
	Intrarun CV: 25 pg/mL 10.0% 75 pg/mL 3.3% 300 pg/mL 0.6% 800 pg/mL 0.7%	Table 8.6	Inter-batch CV: 25 pg/mL 0.0% 75 pg/mL 0.0% 300 pg/mL 1.5% 800 pg/mL 2.8%	Table 5		
	Total Error: 25 pg/mL 18.0% 75 pg/mL 6.0% 300 pg/mL 4.6% 800 pg/mL 4.6%	Table 8.6	Total Error: 25 pg/mL 3.7% 75 pg/mL 1.1% 300 pg/mL 1.8% 800 pg/mL 4.9%	Table 5	TE　LLOQ 6.3% LQC 6.7% Mid1 QC 4.3% Mid2 QC 3.4% HQC QC 4.3%	Table 8
Selectivity and matrix effect	6 lots, 2.5% CV, Matrix effect is -8.7% on free MMAE and -9.9% on internal standard	Table 2 and 6 in report7646 -130	Unspiked in 6 blank matrices. Bias -9.0%	Table 9	unspiked in 6 blank matrices. Bias 4% when spiked at LLOQ	Table 12
Interference and specificity	Specificity tested in presence of HuMax-TF-ADC Overall bias was 3.9% spiked with ADC after 2 hrs, no short-term interference	Table 8.10	Specificity tested in presence of HuMax-TF-ADC. Overall bias was 3.0%, CV 2.2%, no interference after 24 hrs	Amend 1 Table 10	Whole blood stability is acceptable for 60 min in the presence of SGN-TV on ice CV 0.9% to 4.7% and Bias -2.1 to 4.6%	Amend 2 Table 12
Hemolysis effect	5 lots tested, 800 pg/mL, Bias -3.1%, CV 1.7%	Table 8.17	3 at 25 pg/mL (Bias -13.8% to -11.3%) acceptable	Table 10	3 lots biased from 0.4% to 7.0%	Table 15
Lipemic effect	6 lots tested, 75 pg/mL, Bias 0.9%,	Table 8.18	3 at 25 pg/mL (Bias -16.2%	Table 11	3 lots biased from -0.9% to 6.3%	Table 16

Bioanalytical Method Validation Report	8291518		[redacted]012UL-170127-B		976-R10960	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
	CV 2.1% 800 pg/mL Bias 1.0%, CV 2.0%		to -13.4%) acceptable			
Dilution linearity and hook effect	N/A		8000 pg/mL with 10-fold dilution. Bias -6.1%	Table 7	225 ng/ml with 10-fold dilution. Bias -4.0%	Table 18
Bench top/process stability	Spike 75 pg/mL, Bias -1.1%, CV 4.1% 300 pg/mL, Bias 0.0%, CV 3.1% 800 pg/mL, Bias 0.0%, CV 0.8% at 5°C for 108 hrs. Samples spiked with ADC in whole blood stable for 2 hrs at RT and wet ice. Samples spiked with ADC in plasma stable for 6 hrs at RT.	Table 8.8, 8.9, 8.10, and 8.13	Stable on ice with (18 hrs) or without (24 hrs) the presence of ADC, stable at 10°C in autosampler (68 hrs)	Table 22, 23, and 21	6.5 hrs on ice bath Bias -0.9% to 6.7%, 6 hrs at RT Bias 0.4% to 5.0%; 148 hrs 4ºC Bias -2.2% to 5.7%; Reinjection at 4ºC Bias -4.0% to 4.3%; In presence of ADC, 6 hrs on ice Bias -2.7% to 1.1%	Table 19, Table 22, Table 24, Table 25, Amend 2 Table 11
Freeze thaw stability	Samples were stable for 5 freeze/thaws at both -20ºC and -80ºC	Table 8.11 and 8.12	5 cycles at both -20ºC and -70ºC for MMAE 5 cycles at -20ºC and -70ºC in the presence of ADC	Table 24 and 25	5 cycles at -70ºC for MMAE Bias 0.9% to 7%. 5 cycles in the presence of ADC Bias -2.7% to 2.8%	Table 23, Table 10 in Amend 2
Long-term storage	When samples spiked with ADC, stable for 24 hrs on wet ice. Long-term frozen samples spiked with ADC were stable for 121 days at -80°C but did not pass stability for 64 days at -20°C. In addendum 8326090, ADC spiked samples were shown to be stable for 374 days at -80°C	Table 8.14-8.16. In Table 6.6 of 8326090	Amend 2: 337 days at -20°C and -70°C. For MMAE: in the presence of ADC, 163 days at -20°C and 274 days at -70°C. Amend 3: 1658 days at -20°C and -70°C; 652 days at -70°C in the presence of ADC	Table 26 and 27; Section 5.11 .1 and Table 6 of Amend 3	35 days at -70°C and -20°C; Bias 0.4% to 7% and -0.4% to 4.3%, respectively. 651 days at -20°C and -70°C	Table 28 and 29 Amend 7 Table 9 and 10
Parallelism	N/A		N/A		N/A	N/A
Carry over	N/A		No observed carry over	Table 17 and 18	All of the double blank samples that were evaluated for carryover met the acceptance criteria (analyte peak areas were < 20.0% of the lower limit of quantitation, LLOQ for unconjugated MMAE and IS peak areas were < 5.0% of the mean IS peak area of the accepted calibration standards and QC samples).	Table 13
Bias for Partial of	N/A	N/A	N/A	N/A	Bias 0.01 ng/mL 8.0%	976-

Bioanalytical Method Validation Report	8291518		[redacted]012UL-170127-B		976-R10960	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Citrate vs EDTA media					0.030 ng/mL 6.0%; 0.60 ng/mL 4.2%; 9 ng/mL 1.4%; 22.5 ng/mL 3.1%	R10960A4 Table 7

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; CV = coefficient of variation; EDTA = ethylenediamine tetraacetic acid disodium salt dihydrate; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; IS = internal standard; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; LC-MS/MS = liquid chromatography tandem mass spectrometry; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; N/A = not applicable; QC = quality control; RT = room temperature; TE = total error; TV = tisotumab vedotin.

Table 26　MMAE 分析法 [redacted]-13-059 の性能

Clinical Study	GEN701	Source Location	GEN702	Source Location	GCT1015-04	Source Location	GCT1015-06	Source Location
Assay passing rate	117 of 129 (90.7%) runs were reported	Table 9.1	100% of runs were accepted	Table 9.1	31 of 34 (91.2%) of the runs were accepted	Table 9.1	18/22 (82%) of the runs were accepted. 100% (5/5) ISR runs met acceptance criteria	Table 9.1
Standard curve performance	Bias ranges from -0.3% to 0.2%, CV ranges from 2.0% to 4.7%	Table 9.8	Bias ranges from -0.7% to 0.5%, CV range from 1.8% to 6.0%	Table 9.8	Bias ranges from -0.7% to 1.0%, CV range from 1.5% to 3.3%	Table 9.3	Bias ranges from -2.6% to 1.3%, CV range from 1.9% to 4.0%	Table 9.3
QC performance	75 pg/mL Bias -0.4%, CV 5.0%, TE 5.4%; 300 pg/mL Bias -1.0%, CV 4.4%, TE 5.4%; 800 pg/mL Bias -1.0%, CV 3.4% TE 4.4%	Table 9.6	75 pg/mL Bias -0.1%, CV 5.6%, TE 5.7%; 300 pg/mL Bias -0.7%, CV 3.7%, TE 4.4%; 800 pg/mL Bias -1.1%, CV 3.9% TE 5.0%	Table 9.6	75 pg/mL Bias 0%, CV 3.5%, TE 3.5%; 300 pg/mL Bias 0%, CV 2.6%, TE 2.6%; 800 pg/mL Bias 0.3%, CV 2.3%, TE 2.6%	Table 9.5	75 pg/mL Bias -2.4%, CV 5.1%, TE 7.5% 300 pg/mL Bias -2.0%, CV 5.5%, TE 7.5%; 800 pg/mL Bias -0.8%, CV 5.5% TE 6.3%	Table 9.5
Method reproducibility	208 of 3108 samples (6.7%) and all were within 20% of original data except 7 that were ULOQ and 17 >20% to have a 91.8% acceptance rate	Section 4.4 and Table 9.5	70 of 597 samples (12%) with 100% falling within acceptance criteria	Table 9.5	135 samples of 1445 (9.3%) were analyzed. 133 samples (98.5%) were within acceptance criteria	Table 9.7	70 samples of 438 (16%) were analyzed for ISR. 67 samples (95.7%) were within acceptance criteria	Table 9.7
Study sample analysis/stability	Storage at -80°C for 374 days; 21 samples analyzed outside this range and no results reported	Section 4.2	All samples performed within stability window	Section 7	All samples were analyzed within 350 days of collection which is within the 374 days reported in 8326090	Section 4.3	Study samples were all analyzed within 41 days of collection which is well within the 374 days of stability in 8326090	Section 4.3
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 9.8	8 calibrators	Table 9.8	8 calibrators	Table 9.3	8 calibrators	Table 9.3

Abbreviations: CV = coefficient of variation; ISR = incurred sample reanalysis; MMAE = monomethyl auristatin E; QC = quality control; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantification.

Table 27　MMAE 分析法 [redacted]-US-SML-0378 の性能

	SGNTV-001	
		Source Location
Assay passing rate	26/28 (92.9%) of the runs were accepted.	Table 2
Standard curve performance	Bias ranges from -1.4 to 0.9%, CV ≤5.3%	Table 3
QC performance	75 pg/mL Bias 4.7%, CV 6.7%, TE 11.4% 300 pg/mL Bias 4.3%, CV 5.2%, TE 9.5%; 800 pg/mL Bias 3.6%, CV 4.8% TE 8.4%	Table 5
Method reproducibility	136 samples of 1649 (8.24%) were analyzed for ISR. 133 samples of 136 (97.8%) were within acceptance criteria	Table 7 and Table 1
Study sample analysis/stability	The maximum storage period between blood sampling and sample preparation was 267 days. The demonstrated stability at a nominal -70°C for MMAE is 337 days and 274 days for MMAE in the presence of HuMax-TF-ADC.	Section 5.1
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 3

Abbreviations: CV = coefficient of variation; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; ISR = incurred sample reanalysis; MMAE = monomethyl auristatin E; QC = quality control; TE = total error.

Table 28　MMAE 分析法 [redacted]-3105-R0 の性能

Clinical Study	SGNTV-003	
		Source Location
Assay passing rate	100% of runs passed in both matrices	Table 11
Standard curve performance EDTA	% CV from 2.4% to 4.7% Bias from -2.5% to 1.5%	Table 8
Standard curve performance citrate	% CV from 2.2% to 6.7% Bias from -0.8% to 1.7%	Table 7
QC performance EDTA	0.03 ng/mL QC (low) CV 7.2%, bias 0.0%; 0.6 ng/mL QC (mid) CV 3.5%, bias 0.3%; 9.0 ng/mL QC (mid) CV 3.0%, bias -0.3%; 22.5 µg/mL QC (high) CV 5.1%, bias -2.2%	Table 6
QC performance citrate	0.03 ng/mL QC (low) CV 9.5%, bias -7.0%; 0.6 ng/mL QC (mid) CV 3.2%, bias -3.0%; 9.0 ng/mL QC (mid) CV 5.0%, bias -0.7%; 22.5 µg/mL QC (high) CV 3.3%, bias 1.3%	Table5
Method reproducibility	58 of 63 samples passed ISR criteria (92.1%), 5.6% of samples (63 of 1118) were tested for ISR	Table 15 and Section 6.6
Study sample analysis/stability	As reported in the validation report 976-R10383, MMAE stock and spike solutions were found to be stable for 75 days. MMAE and SGN-TV in sodium citrate human plasma long-term stability in the addendum report 976-R10960A7 for 651 days.	Section 5.1 sample management and 976-R10960A7.
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibrators	Table 7

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; CV = coefficient of variation; EDTA = ethylenediamine tetraacetic acid disodium salt dihydrate; ISR = incurred sample reanalysis; MMAE = monomethyl auristatin E; QC = quality control; TV = tisotumab vedotin.

Table 29　ECLIA 法によるヒト血清中 ADA の測定方法のバリデーション

Method Numbers	[redacted]-NL-LML-1520, [redacted]-US-LML-0358 and [redacted]-3522	
Method description	In this assay, biotinylated TV and sulfo-tagged TV are incubated with serum samples containing ADA. The complex is then captured on a streptavidin plate. The plate is washed of unbound material and ADA is measured by electrochemiluminescence through the captured Ruthenium.	
Materials used for standard calibration curve	N/A	
Validated assay range	N/A	
Material used for quality controls (QCs)	All methods	Blank Matrix serum, [redacted] antibody ([redacted])
Minimum required dilutions (MRDs)	10 ([redacted]-NL-LML-1520), 20 ([redacted]-3522 and [redacted]-US-LML-0358)	
Source and lot of reagents	[redacted]-NL-LML-1520	Biotin-HuMax-TF-ADC #[redacted] Lot [redacted]; SulfoTag labeled HuMax-TF-ADC #[redacted] Lot [redacted]T; Mouse [redacted] antibody ([redacted]) #[redacted] Lot [redacted]
	[redacted]-US-LML-0358	Biotin-HuMax-TF-ADC #[redacted] Lot [redacted]; SulfoTag labeled HuMax-TF-ADC #[redacted] Lot [redacted]; Mouse [redacted] antibody ([redacted]) #[redacted] Lot [redacted]6-[redacted]
	[redacted]-3522	Biotin-HuMax-TF-ADC #[redacted]; Ru-HuMax-TF-ADC #[redacted]; Mouse [redacted] antibody ([redacted]) #[redacted]
[redacted] model and weighting	Floating cut point	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; Ig = immunoglobulin; MRD = minimum required dilution; N/A = not applicable; QC = quality control; TV = tisotumab vedotin.

Table 30　ECLIA 法によるヒト血清中 ADA の測定方法の要約

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]105EL-181053-C/ [redacted]200EL-132003F		[redacted]012UL-170127-H		976-R11942	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A		N/A		N/A	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	CV on 25 ng/mL 7.9%; 2500 ng/mL 5.4%	Table 6	Between-run CV 25 ng/mL 12.6%; 1200 ng/mL 9.1%; 2500 ng/mL 7.7%	Table 5	Total CV on QC/ng QC ratio rLPC 3.8 ng/mL 4.2%; 1200 ng/mL 5% 2500 ng/mL 5.7%	Table 9
Selectivity and matrix effect	48 lots tested	Table 2 and 4	50 lots tested	Table 2 and 4	54 lots tested	Page7, Table 6
Interference and specificity	25 ng/mL ADA, drug tolerance is 50 µg/mL HuMAX-TF-ADC	Table 12	25 ng/mL ADA, drug tolerance is 100 µg/mL HuMAX-TF-ADC	Table 9	25 ng/mL ADA, drug tolerance is 44.5 µg/mL HuMAX-TF-ADC	Table 7
Hemolysis effect	N/A		N/A		5% hemolysis does not interfere	Table 8
Lipemic effect	N/A		N/A		1000 mg/dL lipemia does not interfere	Table 8
Dilution linearity and hook effect	Highest concentration 100 µg/mL with no hook effect, diluted up to 3.05 ng/mL and still positive	Table 11	Highest concentration 100 µg/mL with no hook effect, diluted 2-fold to 97.7 ng/mL and still positive	Table 8	Highest concentration 125 µg/mL with no hook effect, diluted up to 32768 and still positive	Table 5
Bench top/process stability	24 hrs at RT	Table 15	24 hrs at RT	Table 11	24 hrs at RT	Table 13
Freeze thaw stability	6 cycles at both -20°C and -70°C	Table 16	6 cycles at both -20°C and -70°C	Table 12	6 cycles at both -20°C and -70°C	Table 11
Long-term storage	36 days (181 days in [redacted]103-18053-C)	Table 17	11 days	Table 13	N/A	N/A
Parallelism	N/A		N/A		N/A	
Carry over	N/A		N/A		N/A	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; CV = coefficient of variation; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; N/A = not applicable; QC = quality control; RT = room temperature.

Table 31　分析法 [redacted]-NL-LML-1520 の性能

Clinical Study	GEN701	Source Location	GEN702	Source Location	GCT1015-04	Source Location	GCT1015-06	Source Location
Assay passing rate	34 of 35 (97.1%) screening runs passed acceptance 18/18 (100%) confirmation runs and 6/6 (100%) titration runs were accepted	Table 2	9/10 (90%) screening runs were accepted 100% of confirmation and titration runs were accepted	Table 2	21 of 25 (84%) screening runs accepted 17 of 21 (81%) confirmation runs and 3 of 3 (100%) titration runs were accepted	Table 2	16 of 30 runs passed acceptance criteria (53.3%)	Table 2
Standard curve performance	N/A		N/A		N/A		N/A	
QC performance	All CVs less than 20%	Table 3, 4, and 5	All CVs less than 20%	Table 3, 4, and 5	All CVs less than 20%	Table 3, 4, and 5	LQC 5ng/mL, HQC 2500 ng/mL; CVs within acceptance criteria	Table 5
Method reproducibility	N/A		N/A		N/A		N/A	
Study sample analysis/stability	N/A		N/A		N/A		N/A	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A		N/A		N/A		N/A	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; N/A = not applicable; QC = quality control.

Table 32　分析法 [redacted]-US-LML-0358 の性能

Clinical Study	SGNTV-001	
		Source Location
Assay passing rate	11 of 12 screening runs (91.7%); 13 of 13 (100%) confirmation runs, and 9 of 10 (90%) Titration runs the runs were accepted	Table1
Standard curve performance	N/A	
QC performance	CVs neg QC <5.3%; Low QC 25 ng/mL <10.4%, HQC 2500 ng/mL <12.4%	Table 5
Method reproducibility	N/A	
Study sample analysis/stability	N/A	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A	

Abbreviations: CV = coefficient of variation; N/A = not applicable; QC = quality control.

Table 33　ADA 分析法 [redacted]-3522 の性能

Clinical Study	SGNTV-003	
		Source Location
Assay passing rate	41 of 47 runs passed acceptance criteria (87%)	Table 3
Standard curve performance	N/A	
QC performance	CV screening 25ng/mL (LPC) 4.2%. 1200 ng/mL (MPC) 5.0%, 2500 ng/mL (HPC) 5.7% Confirmatory HPC 10.3% LPC 4.6%	Table 3
Method reproducibility	N/A	
Study sample analysis/stability	N/A	
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; CV = coefficient of variation; HPC = hydroxypropyl cellulose; LPC = lysophosphatidylcholine; MPC = 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine; N/A = not applicable; QC = quality control.

Table 34　ECLIA 法によるヒト血清中 NAb 測定方法の適格性評価及びバリデーション

Method Number	LP-446-02	[redacted]-3889
Method description	In this assay, biotinylated TV and Ru-labeled TV are incubated with serum samples containing ADA. The complex is then captured on a streptavidin plate. The plate is washed of unbound material and ADA is measured by electrochemiluminescence through the captured Ruthenium.	In this assay, A431 cells that express TF are incubated in the presence of Humax-TF-ADC. Serum containing NAb or positive control antibodies are able to rescue cells from cytotoxicity. Alamar Blue is added to determine cell viability. Samples above the cut point are positive for NAb
Materials used for standard calibration curve and concentration	N/A	N/A
Validated assay range	N/A	N/A
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Blank serum, [redacted] antibody ([redacted]) Lot [redacted] 1.051 mg/mL and [redacted] 0.986 mg/mL	Blank Matrix Serum, [redacted] antibody ([redacted]); 2.509 mg/mL
Minimum required dilutions (MRDs)	10	5
Source and lot of reagents	TFECDHis Batch [redacted] Exp [redacted]-20[redacted], HuMax-TF-ADC Batch [redacted] Exp [redacted]-20[redacted]; SulfoTag labeled HuMax-TF-ADC [redacted]	A431 cells, [redacted], lot [redacted]; HuMax TF-ADC, [redacted]
[redacted] model and weighting	Floating cut point	Floating cut point

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; HuMax-TF-ADC = tisotumab vedotin; Ig = immunoglobulin; K_2EDTA = dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid; MRD = minimum required dilution; N/A = not applicable; NAb = neutralizing antibodies; QC = quality control; TF = tissue factor; TV = tisotumab vedotin.

Table 35　ECLIA 法によるヒト血清中 NAb 測定方法の要約

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]1015-221		976-R12959	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A		N/A	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	N/A		N/A	
	NC 2.4%, LPC 2.9%, MPC 1.7%, HPC 1.0%	Table 11	CV NC 1.7 %; 1200ng/mL 3.9% 5000 ng/mL 6.37%	Table 7
Selectivity and matrix effect	30 lots for cut point, 11 lots for recovery; 2 failed recoveries at 50 ng/mL but were still positive for neutralizing	Table 4 and 14	10 lots tested, spiked and unspiked	Table 3
Selectivity and interference	16.7 ng/mL sensitivity. 50 ng/mL can be detected up to 30 ng/mL	Table 12 and 15	HQC (5000 ng/mL) can be detected at 2.5 µg/mL of ADC, LPC (1200 ng/mL) does not have drug tolerance above 1.25 µg/mL. Ctrough levels are <60 ng/mL so not expected to be a problem	Table 6
Hemolysis effect	Hemolyzed samples pass acceptance criteria	Table 14	3 lots of hemolyzed samples were tested with no observed bias	Table 4
Lipemic effect	Lipemic samples pass acceptance criteria	Table 14	3 lots of lipemic samples. Samples with lipids>150 mg/dL interfered in the assay and were above the cut point	Table 5
Dilution linearity and hook effect	Highest concentration 2 µg/mL with no hook effect, Diluted 2-fold dilutions to 15.6 ng/mL and still positive	Table 16	N/A	
Bench top/process stability	24 hrs to 8 days at RT	Table 19 and 20	24 hrs at RT	Section 18.2
Freeze thaw stability	6 cycles at both -20°C and <-65°C	Table 18	6 cycles at -70°C	Section 18.1
Long-term storage	Frozen 157 days and passes acceptance criteria	Table 21 and 22	N/A	N/A
Parallelism	N/A	N/A	N/A	N/A
Carry over	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: ADC = antibody-drug conjugate; CV = coefficient of variation; ECLIA = electrochemiluminescence immunoassay; HPC = hydroxypropyl cellulose; LPC = lysophosphatidylcholine; MPC = 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine; N/A = not applicable; NAb = neutralizing antibodies; NC = nanocellulose; QC = quality control; RT = room temperature.

Table 36　分析法 LP-446-02 の性能

	GCT1015-04		GCT1015-06	
Clinical Study		Source Location		Source Location
Assay passing rate	1 run, 100% acceptance	Table 2	1 run, 100% acceptance	Table 2
Standard curve performance		N/A		N/A
QC performance	CV NC 7.2%, LPC 9.3%, HPC 9.6%	Table 4	All CVs <20% for criteria	Not reported in a table
Method reproducibility	N/A	N/A	N/A	N/A
Study sample analysis/stability	Max storage was 421 days, Sample analysis ongoing to cover duration	N/A	N/A	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: CV = coefficient of variation; HPC = hydroxypropyl cellulose; LPC = lysophosphatidylcholines; N/A = not applicable; NC = nanocellulose; QC = quality control.

Table 37　分析法 [redacted]-3889 の性能

Clinical Study	SGNTV-003	
Assay passing rate	3/3 (100%) runs met acceptance criteria	Table 3
Standard curve performance	N/A	
QC performance	All QCs met acceptance criteria (% CV NC 0% - 3.6%; %CV LPC 3.4% - 6.8%; %CV HPC 0.8% - 4.9%)	Table 4
Method reproducibility	N/A	N/A
Study sample analysis/stability	N/A	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	N/A	N/A

Abbreviations: CV = coefficient of variation; HPC = hydroxypropyl cellulose; LPC = lysophosphatidylcholines; N/A = not applicable; NC = nanocellulose; QC = quality control.

Table 38 [redacted] 及び [redacted] によるチソツマブ　ベドチン及び TAb のクロスバリデーションの結果の要約並びに [redacted] 及び [redacted] による MMAE のクロスバリデーション結果の要約

Bioanalytical Method Validation Report	[redacted]012UL-170127-I MMAE		[redacted]012UL-170127-J ADC		[redacted]012UL-170127-K TAB	
Validation Parameters	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location	Method Validation Summary	Source Location
Standard calibration curve	-3.2% to 5.3%	Table 2	Bias -4.5% to 5.5%	Table 2	Bias -5.7% to 6.7%	Table 2
Performance during accuracy and precision runs	N/A		CV from 0.1% to 7.7%		CV 1.8% to 6.8%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Bias: 75 pg/mL -2.4%; 300 pg/mL 1.5%; 800 pg/mL -1.8%	Table 4	Bias: 120 ng/mL-13.0%; 400 ng/mL -5.6%, 800 ng/mL -3.8%	Table 4	Bias: 600 ng/mL 6.9%; 2000 ng/mL 6.3%, 6000 ng/mL 9.9%	Table 4
	CV: 75 pg/mL 0.2%; 300 pg/mL 0.2%; 800 pg/mL 0.9%		CV: 120 ng/mL 3.9%; 400 ng/mL 2.8%, 800 ng/mL 4.2%		CV: 600 ng/mL 7.9%; 2000 ng/mL 4.2%, 6000 ng/mL 6.5%	
	TE: 75 pg/mL 2.6%, 300 pg/mL 1.7%, 800 pg/mL 2.7%		120 ng/mL 16.9%; 400 ng/mL 8.4%, 800 ng/mL 8.0%		600 ng/mL 14.8%; 2000 ng/mL 10.5%, 6000 ng/mL 16.4%	
Cross-validation	54 of 54 (100%) of pooled samples and QCs were within acceptance criteria	Table 5	48 of 54 (88.9%) of pooled samples and QCs were within acceptance criteria	Table 5	50 of 54 (92.6%) of pooled samples and QCs were within acceptance criteria	Table 5

Abbreviations: CV = coefficient of variation; MMAE = monomethyl auristatin E; N/A = not applicable; QC = quality control; TAb = total antibody; TE = total error.

Table 39 [redacted] 及び [redacted] による TAb、及び MMAE のクロスバリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report	[redacted]012UL-170127-L MMAE			P976-R12090A1 TAB		
Validation parameters	Cross-validation performance		Source Location	Cross-validation performance		Source Location
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-3.1 to 1.6%	Table 2	Bias -1.9% to 2.5%		Table 2
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	1.5 to 3.6%		CV 2.2% to 7.5%		
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	75 pg/mL -5.2%; 300 pg/mL -2.8%; 800 pg/mL -2.6%	Table 4	Inter-Run Bias 900 ng/mL 11.8%; 2000 ng/mL 3.0%; 6000 ng/mL 1.4%		Table 3
	Inter-batch % CV	75 pg/mL 5.7%; 300 pg/mL 5.7% ; 800 pg/mL 6.6%		CV 900 ng/mL 6.8%; 2000 ng/mL 7.5%; 6000 ng/mL 9.8%		
	Percent TE	75 pg/mL 10.9%, 300 pg/mL 8.5%, 800 pg/mL 9.2%		TE 900 ng/mL 18.6%; 2000 ng/mL 10.5%; 6000 ng/mL 11.2%		
Cross-validation	30 pooled samples and 24 QCs at 4 different concentrations were tested	26 of 29 (89.7%) of pooled samples and QCs were within acceptance criteria	Table 5 and Table 7	26 of 29 (89.7%) of pooled samples and all QCs were within acceptance criteria		Table5 and Table 6
		QC 100% within acceptance criteria		QC: 100% within acceptance criteria		
		Bias 25 pg/mL	-18.6%	Bias 900 ng/mL	-6.8%	
		Bias 75 pg/mL	-17.6%	Bias 2000 ng/mL	14.5%	
		Bias 300 pg/L	-12.9%	Bias 6000 ng/L	15.4%	
		Bias 800 pg/mL	-13.6%			

Abbreviations: CV = coefficient of variation; LLOQ = lower limit of quantification; MMAE = monomethyl auristatin E; QC = quality control; TAb = total antibody; TE = total error; ULOQ = upper limit of quantification.

目次

1.　背景及び概観 8
1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要 8
1.2　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験の概要 10
1.3　臨床薬理プログラムの概要 13
1.3.1　臨床薬理に関する主な所見 14
2.　個々の試験結果の要約 15
2.1　試験の要約：ヒト生体試料を用いた試験 15
2.1.1　血漿タンパク結合 16
2.1.2　血球移行性 16
2.1.3　In vitro 代謝：ヒト肝細胞での[^{3}H]-MMAE の代謝 16
2.1.4　代謝酵素の同定：[^{3}H]-MMAE の in vitro 代謝に関与するヒト CYP 酵素の同定 16
2.1.5　トランスポーターとの相互作用 17
2.1.6　CYP 誘導及び阻害 18
2.2　臨床試験の要約：健康被験者を対象とした薬物動態 18
2.3　臨床試験の要約：患者を対象とした薬物動態 18
2.3.1　海外 GEN701 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-2]） 18
2.3.2　海外 GEN702 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-4]） 25
2.3.3　国内 GCT1015-06 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-1]） 30
2.3.4　海外 GCT1015-04 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-3]） 35
2.3.5　海外 SGNTV-001 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-6]） 36
2.3.6　国際共同 SGNTV-003 試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]） 39
2.4　臨床試験の要約：免疫原性 40
2.4.1　海外 GEN701 試験：抗薬物抗体 40
2.4.2　海外 GEN702 試験：抗薬物抗体 40
2.4.3　国内 GCT1015-06 試験：抗薬物抗体 40
2.4.4　海外 GCT1015-04 試験：抗薬物抗体 40
2.4.5　海外 SGNTV-001 試験：抗薬物抗体 41
2.4.6　国際共同 SGNTV-003 試験：抗薬物抗体 41
2.5　臨床試験の要約：内因性要因 41
2.5.1　腎機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの薬物動態 41
2.5.2　肝機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの薬物動態 41
2.6　臨床試験の要約：外因性要因 42
2.6.1　チソツマブ　ベドチンが他の薬剤に及ぼす影響 42
2.6.2　他の薬剤がチソツマブ　ベドチンに及ぼす影響 42
2.7　臨床試験の要約：母集団薬物動態及び曝露-反応関係 42
2.7.1　母集団薬物動態解析 42
2.7.2　曝露-反応関係の解析 51

2.8　臨床試験の要約：ヒトでの薬力学的評価項目及び探索的評価項目 58
2.8.1　再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者を対象とした TF 発現の評価 58
2.8.2　遠隔転移を有する固形癌の被験者を対象としたチソツマブ　ベドチン濃度-QTc 関係の評価 59

3.　全試験を通しての結果の比較と解析 60
3.1　吸収 60
3.2　分布 60
3.2.1　血漿タンパク結合及び血球移行性 60
3.2.2　組織分布 60
3.3　代謝 60
3.4　消失 61
3.5　特別な背景を有する患者及び集団 61
3.5.1　日本人被験者と外国人被験者の薬物動態の比較 61
3.6　結果の要約及び臨床的意味 64
3.6.1　内因性要因 65
3.6.2　外因性要因 67
3.6.3　免疫原性 68
3.6.4　用量に関連する臨床薬理所見 69

4.　特別な試験 72

5.　結論 72

6.　参考文献 73

7.　付録 74

表目次

Table 1　ヒト生体試料を用いた試験一覧 10
Table 2　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験の一覧 12
Table 3　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの PK パラメーターの要約　（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1） 20
Table 4　チソツマブ　ベドチンの用量比例性の解析（パワーモデル）　（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1） 21
Table 5　Cycle 1 での TAb の PK パラメーターの要約（GEN701 試験、用量漸増パート、 PK 解析対象集団 1） 22
Table 6　TAb の用量比例性の解析（パワーモデル）（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1） ... 22
Table 7　Cycle 1 での MMAE の PK パラメーターの要約　（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1） 23
Table 8　MMAE の用量比例性の解析（パワーモデル）（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1） 24
Table 9　用量コホート別チソツマブ　ベドチン及び TAb の血漿中 PK パラメーターの要約（GEN702 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 28
Table 10　用量コホート別 MMAE の血漿中 PK パラメーターの要約　（GEN702 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 29
Table 11　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターの要約（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団） 32
Table 12　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターの要約（GCT1015-06 試験、拡大パート、PK 解析対象集団） 34
Table 13　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン（2.0 mg/kg 1Q3W）の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団） 37
Table 14　Cycle 1 での TAb の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団） 38
Table 15　Cycle 1 での MMAE の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団） . 38
Table 16　最終 ADC-MMAE モデルでのパラメーター推定値：母平均及び変量効果 45
Table 17　最終 ADC-MMAE モデルのパラメーター推定値：固定効果 46
Table 18　腫瘍細胞膜での TF の H スコア（SGNTV-003 試験） 59
Table 19　ADA 発現割合の概要（ADA 併合解析対象集団） 69
Table 20　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験結果の概要 75

図目次

Figure 1　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1） 20
Figure 2　Cycle 1 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）　（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1） 21

Figure 3　Cycle 1 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値＋標準誤差）　（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）.....23
Figure 4　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値＋標準誤差）（GEN701 試験、拡大パート、PK 解析対象集団 2）.....24
Figure 5　Cycle 1 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値＋標準誤差）　（GEN701 試験、拡大パート、PK 解析対象集団 2）.....25
Figure 6　Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値）（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）.....31
Figure 7　Cycle 1 及び Cycle 2 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値）　（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）.....31
Figure 8　Cycle 1 及び Cycle 2 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値）　（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）.....32
Figure 9　Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値）（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）.....33
Figure 10　Cycle 1 及び Cycle 2 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値）　（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）.....34
Figure 11　Cycle 1 及び Cycle 2 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値）　（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）.....35
Figure 12　定常状態下のチソツマブ　ベドチンの曝露量に及ぼす共変量の影響.....47
Figure 13　定常状態下の MMAE の曝露量に及ぼす共変量の影響.....48
Figure 14　2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したときのチソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度の 予測値.....49
Figure 15　体重の三分位群別チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の予測値（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）.....50
Figure 16　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量別の OS の Kaplan-Meier プロット.....54
Figure 17　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量別の PFS の Kaplan-Meier プロット...55
Figure 18　ORR とチソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC 及び C_{max} のロジスティック回帰（基本モデル）.....56
Figure 19　Grade 2 以上の眼関連の有害事象とチソツマブ　ベドチンの C_{max} 及び MMAE の AUC のロジスティック回帰（基本モデル）.....58
Figure 20　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE 濃度（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）.....63
Figure 21　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{max}（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）.64
Figure 22　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{ave}（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）..64
Figure 23　腎機能障害の影響：母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）.....66

Figure 24　肝機能障害の影響：母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）.....67

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
1Q3W	once every three weeks	3 週間に 1 回
3Q4W	three times in a four week cycle	1 サイクル 4 週間で 3 回
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	area under the concentration-time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration	0 時間から最終定量可能時点までの薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	-
BMI	body mass index	-
BSEP	bile salt export pump	-
C_{ave}	average drug concentration	平均血中濃度
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	clearance	クリアランス
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	clinical study report	総括報告書
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	シトクロム 450
DAR	drug to antibody ratio	薬物抗体比
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMC	Data Monitoring Committee	データモニタリング委員会
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学検査
ISS	integrated summary of safety	-
K_i	inhibition constant	阻害定数
K_{inact}	maximal rate of enzyme inactivation	不活性化速度定数
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
MRP2	multidrug resistance-associated protein 2	-
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death protein-1	プログラム細胞死タンパク質-1

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	-
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
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SCCHN	squamous cell carcinoma of the head and neck	頭頸部扁平上皮癌
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
TAb	total antibody	総抗体
TF	tissue factor	組織因子
t_{max}	time to reach maximum concentration	最高血中濃度到達時間
V_1	central volume of distribution	中央コンパートメントの分布容積
V_2	peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
vc	valine-citrulline	バリンーシトルリン
Vd	volume of distribution	分布容積

1.　背景及び概観

本臨床薬理の概要（以下、本概要）では、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、単独療法としてのチソツマブ　ベドチンの申請用法・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）3 週間に 1 回（once every three weeks、1Q3W）の静脈内投与を支持する臨床薬理の主要なデータを示す。チソツマブ　ベドチンは、組織因子（tissue factor、TF）の発現が判明している子宮頸癌及びその他の固形癌に対する治療薬として、Seagen Inc.及び Genmab A/S により共同開発されている。

2021 年 9 月 20 日に米国食品医薬品局は、第 II 相試験である GCT1015-04 試験のデータに基づき、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌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。チソツマブ　ベドチンは現在、米国以外では承認されていない。米国での迅速承認から通常承認への移行及びグローバル申請をサポートする検証的試験として SGNTV-003 試験が計画された。

チソツマブ　ベドチンは、プロテアーゼで切断可能なバリンーシトルリン（valine-citrulline、vc）リンカーを介して微小管阻害薬のモノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）が化学結合した TF 特異的ヒトモノクローナル免疫グロブリン G1 抗体（HuMax-TF、チソツマブ）から構成される抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）である。チソツマブ　ベドチンは、直接的な細胞毒性及び免疫応答を含む複数の抗腫瘍機序を有しており、その多面的な抗腫瘍効果には多くの因子が関与している。チソツマブ　ベドチンは TF 発現細胞に結合し、細胞内に取り込まれた後にリソソームに輸送され、プロテアーゼによるタンパク質の切断を介して MMAE が放出される。MMAE は細胞内の微小管ネットワークを破壊し、細胞周期の停止とアポトーシス性細胞死を誘導する。チソツマブ　ベドチンは、直接的な細胞毒性に加えて、バイスタンダー効果による細胞毒性、抗体依存性細胞毒性、抗体依存性細胞貪食及び免疫原性細胞死と一致する方法により、癌細胞を死滅させることが可能である。

TF の発現は、正常組織と比較して幅広い固形癌で上昇していることが判明している（Rondon et al., 2019）。TF は膜貫通型糖タンパク質であり、卵巣及び子宮頸部の婦人科癌、泌尿生殖器腫瘍、頭頸部扁平上皮癌（squamous cell carcinoma of the head and neck、SCCHN）、肺癌、消化管腫瘍、膵癌の腫瘍細胞で過剰に発現しているが、これらに限定されない。腫瘍組織での TF の発現は、予後不良及び腫瘍転移の頻度増加と関連している（Nitori et al., 2005、Regina et al., 2009）。

チソツマブ　ベドチンの薬物動態（pharmacokinetics、PK）プロファイルは、第 I/II 相試験 3 試験（GEN701、GEN702、及び GCT1015-06 試験）、第 II 相試験 2 試験（GCT1015-04 及び SGNTV-001 試験）、及び第 III 相試験 1 試験（SGNTV-003 試験）の計 6 試験に基づいて評価した。これらの試験の概要を 1.2 項に示す。臨床薬理開発計画の概要を 1.3 項に示す。これらの試験には、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に加え、TF を発現している又は複数の治療ラインを施行しても予後不良なその他の固形癌患者が含まれた。

1.1　ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた試験の一覧を Table 1 に示す。

MMAE のヒト血漿タンパク結合及び赤血球への移行を in vitro で評価した（[redacted]-0025 及び[redacted]-0271 試験）。

MMAE の in vitro 代謝試験として、代謝物の同定及び異なる動物種での生成並びにシトクロム P450（cytochrome P450、CYP）の同定、誘導及び阻害を検討した（[redacted]084006、[redacted]084007、[redacted]085021、及び[redacted]133043 試験：2.6.4 項に要約）。

また、薬物相互作用評価の一環として、MMAE と主要なトランスポーターとの相互作用を in vitro で評価した（[redacted]-3234、[redacted]-01709、[redacted]108004、[redacted]-0008、[redacted]-0009、[redacted]-0010、[redacted]-0011、及び[redacted]-0012 試験：2.6.4 項に要約）。

チソツマブ　ベドチンの代謝試験は実施していない。

Table 1　ヒト生体試料を用いた試験一覧

Study Item	Study No.	Study Content	Human Biomaterial	MMAE Concentration	Position in the eCTD
In vitro protein binding	[redacted]-0025	Plasma protein binding	Plasma	[^{3}H]-MMAE at 1, 10, and 100 nmol/L	m2.6.4, Section 4.4
RBC distribution	[redacted]-0271	RBC partitioning potential	Blood and plasma	[^{3}H]-MMAE at 2 to 5000 nmol/L	m2.6.4, Section 4.5
In vitro metabolism	[redacted]084007	Metabolite characterization	Human hepatocytes	[^{3}H]-MMAE at 10 µmol/L	m2.6.4, Section 5.1
	[redacted]084006	CYP reaction phenotyping	NADPH-fortified human liver microsomes; recombinant human CYP enzymes	[^{3}H]-MMAE at 6 and 16 µmol/L	m2.6.4, Section 5.1
In vitro metabolism (interaction)	[redacted]133043	CYP induction	Human hepatocytes	1, 10, 100, 1000 nmol/L	m2.6.4, Section 7.1
	[redacted]085021	CYP inhibition	Human liver microsomes	Range 0.1 to 100 µmol/L	m2.6.4, Section 7.2
In vitro transport (efflux transporter)	[redacted]108004	P-gp/ABCB1 inhibition P-gp/ABCB1-mediated transport	membrane vesicle Caco-2 cells	1, 10, 100 µmol/L 50 µmol/L	m2.6.4, Section 7.3
	[redacted]-01709	P-gp, BCRP/ABCG2 and MRP2/ABCC2	Caco-2 cell monolayer	10 µmol/L	m2.6.4, Section 7.3
In vitro transport (uptake transporter)	[redacted]-0008	OATP1B1/SLCO1B1	OATP1B1-expressing CHO	[^{3}H]-MMAE at 10 and 100 nmol/L	m2.6.4, Section 7.3
	[redacted]-0009	OATP1B3/SLCO1B3	OATP1B3-expressing CHO	[^{3}H]-MMAE at 10 and 100 nmol/L	m2.6.4, Section 7.3
	[redacted]-0010	OCT2/SLC22A2	OCT2-expressing CHO	[^{3}H]-MMAE at 100 nmol/L	m2.6.4, Section 7.3
	[redacted]-0011	OAT1/SLC22A6	OAT1-expressing CHO	[^{3}H]-MMAE at 100 nmol/L	m2.6.4, Section 7.3
	[redacted]-0012	OAT3/SLC22A8	OAT3-expressing HEK293 cells	[^{3}H]-MMAE at 100 nmol/L	m2.6.4, Section 7.3
In vitro transport (uptake and efflux transporters)	[redacted]-3234	BCRP, BSEP, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1B1 OATP1B3, OCT1, and OCT2	Vesicular transport system/ Transporter-expressing CHO or HEK 293 cells	0.008 to 5 µmol/L	m2.6.4, Section 7.3

ABC=ATP-binding cassette subfamily; BCRP=breast cancer resistance protein; BSEP=bile salt export pump; CHO=Chinese hamster ovary; CYP=cytochrome P450; eCTD=Electronic Common Technical Document; HEK=human embryonic kidney; MMAE=monomethyl auristatin E; MRP2=multidrug resistance-associated protein 2; NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen; OAT=organic anion transporter; OATP=organic anion transporting polypeptide; OCT=organic cation transporter; P-gp=P-glycoprotein; RBC=red blood cell; SLC22A=solute carrier family 22 member; SLCO=Solute carrier organic anion transporter family member

1.2　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験の概要

チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性は、Table 2 に示す 6 試験の臨床試験データに基づき評価した。GEN701 試験では、用量漸増パートでチソツマブ　ベドチンの 8 用量（0.3～2.2 mg/kg）を 1Q3W 投与し、拡大パートで 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。GEN702 試験では、チソツマブ　ベドチン 0.9 又は 1.2 mg/kg を Day 1、8、及び 15 に 1 サイクル 4 週間で 3 回（three

times in a four week cycle、3Q4W）投与後、安全性上の理由から 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与に治験実施計画書を改訂した。GCT1015-06 試験では、日本人被験者を対象として用量漸増パートでチソツマブ　ベドチンの 2 用量（1.5 及び 2.0 mg/kg）、拡大パートで 2.0 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与した。GCT1015-04 及び SGNTV-001 試験では、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与又は治験担当医師が選択した化学療法を投与した。いずれの試験も PK を評価するための単独の試験ではなかった。

これらの試験の簡潔な要約を 2.3 項に示し、結果に関する詳細な考察を 3 項及び個々の CSR に示す。

Table 2　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験の一覧

Study ID/Study name/ Phase/N/Status	Description	Indications	Dosage and Frequency	Data Cutoff Date
GEN701 ([5.3.5.2-2], evaluation document) Phase 1/2 N=195 (27+168) Completed	First-in-human, dose-escalating, open-label, multicenter safety trial of tisotumab vedotin in a mixed population of subjects with solid tumors known to express TF and where the use of systemically administered tubulin inhibitors is part of standard of care. The trial consists of two parts: a dose escalation followed by a cohort expansion	Cancer of the ovary, cervix, endometrium, bladder, castration-resistant prostate cancer, esophagus, non-small cell lung cancer and squamous cell carcinoma of the head and neck	Dose Escalation: 0.3 to 2.2 mg/kg Q3W Cohort Expansion: 2.0 mg/kg Q3W	Dose Escalation: [redacted]-20[redacted] Cohort Expansion: [redacted]-20[redacted]
GEN702 ([5.3.5.2-4], reference document) Phase 1/2 N=33 (9+24) Completed	Dose-escalating, open-label, multicenter safety trial of tisotumab vedotin in a mixed population of subjects with solid tumors known to express TF and where the use of systemically administered tubulin inhibitors is part of SoC. Dose escalation part followed by a cohort expansion	Ovary, cervix, endometrium, bladder, castration-resistant prostate cancer, esophagus, and non-small cell lung cancer [b]	0.9 or 1.2 mg/kg on days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle (3Q4W) 2.0 mg/kg Q3W (June 2017)[a]	Dose Escalation: [redacted]-20[redacted] Cohort Expansion: [redacted]-20[redacted]
GCT1015-06 ([5.3.5.2-1], evaluation document) Phase 1/2 N=23 (6+17) Completed	Single-arm, open-label, phase 1/2 trial of tisotumab vedotin monotherapy in Japanese subjects with advanced solid malignancies	A mixed population of advanced or metastatic solid tumors in the dose escalation part, and subjects with previously treated recurrent or extra-pelvic metastatic cervical cancer who had received 1 to 2 prior systemic therapy regimens in the dose expansion part	Dose Escalation: 1.5 mg/kg to 2.0 g/kg Q3W Dose Expansion: 2.0 mg/kg Q3W	[redacted]-20[redacted]
GCT1015-04 ([5.3.5.2-3], reference document) Phase 2 N=101 Completed	Open-label, single arm, global trial of tisotumab vedotin in subjects with recurrent or extra-pelvic metastatic cervical cancer who have experienced disease progression on or after receiving a platinum-containing chemotherapy doublet in combination with bevacizumab (if applicable).	Previously treated r/mCC Subjects may have received no more than 2 prior systemic treatment regimens for recurrent or metastatic disease	2.0 mg/kg Q3W	[redacted]-20[redacted] (for PK data and cQT analysis)
SGNTV-001 ([5.3.5.2-6], reference document) Phase 2 (Part A) N=89 Part A Completed	Open-label, multicenter trial of tisotumab vedotin in subjects with locally advanced or metastatic disease in selected solid tumors	Colorectal cancer, non-small cell lung cancer, exocrine pancreatic adenocarcinoma, and squamous cell carcinoma of the head and neck [b]	2.0 mg/kg Q3W (Part A)	[redacted]-20[redacted]
SGNTV-003 ([5.3.5.1-1], evaluation document) Phase 3 N=502 (253+249) Primary analysis completed	Open-label, randomized (1:1), global, phase 3 study of tisotumab vedotin versus investigator's choice of chemotherapy in subjects with r/mCC who have received 1 or 2 prior lines of systemic therapy for their recurrent or metastatic disease.	r/mCC who have received 1 or 2 prior lines of systemic therapy.	2.0 mg/kg Q3W	[redacted]-20[redacted] (for PK data)

3Q4W=three times in a four week cycle; cQT=concentration QT; PK=pharmacokinetics; Q3W=every 3 weeks; r/mCC=recurrent or metastatic cervical cancer; TF=tissue factor

a　Dosing regimen changed to 2.0 mg/kg Q3W (June 2017) due to severe ocular toxicity

b　Subjects have failed available standard treatments or are otherwise not candidates for standard therapy

1.3　臨床薬理プログラムの概要

遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者及び他の固形癌を有する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、総抗体［total antibody、TAb：MMAE 結合型及び非結合型チソツマブ（総チソツマブ）］、及び遊離（非結合）型 MMAE の PK を、GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験で評価した。

血漿中チソツマブ　ベドチン及び TAb をバリデートされた酵素結合免疫吸着測定法で定量し、循環血中に放出された遊離型 MMAE 濃度を、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法で定量した。チソツマブ　ベドチンの全臨床試験で、抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）も評価した（[2.7.1-1.2.1 項]）。

チソツマブ　ベドチンの臨床薬理プログラムでは以下の評価を行った。

- 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、TAb 及び遊離型 MMAE の PK 特性
- 母集団 PK 解析による共変量｛人口統計学的特性［年齢、人種、民族、性別、並びにベースライン時の体重、体表面積、及び body mass index（BMI）］、ベースライン時の血液生化学検査値、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）のスコア、腫瘍サイズ、癌種、ベースライン時の TF 発現、腎機能障害、肝機能障害、及び ADA の発現状況｝がチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK に及ぼす影響
- 母集団 PK モデルを用いた軽度の肝機能障害被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK の検討
- 母集団 PK モデルを用いた軽度及び中等度の腎機能障害被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK の検討
- 免疫原性の評価及び免疫原性がチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK に及ぼす影響
- QT 延長の可能性の評価
- 有効性及び安全性とチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露-反応関係の検討

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（アドセトリス®）のデータを用いて補足した。ブレンツキシマブ　ベドチンの各 ADC 分子は、チソツマブ　ベドチンと同様に、vc マレイミドカプロイルリンカーを介して平均 4 個の MMAE 分子を結合させた標的抗体で構成される。

チソツマブ　ベドチンの臨床試験データに基づくと、チソツマブ　ベドチン投与後の遊離型 MMAE の PK プロファイルは、ブレンツキシマブ　ベドチンと類似している（Younes et al., 2010、Han et al., 2013）。

ADC 分子の構造的類似性及び遊離型 MMAE の PK の類似性から、チソツマブ　ベドチン投与後の遊離型 MMAE の PK の特徴づけにブレンツキシマブ　ベドチンの臨床 PK データを含めることは妥当である。チソツマブ　ベドチン投与後の遊離型 MMAE の特性を裏付けるため、適宜、ブレンツキシマブ　ベドチン投与後の遊離型 MMAE の非臨床及び臨床エビデンスを本項で参照した。

1.3.1　臨床薬理に関する主な所見

チソツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムで得られた臨床薬理に関する主な所見を以下に要約する。

母集団薬物動態解析

- 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）は 1.42 L/日、遊離型 MMAE の見かけの CL は 42.8 L/日と推定された。
- チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を投与したとき、チソツマブ　ベドチンの約 60%が線形 CL で消失すると推定され、それ以外は非線形 CL で消失した。
- チソツマブ　ベドチンの終末相 $t_{1/2}$ の中央値は 4.04 日であった。MMAE の終末相 $t_{1/2}$ は 2.56 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 の生成により制御されていると考えられた。
- チソツマブ　ベドチンの中央コンパートメントの分布容積（central volume of distribution、V_1）は 3.10 L で、血漿量と類似し、末梢コンパートメントの分布容積（peripheral volume of distribution、V_2）は 4.47 L と推定された。
- チソツマブ　ベドチンの母集団 PK モデルには内因性の共変量（年齢、性別、ECOG PS のスコア、腫瘍サイズ、癌種、軽度及び中等度の腎機能障害、並びに軽度の肝機能障害）などを含めた。一部の共変量で曝露量に差が認められたものの、臨床的に意味がない程度の差と考えられた。
- 母集団 PK モデル解析で予測した軽度及び中等度の腎機能障害被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量は、腎機能が正常な被験者と類似していた。
- 母集団 PK モデル解析で予測した軽度の肝機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの曝露量は、肝機能が正常な被験者の曝露量と類似していた。遊離型 MMAE の曝露量は、肝機能が正常な被験者と比較して軽度の肝機能障害被験者で 37%大きかった。軽度の肝機能障害被験者で有害事象の発現割合が顕著に上昇する傾向は認められなかったことから、MMAE の曝露量の増大は臨床的に意味がないと考えられた。なお、中等度及び重度の肝機能障害被験者ではチソツマブ　ベドチンを評価していない。
- ベースライン時の TF の発現（腫瘍細胞膜での H スコア）は、チソツマブ　ベドチンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。
- チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したとき、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の蓄積は認められなかった。
- 母集団 PK 解析の結果より、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、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 の曝露量はいずれも体重の三分位群間でおおむね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。
- 全体として、臨床試験を通して免疫原性（ADA）の発現割合は低かった。母集団 PK 解析の結果より、ADA はチソツマブ　ベドチンの曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさな

いことが示された。ADA の発現割合が低かったため、ADA が有効性及び安全性に及ぼす影響について明確な結論は得られなかった。

- In vitro での MMAE のヒト血漿タンパク結合率は 67.9%～82.2%であった。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。
- ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験データに基づくと、チソツマブ　ベドチンを強い CYP3A 阻害薬と併用しても、チソツマブ　ベドチンの曝露量は変化せず、遊離型 MMAE の曝露量は増加する（約 34%程度）可能性がある。また、強い CYP3A 誘導薬と併用すると、遊離型 MMAE の曝露量は減少する（約 46%程度）可能性がある。
- ブレンツキシマブ　ベドチンの in vitro データ及び臨床データから、チソツマブ　ベドチン投与後の遊離型 MMAE が、CYP3A によって代謝される薬物の 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。
- ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床試験では、MMAE の主要排泄経路は糞中であった（1 週間の間に、投与された総 MMAE の約 24%が糞中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　ベドチン投与後の MMAE の排泄プロファイルも同様であると推測された。
- 濃度-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）解析では、チソツマブ　ベドチン及び MMAE のいずれの C_{max} でも、ΔQTcF の片側 95%信頼区間の上限が 10 msec 未満であり、ΔQTcF に関連する臨床的に意味のあるリスクは認められなかった。チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したとき、心室再分極に有害な作用を示さず、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かった。
- チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与でのチソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性との関係から、本曝露量の範囲で、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対して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。
- チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量と安全性との関係から、曝露量と有害事象に関連性が示唆されたが、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対して本曝露量の範囲での忍容性はおおむね良好であった。
- 全体として、チソツマブ　ベドチンの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、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の被験者に対する推奨用量である 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）1Q3W の静脈内投与を支持するものであった。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　試験の要約：ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の詳細を 2.6.4 項に記載した。

2.1.1　血漿タンパク結合

[redacted]-0025 試験で 3 濃度（1、10、及び 100 nmol/L）の[^{3}H]-MMAE を血漿試料に添加し、超遠心分離によりタンパク結合画分を分離した。血漿及び上清中の放射能を液体シンチレーション計測法により測定し、血漿タンパク結合率を算出した。

[^{3}H]-MMAE のヒト血漿タンパク結合率は、1～100 nmol/L の濃度範囲で 67.9%～82.2%であった（[2.6.4-4.4 項]）。検討した濃度範囲での血漿タンパク結合率に大差はないと考えられた。

2.1.2　血球移行性

[redacted]-0271-[redacted]-A1 試験でヒト血液中での MMAE の赤血球への移行性を in vitro で評価した（[2.6.4-4.5 項]）。5 濃度（2～5000 nmol/L）の[^{3}H]-MMAE を血液試料に添加し、37°C で 1 時間インキュベートした後、放射能濃度の血液／血漿比を算出した。検討した全ての濃度で放射能濃度の血液／血漿比は 1 未満であったことから、MMAE はヒト血液中で赤血球にほとんど移行しないことが示唆された。ヒトでは明らかな濃度依存性は認められなかった。

2.1.3　In vitro 代謝：ヒト肝細胞での[^{3}H]-MMAE の代謝

[redacted]084007 試験でヒト凍結肝細胞に 10 µmol/L の[^{3}H]-MMAE を添加後にインキュベートし、in vitro 代謝プロファイルを評価した。240 分間のインキュベーションで 32%の基質の消失が認められた。

検体を質量分析した結果、水酸化、脱メチル化、脱水素化、又は加水分解による代謝物の生成が示された。ヒト肝細胞で検出された全ての代謝物は、ラット又はカニクイザルの肝細胞でも検出された。

2.1.4　代謝酵素の同定：[^{3}H]-MMAE の in vitro 代謝に関与するヒト CYP 酵素の同定

[redacted]084006 試験で[^{3}H]-MMAE をニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen、NADPH）存在下のヒト肝ミクロソームでインキュベートしたとき、8 種類の代謝物が生成され、高速液体クロマトグラフィーの保持時間に基づいて番号が付けられた。8 種類の代謝物のうち、3 種類が多くを占め、質量分析法によりこれらの代謝物は C4、C7、及び C8 であることが確認された（[2.6.5-10 項]）。C4、C7、及び C8 は、それぞれ MMAE の O-脱メチル化、N-脱メチル化及び酸化体である。ヒト CYP 発現系とのインキュベーションにより、[^{3}H]-MMAE は主に CYP3A4 によって C4、C7、及び C8 に代謝されることが示された。また、CYP2D6 も C7 への代謝に関与していた。さらに、16 個体のヒト肝ミクロソームで、[^{3}H]-MMAE と各基質との相関を検討したところ、CYP3A4 活性と C4、C7、及び C8 の生成との間に強い相関が認められた。また、CYP3A4 阻害薬であるケトコナゾール及び抗 CYP3A4 モノクローナル抗体により、C4、C7、及び C8 の生成が強力に阻害されたことからも CYP3A4 の関与が確認された。要約すると、MMAE はヒト肝ミクロソームで主に CYP3A4 により代謝され、CYP2D6 の寄与はわずかであった。観察された in vitro データに基づくヒトでの MMAE の推定代謝経路を[2.6.4-Figure 2]に示す。

2.1.5　　トランスポーターとの相互作用

[redacted]108004 及び[redacted]-01709 試験でヒト排出トランスポーターである P-糖タンパク質（P-glycoprotein、P-gp）、breast cancer resistance protein（BCRP）、及び multidrug resistance-associated protein 2（MRP2）を介した MMAE との相互作用を in vitro で評価した。Caco-2 単層膜を用いた膜透過性試験で、頂端膜側から基底膜側（A-B）への透過性は、1、10、及び 100 µmol/L の MMAE でいずれも 1×10^{-6} cm/sec 未満と低かった。MMAE の基底膜側から頂端膜側（B-A）への透過性は A-B への透過性よりも高く、検討した全ての濃度で排出比は 8.8 超であった。P-gp 阻害薬である PSC833（10 µmol/L）、LY335979（10 µmol/L）、又はベラパミル（60 µmol/L）の存在下では、排出比は約 2 まで低下し、MMAE が P-gp の基質であることが示された。MMAE は P-gp の基質であるジゴキシンの能動輸送をわずかに阻害したが、50%阻害濃度（50% inhibitory concentration、IC_{50}）は 50 µmol/L 超であったことから、臨床的に意味のある P-gp 阻害薬ではないことが示された。BCRP 阻害薬である Ko143（5 µmol/L）又は MRP2 阻害薬であるインドメタシン（100 µmol/L）の存在下で、MMAE の B-A への透過性に変化がみられなかったことから、MMAE は BCRP 及び MRP2 の基質ではないことが示された。

一連の in vitro 試験（[redacted]-0008、[redacted]-0009、[redacted]-0010、[redacted]-0011、及び[redacted]-0012 試験）で、MMAE（10 及び／又は 100 nmol/L）が取り込みトランスポーターである organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1、OATP1B3、organic cation transporter（OCT）2、organic anion transporter（OAT）1、及び OAT3 の基質となる可能性を、各取り込みトランスポーターを過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣（Chinese hamster ovary、CHO）細胞又はヒト胎児腎（human embryonic kidney、HEK）293 細胞を用いて評価した（[2.6.5-15 項]）。10 分間インキュベートした後、[^{3}H]-MMAE の細胞への取り込みは、対照細胞とトランスポーター発現 CHO 細胞又は HEK 細胞で同程度であった。[^{3}H]-MMAE の取り込みは、いずれの細胞株でも、各阻害薬の非存在下／存在下で同様であり、各阻害薬の濃度［シクロスポリン A：0.05～50 µmol/L（OATP1B1 及び OATP1B3）、シメチジン 0.2～200 µmol/L（OCT2）、プロベネシド：0.4～400 µmol/L（OAT1 及び OAT3）］に依存しなかった。これらの結果から、[^{3}H]-MMAE の細胞膜透過に能動的取り込みはほとんど寄与しておらず、[^{3}H]-MMAE は検討した全ての取り込みトランスポーターの基質ではないと考えられた。

[redacted]-3234 試験で小胞輸送系を用いたヒト排出トランスポーターである BCRP、bile salt export pump（BSEP）、及び MRP2 を介した MMAE との相互作用、並びに CHO 細胞又は HEK293 細胞を用いたヒト取り込みトランスポーターである OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、及び OCT2 を介した MMAE との相互作用を in vitro で評価した（[2.6.5-15 項]）。MMAE は検討した濃度範囲（0.008～5 µmol/L）で、BCRP、BSEP、及び MRP2 を介したプローブ基質の取り込みに影響を及ぼさなかった。MMAE は検討した最高濃度の 5 µmol/L で、OCT1 及び OCT2 を介したメトホルミンの輸送をそれぞれ 29%及び 23%阻害したが、5 µmol/L までで OAT1、OAT3、OATP1B1、又は OATP1B3 を介したプローブ基質の取り込みに影響を及ぼさなかった。

2.1.6　CYP 誘導及び阻害

ヒト培養肝細胞での CYP 誘導薬としての MMAE の in vitro 評価

[redacted]133043 試験で 4 濃度（1、10、100、又は 1000 nmol/L）の MMAE を肝細胞に 1 日 1 回、3 日間添加した。MMAE を最高 1000 nmol/L でヒト培養肝細胞に添加しても、CYP1A2、2B6、及び 3A の代謝活性はほとんど又は全く上昇しなかった。また、MMAE により、CYP1A2、2B6、及び 3A4 の mRNA レベル又はウエスタンブロット法によるタンパク質レベルは増加しなかった。一方、高濃度（100 及び 1000 nmol/L）の MMAE の添加により、検討した 3 ロットの肝細胞全てで CYP1A2、2B6、及び 3A の代謝活性、mRNA レベル又はウエスタンブロット法によるタンパク質レベルが減少したが、MMAE の細胞毒性作用が影響した可能性がある。これらの所見より、MMAE は CYP1A2、2B6、及び 3A の誘導薬ではないと考えられた。

CYP 阻害薬としての MMAE の in vitro 評価

MMAE の CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、及び 2D6 に対する直接阻害はほとんど又は全く認められなかった。MMAE はミダゾラム 1'-水酸化活性を指標としたとき、CYP3A4/5 に対する直接阻害を示し、IC_{50} は 10 µmol/L であったが、テストステロン 6β-水酸化活性を指標としたときには阻害を示さなかった（[redacted]085021 試験）。また、テストステロン 6β-水酸化活性及びミダゾラム 1'-水酸化活性の測定結果より、MMAE による CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害が認められた。CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害の更なる検討で、阻害作用の増大には NADPH を必要とすることが示され、観察された阻害が CYP による代謝物に起因する可能性の高いことが示唆された。さらに、この阻害作用は、MMAE とのプレインキュベーション後にミクロソーム分離、及びフェリシアン化カリウム添加後にミクロソーム分離することで部分的及び完全に回復させたことから、MMAE は CYP3A4/5 の準不可逆的な阻害薬であることが示唆された。この時間依存的な阻害作用をさらに詳細に検討したところ、不活性化速度定数（maximal rate of enzyme inactivation、K_{inact}）は 0.10 min^{-1}、阻害定数（inhibition constant、K_i）は 1.12 µmol/L であり、K_{inact}/K_i 比は 90 min^{-1} $mmol/L^{-1}$ で中程度であった。

2.2　臨床試験の要約：健康被験者を対象とした薬物動態

健康被験者を対象とした臨床試験は実施していない。

2.3　臨床試験の要約：患者を対象とした薬物動態

チソツマブ　ベドチンの臨床開発プログラムでは、PK を評価するための単独の試験を実施していない。試験デザインに PK 評価を含めたチソツマブ　ベドチンの臨床試験を以下に要約する。

2.3.1　海外 GEN701 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-2]）

GEN701 試験は、TF 発現が判明している種々の固形癌を有する外国人患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンを 1Q3W 投与する第 I/II 相、非盲検、用量漸増、安全性試験であった。本試

験は用量漸増パート（ヒト初回投与パート）とそれに続く拡大パート（第 II 相パート）の 2 つのパートで構成された。

目的

主要目的は、種々の固形癌を有する被験者を対象に、チソツマブ　ベドチンの忍容性を確立することであった。副次目的は、チソツマブ　ベドチンの長期投与の忍容性の確立、チソツマブ　ベドチンの最大耐量（maximum tolerated dose、MTD）及び第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）の決定、チソツマブ　ベドチンの単回及び反復投与後の PK プロファイルの確認、並びに種々の固形癌を有する被験者集団でのチソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性を評価することであった。

方法

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチンの 8 用量（0.3～2.2 mg/kg、最大 BMI 30 kg/m^2）を約 60 分かけて 1Q3W 静脈内投与した。拡大パートのために決定した RP2D は、2.0 mg/kg の 1Q3W 投与（約 30 分）であった。拡大パートでは再発、進行性又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、SCCHN、又は非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer、NSCLC）患者を組み入れ、RP2D を投与した。

投与期間中及びフォローアップ期間中に PK 及び免疫原性評価用検体を採取した。検体採取及び評価スケジュールの詳細を GEN701 試験の CSR に記載した。ノンコンパートメント解析によりチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターを算出した。

結果

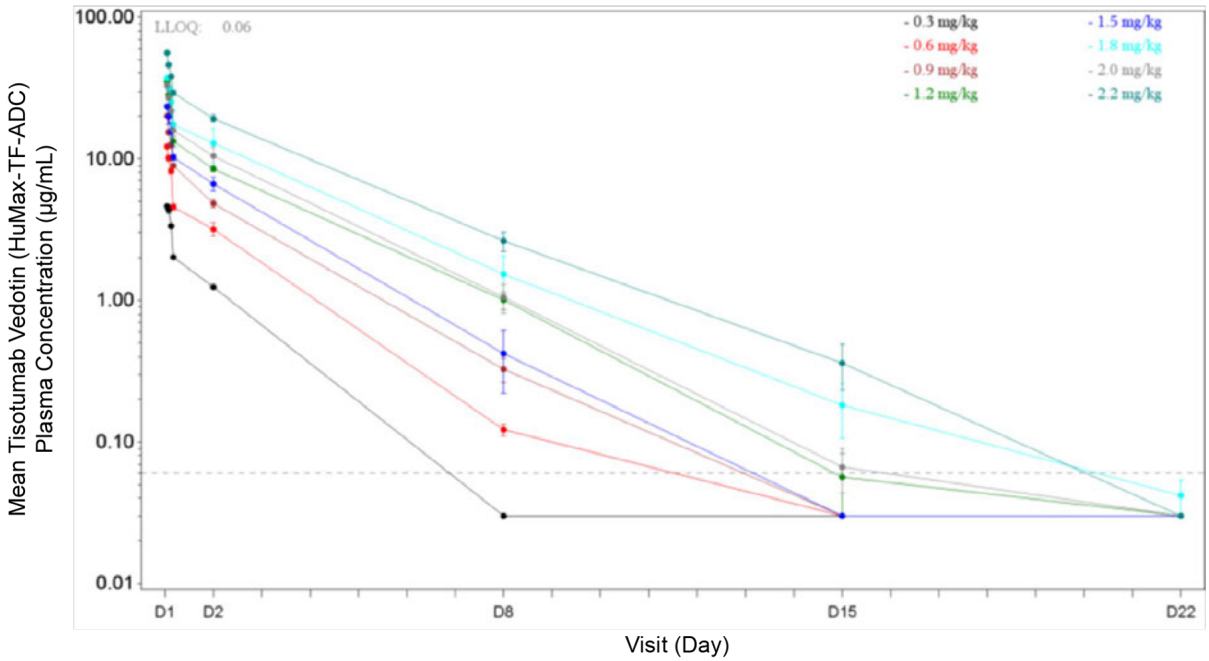
チソツマブ　ベドチンの薬物動態の概要

用量漸増パートではチソツマブ　ベドチン 0.3～2.2 mg/kg を 1Q3W、拡大パートでは 2.0 mg/kg を 1Q3W、単回及び反復投与したときのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK を評価した。PK 解析には、用量漸増パート及び拡大パートのいずれも PK 解析対象集団を用い、用量漸増パートには 27 名、拡大パートには 168 名が含まれた。拡大パートの被験者のうち、55 名が再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者であった。再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者を含む用量漸増パート及び拡大パートのデータを以下の項に示す。

用量漸増パート：チソツマブ　ベドチンの薬物動態

Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイルを Figure 1 に、チソツマブ　ベドチンの PK パラメーターの要約を Table 3 に示す。チソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチンは速やかに C_{max} に達した。チソツマブ　ベドチン濃度はその後の投与開始前に定量下限（lower limit of quantification、LLOQ）未満となり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。0.3～2.2 mg/kg の用量範囲でチソツマブ　ベドチンを初回投与後の C_{max} は用量に比例して上昇したが、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比を上回って増加した（Table 4）。

Figure 1　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）
（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）



LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetics
Notes: N=3 for all dose levels except 2.2 mg/kg (N=6)
Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are set to 1/2 LLOQ.
Horizontal line on plot represents LLOQ.
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Figure 14.2.1.4-A

Table 3　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの PK パラメーターの要約
（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）

Dose cohort	t_{max} - Median (range) (h)	C_{max} - Geometric Mean (CV %) (µg/mL)	AUC_{0-t} - Geometric Mean (CV %) (day·µg/mL)
0.3 mg/kg (N=3)	1.07 (0.9, 3.2)	4.78 (12.35)	2.5 (3.1)
0.6 mg/kg (N=3)	1.12 (1.1, 1.4)	12.20 (9.47)	15.4 (8.2)
0.9 mg/kg (N=3)	1.43 (1.2, 1.5)	19.81 (17.32)	25.1 (16.9)
1.2 mg/kg (N=3)	1.23 (1.0, 1.2)	34.67 (18.48)	45.2 (9.3)
1.5 mg/kg (N=3)	1.17 (1.0, 1.2)	23.12 (21.10)	33.1 (19.0)
1.8 mg/kg (N=3)	1.15 (1.0, 1.4)	35.42 (39.20)	63.0 (49.3)
2.0 mg/kg (N=3)	1.22 (1.1, 1.3)	32.30 (22.08)	52.3 (33.1)
2.2 mg/kg (N=6)	1.08 (1.0, 1.4)	55.53 (10.31)	84.9 (33.7)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetics; t_{max}=time to reach maximum concentration
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Modified from Table 14.2.1.4-A

Table 4　チソツマブ　ベドチンの用量比例性の解析（パワーモデル）
（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1）

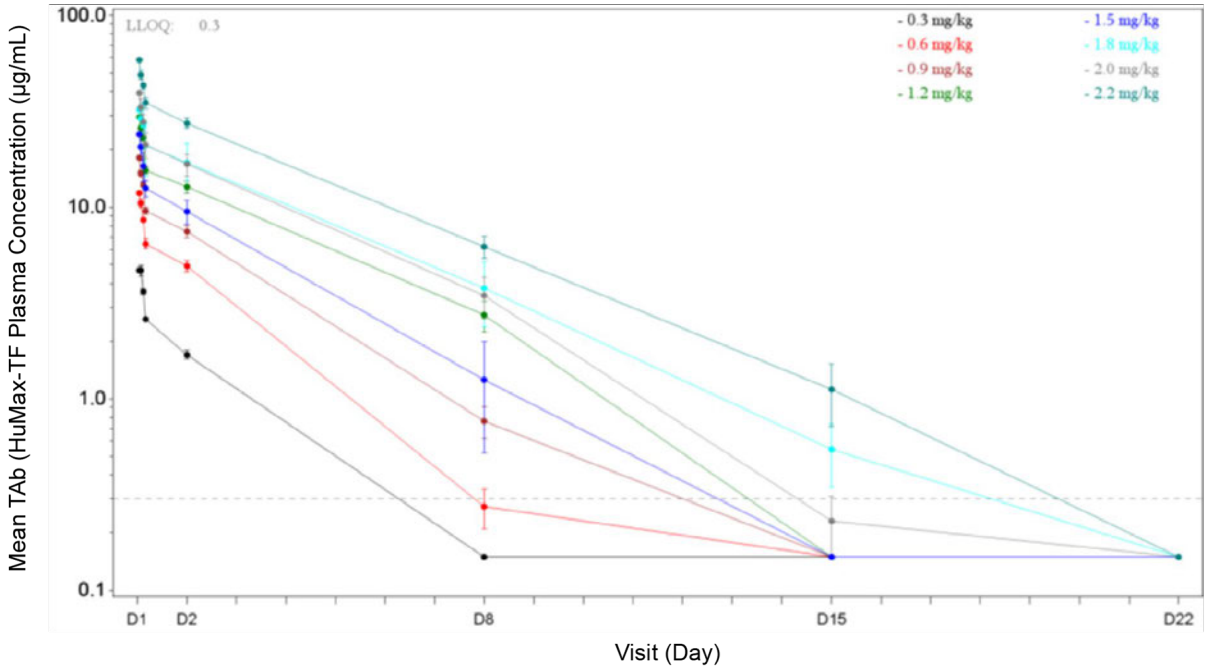
Parameter	N	Slope	90% CI
C_{max} (µg/mL)	27	1.1	(0.96, 1.25)
AUC_{0-t} (day·µg/mL)	27	1.6	(1.37, 1.79)
AUC_{0-inf} (day·µg/mL)	23	1.3	(1.03, 1.57)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum drug concentration; PK=pharmacokinetics
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Modified from Table 14.2.1.7-A

用量漸増パート：TAb の薬物動態

Cycle 1 での TAb の濃度-時間プロファイルを Figure 2 に、TAb の PK パラメーターの要約を Table 5 に示す。チソツマブ　ベドチンの投与終了後、TAb は速やかに C_{max} に達した。TAb 濃度（平均値）は、対応するチソツマブ　ベドチン濃度よりもおおむね高かった。0.3～2.2 mg/kg の用量範囲でチソツマブ　ベドチンを初回投与後の TAb の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} は、用量比を上回って増加した（Table 6）。

Figure 2　Cycle 1 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）
（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）



LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetics; TAb=total antibody
Notes: N=3 for all dose levels except 2.2 mg/kg (N=6)
Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are set to 1/2 LLOQ.
Horizontal line on plot represents LLOQ.
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Figure 14.2.1.5-A

Table 5　Cycle 1 での TAb の PK パラメーターの要約（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）

Dose Cohort	t_{max} - Median (range) (h)	C_{max} - Geometric Mean (CV%) (µg/mL)	AUC_{0-t} - Geometric Mean (CV%) (day·µg/mL)
0.3 mg/kg (N=3)	3.17 (1.1, 3.2)	4.90 (13.00)	2.9 (0.5)
0.6 mg/kg (N=3)	1.12 (1.1, 1.4)	11.84 (8.31)	15.4 (53.1)
0.9 mg/kg (N=3)	1.43 (1.2, 1.5)	17.98 (11.64)	35.0 (18.9)
1.2 mg/kg (N=3)	1.23 (1.0, 1.2)	29.30 (10.14)	60.4 (13.4)
1.5 mg/kg (N=3)	1.17 (1.0, 1.2)	23.55 (25.16)	44.9 (27.8)
1.8 mg/kg (N=3)	1.15 (1.0, 1.4)	30.57 (37.42)	86.7 (54.3)
2.0 mg/kg (N=3)	1.22 (1.1, 1.3)	38.78 (21.77)	85.9 (36.7)
2.2 mg/kg (N=6)	1.08 (1.0, 1.4)	58.02 (12.77)	123.0 (34.7)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation; PK=pharmacokinetics; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Modified from Table 14.2.1.5-A

Table 6　TAb の用量比例性の解析（パワーモデル）（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1）

Parameter	N	Slope	90% CI
C_{max} (µg/mL)	27	1.1	(1.01, 1.26)
AUC_{0-t} (day·µg/mL)	27	1.7	(1.51, 1.98)
AUC_{0-inf} (day·µg/mL)	22	1.3	(1.02, 1.66)

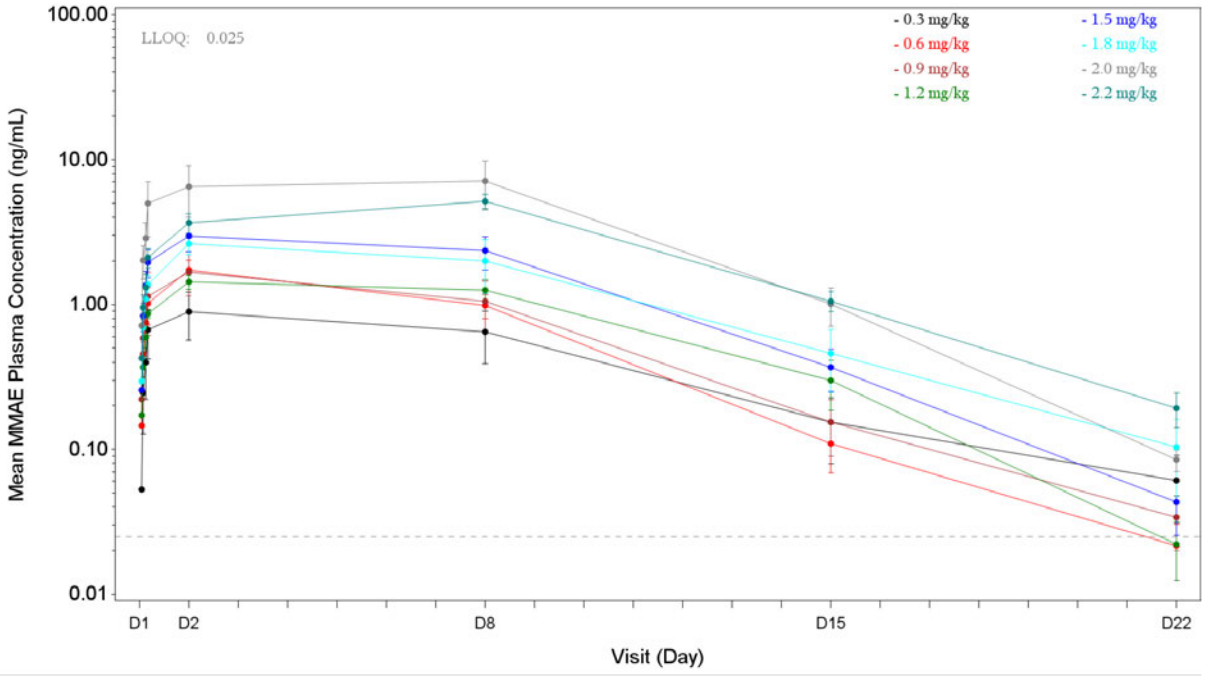
AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum drug concentration; PK=pharmacokinetics; TAb=total antibody

Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Modified from Table 14.2.1.8-A

用量漸増パート：MMAE の薬物動態

Cycle 1 での MMAE の濃度-時間プロファイルを Figure 3 に、MMAE の PK パラメーターの要約を Table 7 に示す。血漿中 MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチン投与後に上昇し、投与 1～7 日後に C_{max} に達した。反復投与による遊離型 MMAE の明らかな蓄積は認められなかった。0.3～2.2 mg/kg の用量範囲でチソツマブ　ベドチンを初回投与後の MMAE の C_{max}、AUC_{0-t}、及び AUC_{0-inf} は、おおむね用量に比例して増加した（Table 8）。

Figure 3　Cycle 1 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）
（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）



LLOQ=lower limit of quantification; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Notes: N=3 for all dose levels except 2.2 mg/kg (N=6)
Concentrations below the lower limit of quantification (LLOQ) are set to 1/2 LLOQ.
Horizontal line on plot represents LLOQ.
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Figure 14.2.1.6-A

Table 7　Cycle 1 での MMAE の PK パラメーターの要約
（GEN701 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団 1）

Dose Cohort	t_{max} - Median (range) (h)	C_{max} - Geometric Mean (CV%) (ng/mL)	AUC_{0-t} - Geometric Mean (CV%) (day·ng/mL)
0.3 mg/kg (N=3)	23.33 (23.3, 25.1)	0.760 (62.505)	6.20 (72.05)
0.6 mg/kg (N=3)	25.10 (18.6, 25.3)	1.673 (30.756)	12.61 (28.18)
0.9 mg/kg (N=3)	25.47 (22.3, 25.6)	1.524 (54.491)	12.22 (67.23)
1.2 mg/kg (N=3)	24.78 (22.7, 25.2)	1.410 (19.149)	11.63 (52.69)
1.5 mg/kg (N=3)	25.00 (25.0, 25.3)	2.807 (39.398)	26.55 (44.24)
1.8 mg/kg (N=3)	25.30 (25.1, 171.6)	2.587 (29.172)	22.55 (57.26)
2.0 mg/kg (N=3)	139.35 (25.3, 163.9)	6.351 (61.505)	67.42 (59.98)
2.2 mg/kg (N=6)	152.50 (23.3, 166.9)	4.877 (31.350)	26.47 (59.35)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics; t_{max}=time to reach maximum concentration
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Modified from Table 14.2.1.6-A

Table 8　MMAE の用量比例性の解析（パワーモデル）（GEN701 試験、PK 解析対象集団 1）

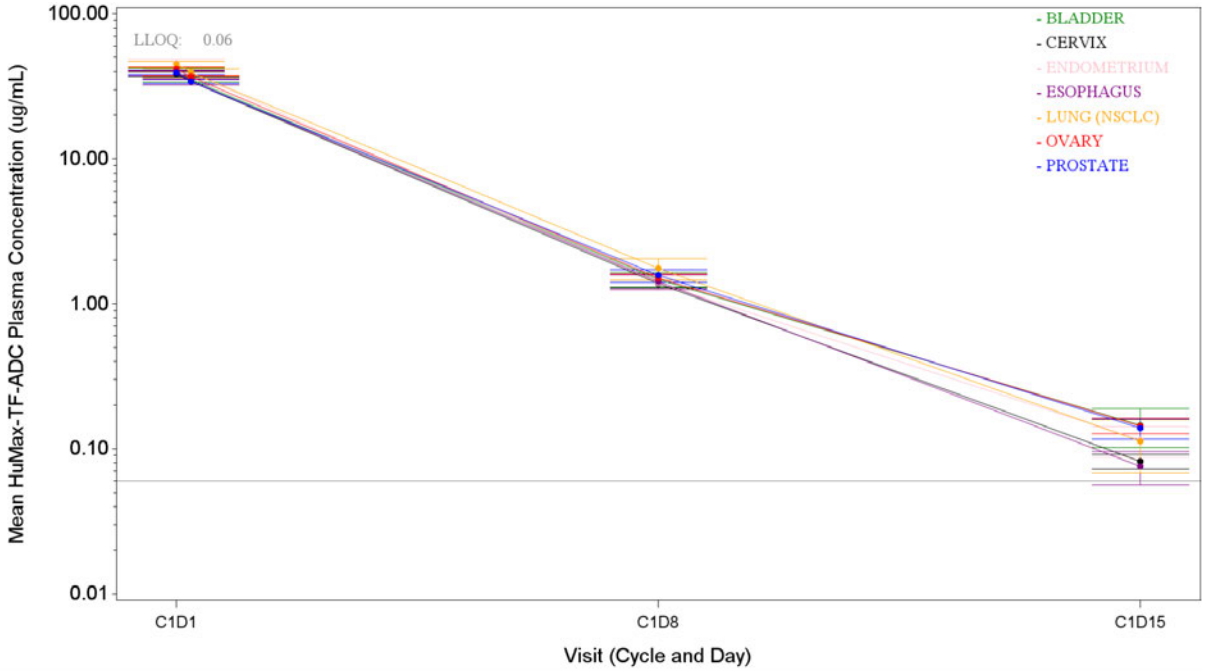
Parameter	N	Slope	90% CI
C_{max} (ng/mL)	27	0.9	(0.66, 1.18)
AUC_{0-t} (day·ng/mL)	27	0.9	(0.40, 1.31)
AUC_{0-inf} (day·ng/mL)	11	0.7	(0.33, 1.11)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; CI=confidence interval; C_{max}=maximum drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Table 14.2.1.9-A

拡大パート：チソツマブ　ベドチン及び MMAE の薬物動態

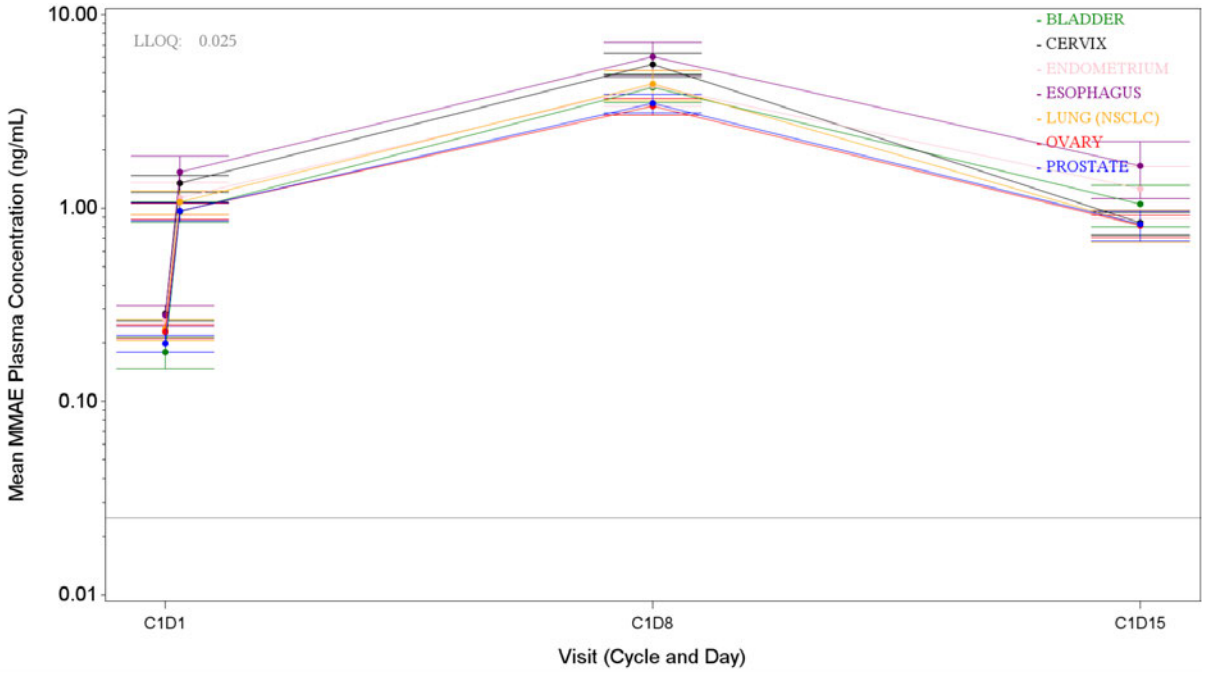
Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の濃度-時間プロファイルをそれぞれ Figure 4 及び Figure 5 に示す。30 分間のチソツマブ　ベドチンの静脈内投与終了後、チソツマブ　ベドチンは速やかに C_{max} に達した。チソツマブ　ベドチン濃度はその後の投与開始前に LLOQ 未満となり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

Figure 4　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）（GEN701 試験、拡大パート、PK 解析対象集団 2）



LLOQ=lower limit of quantification; PK=pharmacokinetics
Horizontal line on plot represents LLOQ.
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Figure 14.2.1.4-B

Figure 5　Cycle 1 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値 ± 標準誤差）
（GEN701 試験、拡大パート、PK 解析対象集団 2）



LLOQ=lower limit of quantification; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Horizontal line on plot represents LLOQ.
Source: 5.3.5.2-2 GEN701 CSR, Figure 14.2.1.6-B

薬物動態の結論

チソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチンは速やかに C_{max} に達した。初回投与後のチソツマブ　ベドチンの C_{max} は用量に比例して上昇したが、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比を上回って増加した。初回投与後の MMAE の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増加した。反復投与によるチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の明らかな蓄積は認められなかった。

2.3.2　海外 GEN702 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-4]）

GEN702 試験は、TF 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を全身投与されている種々の固形癌を有する外国人患者を対象とした、第 I/II 相、用量漸増、非盲検、多施設共同、安全性試験であり、1 サイクル 28 日間で、Day 1、8、及び 15 にチソツマブ　ベドチンを約 30 分かけて 3Q4W 投与した。本試験は用量漸増パートとそれに続く拡大パートの 2 つのパートで構成された。

目的

主要目的は、種々の固形癌を有する被験者に、チソツマブ　ベドチンを 1 サイクル 28 日間で Day 1、8、及び 15 に 3Q4W 投与したときの忍容性を確立することであった。副次目的は、種々

の固形癌を有する被験者に対するチソツマブ　ベドチンの 3Q4W 投与の MTD 及び RP2D を決定すること、チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルを確立すること、及びチソツマブ　ベドチンの 3Q4W 投与の抗腫瘍活性を評価することであった。

方法

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン 0.9 又は 1.2 mg/kg（最大 BMI 30 kg/m^2）を約 30 分かけて 3Q4W 静脈内投与した。用量漸増パートには、標準治療が無効であった、又は標準治療の適応とならない進行性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、又は肺癌（NSCLC）の被験者を組み入れた。拡大パートのために決定された RP2D は、1.2 mg/kg 3Q4W 投与であった。しかし、dose dense レジメン（1.2 mg/kg 3Q4W 投与）を用いた拡大パートで、眼関連の有害事象が高頻度かつ高い Grade で認められたため、治験依頼者及びデータモニタリング委員会（Data Monitoring Committee、DMC）のいずれも許容できない毒性であると判断し、安全性のために治験実施計画書が緊急に改訂された（改訂第 4 版）。本改訂では、チソツマブ　ベドチンを投与される全被験者に対し、より包括的な眼関連の有害事象のリスク緩和計画が導入された。さらに、1.2 mg/kg の 3Q4W 投与を中止し、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与に切り替えることを可とした。改訂時点でスクリーニング中であった及び本試験に組み入れられた被験者には、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与した。拡大パートには進行性卵巣癌又は子宮頸癌を有する被験者が含まれた。

投与期間中に PK 及び免疫原性評価用の検体を採取した。検体採取及び評価スケジュールの詳細を GEN702 試験の CSR に記載した。ノンコンパートメント解析によりチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターを算出した。

結果

チソツマブ　ベドチンの薬物動態の概要

用量漸増パートには 9 名（0.9 mg/kg 3Q4W 投与コホート 3 名、1.2 mg/kg 3Q4W 投与コホート 6 名）が組み入れられた。全 9 名が PK 解析対象集団に含まれた。拡大パートには 24 名が組み入れられた。そのうち 14 名が試験期間を通して 1.2 mg/kg の 3Q4W 投与を継続し、6 名が 1.2 mg/kg の 3Q4W 投与開始後に 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与に切り替えられ、4 名が最初から 2.0 mg/kg の 1Q3W 投与を開始した。拡大パートでは、投与 1、2、及び 3 回目（Day 1、8、及び 15）の各投与後に採取された検体の一部が PK 評価用として適切な状態でなかったため、各 PK パラメーターを十分に評価できなかった。用量漸増パートのデータを以下の項に示す。

用量漸増パート：チソツマブ　ベドチンの薬物動態

チソツマブ　ベドチンの C_{max} は、0.9 及び 1.2 mg/kg の投与終了時に認められ、3Q4W の連続する 3 回の投与を通して類似していた（Table 9）。Cycle 1 での 0.9 から 1.2 mg/kg への増量に伴って C_{max} はおおむね用量に比例して上昇し、$AUC_{0\text{-}t}$ は用量比をわずかに上回って増加した（Table 9）。

用量漸増パート：TAb の薬物動態

TAb の C_{max} は、0.9 及び 1.2 mg/kg の投与終了時に認められ、3Q4W の連続する 3 回の投与を通して類似していた（Table 9）。Cycle 1 での 0.9 から 1.2 mg/kg への増量に伴って TAb の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ はおおむね用量に比例して増加した（Table 9）。

Table 9　用量コホート別チソツマブ　ベドチン及び TAb の血漿中 PK パラメーターの要約
（GEN702 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）

Timepoint Parameter	Tisotumab Vedotin (HuMax-TF-ADC)		Total HuMax-TF	
	0.9 mg/kg (N=3)	1.2 mg/kg (N=6)	0.9 mg/kg (N=3)	1.2 mg/kg (N=6)
Cycle 1 Dose 1 (Day 1)				
t_{max} (h)				
n	3	6	3	6
Median	0.700	0.709	0.700	0.734
Min, Max	0.70, 0.85	0.55, 2.70	0.70, 0.85	0.55, 2.37
C_{max} (µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	20.2 (17.9)	28.7 (12.1)	20.3 (14.3)	30.2 (11.5)
AUC_{0-t} (h·µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	1108 (32.0)	1328 (48.0)	1220 (20.7)	1657 (27.3)
Cycle 1 Dose 2 (Day 8)				
t_{max} (h)				
n	3	6	3	6
Median	0.717	0.617	0.717	0.692
Min, Max	0.72, 0.72	0.58, 2.85	0.72, 0.72	0.58, 2.67
C_{max} (µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	20.9 (14.1)	28.0 (8.9)	21.0 (6.3)	29.2 (6.6)
AUC_{0-t} (h·µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	1629 (15.1)	2216 (11.7)	1750 (16.2)	2460 (8.5)
Cycle 1 Dose 3 (Day 15)				
t_{max} (h)				
n	3	6	3	6
Median	0.767	0.742	0.717	0.717
Min, Max	0.72, 2.70	0.62, 2.67	0.70, 0.77	0.67, 2.75
C_{max} (µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	19.9 (11.8)	26.8 (21.6)	20.9 (12.0)	29.2 (16.2)
AUC_{0-t} (h·µg/mL)				
n	3	6	3	6
Geometric Mean (CV %)	637 (43.7)	1411 (94.2)	1011 (25.7)	1467 (29.7)
AUC_{0-inf} (h·µg/mL)				
n	2	4	2	5
Geometric Mean (CV %)	920 (3.6)	1106 (21.3)	1268 (14.4)	1571 (27.7)
$t_{1/2}$ (h)				
n	2	4	3	5
Geometric Mean (CV %)	47.27 (3.11)	48.57 (18.16)	49.56 (17.35)	50.10 (23.01)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; AUC_{0-inf}=area under the concentration-time curve from time zero to infinity; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation; Max=maximum; Min=minimum; PK=pharmacokinetics; $t_{1/2}$=elimination half-life; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-4 errata for GEN702 CSR, Table 5

用量漸増パート：MMAE の薬物動態

血漿中 MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチン 0.9 及び 1.2 mg/kg の投与後に上昇し、3Q4W の連続する 3 回目の投与後（Day 15）約 48 時間までに最高濃度に達した（Table 10）。Cycle 1 での 0.9 から 1.2 mg/kg への増量に伴って C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量に比例して増加しなかった。

Table 10　用量コホート別 MMAE の血漿中 PK パラメーターの要約
（GEN702 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）

Timepoint Parameter	MMAE 0.9 mg/kg (N=3)	MMAE 1.2 mg/kg (N=6)
Cycle 1 Dose 1 (Day 1)		
t_{max} (h)		
n	3	6
Median	24.000	23.667
Min, Max	22.92, 160.95	20.87, 168.55
C_{max} (ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	1.46 (54.7)	1.38 (78.4)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	185 (48.1)	185 (75.3)
Cycle 1 Dose 2 (Day 8)		
t_{max} (h)		
n	3	6
Median	2.800	81.759
Min, Max	2.35, 168.70	2.47, 167.53
C_{max} (ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	1.18 (19.8)	1.54 (75.4)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	180 (14.1)	236 (75.5)
Cycle 1 Dose 3 (Day 15)		
t_{max} (h)		
n	3	6
Median	48.933	24.192
Min, Max	48.50, 68.25	20.05, 70.37
C_{max} (ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	2.76 (23.7)	2.88 (52.4)
AUC_{0-t} (h·ng/mL)		
n	3	6
Geometric Mean (CV %)	506 (25.3)	520 (51.3)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation; Max=maximum; Min=minimum; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-4 errata for GEN702 CSR, Table 5

薬物動態の結論

チソツマブ　ベドチン及び TAb の t_{max} は、各用量の投与終了時に認められた。MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチンの投与後に上昇し、3Q4W の連続する 3 回目の投与後（Day 15）約 48 時間までに最高濃度に達した。

2.3.3　国内 GCT1015-06 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-1]）

GCT1015-06 試験は、標準療法施行中に病勢が増悪した又は標準療法に不耐性若しくは不適格な、局所進行若しくは遠隔転移を有する固形癌及び治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の日本人患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンを投与する非盲検、単群、第 I/II 相試験であった。

目的

主要目的は、日本人被験者でのチソツマブ　ベドチンの安全性及び忍容性を評価すること、MTD 及び RP2D を決定すること、並びにチソツマブ　ベドチンの PK 及び免疫原性を評価することであった。副次目的は、チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性を評価することであった。

方法

本試験は局所進行又は遠隔転移を有する種々の固形癌患者を対象とした用量漸増パート、それに続く治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした拡大パートの 2 つのパートで構成された。チソツマブ　ベドチンを 1Q3W 静脈内投与した。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン 1.5 及び 2.0 mg/kg の 2 用量レベルを評価することを目的として、標準的な 3+3 デザインを適用した。体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えない用量を投与した。用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）は認められず、拡大パートで用いる RP2D を 2.0 mg/kg とした。

拡大パートでは、用量漸増パートで決定した RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W）でのチソツマブ　ベドチンの安全性、忍容性、PK、及び抗腫瘍活性を評価した。

投与期間中に PK 及び免疫原性評価用の検体を採取した。検体採取及び評価スケジュールの詳細を GCT1015-06 試験の CSR に記載した。ノンコンパートメント解析によりチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターを算出した。

結果

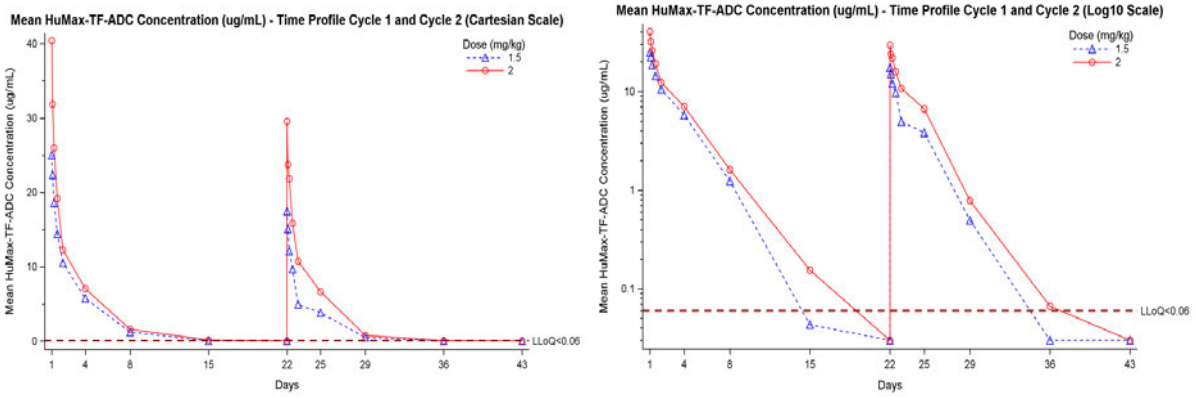
チソツマブ　ベドチンの薬物動態の概要

用量漸増パートでは、1.5 mg/kg コホート及び 2.0 mg/kg コホートの各 3 名、計 6 名が PK 解析対象集団に含まれた。拡大パートでは、RP2D（2.0 mg/kg）を投与された 17 名が PK 解析対象集団に含まれた。用量漸増パート及び拡大パートのデータを以下の項に示す。

用量漸増パート：チソツマブ　ベドチン及び TAb の薬物動態

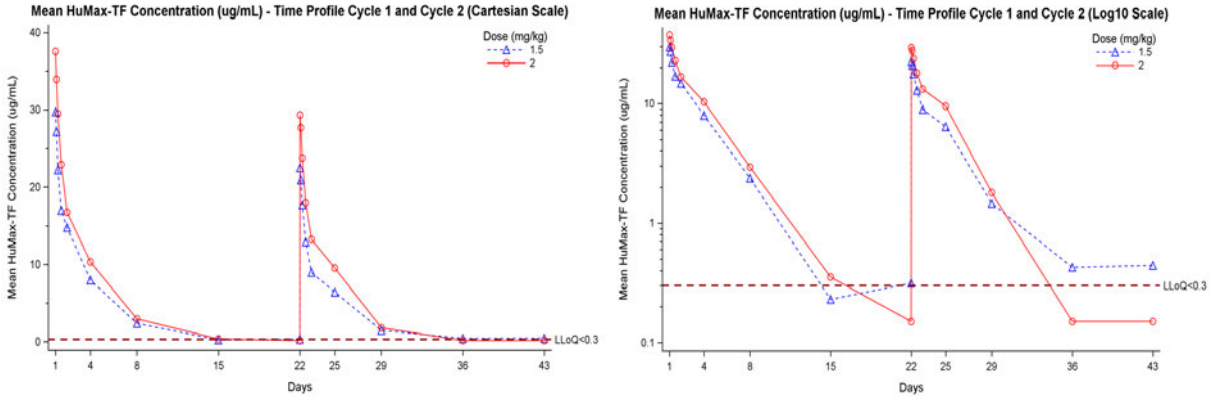
Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチン及び TAb の濃度-時間プロファイルをそれぞれ Figure 6 及び Figure 7 に、Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び TAb の PK パラメーターを用量別に Table 11 に示す。Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチン及び TAb は速やかに C_{max} に達した。チソツマブ　ベドチン濃度はその後の投与開始前に LLOQ 未満となり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。同様に、TAb も反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

Figure 6　Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値）
（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantification
Concentration values below the lower limit of quantification (LLOQ) have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.09.a

Figure 7　Cycle 1 及び Cycle 2 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値）
（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantification; TAb=total antibody
Concentration values below the lower limit of quantification (LLOQ) have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.08.a

Table 11　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターの要約（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、PK 解析対象集団）

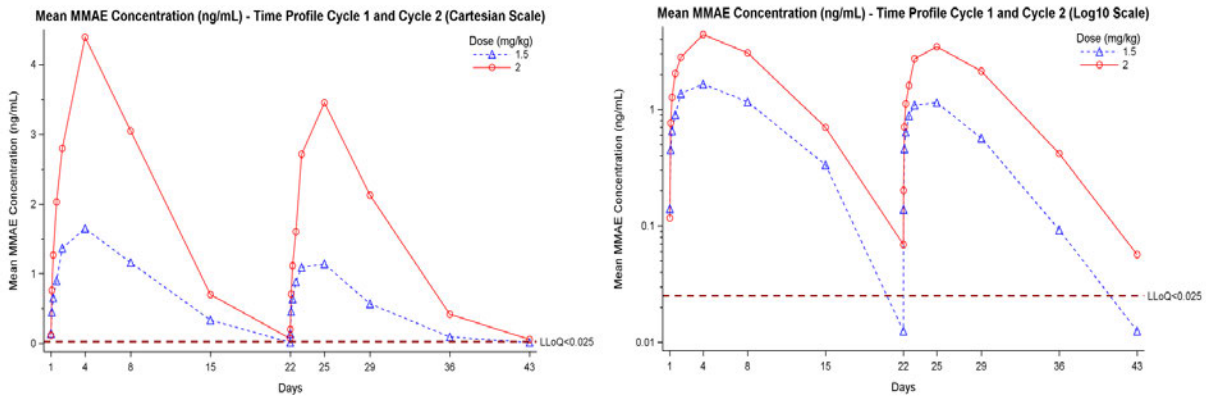
	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg N=3	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=3
Tisotumab vedotin		
C_{max} (µg/mL), geometric mean (CV%)	24.5 (25.1)	39.9 (19.6)
t_{max} (hours), median (range)	0.88 (0.67; 1.00)	0.68 (0.67; 0.72)
AUC_{0-t} (day·µg/mL), geometric mean (CV%)	38.7 (37.23)	54.1 (29.40)
Half-life (day), median (range)	1.93 (1.71; 1.94)	2.03 (1.78; 2.32)
TAb		
C_{max} (µg/mL), geometric mean (CV%)	29.1 (25.4)	37.0 (21.0)
t_{max} (hours), median (range)	0.88 (0.67; 1.00)	0.68 (0.67; 0.72)
AUC_{0-t} (day·µg/mL), geometric mean (CV%)	56.7 (22.54)	75.3 (31.56)
Half-life (day), median (range)	2.50 (2.18; 3.80)	2.40 (2.02; 2.51)
MMAE		
C_{max} (ng/mL), geometric mean (CV%)	1.7 (15.3)	4.0 (51.2)
t_{max} (hours), median (range)	49.45 (23.97; 70.13)	72.33 (49.27; 72.55)
AUC_{0-t} (day·ng/mL), geometric mean (CV%)	13.4 (32.40)	36.5 (26.82)
Half-life (day), median (range)	3.45 (3.43; 4.92)	3.02 (2.28; 4.23)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation=(sqrt (exp (variance for log transformed data) –1)) * 100; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration
Source: 5.3.5.2-1 Modified from GCT1015-06 CSR, Table 14.02.06.01.a, Table 14.02.06.02.a, and Table 14.02.06.03.a

用量漸増パート：MMAE の薬物動態

Cycle 1 及び Cycle 2 での遊離型 MMAE の濃度-時間プロファイルを Figure 8 に、Cycle 1 での遊離型 MMAE の PK パラメーターの要約を用量別に Table 11 に示す。Cycle 1 での遊離型 MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチン投与後約 3 日で最高濃度に達した。反復投与による遊離型 MMAE の明らかな蓄積は認められなかった。

Figure 8　Cycle 1 及び Cycle 2 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値）（GCT1015-06 試験、用量漸増パート、安全性解析対象集団）



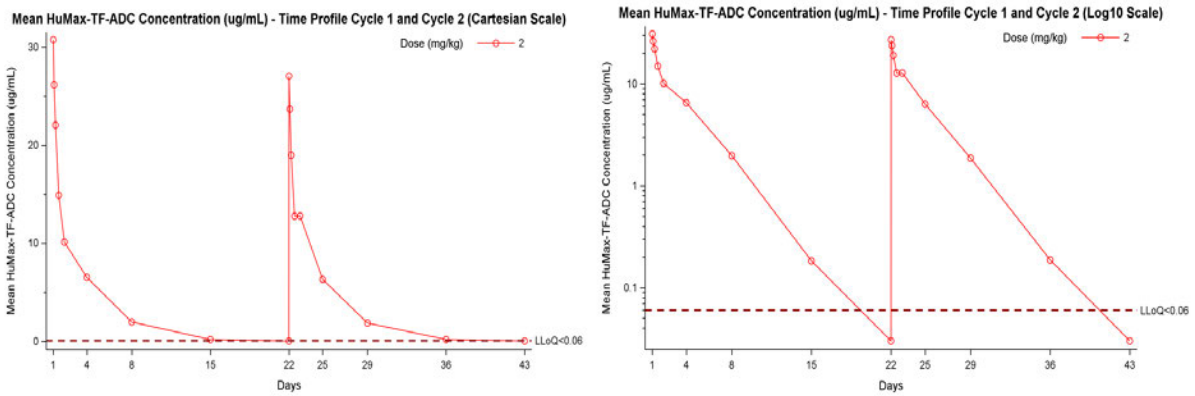
LLOQ=lower limit of quantification; MMAE=monomethyl auristatin E
Concentration values below the lower limit of quantification (LLOQ) have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.10.a

拡大パート：チソツマブ　ベドチン及び TAb の薬物動態

Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチン及び TAb の濃度-時間プロファイルをそれぞれ Figure 9 及び Figure 10 に、Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び TAb の PK パラメーターの要約を Table 12 に示す。Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチン及び TAb は速やかに C_{max} に達した。その後、チソツマブ　ベドチン濃度は多相性に低下すると推察された。C_{max} の幾何平均値［変動係数%（coefficient of variation%、CV%）］は、チソツマブ　ベドチンが 28.6（32.5）μg/mL、TAb が 39.6（20.3）μg/mL であった。

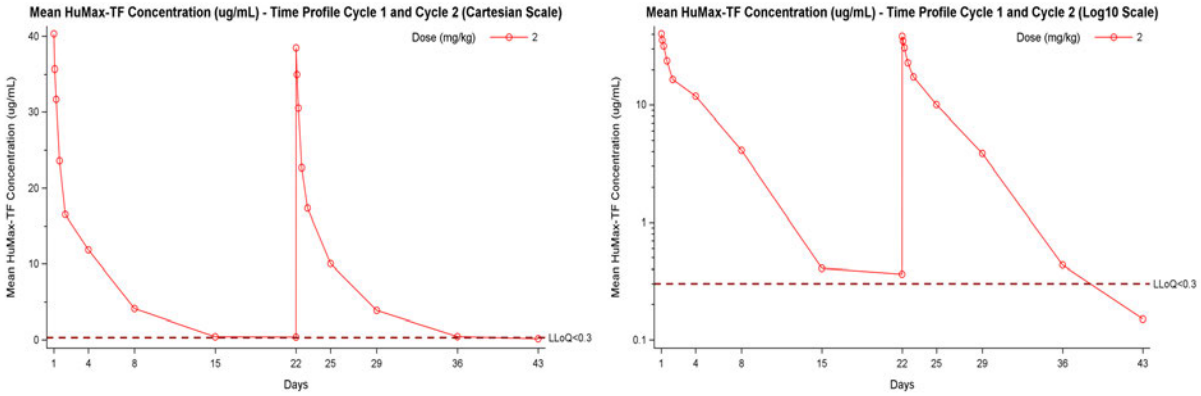
チソツマブ　ベドチン濃度はその後の投与開始前に LLOQ 未満となり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。同様に、TAb も反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

Figure 9　Cycle 1 及び Cycle 2 でのチソツマブ　ベドチンの濃度-時間プロファイル（平均値）
（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantification
Concentration values below the lower limit of quantification (LLOQ) have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.09.b

Figure 10　Cycle 1 及び Cycle 2 での TAb の濃度-時間プロファイル（平均値）
（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantification; TAb=total antibody
Concentration values below the lower limit of quantification (LLOQ) have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.08.b

Table 12　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターの要約
（GCT1015-06 試験、拡大パート、PK 解析対象集団）

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=17
Tisotumab Vedotin	
C_{max} (µg/mL), geometric mean (CV%)	28.6 (32.5)
t_{max} (hours), median (range)	0.82 (0.62; 2.62)
AUC_{0-t} (day·µg/mL), geometric mean (CV%)	47.5 (27.99)
Half-life (day), median (range)	2.05 (1.72; 2.52)
TAb	
C_{max} (µg/mL), geometric mean (CV%)	39.6 (20.3)
t_{max} (hours), median (range)	0.85 (0.63; 48.70)
AUC_{0-t} (day·µg/mL), geometric mean (CV%)	79.6 (33.19)
Half-life (day), median (range)	2.33 (1.84; 2.74)
MMAE	
C_{max} (ng/mL), geometric mean (CV%)	5.3 (59.8)
t_{max} (hours), median (range)	70.63 (25.13; 167.67)
AUC_{0-t} (day·ng/mL), geometric mean (CV%)	42.4 (71.05)
Half-life (day), median (range)	2.80 (1.65; 4.29)

AUC_{0-t}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last observed quantifiable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CV=coefficient of variation=(sqrt (exp (variance for log transformed data) –1)) * 100; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration
Source: 5.3.5.2-1 Modified from GCT1015-06 CSR, Table 14.02.06.01.b, Table 14.02.06.02.b, and Table 14.02.06.03.b

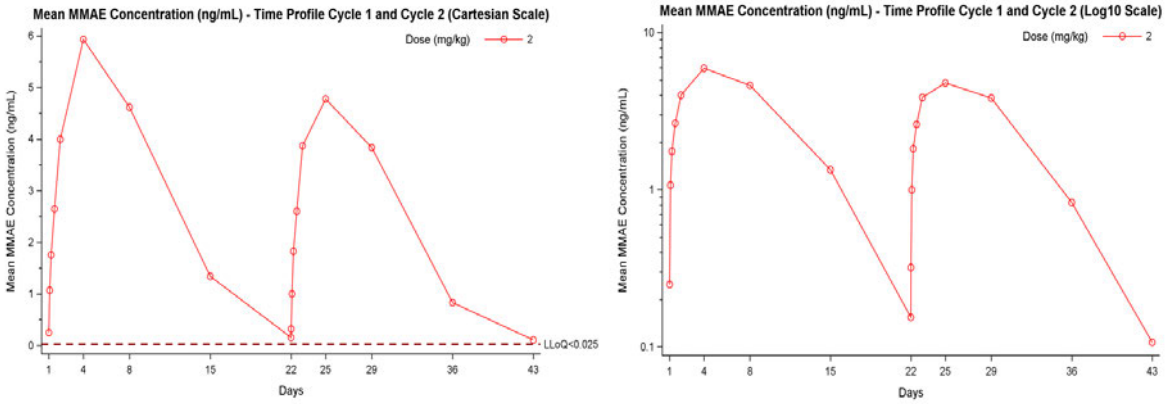
拡大パート：MMAE の薬物動態

Cycle 1 及び Cycle 2 での遊離型 MMAE の濃度-時間プロファイルを Figure 11 に、Cycle 1 での遊離型 MMAE の PK パラメーターの要約を Table 12 に示す。Cycle 1 での遊離型 MMAE はチソ

ツマブ　ベドチン投与後約 3 日で最高濃度に達した。遊離型 MMAE の C_{max} の幾何平均値（CV%）は 5.3（59.8）ng/mL であった。

反復投与による遊離型 MMAE の明らかな蓄積は認められなかった。

Figure 11　Cycle 1 及び Cycle 2 での MMAE の濃度-時間プロファイル（平均値）（GCT1015-06 試験、拡大パート、安全性解析対象集団）



LLOQ=lower limit of quantification; MMAE=monomethyl auristatin E
Concentration values below the lower limit of quantification have been handled as LLOQ/2 in summary statistics.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR, Figure 14.02.10.b

薬物動態の結論

投与終了後、チソツマブ　ベドチン濃度は多相性で低下すると推察された。投与終了後にチソツマブ　ベドチン及び TAb は速やかに C_{max} に達したが、遊離型 MMAE は投与後約 3 日で最高濃度に達した。用量漸増パート及び拡大パートのいずれも、チソツマブ　ベドチン及び TAb 濃度はその後の投与開始前に LLOQ 未満となり、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。同様に、遊離型 MMAE も反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

2.3.4　海外 GCT1015-04 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-3]）

GCT1015-04 試験では、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の外国人患者を組み入れた。白金製剤を含む 2 剤併用療法とベバシズマブの併用療法（投与が適格な場合）施行中又は施行後に病勢増悪が認められた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　ベドチンの安全性及び有効性を評価した。母集団 PK モデルには、カットオフ日である 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までの PK データを含めた。

目的

主要目的は子宮頸癌を有する被験者に対する抗腫瘍効果を評価することであった。副次目的は持続的な効果、臨床効果、安全性、及び忍容性を評価することであった。その他の目的は、臨床効果に関連するバイオマーカー、薬力学バイオマーカー、及び健康関連の生活の質（quality of life、QOL）を評価することであった。

方法

治験薬を投与された全 101 名の被験者にチソツマブ　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）を約 30 分かけて 1Q3W 静脈内投与した。投与期間中、PK 及び免疫原性評価用検体をスパースサンプリングした。検体採取及び評価スケジュールの詳細を GCT1015-04 試験の CSR に記載した。

結果

本試験では、採取された検体の一部が PK 評価用として適切な状態でなかったため、PK パラメーターを十分に評価できなかった。このため、本試験の PK データを GEN701、GEN702、GCT1015-06、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験の PK データと併合し、チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルを確認する母集団 PK モデル解析に使用した。

2.3.5　海外 SGNTV-001 試験（添付資料番号：[5.3.5.2-6]）

SGNTV-001 試験は、局所進行性又は遠隔転移を有する固形癌の外国人患者を対象にチソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性、安全性、及び PK を評価する非盲検、第 II 相試験であり、現在実施中である。母集団 PK モデルには、カットオフ日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（パート A）までの PK データを含めた。

目的

主要目的は、チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性を評価することであった。副次目的は、チソツマブ　ベドチンの安全性及び忍容性、病勢の安定及びコントロール、チソツマブ　ベドチンで奏効が認められた被験者での奏効期間（duration of response、DOR）及び奏効までの期間、チソツマブ　ベドチンが投与された被験者での無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）及び全生存期間（overall survival、OS）、並びにチソツマブ　ベドチンの PK 及び免疫原性を評価することであった。

方法

SGNTV-001 試験（パート A）では、TF を発現している 4 つの癌種のいずれかのコホートに被験者を組み入れた。これらの癌種は結腸・直腸癌、扁平上皮 NSCLC、膵外分泌腺癌、及び SCCHN であった。パート A の全被験者にチソツマブ　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）を約 30 分かけて 1Q3W 静脈内投与した。

投与期間中、PK 及び免疫原性評価用検体を採取した。検体採取及び評価スケジュールの詳細を SGNTV-001 試験の Abbreviated CSR 11.3 項に記載した。ノンコンパートメント解析によりチソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK パラメーターを算出した。

結果

チソツマブ　ベドチンの薬物動態の概要

チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE 濃度が 89 名から得られた。このうち 83 名の Cycle 1 での PK パラメーターを推定し、本集団を PK 解析対象集団とした。データを以下の項に示す。

チソツマブ　ベドチンの薬物動態

チソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチンは速やかに C_{max} に達した。その後、チソツマブ　ベドチン濃度は、多相性に低下すると推察される。各コホート別の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの PK パラメーターの要約を Table 13 に示す。チソツマブ　ベドチンの PK パラメーターはコホート間で類似していた。

Table 13　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン（2.0 mg/kg 1Q3W）の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団）

	CRC N=25	PAN N=16	NSCLC N=12	SCCHN N=30	Total N=83
AUC_{inf_p} (day·μg/mL)					
n/M	24/24	16/16	11/11	25/25	76/76
GM (%CV)	59.85 (30)	55.75 (21)	58.78 (30)	57.53 (26)	58.05 (27)
C_{max} (μg/mL)					
n/M	25/25	16/16	11/11	29/29	81/81
GM (%CV)	46.10 (28)	41.65 (23)	42.90 (29)	38.45 (23)	41.93 (26)
t_{max} (day)					
n/M	25/25	16/16	11/11	29/29	81/81
Median	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03
Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1

1Q3W=once every three weeks; AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf_p}=AUC from dosing time extrapolated to infinity, based on the last predicted concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CRC=colorectal cancer; %CV=percent coefficient of variation; GM=Geometric mean; max=maximum; Min=minimum; n/M=number of samples with calculable parameter/number of subjects with sample tested; NSCLC=non-small-cell lung cancer; PAN=exocrine pancreatic adenocarcinoma; PK=pharmacokinetics; SCCHN=squamous cell carcinoma of the head and neck; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-6 SGNTV-001 Abbreviated CSR, Table 14.8.4.a

TAb の薬物動態

チソツマブ　ベドチンの投与終了後、TAb は速やかに C_{max} に達した。Cycle 1 での TAb の PK パラメーターの要約を Table 14 に示す。TAb の PK パラメーターはコホート間で類似していた。

Table 14　Cycle 1 での TAb の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	CRC N=25	PAN N=16	NSCLC N=12	SCCHN N=30	Total N=83
AUC_{inf_p} (day·μg/mL)					
n/M	22/22	16/16	12/12	23/23	73/73
GM (%CV)	90.56 (28)	76.43 (24)	84.00 (36)	81.78 (27)	83.46 (29)
C_{max} (μg/mL)					
n/M	25/25	16/16	12/12	28/28	81/81
GM (%CV)	42.65 (25)	37.92 (21)	42.66 (23)	39.53 (18)	40.59 (22)
t_{max} (day)					
n/M	25/25	16/16	12/12	28/28	81/81
Median	0.03	0.03	0.03	0.05	0.03
Min, max	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.1	0.0, 0.2	0.0, 0.2

AUC=area under the concentration-time curve; AUC_{inf_p}=AUC from dosing time extrapolated to infinity, based on the last predicted concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CRC=colorectal cancer; %CV=percent coefficient of variation; GM=Geometric mean; max=maximum; Min=minimum; n/M=number of samples with calculable parameter/number of subjects with sample tested; NSCLC=non-small-cell lung cancer; PAN=exocrine pancreatic adenocarcinoma; PK=pharmacokinetics; SCCHN=squamous cell carcinoma of the head and neck; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-6 SGNTV-001 Abbreviated CSR, Table 14.8.6.a

MMAE の薬物動態

MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチンの投与後に上昇し、投与後約 2 日で最高濃度に達した。MMAE の PK パラメーターはコホート間で類似していたが、個体間変動が大きかった（Table 15）。

Table 15　Cycle 1 での MMAE の PK パラメーター（SGNTV-001 試験、PK 解析対象集団）

Parameter	CRC N=25	PAN N=16	NSCLC N=12	SCCHN N=30	Total N=83
$AUC_{0\text{-}last}$ (day·ng/mL)					
n/M	24/24	16/16	12/12	28/28	80/80
GM (%CV)	27.81 (60)	19.16 (82)	34.14 (78)	34.45 (71)	28.69 (74)
C_{max} (ng/mL)					
n/M	25/25	16/16	12/12	29/29	82/82
GM (%CV)	3.43 (53)	2.64 (63)	4.76 (69)	4.45 (70)	3.75 (67)
C_{trough} (ng/mL)					
n/M	18/18	10/10	9/9	23/23	60/60
GM (%CV)	0.11 (80)	0.05 (68)	0.08 (82)	0.1 (88)	0.09 (86)
t_{max} (day)					
n/M	25/25	16/16	12/12	29/29	82/82
Median	2.02	1.99	2.00	2.01	2.01
Min, max	1.9, 8.0	0.9, 7.0	1.8, 6.9	0.9, 7.2	0.9, 8.0

$AUC_{0\text{-}last}$=area under the concentration-time curve from zero to the last measurable concentration; C_{max}=maximum drug concentration; CRC=colorectal cancer; C_{trough}=trough concentration; %CV=percent coefficient of variation; GM=Geometric mean; max=maximum; Min=minimum; MMAE=monomethyl auristatin E; n/M=number of samples with calculable parameter/number of subjects with sample tested; NSCLC=non-small-cell lung cancer; PAN=exocrine pancreatic adenocarcinoma; PK=pharmacokinetics; SCCHN=squamous cell carcinoma of the head and neck; t_{max}=time to reach maximum concentration

Source: 5.3.5.2-6 SGNTV-001 Abbreviated CSR, Table 14.8.5.a

薬物動態の結論

チソツマブ　ベドチンの投与終了後、チソツマブ　ベドチンは速やかに C_{max} に達した。その後、チソツマブ　ベドチン濃度は、多相性に低下すると推察される。MMAE 濃度はチソツマブ　ベドチンの投与後に上昇し、投与後約 2 日で最高濃度に達した。チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の曝露量はコホート間で類似していた。

2.3.6　国際共同 SGNTV-003 試験（添付資料番号：[5.3.5.1-1]）

SGNTV-003 試験は、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンと化学療法を比較検討する第 III 相、非盲検、無作為化（1:1）、国際共同試験であり、現在実施中である。

母集団 PK 解析には、カットオフ日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの PK データを含めた。

目的

主要目的は、子宮頸癌の二次又は三次治療でのチソツマブ　ベドチンの臨床的有効性を、化学療法との比較により確認することであった。副次目的は、チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性、安全性及び忍容性並びに健康関連 QOL を評価することであった。探索的目的は、腫瘍の TF 発現とチソツマブ　ベドチンによる奏効との関係を評価すること、バイオマーカーと疾患、耐性機序及び治療に対する反応との関連を評価すること、並びにチソツマブ　ベドチンの PK 及び免疫原性等を評価することであった。

方法

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（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）、又は化学療法を投与する群のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。投与群間のクロスオーバーは許容しなかった。無作為割付けの層別因子は、ECOG PS のスコア、ベバシズマブ治療歴、地域、抗プログラム細胞死タンパク質-1（programmed cell death protein-1、PD-1）又は抗プログラム細胞死-リガンド 1（programmed cell death-ligand 1、PD-L1）抗体治療歴とした。

投与期間中、PK 及び免疫原性評価用検体をスパースサンプリングした。検体採取及び評価スケジュールの詳細を SGNTV-003 試験の CSR に記載した。

結果

本試験では、採取された検体の一部が PK 評価用として適切な状態でなかったため、PK パラメーターを十分に評価できなかった。このため、本試験の PK データを GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、及び SGNTV-001 試験の PK データと併合し、チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルを確認する母集団 PK モデル解析に使用した。

2.4　臨床試験の要約：免疫原性

2.4.1　海外 GEN701 試験：抗薬物抗体

GEN701 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.1 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を GEN701 試験の CSR に記載した。用量漸増パートでは、試験治療下で ADA 陽性となった被験者はいなかった（定義：ベースライン時に ADA 陰性で、ベースライン後に 1 回以上 ADA 陽性であった被験者、又はベースライン時に ADA 陽性で、ベースライン後に 1 回以上ベースライン時より抗体価の高い ADA 陽性であった被験者）。1 名がベースライン時に ADA 陽性であったが、チソツマブ　ベドチン投与後に ADA 陰性となった。

拡大パートでは 6 名（4%）に試験治療下で ADA 陽性が確認された。

全体として、チソツマブ　ベドチンの免疫原性（ADA）の発現割合は低かった（[5.3.5.2-2 GEN701 試験 CSR 12.2.4.4 項]）。

2.4.2　海外 GEN702 試験：抗薬物抗体

GEN702 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.2 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を GEN702 試験の CSR に記載した。用量漸増パート 9 名及び拡大パート 24 名で ADA 陽性が確認された被験者はいなかった。

2.4.3　国内 GCT1015-06 試験：抗薬物抗体

GCT1015-06 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.3 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を GCT1015-06 試験の CSR に記載した。用量漸増パートでは、ベースライン時又は試験治療下で ADA が検出された被験者はいなかった（定義：試験治療下の ADA 陽性被験者の定義は、ベースライン時に ADA 陰性で、ベースライン後に 1 回以上 ADA 陽性であった被験者、又はベースライン時に ADA 陽性で、ベースライン後に 1 回以上ベースライン時より抗体価の高い ADA 陽性であった被験者）。

拡大パートでは、ベースライン時に ADA が検出された被験者はいなかった。1 名（5.9%）がチソツマブ　ベドチンを 6 回投与後に ADA 陽性となった。全体として、チソツマブ　ベドチンの免疫原性（ADA）の発現割合は低かった（[5.3.5.2-1 GCT1015-06 試験 CSR Addendum 8.2.2 項]）。

2.4.4　海外 GCT1015-04 試験：抗薬物抗体

GCT1015-04 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.4 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を GCT1015-04 試験の CSR に記載した。免疫原性を評価した 93 名中 5 名（5.4%）に試験治療下で ADA（ADA 陽性）が認められた（定義：ベースライン時に ADA が陰性で、ベースライン後に 1 回以上 ADA 陽性であった被験者、又はベースライン時に ADA が陽性で、ベースライン後に 1 回以上ベースライン時よりも抗体価が高い ADA 陽性であった被験者）。試験治療下で ADA 陽性となった 5 名はいずれもベースライン時に ADA 陰性であった。中和抗体が 2 名に検出された。中和抗体が陽性であった 2 名の最良総合効果は、独立審査委員会による判定で安定であり、これ

らの被験者での中和抗体の検出と病勢増悪との間に明らかな相関は認められなかった。全体として、ADA 及び中和抗体が認められた被験者は極めて少なかった（[5.3.5.2-3 GCT1015-04 試験 CSR Addendum 12.3.3 項]）。

2.4.5　海外 SGNTV-001 試験：抗薬物抗体

SGNTV-001 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.5 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を SGNTV-001 試験の Abbreviated CSR に記載した。免疫原性を評価した 72 名中 4 名（5.6%）に試験治療下で ADA 陽性が確認された。8 名がベースライン時に ADA 陽性であったが、そのうち 7 名は投与期間中に ADA 陰性となったか、抗体価の上昇が認められなかった。1 名はベースライン後も抗体価の上昇を伴う ADA 陽性であった。したがって、この 1 名は治験薬投与後の ADA 陽性と判断された（1/8 名）。さらに、ベースライン時に ADA 陰性であった 3 名で、チソツマブ ベドチンに対する ADA が認められた（[5.3.5.2-6 SGNTV-001 試験 Abbreviated CSR Addendum 12.4.2.2 項]）。

2.4.6　国際共同 SGNTV-003 試験：抗薬物抗体

SGNTV-003 試験の試験デザイン及び目的を 2.3.6 項に記載し、ADA 評価用検体採取の詳細を SGNTV-003 試験の CSR に記載した。チソツマブ　ベドチンを投与され、免疫原性を評価した 211 名中 12 名（5.7%）が試験治療下の ADA 陽性（定義：ベースライン時に ADA 陰性で、ベースライン後に 1 回以上 ADA 陽性であった被験者、又はベースライン時に ADA 陽性で、ベースライン後に 1 回以上ベースライン時よりも 4 倍以上抗体価が高い ADA 陽性であった被験者）と判断された［[5.3.5.3-2 integrated summary of safety（ISS）Table 10.8.4]］。ADA 陽性検体から中和抗体は検出されなかった（[5.3.5.1-1 SGNTV-003 試験 CSR Listing 16.2.12.1]）。

2.5　臨床試験の要約：内因性要因

2.5.1　腎機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの薬物動態

腎機能がチソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす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 解析により、ベースライン時に軽度及び中等度の腎機能障害被験者のチソツマブ ベドチン及び MMAE の曝露量は、腎機能が正常な被験者と類似していると考えられた。詳細を 3.6.1 項に記載した。

2.5.2　肝機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの薬物動態

肝機能がチソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす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 解析により、ベースライン時に軽度の肝機能障害被験者のチソツマブ　ベドチンの曝露量は肝機能が正常な被験者と類似していると考えられたが、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。詳細を 3.6.1 項に記載した。

2.6　臨床試験の要約：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 3A 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（2.1.6 項及び[2.6.4-7 項]）。

2.6.1　チソツマブ　ベドチンが他の薬剤に及ぼす影響

チソツマブ　ベドチンの正式な薬物相互作用試験は実施していない。

MMAE を含有する他の ADC であるブレンツキシマブ　ベドチン（1.8 mg/kg/日）の薬物相互作用試験では、遊離型 MMAE（チソツマブ　ベドチン投与後と同程度の濃度）は CYP3A の基質であるミダゾラムの PK に影響を及ぼさなかった（Han et al., 2013）。

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 によって代謝される薬物の 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。

2.6.2　他の薬剤がチソツマブ　ベドチンに及ぼす影響

チソツマブ　ベドチンの正式な薬物相互作用試験は実施していない。

前述のブレンツキシマブ　ベドチンの薬物相互作用試験では、遊離型 MMAE の AUC がケトコナゾールとの併用時では 34%増加し、リファンピシンとの併用時では 46%減少した。ブレンツキシマブ　ベドチンの PK はいずれの薬剤によっても変化しなかった（Han et al., 2013）。強い CYP3A 阻害薬又は誘導薬とチソツマブ　ベドチンの併用投与でも、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の血漿中濃度に同様の影響を及ぼす可能性がある。

2.7　臨床試験の要約：母集団薬物動態及び曝露-反応関係

2.7.1　母集団薬物動態解析

母集団 PK 解析を用いて、チソツマブ　ベドチンの臨床試験で測定された 2 種類の被験物質（チソツマブ　ベドチン及び MMAE）の PK を評価した（[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]及び[5.3.3.5-2 PopPK report [redacted]-7392]）。チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK に及ぼす内因性及び外因性要因の影響を評価するために、臨床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）1Q3W 投与でのシミュレーションを実施した。

目的

本解析の主要目的は以下のとおりであった。

- 遠隔転移を有する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　ベドチン及び MMAE の PK を記述する母集団 PK モデルを構築する。
- 母集団 PK モデルで PK パラメーターを推定し、個々の PK パラメーターを推定して要約する。
- 被験者集団の PK パラメーターの個体間変動を推定する。
- 被験者集団のチソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度の個体内変動（残差変動）を推定する。
- チソツマブ　ベドチン及び MMAE の分布と消失に影響を及ぼす内因性及び外因性の共変量を特定し、これらの共変量が被験者の PK パラメーター及び曝露量の推定値に及ぼす影響を推定する。
- 遠隔転移を有する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、ADA がチソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす影響を検討する。
- 共変量の影響の評価及び曝露-反応解析のため、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の個々の曝露量を推定する。

方法

解析には、GEN701、GEN702、GCT1015-04、及び SGNTV-001 試験の被験者のうち、PK 解析のカットオフ日までにベースライン後のチソツマブ　ベドチン又は MMAE 濃度データが 1 点以上得られた被験者のチソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度データを用いた。ADC-MMAE 母集団 PK モデルの構築は段階的に行った。最初に、チソツマブ　ベドチンの基本モデルを構築した。次に、MMAE データを追加し、ADC-MMAE 併合基本モデルを構築した。共変量モデルの構築も同様に、まずチソツマブ　ベドチンのデータに対して共変量モデルを構築し、続いて、本モデルを ADC-MMAE 併合モデルの共変量モデル構築の出発点として、共変量を選択した。チソツマブ　ベドチンの PK 及び遊離型 MMAE の曝露量に影響を及ぼす可能性を評価するために、人口統計学的特性、ベースライン時の血液生化学検査値、ECOG PS のスコア、腫瘍サイズ、癌種、ベースライン時の TF 発現、腎機能障害、肝機能障害、及び ADA の発現状況を共変量候補として探索した。

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、モデルの妥当性が示されたため、それ以上のモデル構築は行わなかった。過去に構築した母集団 PK モデルは、新たなデータセット（SGNTV-003 及び GCT1015-06 試験）を適切に記述しこのモデル構造及び共変量は支持された。感度分析として、利用可能な全データセット（GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験）を用いてパラメーターを再推定し、再推定したモデルパラメーターと過去に推定したパラメーターを比較した。

個々の PK パラメーター及び曝露量の評価も同様に実施した。最終モデルでシミュレーションを行い、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 投与したときの定常状態下のチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量に及ぼす共変量の影響を評価した。

データ

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE のモデル解析のための母集団 PK データセットは、臨床試験（GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験）から得られた 652 名のチソツマブ　ベドチン濃度データ 6007 点及び MMAE 濃度データ 6422 点で構成された。被験者の 64%（420 名）が子宮頸癌を有していた。また、被験者の 47%が正常な腎機能を有し、被験者の 86%が正常な肝機能を有していた。

結果

チソツマブ　ベドチンを静脈内投与したときの PK は、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によって記述され、チソツマブ　ベドチンの血漿中濃度-時間データを再現した。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へ組み込んだ。DAR は投与後時間の 1 次消失関数として記述した。

固形癌を有する被験者にチソツマブ　ベドチンを静脈内投与したとき、以前のモデル[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]により、SGNTV-003 及び GCT1015-06 試験で認められたチソツマブ　ベドチン及び MMAE の血漿中濃度推移のデータが適切に記述されたことが示された。Goodness of fit プロットにより、新たなデータが良好に適合されていることが確認された。変量効果の分布は正規分布に近く、シュリンケージは小さかった。

典型的な被験者でのチソツマブ　ベドチンの CL は 1.42 L/日、V_1 は 3.10 L、V_2 は 4.47 L と推定された。チソツマブ　ベドチンの終末相 $t_{1/2}$ の中央値は 4.04 日と推定された（[5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392 Table 3]）。遊離型 MMAE の CL は 42.8 L/日と推定された。また、遊離型 MMAE の t_{max} の中央値は 2.82 日と推定された（[5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392 Table 4]）。MMAE はチソツマブ　ベドチンから生成されるため、MMAE の消失が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って決定され、2.56 日と推定された。これは定常状態下の分布容積（volume of distribution、Vd）の推定値 153 L に対応する（Table 16）。

Table 16　最終 ADC-MMAE モデルでのパラメーター推定値：母平均及び変量効果

Parameter		Description	Value	RSE%	95% CI
ADC parameters					
CL (L/day)	θ_1	non-specific clearance	1.42	5.19	1.28, 1.57
Q (L/day)	θ_2	inter-compartment clearance	4.01	2.93	3.78, 4.24
V_1 (L)	θ_3	central volume	3.10	1.23	3.03, 3.18
V_2 (L)	θ_4	peripheral volume	4.47	2.3	4.27, 4.68
V_{max} (μg/mL/day)	θ_5	maximum MM elimination	3.35	11.7	2.58, 4.12
K_M (μg/mL)	θ_6	MM constant	3.44	12.3	2.61, 4.27
σ_{prop}	θ_7	STD of ADC residual error: proportional part	0.129	2.07	0.124, 0.134
σ_{add} (μg/mL)	θ_8	STD of ADC residual error: additive part	0.0173	7.66	0.0147, 0.0199
$t_{1/2,\alpha}$ (day)		ADC distribution half-life	0.28	Derived from CL, V_1, V_2, and Q	
$t_{1/2,term}$ (day)		ADC terminal half-life	4.19		
MMAE parameters					
k_{tr} (1/day)	θ_9	Rate constant of delay	0.271	1.35	0.264, 0.278
CL_{MMAE} (L/day)	θ_{10}	MMAE Clearance	42.8	7.4	36.6, 49.0
V_{MMAE} (L)	θ_{11}	MMAE central volume	2.09	9.82	1.69, 2.50
β_{DAR} (1/day)	θ_{12}	Rate constant of DAR decay	0.0189	26.5	0.0091, 0.0288
σ_{prop}	θ_{13}	STD of MMAE residual error: proportional part	0.282	2.13	0.27, 0.294
σ_{add} (μg/mL)	θ_{14}	STD of MMAE residual error: additive part	0.0113	4.42	0.0103, 0.0123
FR_1	θ_{15}	Fraction of MMAE non-specific elimination to central compartment	0.0205	7.94	0.0173, 0.0237
FR_2	θ_{16}	Fraction of MMAE target-mediated elimination to delay compartment	0.0508	27.7	0.0232, 0.0784
$t_{1/2,KTR}$ (day)		MMAE delay half-life	2.56	$t_{1/2,KTR}=\log(2)/k_{tr}$	
$t_{1/2,MMAE}$ (day)		MMAE terminal half-life	0.0339	$t_{1/2,KTR}=\log(2)/K_{MMAE}$; $K_{MMAE}=CL_{MMAE}/V_{MMAE}$	

ADC=antibody-drug conjugate; DAR=drug to antibody ratio; MM=Michaelis-Menten; MMAE=monomethyl auristatin E; PE=Parameter Estimate; RSE%=Relative Standard Error: 100·abs(SE/PE); SE=Standard Error; STD=standard deviation; 95% CI=95% confidence interval

Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Table 9

共変量解析

最終モデルに組み込まれたチソツマブ　ベドチンの共変量は体重、性別、及びベースライン時のアルブミン値であり、最終モデルに組み込まれた MMAE の共変量は体重、ベースライン時のアルブミン値、ベースライン時の腫瘍サイズ、癌種、ECOG PS のスコア、推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate、eGFR）、肝機能障害、及び年齢であった。チソツマブ　ベドチンの CL 及び Vd は体重の増加に伴って大きくなった。チソツマブ　ベドチンの CL 及び V_1 は、女性と比較して男性で大きかった。チソツマブ　ベドチンの CL 及び V_1 は、ベースライン時のアルブミン値の上昇に伴って小さくなった。遊離型 MMAE の CL 及び Vd は、体重及びベースライン時のアルブミン値の上昇に伴って大きくなった。遊離型 MMAE の CL 及び Vd は ECOG PS のスコアの増加に伴って小さくなった。また、遊離型 MMAE の CL は eGFR の増加に伴って大きくなり、子宮頸癌以外の癌種の被験者で大きかった。遊離型 MMAE の CL は、ベースライン時の腫瘍サイズの増大に伴って小さくなり、肝機能が正常な被験者と比較して軽度の肝

機能障害被験者で小さかった。MMAE の遅延コンパートメント速度定数は、体重及び年齢の増加に伴って小さくなった。共変量の固定効果パラメーター推定値を Table 17 に示す。

Table 17　最終 ADC-MMAE モデルのパラメーター推定値：固定効果

Parameter		Description	Value	RSE%	95% CI
$CL_{WT}=Q_{WT}$	θ_{17}	Weight effect on CL, Q	0.495	9.86	0.399, 0.591
$V_{1,WT}$	θ_{18}	Weight effect on V_1	0.380	12.1	0.29, 0.47
$V_{2,WT}$	θ_{19}	Weight effect on V_2	0.622	7.9	0.526, 0.718
CL_{ALB}	θ_{20}	Albumin effect on CL	–0.396	18.9	–0.543, –0.25
$V_{1,ALB}$	θ_{21}	Albumin effect on V_1	–0.197	32.1	–0.32, –0.0729
CL_{SEXM}	θ_{22}	Male effect on CL	1.09	3.55	1.02, 1.17
$V_{1,SEXM}$	θ_{23}	Male effect on V_1	1.13	2.11	1.09, 1.18
$CL_{MMAE,WT}$	θ_{24}	Weight effect on CL_{MMAE}	0.457	24.6	0.237, 0.677
$V_{MMAE,WT}$	θ_{25}	Weight effect on V_{MMAE}	0.895	13.2	0.663, 1.13
$CL_{MMAE,ALB}$	θ_{26}	Albumin effect on CL_{MMAE}	0.935	26.5	0.449, 1.42
$CL_{MMAE,Non\text{-}Cervical}$	θ_{27}	Non-cervical effect on CL_{MMAE}	1.22	5.99	1.07, 1.36
$CL_{MMAE,SUMDIAM}$	θ_{28}	Tumor size effect on CL_{MMAE}	–0.147	20	–0.205, –0.0895
$CL_{MMAE,GFR}$	θ_{29}	eGFR effect on CL_{MMAE}	0.271	38.6	0.0659, 0.475
$CL_{MMAE,ECOG}$	θ_{30}	ECOG > 0 effect on CL_{MMAE}	0.803	6.59	0.699, 0.907
$CL_{MMAE,HEP}$	θ_{31}	Hepatic impairment effect on CL_{MMAE}	0.853	7.98	0.719, 0.986
$V_{MMAE,ECOG}$	θ_{32}	ECOG > 0 effect on V_{MMAE}	0.827	6.13	0.727, 0.926
$V_{MMAE,ALB}$	θ_{33}	Albumin effect on V_{MMAE}	0.575	41.6	0.106, 1.04
$k_{tr,AGE}$	θ_{34}	Age effect on k_{tr}	–0.252	15.3	–0.327, –0.176
$k_{tr,WT}$	θ_{35}	Weight effect on k_{tr}	–0.175	24.3	–0.258, –0.0916
σ_{702}	θ_{36}	Study 702 effect on ADC residual error	1.42	5.79	1.26, 1.58

ADC=antibody-drug conjugate; CL=clearance; CL_{MMAE}=apparent clearance of MMAE; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR=estimated glomerular filtration rate; MMAE=monomethyl auristatin E; RSE%=Relative Standard Error: 100·abs (SE/PE); SE=Standard Error; PE=Parameter Estimate; Q=inter-compartmental clearance of ADC; V_1=central volume of distribution; V_2=peripheral volume of distribution; V_{MMAE}=apparent MMAE central volume; 95% CI=95% confidence interval

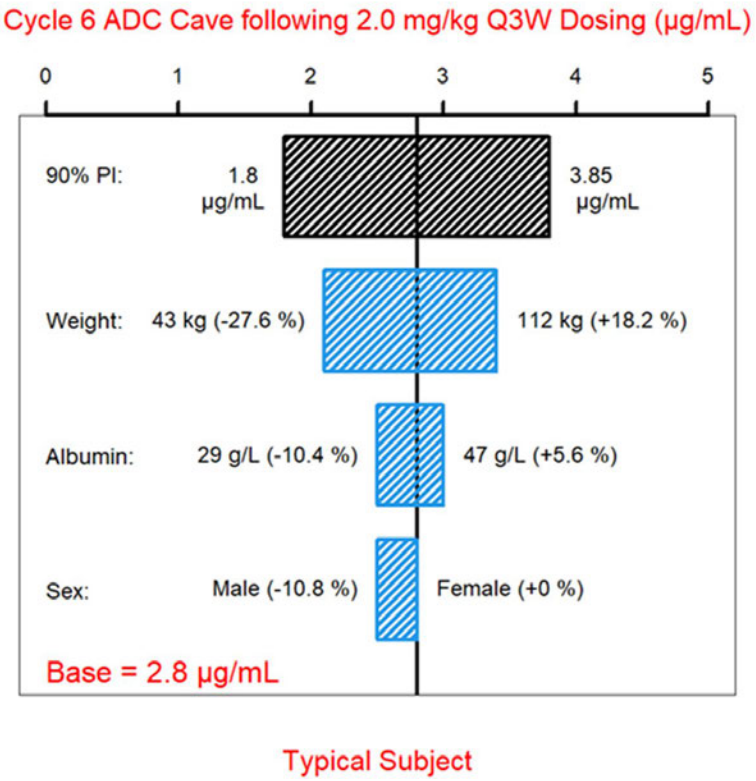
Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Table 10

経験ベイズ推定法によって得られた PK パラメーター推定値に基づいてシミュレーションした、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したときの曝露量を、共変量の値又はカテゴリー別に比較した。母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の平均血中濃度（average drug concentration：C_{ave}、$C_{ave,ADC}$ 及び $C_{ave,MMAE}$）を共変量のカテゴリー間で比較し、連続値の共変量の場合は三分位群ごとに比較した。体重が重い被験者では、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量はわずかに大きく、体重の中間三分位群と比較して最高三分位群で $C_{ave,ADC}$ は 5%高く、$C_{ave,MMAE}$ は 18%高かった。軽度の肝機能障害被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して MMAE の曝露量が 37%大きかった。定常状態下の曝露量（Cycle 6）に及ぼす共変量の影響からも、チソツマブ　ベドチンの曝露量は体重の影響を最も受け、体重の重い被験者ほど曝露量が大きくなることが示された（Figure 12）。MMAE の曝露量は被験者の全般的な健康状態と相関する共変量（アルブミン、ECOG PS のスコア、eGFR、及び肝機能障害）を含む 9 項目の共変量に依存した（Figure 13）。年齢、性別、腎機能、ECOG PS の

スコア、ベースライン時の TF 発現、ADA の発現状況、及び地域（欧州対米国）は、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。

以上より、これらの共変量は臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考えられた。

Figure 12　定常状態下のチソツマブ　ベドチンの曝露量に及ぼす共変量の影響

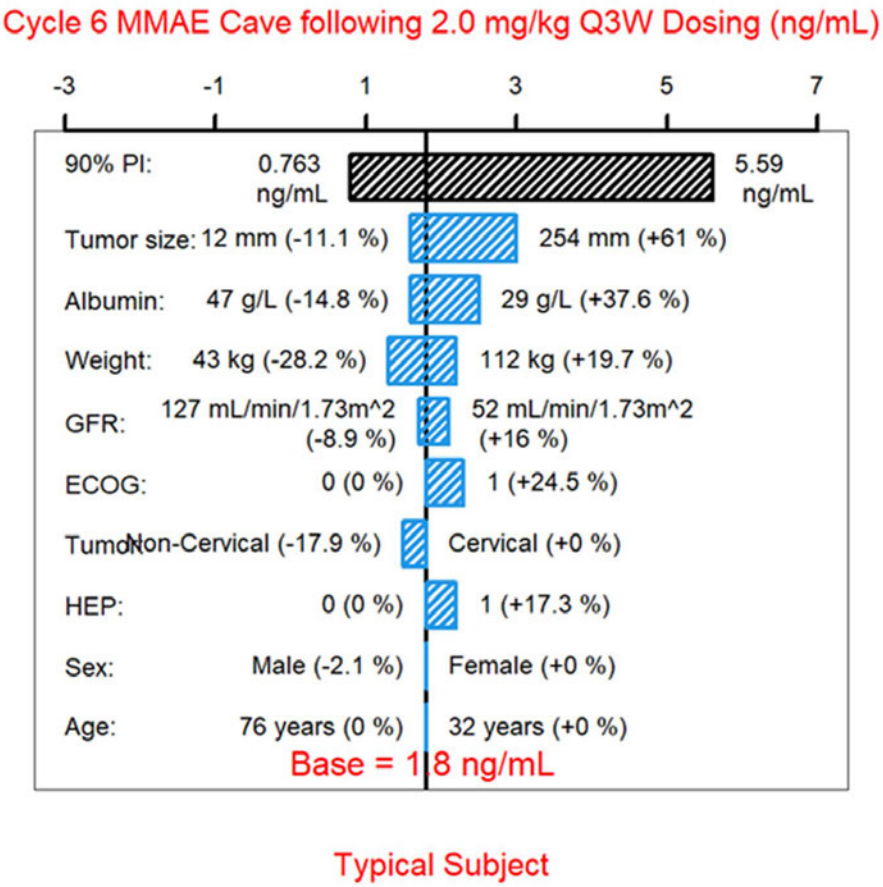


1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{ave}=average drug concentration; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; eGFR=estimated glomerular filtration rate; PI=prediction interval; Q3W=every 3 weeks

Base (black vertical line and red text): predicted Cycle 6 exposure in a typical subject following 2.0 mg/kg 1Q3W doses (with 200 mg cap). **Black shaded bar:** exposure range correspond to 5th and 95th percentiles of exposure distribution. **Blue shaded bars:** influence of each single covariate on the Cycle 6 exposure. For each continuous covariate, 2 subjects were generated with extreme covariate values (2.5th and 97.5th percentile). For each categorical covariate, one subject from each category was created; other covariates were fixed at the reference category. The length of each bar describes the potential impact of that particular covariate on ADC exposure, with the percentage values representing the percent change of exposure from the base. The most influential covariate is at the top of the plot. **This covariate effect was checked one covariate at a time against the typical (reference) subject. Typical subject is defined as a 70 kg, 60 years old female patient with cervical cancer and baseline tumor burden of 60 mm, ECOG 0, no hepatic impairment, and eGFR of 90 mL/min/1.73m^2.**

Source: 5.3.3.5-1 PopPK Report [redacted]1015-248, In-Text Figure 9

Figure 13　定常状態下の MMAE の曝露量に及ぼす共変量の影響



C_{ave}=average drug concentration; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; GFR=glomerular filtration rate; HEP=hepatic; MMAE=monomethyl auristatin E; PI=prediction interval; Q3W=every 3 weeks

Base (black vertical line and red text): predicted Cycle 6 exposure in a typical subject following 2.0 mg/kg Q3W doses (with 200 mg cap). **Black shaded bar:** exposure range correspond to 5th and 95th percentiles of exposure distribution. **Blue shaded bars:** influence of each single covariate on the Cycle 6 exposure. For each continuous covariate, 2 subjects were generated with extreme covariate values (2.5th and 97.5th percentile). For each categorical covariate, 1 subject from each category was created; other covariates were fixed at the reference category. The length of each bar describes the potential impact of that particular covariate on MMAE exposure, with the percentage values representing the percent change of exposure from the base. The most influential covariate is at the top of the plot. Hepatic (HEP) impairment: 0=Normal hepatic function; 1=mild impairment

This covariate effect was checked one covariate at a time against the typical (reference) subject. Typical subject is defined as a 70 kg, 60 years old female patient with cervical cancer and baseline tumor burden of 60 mm, ECOG 0, no hepatic impairment, and GFR of 90 mL/min/1.73m^2.

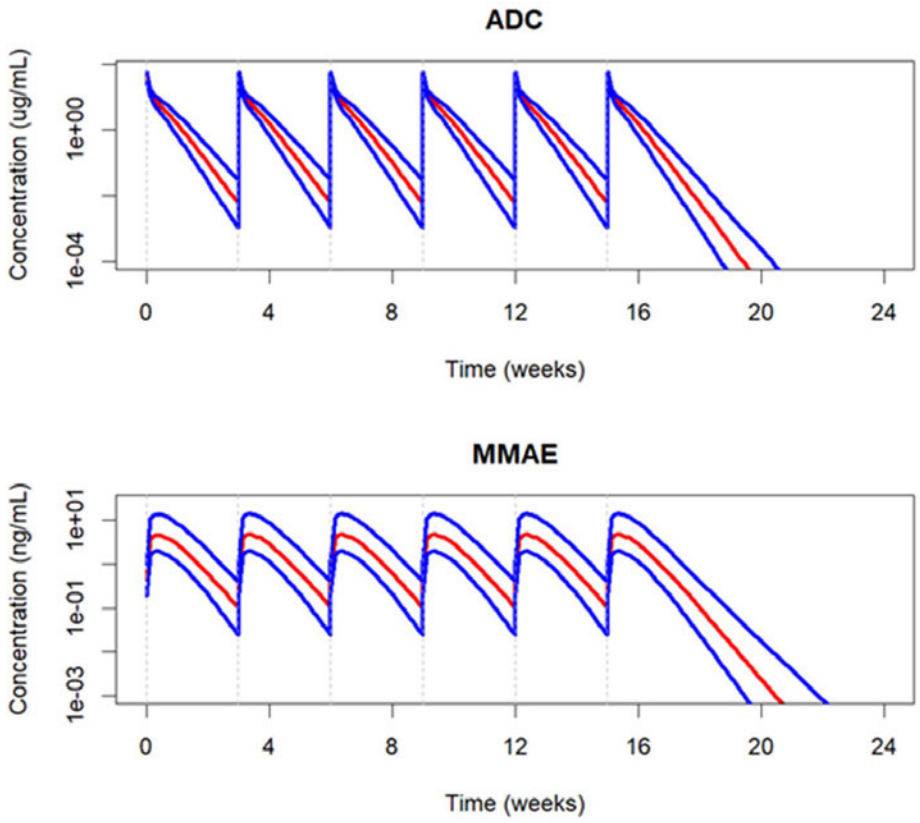
Source: 5.3.3.5-1 PopPK Report [redacted]1015-248, In Text Figure 11

最終モデル

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の最終モデルを用いて、モデル解析データセットに含めた被験者集団のベースライン特性に基づき、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）1Q3W 投与後のシミュレーションを行った（Figure 14）。

シミュレーションの結果、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE のいずれも、サイクル間で蓄積は認められなかった。

Figure 14　2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したときのチソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度の予測値



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; MMAE=monomethyl auristatin E
Individual EBE parameters of 399 subjects were used to compute ADC and MMAE concentrations for each cycle following 2.0 mg/kg 1Q3W dosing (with 200 mg cap). Median, 5th, and 95th percentiles of concentrations at each time point were computed and plotted versus time.
Red lines: median; blue lines: 5th and 95th percentiles of concentration distributions.
Top plot: ADC (tisotumab vedotin); bottom plot: MMAE
Source: 5.3.3.5-1 PopPK Report [redacted]1015-248, In-Text Figure 7

体重に基づく用量

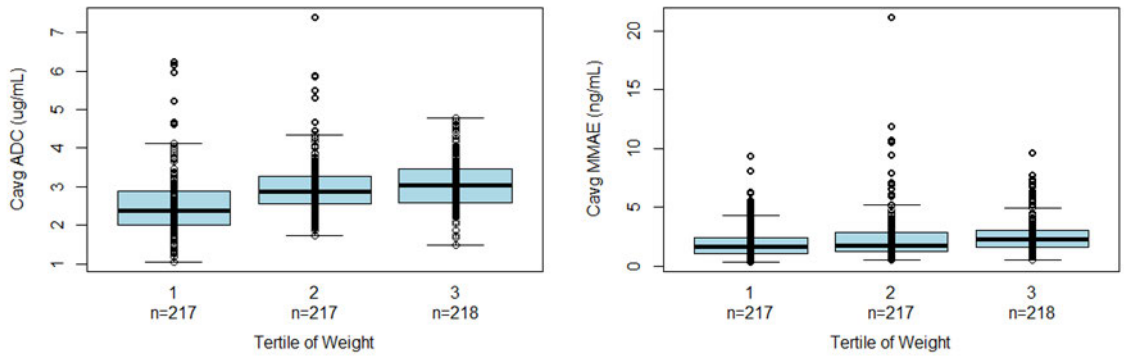
体重はチソツマブ　ベドチンの CL 及び V_1 の個体間変動に寄与する主要な因子であった。母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の C_{ave}（$C_{ave,ADC}$ 及び $C_{ave,MMAE}$）を、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）を 1Q3W 投与された被験者の体重の三分位群（第 1 三分位群：30～59 kg、第 2 三分位群：59.1～73.8 kg、第 3 三分位群：74～148 kg）間で比較した（Figure 15）。Cycle 1 での $C_{ave,ADC}$ の中央値（予測値）は、体重の第 1、第 2、及び第 3 三分位群でそれぞれ 2.36、2.85、及び 3.03 µg/mL で、全ての三分位群で類似しており、体重の第 3 三分位群での $C_{ave,ADC}$ は第 2 三分位群と比較して 6%大きかったが、臨床的に意味がない程度の差と考えられた。Cycle 1 での $C_{ave,MMAE}$ の中央値（予測値）は、体重の第 1、第 2、及び第 3 三分位群でそれぞれ 1.59、1.7、及び 2.21 ng/mL であり、体重の第 3 三分位群での $C_{ave,MMAE}$ の中央値は第 2 三分位値よりも 30%大きかった。また、Cycle 1 での $C_{ave,ADC}$ 及び Cycle 1 での $C_{ave,MMAE}$ の中央値（予

測値）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（[5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392 Table 26 及び Table 27]）。

体重を共変量に組み入れたときの固定効果は、CL が 0.495、V_1 が 0.380、V_2 が 0.622 と推定された（Table 17）。

全体として、母集団 PK 解析の結果から、チソツマブ　ベドチンの曝露量は、体重の増加に伴って大きくなることが示された。チソツマブ　ベドチンの体重に基づく用量は母集団 PK 解析により裏付けられる。このことは、体重に基づく用量（体重 100 kg 以上の被験者で用量の上限を設定）の投与によって、チソツマブ　ベドチン及び MMAE のいずれも体重の全三分位値でおおむね類似した曝露量が得られることを示している。

Figure 15　体重の三分位群別チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量の予測値
（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{avg}=average drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E
Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Figure 81

腎機能及び肝機能障害

腎機能及び肝機能の母集団 PK の評価については 3.6.1 項で考察する。

母集団薬物動態解析の結論

- 最終 ADC-MMAE 共変量モデルは、線形及び非線形（Michaelis-Menten 型）の並行する消失過程を伴う 2-コンパートメントチソツマブ　ベドチンモデル、遅延コンパートメント、及び 1-コンパートメント MMAE モデルからなる複雑な 4-コンパートメントモデルであった。チソツマブ　ベドチンに 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へ組み込んだ。DAR は投与後時間の 1 次消失関数として記述された。
- 母集団 PK 最終モデルにより、種々の癌を有する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　ベドチン及び MMAE 濃度は適切に記述された。

- 以前に開発したモデル（[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]）の外部バリデーションの結果、SGNTV-003 及び GCT1015-06 試験でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の血漿中濃度推移データが適切に記述された。また、以前構築した母集団 PK モデルにより、新たなデータセット（SGNTV-003 及び GCT1015-06 試験）はモデル構造及び共変量に関して適切に記述された。
- チソツマブ　ベドチンの終末相 $t_{1/2}$ の中央値は 4.04 日と推定された。MMAE の終末相 $t_{1/2}$ は遅延コンパートメントによって決定され、2.56 日と推定された。
- 母集団 PK 最終モデルにより、チソツマブ　ベドチンでは、体重の重い被験者及びアルブミン低値の被験者では CL が小さく、男性、体重の重い被験者、及びアルブミン低値の被験者では V_1 が大きいことが示された。これらの結果は、チソツマブ　ベドチンの PK に影響を及ぼすことが判明している因子とおおむね一致していた。
- 年齢、性別、腎機能、ECOG PS のスコア、ベースライン時の TF 発現、ADA の発現状況、及び地域（欧州対米国）は、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量に意味のある影響を及ぼさなかった。
- 母集団 PK 解析の結果より、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、体重に基づく用量で投与したとき、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量はいずれも体重の三分位群間でおおむね同程度であることが確認された。このことから体重に基づく用量は、チソツマブ　ベドチンの用量として適切であると考えられる。
- ADA は、チソツマブ　ベドチンの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

2.7.2　曝露-反応関係の解析

目的

曝露-反応解析の目的はチソツマブ　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ことであった（[5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394]）。

SGNTV-003 試験の被験者を対象とした曝露-有効性解析の目的を以下に示す。

- チソツマブ　ベドチンの曝露量と奏効率（objective response rate、ORR）との関係を記述する。
- 選択された重要な共変量の影響を調整した後、チソツマブ　ベドチンの曝露量が ORR に及ぼす影響を評価する。
- チソツマブ　ベドチンの曝露量と DOR、PFS、及び OS との関係を記述する。
- 選択された重要な共変量の影響を調整した後、チソツマブ　ベドチンの曝露量が DOR、PFS、及び OS に及ぼす影響を評価する。

GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験の被験者を対象とした曝露-安全性解析の目的を以下に示す。

- チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と以下の試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）の発現割合との関係を記述する。
  - 眼関連の有害事象（Grade を問わない）
  - Grade 2 以上の眼関連の有害事象
  - 末梢性ニューロパチー関連の有害事象（Grade を問わない）
  - Grade 2 以上の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（Grade を問わない）
  - Grade 2 以上の出血関連の有害事象
  - Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象
  - 治験薬と関連のある用量調整（減量、投与休止、投与中止）
  - 全ての重篤な有害事象及び治験薬と関連のある重篤な有害事象
- 選択された重要な共変量の影響を調整した後、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量が有害事象の発現割合に及ぼす影響を評価する。

方法

曝露-反応解析は、母集団 PK モデルで予測したチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量に基づいて実施し、予測された個々の被験者の曝露量推定値を、対応する有効性及び安全性データと合わせて解析した。母集団 PK 解析の結果、反復投与によるチソツマブ　ベドチン及び MMAE の明らかな蓄積は認められなかった（[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]）。したがって、投与遅延、減量又は投与休止による交絡の可能性を避けるため、曝露-反応解析には Cycle 1 での AUC 及び C_{max} を用いた。チソツマブ　ベドチンは Cycle 1 での AUC（$AUC_{1,ADC}$）及び C_{max}（$C_{max1,ADC}$）の個々の予測値を用いた。MMAE は Cycle 1 での AUC（$AUC_{1,MMAE}$）、C_{max}（$C_{max1,MMAE}$）、及び C_{trough}（$C_{trough1,MMAE}$）の個々の予測値を用いたが、全ての MMAE の曝露量の指標で強い相関が認められたため（r>0.97）、曝露-安全性解析では Cycle 1 での MMAE の AUC のみを用いた。チソツマブ　ベドチンの C_{trough} はおおむね LLOQ 未満であったため、チソツマブ　ベドチンの C_{trough} は曝露-反応解析には用いなかった。経験ベイズ推定法によって得られた PK パラメーターを用いて、Cycle 1 での個々の被験者の実際の投与に基づく曝露量を推定した。

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 静脈内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、曝露量と有効性の反応関係を評価した。曝露-反応解析で評価した有効性評価項目は OS、治験担当医師判定による PFS、治験担当医師判定による ORR、及び DOR であった。モデルに基づく有効性の評価には、曝露量（Cycle 1 での AUC 及び C_{max}）と有効性評価項目を結びつけた線形ロジスティック回帰（基本モデル）を用いた。さらに、年齢、体重、ベースライン時の腫瘍サイズ、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時の乳酸脱水素酵素（lactate dehydrogenase、LDH）、腎機能障害のカテゴリー［正常対軽度又は中等度（腎機能障害

2）及び正常又は軽度対中等度（腎機能障害 3)］、ベースライン時の ECOG PS のスコア、ベースライン時の TF 発現の H スコア、地域（米国対その他)、民族（アジア人対アジア人以外)、組織型（扁平上皮／非扁平上皮)、ベバシズマブの前治療歴の有無、放射線療法歴の有無、及び肝機能障害のカテゴリー（肝機能障害あり対正常）を共変量に組み込んだフルモデル法を用いて共変量解析を実施した。曝露量と OS、PFS、及び DOR との関係の評価には、Kaplan-Meier 解析及び Cox 比例ハザードモデルを用いた。Cox 比例ハザードモデルでも、フルモデル法を用いて共変量解析を実施した。

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（拡大パート）の計 6 試験を併合し、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与された 589 名を対象に、曝露量と安全性の反応関係を評価した。モデルに基づく曝露-安全性評価には、線形ロジスティック回帰（基本モデル）を用いた。さらに、各安全性評価項目について、年齢、体重、性別、地域（米国対その他)、民族（アジア人対アジア人以外)、癌種（子宮頸癌対その他)、ベースライン時の腫瘍サイズ、ベースライン時の TF 発現の H スコア、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時の LDH、腎機能障害のカテゴリー、肝機能障害のカテゴリー（肝機能障害あり対正常)、ベースライン時の ECOG PS のスコア、及びベースライン時の眼関連の有害事象の有無（眼関連の有害事象の場合）を共変量に組み込んだフルモデル法を用いて共変量解析を実施した。

基本モデルと共変量モデル（フルモデル）の曝露の項の評価には有意水準 α=0.05 を用いた。

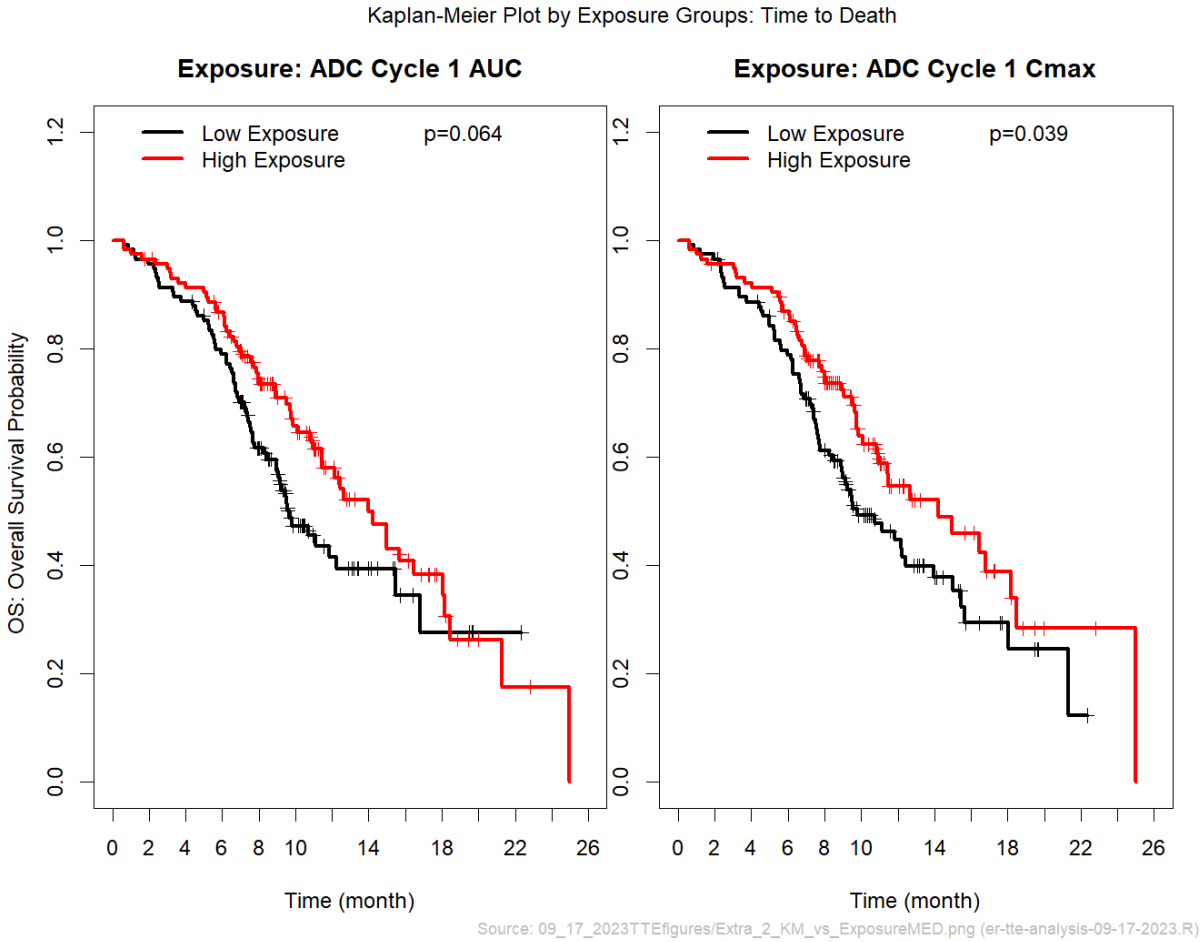
結果

曝露-有効性解析

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 静脈内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 DOR について、曝露量と有効性の反応関係を評価した。

Kaplan-Meier プロットより、OS はチソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC 及び C_{max} の増加に伴って長くなることが示された。Cycle 1 での C_{max} が高い被験者で OS が有意に長かった。Log-rank 検定の p 値が 0.064 と有意水準（α=0.05）を上回ったが、Cycle 1 での AUC でも同様の傾向が認められた（Figure 16)。Cox 比例ハザードモデルにより、これらの傾向が確認されたが、p 値は有意水準を上回った。

Figure 16　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量別の OS の Kaplan-Meier プロット



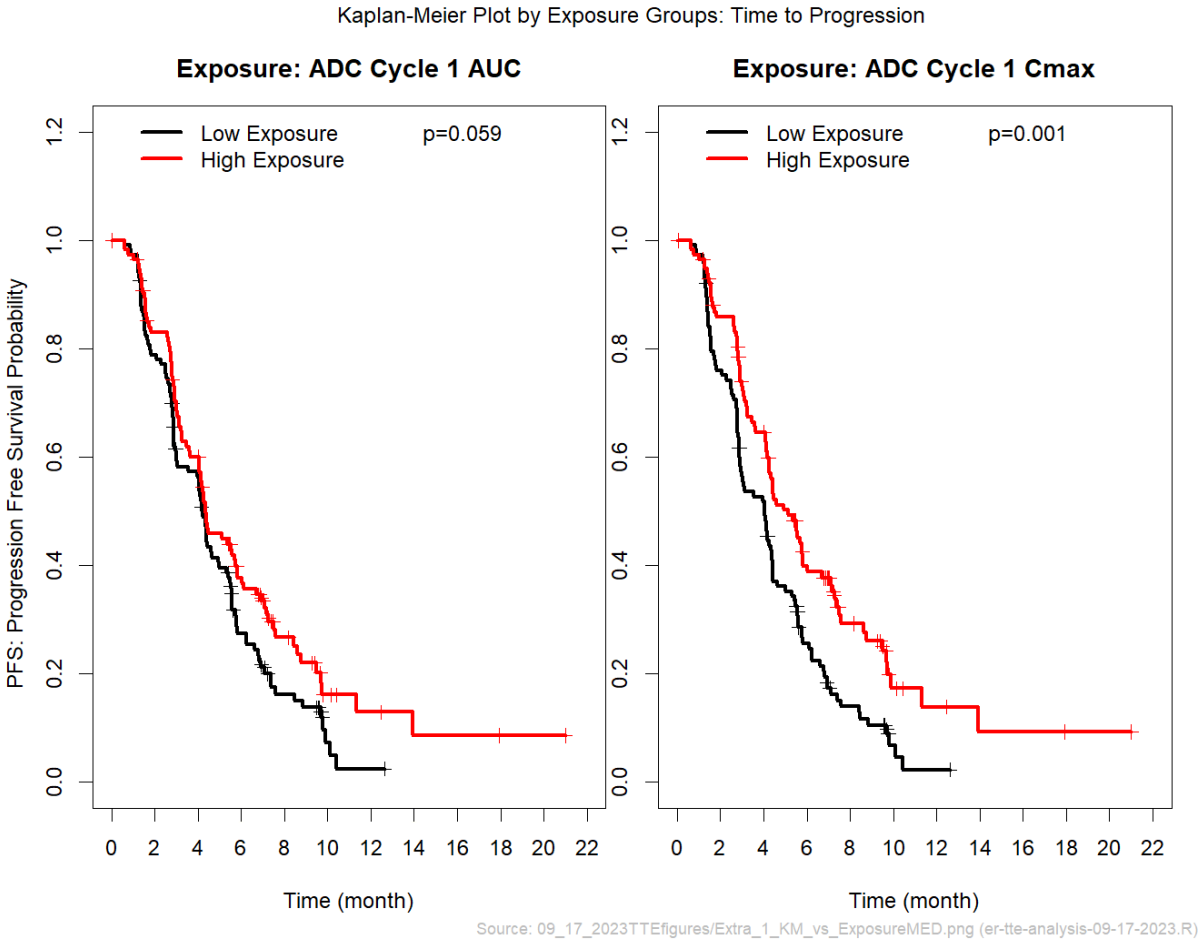
ADC=antibody-drug conjugate; AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum drug concentration; OS=overall survival

Low exposure: ≤ median, High exposure > median. P-value: p-value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394, Figure 4

Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの C_{max} が高い被験者で PFS が有意に長かった。Log-rank 検定の p 値が 0.059 と有意水準（α=0.05）を上回ったが、Cycle 1 での AUC でも同様の傾向が認められた（Figure 17）。Cox 比例ハザードの基本モデルにより、PFS は Cycle 1 での C_{max} の上昇に伴って有意に長くなることが示されたが（P=0.018）、共変量で調整した後（最終モデル）では、これらの関係は統計学的に有意ではなかった。ベースライン時の LDH が低値、ベースライン時のアルブミンが高値、及びベースライン時の体重が高値の被験者で PFS が改善し、これらの影響と曝露量との間に関連は認められなかった。変数減少法の結果、最終モデルに残った共変量はベースライン時のアルブミンのみであったが、曝露量は有意ではなかった。このことから、共変量に組み込んだ被験者特性によって曝露-反応関係が交絡する可能性が示唆された。

Figure 17　Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量別の PFS の Kaplan-Meier プロット



ADC=antibody-drug conjugate; AUC=area under the concentration-time curve; C_{max}=maximum drug concentration; PFS=progression-free survival

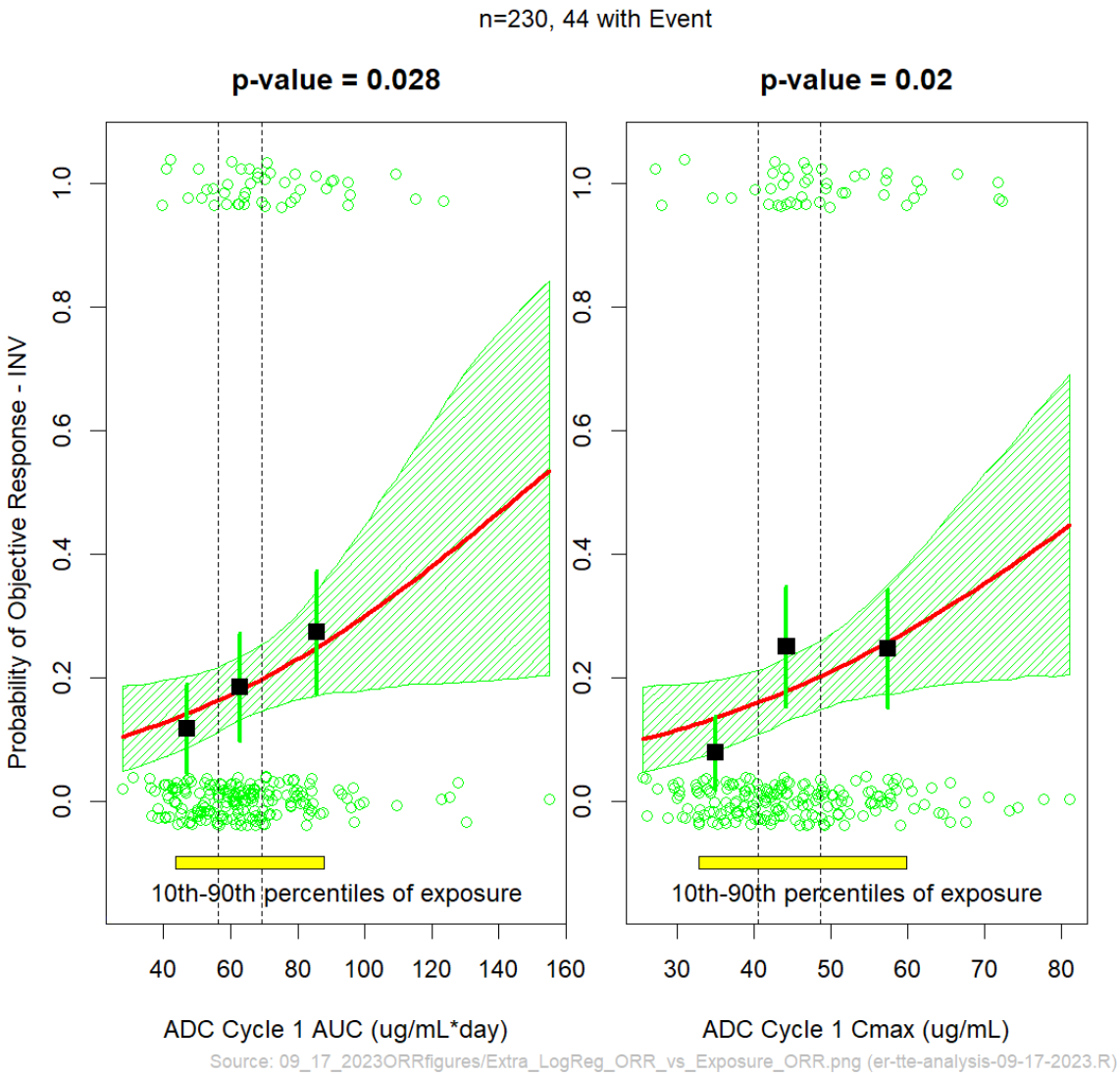
Low exposure: ≤ median, High exposure > median. P-value: p-value of the log-rank test comparing subjects with low and high exposure.

Source: 5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394, Figure 3

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。

ロジスティック回帰分析により、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P=0.020）及び AUC（最終モデル：P=0.028）は、ORR の予測因子であった（Figure 18）。

Figure 18　ORR とチソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC 及び C_{max} のロジスティック回帰（基本モデル）



ADC=antibody-drug conjugate; AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum drug concentration; ORR=objective response rate

The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% CI of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0) vertically jittered for better visualization. Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure tertile and 95% CI for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure tertiles. P-value is provided by glm() function.

Source: 5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394, Figure 42

曝露-有効性の反応関係は 2.0 mg/kg 1Q3W 投与の 1 用量で評価したことに留意する必要がある。解析で検討した曝露-有効性の反応関係より、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。また、Cycle 1 での C_{max} 及び AUC が高い被験者ほど ORR が高かったが、全曝露量を通して反応が認められた（Figure 18）。DOR とチソツマブ　ベドチンの曝露量との間に相関は認められなかった。チソツマブ　ベドチンの曝

露量と有効性との関係から、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-安全性解析

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-安全性解析を実施した。本解析では GEN701（拡大パート）、GEN702（拡大パート）、GCT1015-06（拡大パート）、GCT1015-04、SGNTV-001（パート A）、及び SGNTV-003 試験の 6 試験の安全性データを併合した（ISS Pool 2 集団）。

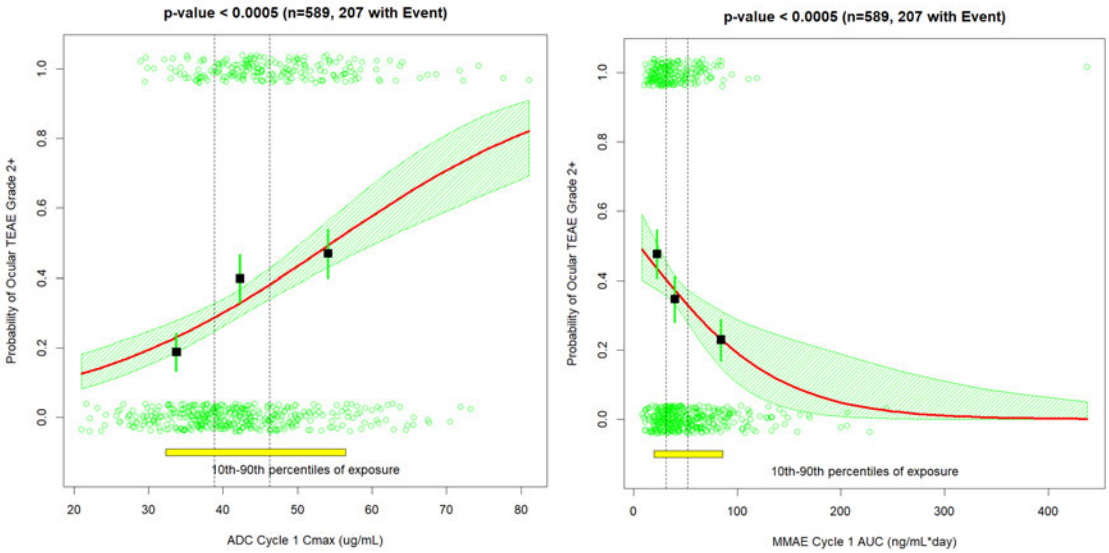
チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.031）及び C_{max}（最終モデル：P=0.028）は、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合の予測因子であることが示唆された。また、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P<0.0005）及び C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、治験薬と関連のある減量に至った有害事象の発現割合及び投与休止に至った有害事象の発現割合の予測因子であった。同一の被験者集団で MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある投与中止に至った有害事象の発現割合の予測因子であった（最終モデル：P=0.013）（[5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394]）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.033）及び C_{max}（最終モデル：P=0.020）は、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あることが示唆された。同一の被験者集団で MMAE の曝露量は、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。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P=0.043）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。同一の被験者集団で MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合（最終モデル：P=0.024）及び全ての重篤な有害事象の発現割合（最終モデル：P=0.001）の予測因子であった。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P<0.0005）及び C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び眼関連の有害事象（Grade を問わない）の発現割合の予測因子であることが示唆された。同一の被験者集団で Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び眼関連の有害事象（Grade を問わない）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（Figure 19）。

Figure 19　Grade 2 以上の眼関連の有害事象とチソツマブ　ベドチンの C_{max} 及び MMAE の AUC のロジスティック回帰（基本モデル）



ADC=antibody-drug conjugate; AUC=area under the concentration-time curve; CI=confidence interval; C_{max}=maximum drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; TEAE=treatment emergent adverse event

The red solid line and green shaded area represent the logistic regression model prediction and 95% CI of predictions. Points show exposure of individual subjects with events (p=1) and without events (p=0) vertically jittered for better visualization. Black squares and vertical green lines show observed fraction of subjects with events in each exposure tertile and 95% CI for these fractions. Dashed vertical lines show bounds of exposure tertiles. P-value is provided by glm() function.

Source: 5.3.3.5-3 ER Report [redacted]-7394, Figure 27

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.009）及び C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、Grade 2 以上の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り、末梢性ニューロパチー関連の有害事象（Grade を問わない）の発現割合の予測因子であることも示唆された。同一の被験者集団で Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー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（Grade を問わない）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。

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、2.0 mg/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を有する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。

2.8　臨床試験の要約：ヒトでの薬力学的評価項目及び探索的評価項目

2.8.1　再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者を対象とした TF 発現の評価

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン投与の適格性に TF 発現を含めなかったが、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者からチソツマブ　ベドチンの投与前に腫瘍生検検体を採取し、バリデートされた免疫組織化学検査（immunohistochemistry、IHC）を用いて、ベースライン時の腫瘍の TF 発現をレトロスペクティブに評価した。

チソツマブ　ベドチン群 253 名中 210 名及び化学療法群 249 名中 194 名で TF の結果が評価可能であった。本試験の両投与群で TF は不均一に発現し、腫瘍細胞膜での H スコアの中央値は、チソツマブ　ベドチン群で 45.0（範囲：0～291）、化学療法群で 65.0（範囲：0～300）であった（Table 18）。

Table 18　腫瘍細胞膜での TF の H スコア（SGNTV-003 試験）

	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)
Subjects with evaluable baseline biopsy, n[b] (%)	210 (83.0)	194 (77.9)
Mean Tumor Membrane H-score (STD)	76.8 (74.7)	92.8 (86.6)
Median Tumor Membrane H-score (range)	45.0 (0, 291)	65.0 (0, 300)

STD=standard deviation; TF=tissue factor

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.

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR, Table 14.9.5

TF 発現と確定最良総合効果との関係を、ベースライン時の TF 発現（IHC）のボックスプロットにより評価した。TF 発現の分布は、いずれの投与群も全ての奏効のカテゴリーで重なりが見られた（[2.7.3-2.1.5.4.3.1 項]）。

母集団 PK 解析の結果、腫瘍細胞膜での H スコアで表されるベースライン時の TF 発現はチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。TF 発現は奏効の予測因子ではないと推察された。

2.8.2　遠隔転移を有する固形癌の被験者を対象としたチソツマブ　ベドチン濃度-QTc 関係の評価

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 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（[5.3.5.3-1 Concentration-QT Report [redacted]1015-250]）。

解析対象集団は GCT1015-04 試験 98 名及び SGNTV-001 試験 55 名の計 153 名から構成された。GCT1015-04 試験では、チソツマブ　ベドチンの定常状態下の C_{max}（母集団 PK モデルでの平均値 40.8 μg/mL）で予測された ΔQTcF の最大平均値は、6.70 msec（片側 95%信頼区間上限：7.94 msec）であり、QTc 延長に対し臨床的に意味のある影響を及ぼす安全性の閾値である 10 msec を十分に下回った。両試験データの併合解析では、定常状態下のチソツマブ　ベドチンの C_{max} での ΔQTcF の予測値は 5.40 msec（片側 95%信頼区間の上限：7.02 msec）とわずかに低かった。MMAE は ΔQTcF に対して逆の影響を及ぼしたと考えられ、MMAE 濃度の上昇に伴って QTcF が短縮した。

GCT1015-04 及び SGNTV-001 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%信頼区間の上限は 10 msec

未満であった。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、心室再分極に有害な作用は示さないと考えられ、固形癌を有する被験者に対して臨床的に意味のある QTc の延長は認められないことが示唆された。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

Cycle 1 以降のチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 静脈内投与後のチソツマブ　ベドチン、TAb 及び MMAE の曝露量は、GEN701 試験（チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE：Table 3、Table 5、及び Table 7）と SGNTV-001 試験（チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE：Table 13、Table 14、及び Table 15）でおおむね類似していた。これらの所見は GCT1015-06 試験（Table 11 及び Table 12）の結果と一貫していた。2.3.4 項及び 2.3.6 項に記載したとおり、GCT1015-04 及び SGNTV-003 試験ではスパースサンプリングを行った。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK は多相性の濃度-時間プロファイルを特徴とし、チソツマブ　ベドチンは投与終了時、MMAE は投与後約 2～3 日で C_{max} に達した。

3.1　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。

3.2　分布

3.2.1　血漿タンパク結合及び血球移行性

MMAE のヒト血漿タンパク結合率及び血球移行性を評価した（[redacted]-0025 及び[redacted]-0271-[redacted]-A1 試験）。[^{3}H]-MMAE のヒト血漿タンパク結合率は 67.9%～82.2%であった。これらのデータは、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ことを示唆している。

3.2.2　組織分布

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 V_1 及び V_2 はそれぞれ 3.10 及び 4.47 L と推定された。

3.3　代謝

CYP の同定、誘導及び阻害試験、並びに代謝物の構造解析により MMAE の代謝を in vitro で評価した（[redacted]084006、[redacted]084007、[redacted]133043、及び[redacted]085021 試験）。

ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 試験で、MMAE は主に CYP3A4 により代謝された。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]）。

他の MMAE 含有 ADC であ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。

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。

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。

3.4　消失

他の MMAE 含有 ADC であるブレンツキシマブ　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）。

クリアランス

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を静脈内投与後のチソツマブ　ベドチンの線形 CL の代表値は 1.42 L/day であり、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]）。

消失半減期

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を静脈内投与後のチソツマブ　ベドチンは多相性に低下し、$t_{1/2}$ の中央値は 4.04 日であった。

母集団 PK 解析の結果、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。

3.5　特別な背景を有する患者及び集団

母集団 PK モデル解析及びシミュレーションにより、チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす体重、性別、年齢、腎機能障害、及び肝機能障害の影響を評価した（2.7 項、腎機能及び肝機能の影響については 3.6.1 項で考察）。一部の共変量で曝露量に差が認められたものの、臨床的に意味がない程度の差と考えられた。

3.5.1　日本人被験者と外国人被験者の薬物動態の比較

GEN701、GEN702、GCT1015-04、及び SGNTV-001 試験のデータを用いて、母集団 PK モデルを開発した。これらのデータに基づき開発した母集団 PK モデルの外部バリデーションは、

GCT1015-06 及び SGNTV-003 試験のデータを含めて実施した（[5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392]）。

日本人被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK は、日本人被験者と外国人被験者の PK パラメーター及び曝露量の診断プロット及び要約を用いて評価した。日本人被験者 72 名及び外国人被験者 580 名が解析対象に含まれた。

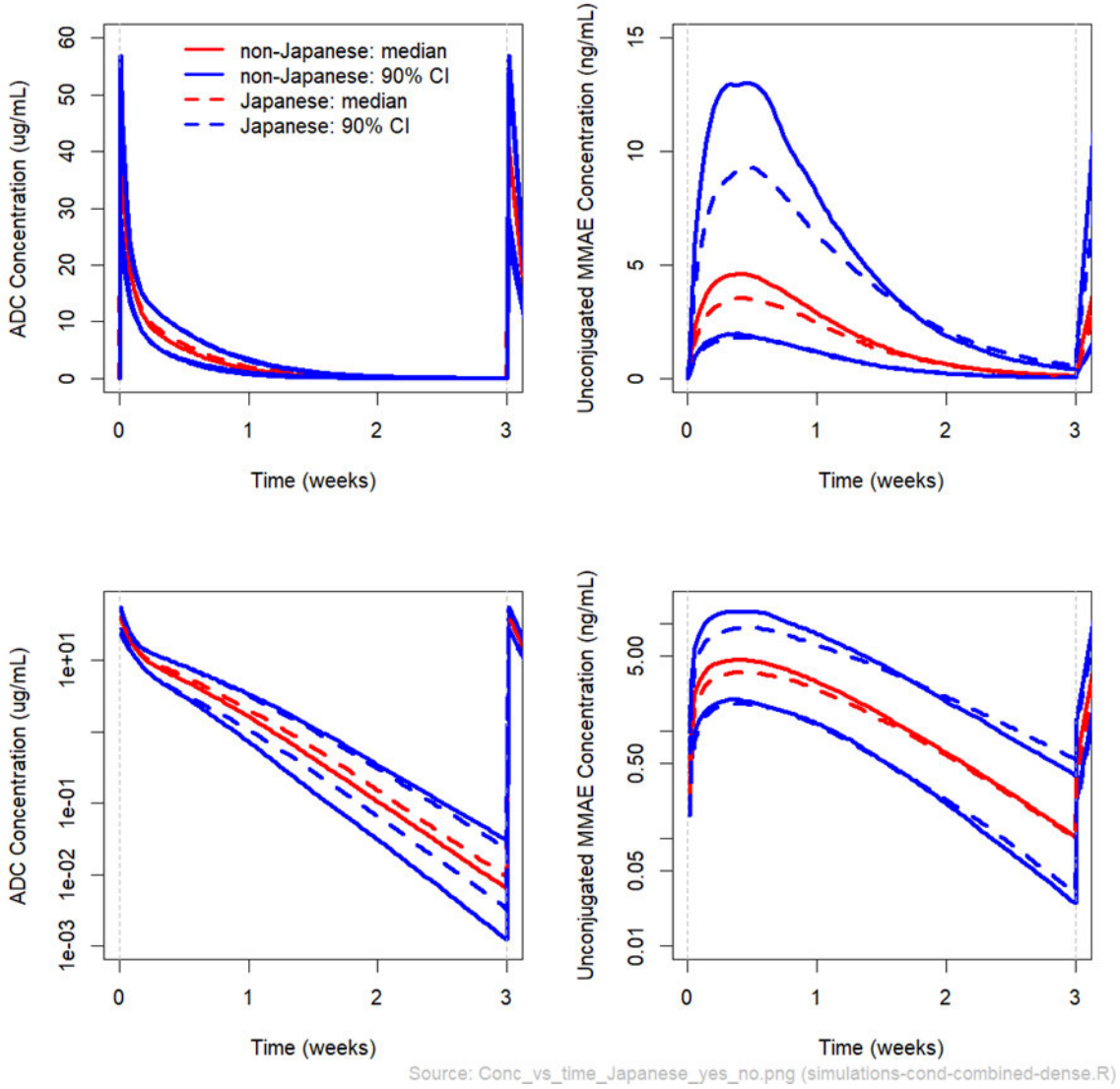
日本人被験者と外国人被験者を比較するために、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与したときのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の血漿中濃度を予測した。

日本人被験者及び外国人被験者のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE 濃度の中央値及び 90%信頼区間（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル、90%信頼区間）を Figure 20 に示す。90%信頼区間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。

また、日本人被験者及び外国人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{max} 及び C_{ave} を、それぞれ Figure 21 及び Figure 22 に示す。日本人被験者の C_{max} 及び 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臨床的に意味のある差は認められず、日本人での用量調整は不要と考える。

Figure 20　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者のチソツマブベドチン及び遊離型 MMAE 濃度（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）

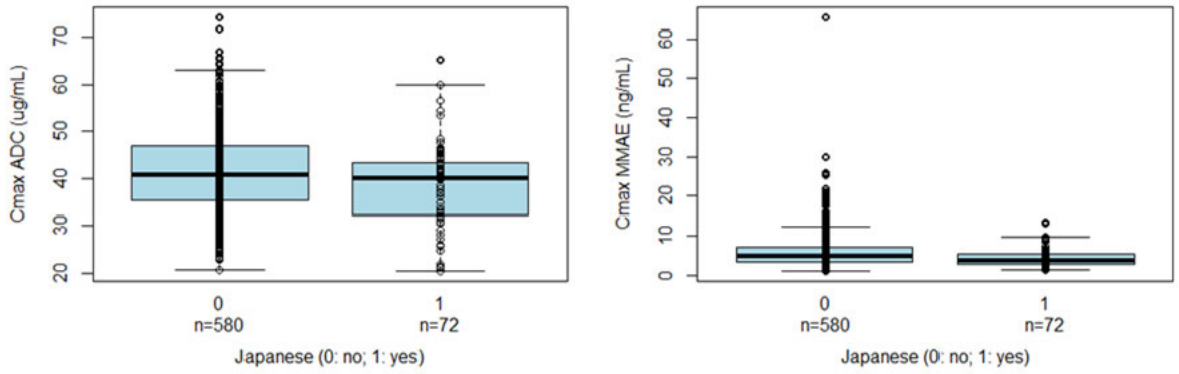


1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; CI=confidence interval; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics

The solid lines are median (red), and 5th and 95th percentiles (blue) of observed ADC (left) or MMAE (right) concentrations of non-Japanese subjects. The dashed lines are median (red), and 5th and 95th percentiles (blue) of observed ADC (left) or MMAE (right) concentrations of Japanese subjects. The simulated values were computed from individual predictions of subjects from the analysis dataset.

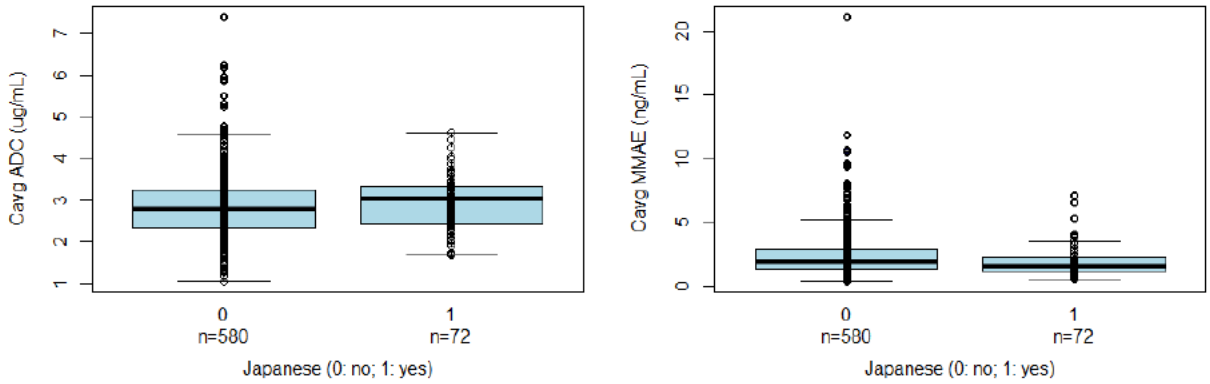
Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Figure 100

Figure 21　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{max}（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{max}=maximum drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Figure 98

Figure 22　母集団 PK モデル解析で予測した日本人被験者及び外国人被験者の Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の C_{ave}（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{ave}/C_{avg}=average drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Source: 5.3.3.5-2 PopPK Report [redacted]-7392, Figure 86

3.6　結果の要約及び臨床的意味

チソツマブ　ベドチンの母集団 PK 最終モデルには、チソツマブ　ベドチンの PK に影響を及ぼした種々の内因性の共変量（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結論付けられた。

遊離型 MMAE の母集団 PK 最終モデルには、遊離型 MMAE の PK に影響を及ぼした種々の内因性要因（年齢、性別、体重、癌種、アルブミン、eGFR、ECOG PS のスコア、肝機能障害、及び腫瘍サイズ）を含めたが、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結論付けられた。

いずれの共変量もチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量に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、これらの要因（性別、年齢、軽度から中等度の腎機能障害、及び軽度の肝機能障害）による用量調整は不要と考える。

3.6.1　内因性要因

チソツマブ　ベドチンの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

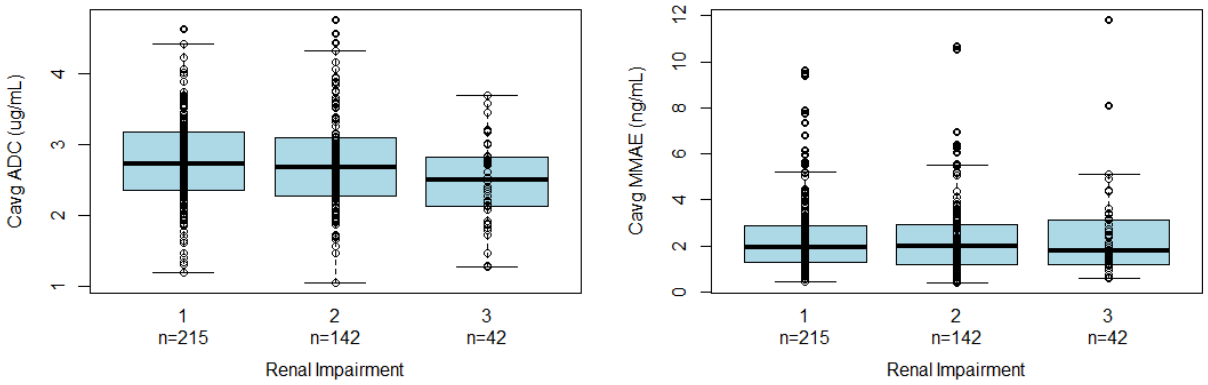
チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす腎機能の影響を評価するための正式な臨床試験は実施していない。

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。腎機能障害の評価は 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（creatinine clearance、CrCL）に基づき、軽度（CrCL 60～< 90 mL/min）、中等度（CrCL 30～< 60 mL/min）、又は重度（CrCL < 30 mL/min）に分類した。ベースライン時のクレアチニンは中央検査機関の結果に基づいて算出した（[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]）。チソツマブ　ベドチンの臨床試験の組入れ基準に基づき組み入れられた被験者は、正常な腎機能、軽度の腎機能障害、又は中等度の腎機能障害のいずれかを有する被験者であった。

母集団 PK モデル解析で予測したチソツマブ　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 投与時の Cycle 1 での曝露量を用いて、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を比較した結果、曝露量の範囲は全ての被験者で類似していた（Figure 23）。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。腎機能障害被験者の安全性については[2.7.4-5.1.4 項]で考察した。

Figure 23　腎機能障害の影響：母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{avg}=average drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Renal Impairment: 1=normal renal function; 2=mild renal impairment; 3=moderate renal impairment
Source: 5.3.3.5-1 PopPK Report [redacted]1015-248, Figure 113

チソツマブ　ベドチンの薬物動態に及ぼす肝機能の影響

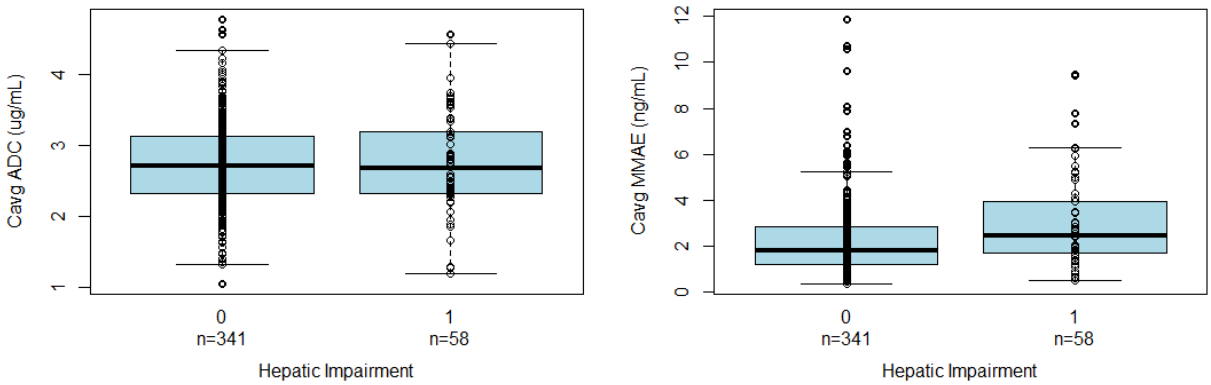
チソツマブ　ベドチンの PK に及ぼす肝機能の影響を評価するための正式な臨床試験は実施していない。

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（[5.3.3.5-1 PopPK report [redacted]1015-248]）。チソツマブ　ベドチンの臨床試験の組入れ基準に基づき組み入れられた被験者は、肝機能が正常な被験者又は軽度の肝機能障害被験者であった。

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 投与したときの母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 での曝露量を、肝機能が正常な被験者と軽度の肝機能障害被験者間で比較した。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（Figure 24）。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 の曝露量の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。肝機能障害被験者に対する安全性に関連した考察を[2.7.4-5.1.3 項]に記載した。

Figure 24　肝機能障害の影響：母集団 PK モデル解析で予測した Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチン及び MMAE の曝露量（2.0 mg/kg 1Q3W、上限 200 mg）



1Q3W=once every three weeks; ADC=antibody-drug conjugate; C_{avg}=average drug concentration; MMAE=monomethyl auristatin E; PK=pharmacokinetics
Hepatic impairment: 0=Normal hepatic function; 1=mild impairment
Source: 5.3.3.5-1 PopPK Report [redacted]1015-248, Figure 113

3.6.2　外因性要因

CYP3A の基質とチソツマブ　ベドチンの併用投与

CYP3A の基質であるミダゾラムを用いて、ブレンツキシマブ　ベドチンの存在下及び非存在下で、遊離型 MMAE が CYP3A 活性を阻害又は誘導する可能性を In vivo で検討した。薬物相互作用試験で、ブレンツキシマブ　ベドチンとの併用投与はミダゾラムの 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。

3.6.3　免疫原性

SGNTV-003 試験の計 211 名の被験者を対象に、チソツマブ　ベドチンの免疫原性を評価した。その結果、12 名（5.7%）に試験治療下で ADA が発現し、中和抗体は検出されなかった。GCT1015-04 試験では、93 名中 5 名（5.4%）に試験治療下で ADA が発現し、中和抗体が 2 名に検出された。

子宮頸癌を有する全被験者 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 551 名中 27 名（4.9%）に試験治療下で ADA が発現した。また、ベースライン時に ADA 陽性であった 26 名中 1 名に試験治療下で増加した ADA（定義：治験薬投与前に ADA 陽性で、試験治療下でベースライン時よりも 4 倍以上抗体価が高かった被験者）が発現した（Table 19）。ADA は、チソツマブ　ベドチンの PK に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

Table 19　ADA 発現割合の概要（ADA 併合解析対象集団）

	SGNTV-003		GCT1015-04 2.0 mg/kg N=93 n (%)	AllCervical[a] at 2.0 mg/kg N=372 n (%)	All Tumor Types[b] at 2.0 mg/kg N=551 n (%)
	Tisotumab vedotin N=211 n (%)	Chemotherapy N=0 n (%)			
Subjects ADA negative at baseline[c]	197	NA	91	355	525
Positive[d]	12 (5.7)	NA	5 (5.4)	21 (5.6)	27 (4.9)
Subjects ADA positive at baseline[c]	14	NA	2	17	26
Treatment boosted [e]	0 (0)	NA	0 (0)	0 (0)	1 (0.2)

ADA=anti-drug antibody; NA=not applicable; Q3W=every 3 weeks

ADA evaluable set includes subjects who received tisotumab vedotin at 2.0 mg/kg Q3W and have a baseline ADA status and at least one ADA sample evaluated at post treatment.

GEN701, GCT1015-06 includes subjects who received tisotumab vedotin at 2.0 mg/kg Q3W from both Dose Escalation and Cohort Expansion.

a Includes data from studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Dose Escalation and Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Dose Escalation and Cohort Expansion).

b Includes data from studies SGNTV-003, GEN701 (Dose Escalation and Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Dose Escalation and Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

c Baseline is defined as the latest available measurement made before the first treatment with tisotumab vedotin.

d For post-baseline results, a subject is considered ADA positive if either 1) ADA is negative at baseline and at least 1 post-baseline result is positive 2) positive at baseline and at least 1 positive post-baseline result with a titer at least 4 times higher than baseline.

e "Treatment boosted" refers to subjects with predose positive ADA and have a titer of ≥ 4 times baseline titer on treatment.

Source: 5.3.5.3-2 ISS, Table 10.8.4

3.6.4　用量に関連する臨床薬理所見

第 II 相試験推奨用量設定の根拠

第 I/II 相試験（GEN701 試験）の結果に基づき、チソツマブ　ベドチンの RP2D を決定した。GEN701 試験の用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン 0.3～2.2 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与した。

GEN701 試験（用量漸増パート）の被験者のうち、1.2 mg/kg コホートの子宮頸癌の被験者 1 名で確定部分奏効が認められた。

2.2 mg/kg では、3 名の被験者が DLT を各 1 件（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）発現した。治験実施計画書で中間の用量レベルで評価可能と規定していたため、DMC は治験実施計画書で計画していなかった 2.0 mg/kg に 3 名の被験者を組み入れることを推奨した。2.0 mg/kg を投与された被験者はいずれも DLT を発現しなかったことから、拡大パートで用いる RP2D を 2.0 mg/kg とした。日本人被験者では、第 I/II 相試験である GCT1015-06 試験の用量漸増パートの結果から RP2D（2.0 mg/kg）を決定し、拡大パートで

RP2D の忍容性を確認した。GEN701 試験のその後の拡大パート、SGNTV-001 試験、及び第 II 相試験である GCT1015-04 試験で RP2D（2.0 mg/kg）を評価した。

曝露-反応関係

SGNTV-003 試験の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、チソツマブ　ベドチンの有効性を評価した。本試験の被験者に、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 静脈内投与した。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 DOR について、曝露-有効性を評価した。6 試験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 を曝露量パラメーターとして曝露-有効性解析に含めた。投与遅延、減量又は投与休止による交絡の可能性を避けるため、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} 及び AUC 並びに 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。

検討した曝露量と有効性との関係から、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。また、Cycle 1 での C_{max} 及び AUC が高い被験者ほど ORR が高かったが、全曝露量を通して反応が認められた。DOR とチソツマブ　ベドチンの曝露量との間に相関は認められなかった。チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性との関係から、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-安全性解析より、チソツマブ　ベドチンの曝露量（Cycle 1 での AUC 及び／又は C_{max}）は、治験薬と関連のある重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、投与休止、減量、及び投与中止に至った有害事象、Grade 2 以上及び Grade を問わない眼関連の有害事象、並びに Grade 2 以上及び Grade を問わない末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合の予測因子であった。遊離型 MMAE の曝露量（Cycle 1 での AUC）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。

曝露量と有効性及び曝露量と安全性の関係は、2.0 mg/kg 1Q3W 投与の 1 用量で評価したことに留意する必要がある。検討した曝露量と有効性との関係から、Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量が増加するにつれて有効性が高くなることが示されたが、全曝露量を通して反応が認められた。また、認められた曝露量と有効性の関係は、曝露量の三分位群の違いにより、重症度が高い疾患を有する被験者の割合が異なることに起因する可能性がある（Wang et al., 2017）。トラスツズマブ、トラスツズマブ　エムタンシン、及びペムブロリズマブなどの他の生物学的製剤で薬物-疾患相互作用が認められるが、見かけの曝露量と有効性の関係で示される四分位群の曝露量が低いほど有効性が低いことは、疾患が進行した患者で全身 CL が高いことと交絡している可能性がある（Kagedal et al., 2017、Li et al., 2017、Turner et al., 2018）。したがって、チソツマブ　ベドチンの曝露-有効性解析結果を解釈するにあたり、ベースラインの疾患特性は、生物学的製剤の PK 及び有効性の結果にも影響を及ぼす可能性があることを考慮すべきである（Wang et al., 2017）。

チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与により、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対する OS、PFS、及び ORR の改善と関連する曝露量が得られた。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。ロジスティック回帰分析により、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と安全性（有害事象の発現割合）との間に関連が認められたものの、2.0 mg/kg 1Q3W 投与による曝露量を通して子宮頸癌又は他の固形癌を有する被験者に対する安全性プロファイルは管理可能であった。以上より、チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性及び安全性との関係から、チソツマブ　ベドチンの曝露量の増大は有効性の増強及び有害事象の増加の両方と関連することが示唆された。このことは、MMAE を含有する他の 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）。

投与レジメン

GEN701、GEN702、GCT1015-06、GCT1015-04、SGNTV-001、及び SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチンの投与レジメンの妥当性を評価した。

第 I 相試験である GEN701 試験の用量漸増パートで評価した最高用量は 2.2 mg/kg 1Q3W であったが、3 名の被験者が DLT を各 1 件（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）発現したため、2.0 mg/kg 1Q3W に減量し、本用量を MTD 及び RP2D に設定した（3.6.4 項）。

SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与された被験者の OS 及び PFS は、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} が高い被験者ほど有意に長かった。また、Cycle 1 での C_{max} 及び AUC が高い被験者ほど ORR が高かったが、全曝露量を通して反応が認められた。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。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と安全性の関係から、曝露量と安全性（有害事象の発現割合）に関連性が示唆されたが、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 投与したときの忍容性は許容可能であり、相対用量強度が高く（約 96%）、管理可能な安全性プロファイルであった。

SGNTV-003 試験で評価したチソツマブ　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）の 1Q3W 静脈内投与により、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対して生存ベネフィットが認められた。本用量は、広範囲の用量を検討した第 I 相試験（GEN701 試験）で認められたベネフィット／リスク比に基づき選択し、GCT1015-04 試験でも評価した。低用量でも抗腫瘍活性は認められたものの、2.0 mg/kg でより効果が大きく、安全性プロファイルも管理可能であった。

要約

チソツマブ　ベドチンの推奨用量は 2.0 mg/kg の 1Q3W 静脈内投与である。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、複数の独立した臨床試験（GEN701、GCT1015-04、及び SGNTV-003 試験）で再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者に対する臨床的ベネフィットが認められた。

用量が 1 用量での曝露-反応解析のため曝露量の範囲は限定的であるものの、曝露量と有効性の間に関連する傾向が認められ、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の被験者にチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与で得られた曝露量の範囲で、OS、PFS、及び ORR の改善が示唆された。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と主要な安全性評価項目との間に関連が認められた。ロジスティック回帰分析により、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量と安全性との間に関連が認められたものの、2.0 mg/kg 1Q3W 投与による曝露量を通して子宮頸癌又は他の固形癌を有する被験者に対する安全性プロファイルは管理可能であった。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。

4. 特別な試験

該当せず。

5. 結論

チソツマブ　ベドチンの母集団 PK モデルには内因性の共変量（年齢、性別、ECOG PS のスコア、腫瘍サイズ、腎機能障害、及び肝機能障害）などを含めた。一部の共変量で曝露量への影響が認められたものの、臨床的に意味がない程度の影響であると考えられた。いずれの共変量もチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量に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、これらの要因（性別、年齢、軽度から中等度の腎機能障害、及び軽度の肝機能障害）による用量調整は不要と考える。また、日本人被験者と外国人被験者の PK に臨床的に意味のある差は認められず、日本人での用量調整は不要と考える。

母集団 PK 解析の結果より、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、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おおむね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。

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。

チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与したとき、心室再分極に有害な作用を示さないと考えられ、臨床的に意味のある QTc の延長は認められなかった。

子宮頸癌及び全癌種で ADA の発現割合は低かった。母集団 PK 解析の結果、ADA はチソツマブ　ベドチンの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。中和抗体は SGNTV-003 試験の被験者から検出されず、GCT1015-04 試験の被験者 2 名で検出された。

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。

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から、曝露量と有害事象の発現割合の間に関連性が示唆されたが、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）1Q3W 投与の忍容性は許容可能であり、相対用量強度が高く（約 96%）、管理可能な安全性プロファイルであった。

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、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌の被験者に対する推奨用量である 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）1Q3W の静脈内投与を支持するものであった。

6. 参考文献

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

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.

Kagedal M, Claret L, Marchand M, et al. Herceptin in HER2-positive gastric cancer: evaluation of exposure-response with two dose levels. Proceedings of the 26th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2017;Abstract 7329.

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, Wang B, Chen SC, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(6):1079-90.

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.

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.

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.

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

Rondon AMR, Kroone C, Kapteijn MY, et al. Role of tissue factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. Semin Thromb Hemost. 2019;45(4):396-412.

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.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. 2018;24(23):5841-9.

Wang Y, Booth B, Rahman A, et al. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):582-4.

Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. N Engl J Med. 2010;363(19):1812-21.

7. 付録

Table 20　チソツマブ　ベドチンの臨床薬理の特性を評価する試験結果の概要

Protocol No.	Objectives	Study Design	Subjects No., Gender (M/F) Median Age (Range)	Treatment (Dose/Route/Frequency / Duration)	PK Parameters		
					t_{max}-Median (range) (h)	Geometric Mean C_{max} (%CV) (μg/mL [ng/mL for MMAE])	Geometric Mean AUC (%CV) (day·μg/mL [day·ng/mL for MMAE])
GEN701	Primary: Establish the tolerability of tisotumab vedotin in a mixed population of subjects with specified solid tumors. Secondary objectives were to establish the long-term tolerability of tisotumab vedotin, to determine the MTD and the recommended dose for phase 2 studies with tisotumab vedotin, to establish the PK profile of tisotumab vedotin after single and multiple infusions, and to evaluate the antitumor activity of tisotumab vedotin in a mixed population of subjects with specified solid tumors.	First-in-human, dose-escalating, open-label, multicenter safety study	N=195 (27+168) Dose Escalation: 18 F / 9 M 62 Y (43, 73) Cohort Expansion: 122 F/ 46 M 58 Y (21, 79)	For Cycle 1, dose escalation: All doses IV 1Q3W 0.3 mg/kg (N=3) 0.6 mg/kg (N=3) 0.9 mg/kg (N=3) 1.2 mg/kg (N=3) 1.5 mg/kg (N=3) 1.8 mg/kg (N=3) 2.0 mg/kg (N=3) 2.2 mg/kg (N=6)	ADC		
					1.07 (0.9, 3.2)	4.78 (12.35)	2.5 (3.1)
					1.12 (1.1, 1.4)	12.20 (9.47)	15.4 (8.2)
					1.43 (1.2, 1.5)	19.81 (17.32)	25.1 (16.9)
					1.23 (1.0, 1.2)	34.67 (18.48)	45.2 (9.3)
					1.17 (1.0, 1.2)	23.12 (21.10)	33.1 (19.0)
					1.15 (1.0, 1.4)	35.42 (39.20)	63.0 (49.3)
					1.22 (1.1, 1.3)	32.30 (22.08)	52.3 (33.1)
					1.08 (1.0, 1.4)	55.53 (10.31)	84.9 (33.7)
					TAb		
					3.17 (1.1, 3.2)	4.90 (13.00)	2.9 (0.5)
					1.12 (1.1, 1.4)	11.84 (8.31)	15.4 (53.1)
					1.43 (1.2, 1.5)	17.98 (11.64)	35.0 (18.9)
					1.23 (1.0, 1.2)	29.30 (10.14)	60.4 (13.4)
					1.17 (1.0, 1.2)	23.55 (25.16)	44.9 (27.8)
					1.15 (1.0, 1.4)	30.57 (37.42)	86.7 (54.3)
					1.22 (1.1, 1.3)	38.78 (21.77)	85.9 (36.7)
					1.08 (1.0, 1.4)	58.02 (12.77)	123.0 (34.7)
					MMAE		
					23.33 (23.3, 25.1)	0.76 (62.51)	6.20 (72.05)
					25.10 (18.6, 25.3)	1.67 (30.76)	12.61 (28.18)
					25.47 (22.3, 25.6)	1.52 (54.49)	12.22 (67.23)
					24.78 (22.7, 25.2)	1.41 (19.15)	11.63 (52.69)
					25.00 (25.0, 25.3)	2.81 (39.40)	26.55 (44.24)
					25.30 (25.1, 171.6)	2.59 (29.17)	22.55 (57.26)
					139.35 (25.3, 163.9)	6.35 (61.5)	67.42 (59.98)
					152.50 (23.3, 166.9)	4.88 (31.35)	26.47 (59.35)

<table>
<tr><th>Protocol No.</th><th>Objectives</th><th>Study Design</th><th>Subjects No., Gender (M/F) Median Age (Range)</th><th>Treatment (Dose/Route/Frequency / Duration)</th><th colspan="3">PK Parameters</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>t_{max}-Median (range) (h)</td><td>Geometric Mean C_{max} (%CV) (μg/mL [ng/mL for MMAE])</td><td>Geometric Mean AUC (%CV) (h·μg/mL [h·ng/mL for MMAE])</td></tr>
<tr><td>GEN702</td><td>Primary: Establish the tolerability of tisotumab vedotin in mixed population of subjects with solid tumors.
Secondary:
Determine the MTD and the RP2D with tisotumab vedotin dosed 3Q4W.
Establish the PK profile of tisotumab vedotin dosed 3Q4W.
Evaluate the antitumor activity of tisotumab vedotin dosed 3Q4W in a mixed population of subjects with specified solid tumors.</td><td>Dose escalation/cohort expansion study of safety</td><td>N=33 (9+24)
Dose escalation: 5 F + 4 M (mean: 61.4 y)

Cohort expansion: 24 F (mean: 53.8 y)</td><td>Dose escalation: Tisotumab vedotin 0.9 to 1.2 mg/kg/IV/3Q4W/ 4 cycles

Cohort expansion: tisotumab vedotin 1.2 mg/kg /IV/3Q4W Amended to 2.0 mg/kg/IV/1Q3W for safety (ocular AEs)/up to 9 cycles (36 weeks)</td><td colspan="3">Dose Escalation
<table>
<tr><th>Dose</th><th>D</th><th colspan="3">ADC</th></tr>
<tr><td>0.9</td><td>1</td><td>0.700 (0.70, 0.85)</td><td>20.2 (17.9)</td><td>1108 (32.0)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>0.717 (0.72, 0.72)</td><td>20.9 (14.1)</td><td>1629 (15.1)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>0.767 (0.72, 2.70)</td><td>19.9 (11.8)</td><td>637 (43.7)</td></tr>
<tr><td>1.2</td><td>1</td><td>0.709 (0.55, 2.70)</td><td>28.7 (12.1)</td><td>1328 (48.0)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>0.617 (0.58, 2.85)</td><td>28.0 (8.9)</td><td>2216 (11.7)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>0.742 (0.62, 2.67)</td><td>26.8 (21.6)</td><td>1411 (94.2)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">TAb</td></tr>
<tr><td>0.9</td><td>1</td><td>0.700 (0.70, 0.85)</td><td>20.3 (14.3)</td><td>1220 (20.7)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>0.717 (0.72, 0.72)</td><td>21.0 (6.3)</td><td>1750 (16.2)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>0.717 (0.70, 0.77)</td><td>20.9 (12.0)</td><td>1011 (25.7)</td></tr>
<tr><td>1.2</td><td>1</td><td>0.734 (0.55, 2.37)</td><td>30.2 (11.5)</td><td>1657 (27.3)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>0.692 (0.58, 2.67)</td><td>29.2 (6.6)</td><td>2460 (8.5)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>0.717 (0.67, 2.75)</td><td>29.2 (16.2)</td><td>1467 (29.7)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td colspan="3">MMAE</td></tr>
<tr><td>0.9</td><td>1</td><td>24.000 (22.92, 160.95)</td><td>1.46 (54.7)</td><td>185 (48.1)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>2.800 (2.35, 168.70)</td><td>1.18 (19.8)</td><td>180 (14.1)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>48.933 (48.50, 68.25)</td><td>2.76 (23.7)</td><td>506 (25.3)</td></tr>
<tr><td>1.2</td><td>1</td><td>23.667 (20.87, 168.55)</td><td>1.38 (78.4)</td><td>185 (75.3)</td></tr>
<tr><td></td><td>8</td><td>81.759 (2.47, 167.53)</td><td>1.54 (75.4)</td><td>236 (75.5)</td></tr>
<tr><td></td><td>15</td><td>24.192 (20.05, 70.37)</td><td>2.88 (52.4)</td><td>520 (51.3)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Protocol No.</th><th>Objectives</th><th>Study Design</th><th>Subjects No., Gender (M/F) Median Age (Range)</th><th>Treatment (Dose/Route/Frequency / Duration)</th><th>PK Parameters
t_{max}-Median (range) (h)</th><th>Geometric Mean C_{max} (%CV) (μg/mL [ng/mL for MMAE])</th><th>Geometric Mean AUC (%CV) (day·μg/mL [day·ng/mL for MMAE])</th></tr>
<tr><td>GCT1015-06</td><td>Primary:
Evaluate the safety and tolerability of tisotumab vedotin.
Determine the MTD and the RP2D
Assess PK and immunogenicity of tisotumab vedotin.
Secondary:
Evaluate antitumour activity of tistotumab vedotin.
Exploratory:
Evaluate clinical efficacy of tisotumab vedotin.</td><td>Single arm open label, phase 1/2 trial of tisotumab vedotin in Japanese subjects with advanced solid malignancies</td><td>N=23 (6+17)
Dose escalation:
2 F+4 M
49.0 Y (31, 71)

Dose expansion:
17 F
47.0 Y (33, 66)</td><td>Dose escalation:
Tisotumab vedotin 1.5 or 2.0 mg/kg / IV/ 1Q3W

Dose expansion:
Tisotumab vedotin 2.0 mg/kg / IV/ 1Q3W</td><td colspan="3">Dose Escalation
<table>
<tr><th>Dose</th><th colspan="3">ADC</th></tr>
<tr><td>1.5</td><td>0.88 (0.67, 1.00)</td><td>24.5 (25.1)</td><td>38.7 (37.23)</td></tr>
<tr><td>2.0</td><td>0.68 (0.67, 0.72)</td><td>39.9 (19.6)</td><td>54.1 (29.40)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">TAb</td></tr>
<tr><td>1.5</td><td>0.88 (0.67, 1.00)</td><td>29.1 (25.4)</td><td>56.7 (22.54)</td></tr>
<tr><td>2.0</td><td>0.68 (0.67, 0.72)</td><td>37.0 (21.0)</td><td>75.3 (31.56)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">MMAE</td></tr>
<tr><td>1.5</td><td>49.45 (23.97, 70.13)</td><td>1.7 (15.3)</td><td>13.4 (32.40)</td></tr>
<tr><td>2.0</td><td>72.33 (49.27, 72.55)</td><td>4.0 (51.2)</td><td>36.5 (26.82)</td></tr>
</table>
Dose Expansion
<table>
<tr><th>Dose</th><th colspan="3">ADC</th></tr>
<tr><td>2.0</td><td>0.82 (0.62, 2.62)</td><td>28.6 (32.5)</td><td>47.5 (27.99)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">TAb</td></tr>
<tr><td></td><td>0.85 (0.63, 48.70)</td><td>39.6 (20.3)</td><td>79.6 (33.19)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">MMAE</td></tr>
<tr><td></td><td>70.63 (25.13, 167.67)</td><td>5.3 (59.8)</td><td>42.4 (71.05)</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>GCT1015-04</td><td>Primary:
Determine the antitumor efficacy in subjects with cervical cancer.
Secondary:
Evaluate tumor response durability.
Evaluate clinical response.
Assess safety and tolerability.
Exploratory:
Assess biomarkers related to clinical response.
Assess potential pharmacodynamic biomarkers.
Assess HRQOL.</td><td>Multicenter efficacy</td><td>N=101
101 F,
50.0 Y (31, 78)</td><td>Tisotumab vedotin 2.0 mg/kg / IV / 1Q3W / until death, PD, unacceptable AE, withdrawal</td><td>Not calculated</td><td>Not calculated</td><td>Not calculated</td></tr>
</table>

Protocol No.	Objectives	Study Design	Subjects No., Gender (M/F) Median Age (Range)	Treatment (Dose/Route/Frequency / Duration)	PK Parameters		
					t_{max}-Median (range) (h)	Geometric Mean C_{max} (%CV) (μg/mL [ng/mL for MMAE])	Geometric Mean AUC (%CV) (day·μg/mL [day·ng/mL for MMAE])
SGNTV-001	Primary: Evaluate antitumor activity of tisotumab vedotin as measured by investigator-determined confirmed ORR using RECIST v1.1. Secondary: Evaluate the safety and tolerability of tisotumab vedotin as measured by type, incidence, severity, seriousness, and relatedness of adverse events. Evaluate preliminary antitumor activity of tisotumab vedotin as measured by confirmed and unconfirmed ORR. Evaluate stability and control of disease as measured by DCR. Evaluate durability of response as measured by DOR. Evaluate timing of response as measured by TTR. Assess PFS. Assess survival as measured by OS. Assess PK and immunogenicity of tisotumab vedotin.	Multicenter study of safety and efficacy	N=89 60 M + 29 F 62.0 Y (35, 81)	Tisotumab vedotin 2.0 mg/kg / IV / 1Q3W / up to 3 years or no subjects in FU	0.03 (0.0, 0.1) for ADC	41.93 (26) for ADC	58.05 (27) for ADC
					0.03 (0.0, 0.2) for TAb	40.59 (22) for TAb	83.46 (29) for TAb
					2.01 days (0.9, 8.0) for MMAE	3.75 (67) for MMAE	28.69 (74) for MMAE

Protocol No.	Objectives	Study Design	Subjects No., Gender (M/F) Median Age (Range)	Treatment (Dose/Route/Frequency / Duration)	PK Parameters		
					t_{max}-Median (range) (h)	Geometric Mean C_{max} (%CV) (μg/mL [ng/mL for MMAE])	Geometric Mean AUC (%CV) (day·μg/mL [day·ng/mL for MMAE])
SGNTV-003	Primary: Demonstrate improvement in clinical efficacy of tisotumab vedotin compared to chemotherapy in subjects with 2L-3L cervical cancer. Secondary: Assess improvement in clinical efficacy of tisotumab vedotin and antitumor activity of tisotumab vedotin compared to chemotherapy in subjects with 2L–3L cervical cancer. Characterize the antitumor response of tisotumab vedotin and chemotherapy in subjects with 2L–3L cervical cancer. Evaluate the safety and tolerability of tisotumab vedotin. Assess HRQOL.	Randomized, open-label, phase 3 efficacy and safety study	N=502 (253+249) 502 F 50.0 Y (26, 80)	Tisotumab vedotin 2.0 mg/kg / IV/ 1Q3W			

1Q3W=once every three weeks; 2L=second-line; 3L=third-line; 3Q4W=three times in a four week cycle; ADC=antibody-drug conjugate; AE=adverse event; AUC=area under the concentration-time curve; %CV=percent coefficient of variation; C_{max}=maximum drug concentration; D=day; DCR=disease control rate; DOR=duration of response; F=female; FU=follow-up; HRQOL=health-related quality of life; IV=intravenous; M=Male; MMAE=monomethyl auristatin E; MTD=maximum tolerated dose; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; PK=pharmacokinetics; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RP2D=recommended phase 2 dose; TAb=total antibody; t_{max}=time to reach maximum concentration; TTR=time to response; Y=years

目次

1.　背景及び概観 7
1.1　チソツマブ　ベドチンの有効性評価に用いた臨床試験 7
2.　個々の試験結果の要約 11
2.1　SGNTV-003 試験 11
2.1.1　試験デザイン 11
2.1.2　層別因子 12
2.1.3　評価項目 12
2.1.3.1　主要評価項目 12
2.1.3.2　副次評価項目 12
2.1.4　解析対象集団 13
2.1.5　結果の概要 13
2.1.5.1　被験者の内訳 13
2.1.5.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 13
2.1.5.3　曝露状況 14
2.1.5.4　有効性の結果 14
2.2　GCT1015-06 試験（拡大パート） 24
2.3　GCT1015-04 試験 25
2.4　GEN701 試験（拡大パート） 26
3.　全試験を通しての結果の比較と解析 27
3.1　試験対象集団 28
3.1.1　主な組入れ基準 28
3.1.2　被験者の内訳 28
3.1.3　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 29
3.1.4　曝露状況 31
3.2　有効性の結果 31
3.2.1　全生存期間 31
3.2.2　無増悪生存期間 32
3.2.3　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間 33
3.2.4　部分集団解析 35
3.3　日本人集団の結果 35
3.3.1　被験者の内訳 35
3.3.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 37
3.3.3　曝露状況 39
3.3.4　有効性の結果 39
3.3.4.1　全生存期間 39
3.3.4.2　無増悪生存期間 45

3.3.4.3　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間 49
3.4　有効性の結論 51
4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 51
4.1　推奨用量の設定根拠 51
4.2　有効性の曝露-反応解析 52
5.　効果の持続、耐薬性 53
6.　参考文献 54
7.　付録 55

表目次

Table 1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン概要 8
Table 2　全生存期間（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団） 15
Table 3　治験担当医師判定による無増悪生存期間（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団） 18
Table 4　治験担当医師判定による確定奏効率（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団） 21
Table 5　組織因子の発現状況（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団） 23
Table 6　被験者の内訳［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 28
Table 7　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 8　曝露状況の要約［SGNTV-003 試験（安全性解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 31
Table 9　全生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 32
Table 10　無増悪生存期間［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 32
Table 11　確定奏効率［SGNTV-003 試験（ITT 解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］ 34
Table 12　被験者の内訳［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］ 36
Table 13　被験者の内訳［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 37
Table 14　全生存期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］ 40
Table 15　全生存期間［GCT1015-06 試験（最終解析時点）、拡大パート、FAS］ 44
Table 16　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］ 45
Table 17　無増悪生存期間［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］ 48
Table 18　確定奏効率［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］ 49
Table 19　確定奏効率［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］ 50

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）.....16
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）.....17
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）.....19
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）.....20
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）.....22
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）.....23
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］.....41
Figure 8　全生存期間の部分集団解析［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］...42
Figure 9　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線［GCT1015-06 試験（最終解析時点）、拡大パート、FAS］.....45
Figure 10　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
Figure 11　治験担当医師判定による無増悪生存期間　［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］.....48

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）
1Q3W	once every 3 weeks	3 週間に 1 回
AUC	area under the concentration-time curve	薬物濃度 - 時間曲線下面積
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CMH	Cochran–Mantel–Haenszel	-
CPS	combined positive score	-
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	総括報告書
DCO	data cutoff	データカットオフ
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EDC	Electronic Data Capture	-
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	-
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	国際婦人科連合
GOG	Gynecologic Oncology Group	-
HR	hazard ratio	ハザード比
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IIR	independent imaging review	独立画像評価委員会
IRC	independent review committee	独立審査委員会
ITT	intent-to-treat	-
IV	intravenous	静脈内投与
KM	Kaplan-Meier	-
Max	maximum	最大値
Min	minimum	最小値
MMAE	monomethyl auristatin E	モノメチルアウリスタチン E
NE	not evaluable	-
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
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	-
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-Core 30	-
QLQ-CX24	Quality of Life questionnaire cervical cancer module	-

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）
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
RTSM	Randomization and Trial Supply Management	-
SCE	Summary of Clinical Efficacy	臨床的有効性の概要
SD	stable disease	安定
SD、STD	standard deviation	標準偏差
TF	tissue factor	組織因子
TTR	time to response	奏効までの期間

1.　背景及び概観

本臨床的有効性の概要（以下、本 2.7.3 項）では、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、単独療法としてのチソツマブ　ベドチンの申請用法・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）3 週間に 1 回（1Q3W）の静脈内投与を支持する有効性の主要なデータを示す。チソツマブ　ベドチンは、組織因子の発現が判明している子宮頸癌及びその他の固形癌に対する治療薬として、Seagen Inc.（現 Pfizer Inc.）及び Genmab A/S により共同開発されている。

2021 年 9 月 20 日に米国食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）は、第 II 相試験である GCT1015-04（innovaTV 204）試験のデータに基づき、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌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。チソツマブ　ベドチンは、現在米国以外では承認されていない。第 III 相試験の SGNTV-003 試験は、米国での迅速承認から通常承認への移行、並びにその他の国及び地域での申請のための検証的試験として計画された。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　チソツマブ　ベドチンの有効性評価に用いた臨床試験

本申請の主要な有効性データが得られた検証的試験である SGNTV-003 試験は、一次又は二次全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした、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、非盲検、無作為化（1:1）、国際共同試験であった。全生存期間（overall survival、OS）の主要解析のデータカットオフ日の 2023 年 7 月 24 日時点で OS イベント数は 263 件であった。

本 2.7.3 項では、SGNTV-003 試験を有効性の主要な評価資料とした。その他に GCT1015-06 試験拡大パート及び GEN701 試験拡大パート子宮頸癌コホートで得られたデータを評価資料、GCT1015-04 試験を参考資料として用いた。有効性評価対象とした臨床試験の概要を Table 1 に示す。

Table 1　有効性評価に用いた臨床試験の試験デザイン概要

試験番号 （資料区分）	試験デザイン	本 2.7.3 項の対象患者 （組入れ被験者数）	主な選択基準	有効性評価項目	データカットオフ日 試験の進行状況
SGNTV-003 試験 （評価資料） 5.3.5.1-1	第 III 相、無作為化、非盲検、国際共同試験	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 で投与する群、又は化学療法[a]を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた（502 名）。	• 18 歳以上又は同意取得時に現地の規制により成人とみなされる患者 • 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌であり、組織型が扁平上皮癌、腺癌、又は腺扁平上皮癌の患者 • 以下のいずれかに該当する 2 剤併用全身化学療法による標準治療、又は白金製剤を含む治療（適格な場合）を受けている期間中又は投与後に病勢進行が認められた患者 - パクリタキセル+シスプラチン+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤 - パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤 - パクリタキセル+トポテカン（ノギテカン）+ベバシズマブ+抗 PD-(L)1 抗体製剤 注：ベバシズマブ若しくは抗 PD-(L)1 抗体製剤が標準治療ではない場合、又は現地の基準によりこれらの治療に不適格となった患者の場合、ベバシズマブ又は抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療は不要とした。 • 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者（アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみなさない。再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する抗 PD-(L)1 抗体製剤単独療法は全身療法レジメンとみなす） • 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 • 無作為割付け前の ECOG PS が 0 又は 1 の患者	主要評価項目：OS 副次評価項目： RECIST 1.1 版に基づく PFS、RECIST 1.1 版に基づく ORR、治験担当医師判定による DOR、治験担当医師判定による TTR	2023 年 7 月 24 日 （中間解析） 実施中

試験番号 （資料区分）	試験デザイン	本 2.7.3 項の対象患者 （組入れ被験者数）	主な選択基準	有効性評価項目	データカットオフ日 試験の進行状況
			• 3 ヵ月以上の生存が期待される患者 腫瘍の組織因子発現は組入れ基準に含めなかった。		
GCT1015-06 試験 （評価資料） 5.3.5.2-1	第 I/II 相、単群、非盲検、国内試験	拡大パートでチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された、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の日本人患者（17 名）	拡大パート： • 再発又は骨盤外転移を有する子宮頸癌で、組織型が扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌の患者 • 白金製剤を含む 2 剤併用療法又はパクリタキセル+ノギテカン療法とベバシズマブ（ベバシズマブの投与が適格な場合）との併用療法の期間中又は投与後に病勢進行が認められた患者 • 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者（アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみなさない） • 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 • ECOG PS が 0 又は 1 である患者	IIR 判定による RECIST 1.1 版に基づく評価： 確定 ORR、DOR、TTR、OS、PFS	主要解析： 2020 年 8 月 14 日 最終解析： 2022 年 10 月 30 日 完了
GCT1015-04 試験 （参考資料） 5.3.5.2-3	第 II 相、単群、非盲検、海外試験	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された、全身療法の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者（101 名）	• 再発若しくは骨盤外再発、又は遠隔転移を有する子宮頸癌で、組織型が扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌の患者 • パクリタキセル+シスプラチン若しくはカルボプラチン、又はパクリタキセル+トポテカンの 2 剤併用化学療法とベバシズマブ（ベバシズマブの投与が適格な場合）との併用療法の期間中又は投与後に病勢進行が認められた患者 • 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者（アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみ	主要評価項目：盲検下独立中央判定による確定 ORR 副次評価項目：治験担当医師判定による確定 ORR、DOR、TTR、PFS、OS	主要解析： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終解析： 2022 年 5 月 24 日 完了

試験番号 （資料区分）	試験デザイン	本 2.7.3 項の対象患者 （組入れ被験者数）	主な選択基準	有効性評価項目	データカットオフ日 試験の進行状況
			なさない） • IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 • ECOG PS が 0 又は 1 である患者 腫瘍の組織因子発現は組入れ基準に含めなかった。		
GEN701 試験 （評価資料） 5.3.5.2-2	第 I/II 相、ヒト初回投与、単群、非盲検、用量漸増、海外試験	拡大パートでチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与された、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（50 名）	拡大パート子宮頸癌コホート： • 再発性、進行性又は遠隔転移を有する子宮頸癌の患者 • 白金製剤による治療レジメン後に病勢進行が認められた患者 • 進行性疾患に対する過去の全身療法のレジメン数が 4 以下である患者 • RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者 • ECOG PS が 0 又は 1 である患者 腫瘍の組織因子発現は組入れ基準に含めなかった。	副次評価項目：確定 ORR、DOR、PFS 長期生存データは収集しなかった。	2019 年 5 月 2 日 完了

a 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）/（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）/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）/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）/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）

2. 個々の試験結果の要約

2.1　SGNTV-003 試験

2.1.1　試験デザイン

検証的試験である SGNTV-003 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　ベドチン投与を化学療法と比較する第 III 相、無作為化、非盲検試験である。適格な被験者をチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与する群又は化学療法を投与する群のいずれかに、1:1 で無作為に割り付けた。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 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。

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 試験の被験者組み入れを終了した。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、プログラム細胞死-リガンド 1（programmed cell death-ligand 1、PD-L1）を発現する［combined positive score（CPS）が 1 以上］再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者の治療薬として、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、KEYNOTE（KN）-826 試験で用いられた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欧州で承認された後、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］抗体製剤による前治療歴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%が組入れ済であった。なお、米国では、上述のとおりこの時点で組入れは終了していた。

2.1.2　層別因子

無作為割付け時の層別因子には、主要評価項目である OS に影響を及ぼす可能性のある医学的に重要な因子として、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）（0、1）、ベバシズマブによる前治療歴の有無、地域（米国、欧州、その他）、及び抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無を用いた。主要な層別解析では ECOG PS、ベバシズマブによる前治療歴の有無、及び抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無を考慮した。

2.1.3　評価項目

2.1.3.1　主要評価項目

主要評価項目は OS とした。OS の定義は無作為割付け日から原因を問わない死亡日までの期間とした。

チソツマブ　ベドチンと化学療法の OS の差異を層別 log-rank 検定により評価し、化学療法に対するチソツマブ　ベドチンの優越性の検定の両側 P 値を示した。層別 Cox モデルでのハザード比（hazard ratio、HR）の推定値とその 95% CI を示した。OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 曲線及び 95% CI を投与群別に示した。

死亡していない被験者では、生存が最後に確認された日で生存期間を打ち切りとした。

2.1.3.2　副次評価項目

副次評価項目は、無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）、確定奏効率（objective response rate、ORR）、奏効期間（duration of response、DOR）、及び奏効までの期間（time to response、TTR）とした。これらの副次評価項目は、いずれも治験担当医師判定によるものとした。

- PFS の定義は、無作為割付け日から治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく病勢進行が最初に確認された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い時点までの期間とした。層別 log-rank 検定によりチソツマブ　ベドチンと化学療法の PFS を比較し、化学療法に対するチソツマブ　ベドチンの優越性の検定の両側 P 値を示した。層別 Cox モデルでの HR の推定値とその 95% CI を示した。PFS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 曲線及び 95% CI を投与群別に示した。
- 確定 ORR は、治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく完全奏効（complete response、CR）又は部分奏効（partial response、PR）を示した被験者の割合と定義した。ORR は、層別因子で調整した Cochran-Mantel-Haenszel のカイ二乗検定を用いて解析した。化学療法に対するチソツマブ　ベドチンの優越性の検定の両側 P 値を示した。共通オッズ比を推定し、95% CI を示した。
- DOR は、最初に確定 ORR（CR 又は PR）が認められた日から、RECIST 1.1 版に基づく病勢進行が最初に確認された日又は原因を問わない死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。DOR の中央値を Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 曲線及び 95% CI を投与群別に示した。

- TTR は、無作為割付け日から、最初に治験担当医師判定による CR 又は PR が認められた日までの期間と定義した。TTR は記述統計量により要約した。

仮説検定は、群逐次検定を用いた階層的アプローチにより試験全体の第 1 種の過誤確率を 5%（両側）に制御し、主要評価項目の OS 及び副次評価項目の PFS 及び ORR について実施した。最初に OS を検定し、OS に関して中間解析又は最終解析のいずれかで最初に有効性の境界を越えた場合にのみ、次の評価項目である PFS の検定に進むこととした。同様に、ORR の検定は、PFS に関して有効性の境界を越えた場合にのみ実施した。

また、探索的解析として、無作為割付け時の年齢、地域、人種、民族、ECOG PS、ベバシズマブによる前治療歴の有無、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無、原疾患の組織型（扁平上皮癌、腺癌又は腺扁平上皮癌）、化学療法の薬剤、及び過去に受けた全身療法のレジメン数による部分集団解析を OS、PFS 及び ORR に対して実施した。

2.1.4　解析対象集団

有効性評価項目の主要解析には、intent-to-treat（ITT）解析対象集団を用いた。ITT 解析対象集団は、本試験の最後の被験者の組入れ日以前に無作為割付けされた全ての被験者で構成された。被験者は実際に受けた治療に関わらず、無作為割付けされた投与群に含まれることとした。人口統計学的特性及びベースライン特性も、ITT 解析対象集団を対象として要約した。

2.1.5　結果の概要

2.1.5.1　被験者の内訳

253 名がチソツマブ　ベドチン群、249 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 21 名（8.3%）及び化学療法群の 16 名（6.4%）が、OS の主要解析のデータカットオフ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 250 名が 1 回以上のチソツマブ　ベドチンの投与を受けた。化学療法群では 239 名が 1 回以上投与を受けた。チソツマブ　ベドチン群で 3 名、化学療法群で 2 名が、Cycle 1 Day 1 前の病勢進行のために投与を受けなかった。化学療法群の残り 8 名が投与を受けなかった理由は、5 名が Cycle 1 Day 1 前の同意撤回、3 名が治験担当医師の判断であった。

主な投与中止理由は病勢進行であった［チソツマブ　ベドチン群 177 名（70.0%）、化学療法群 193 名（77.5%）］。有効性の主要解析のデータカットオフ日時点で、チソツマブ　ベドチン群の 101/253 名（39.9%）及び化学療法群の 75/249 名（30.1%）が長期追跡調査期間中であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.1.1）。

2.1.5.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

年齢の中央値（範囲）はチソツマブ　ベドチン群（253 名）で 51.0 歳（26～80 歳）及び化学療法群（249 名）で 50.0 歳（27～78 歳）であった。被験者の大部分は非ヒスパニック系であり、その割合はチソツマブ　ベドチン群で 69.6%（176 名）、化学療法群で 71.1%（177 名）で

あった。最も多かった人種は白人であり、その割合はチソツマブ　ベドチン群で 48.2%（122 名）、化学療法群で 49.0%（122 名）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.2.1）。ベースライン時の ECOG PS は、チソツマブ　ベドチン群では 137 名（54.2%）が 0 及び 116 名（45.8%）が 1、化学療法群では 136 名（54.6%）が 0 及び 113 名（45.4%）が 1 であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.2.2）。

無作為割付けされた被験者（502 名）のうち、308 名（61.4%）に一次全身療法、193 名（38.4%）に二次全身療法までの前治療歴があった。なお、チソツマブ　ベドチン群の 1 名（0.2%）では過去の全身療法のレジメン数を「不明」とした（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.2.5）。チソツマブ　ベドチン群では、164 名（64.8%）にベバシズマブによる前治療歴があり、71 名（28.1%）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、157 名（63.1%）にベバシズマブによる前治療歴があり、67 名（26.9%）に抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴があった。初回診断から無作為割付け時までの期間の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 24.5 ヵ月（3～204 ヵ月）、化学療法群で 25.1 ヵ月（5～154 ヵ月）であった。初回診断時にステージ IVB と診断された被験者は、チソツマブ　ベドチン群で 61 名（24.1%）、化学療法群で 56 名（22.5%）であった。ベースライン時に転移性疾患が認められた被験者は、チソツマブ　ベドチン群で 226 名（89.3%）、化学療法群で 225 名（90.4%）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.2.2）。

ITT 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、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。

2.1.5.3　曝露状況

253 名がチソツマブ　ベドチン群に、249 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 250 名及び化学療法群の 239 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。本試験の安全性解析対象集団（治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者）での曝露期間の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 3.65 ヵ月（0.4～18.9 ヵ月）、化学療法群で 2.76 ヵ月（0.1～20.9 ヵ月）であった。

投与サイクル数の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 5.0 サイクル（1～26 サイクル）、化学療法群で 4.0 サイクル（1～30 サイクル）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.4.1）。

相対用量強度（絶対用量強度を計画した用量強度で割り 100 倍して算出）の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 96.09%（46.5～107.7%）、化学療法群で 90.00%（35.1～116.7%）であり、おおむね治験実施計画書のとおりに治験薬が投与された（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.4.2）。これらの結果は、試験対象集団での適切な投与状況を反映するものであった。

2.1.5.4　有効性の結果

有効性評価項目の主要解析は、ITT 解析対象集団を対象として実施した。がん化学療法後に増悪し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で臨床的に意味のある改善が認められた。

2.1.5.4.1　全生存期間

本試験で事前に規定された OS の中間解析は、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実施された。データカットオフ時点で、OS イベント数は 263 件であった。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 の最終解析とみなされる。

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

OS の Kaplan-Meier 曲線は、3 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）。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 48.7%（41.0%～55.8%）、化学療法群で 35.3%（28.0%～42.7%）であった。

Table 2　全生存期間（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）

	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)
Number of deaths, n (%)	123 (48.6)	140 (56.2)
Stratified hazard ratio[b, c] (95% CI)	0.70 (0.54, 0.89)	
Stratified log-rank p-value[c, d]	0.0038	
Median OS (months) (95% CI)[e]	11.5 (9.8, 14.9)	9.5 (7.9, 10.7)
Q1, Q3	6.7, 21.3	4.6, 16.3
Min, Max[f]	0.4, 25.0	0.0+, 21.9+
Median duration of follow-up (months) (95% CI)[e, g]	10.8 (10.2, 12.1)	10.8 (10.1, 12.2)
Estimated OS rate[e] at		
6 months, % (95% CI)[e]	81.4 (75.9, 85.7)	66.9 (60.5, 72.5)
12 months, % (95% CI)[e]	48.7 (41.0, 55.8)	35.3 (28.0, 42.7)
18 months, % (95% CI)[e]	33.1 (24.2, 42.2)	23.5 (15.8, 32.2)

The threshold for statistical significance was 0.0226 (2-sided).

a The 5 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.

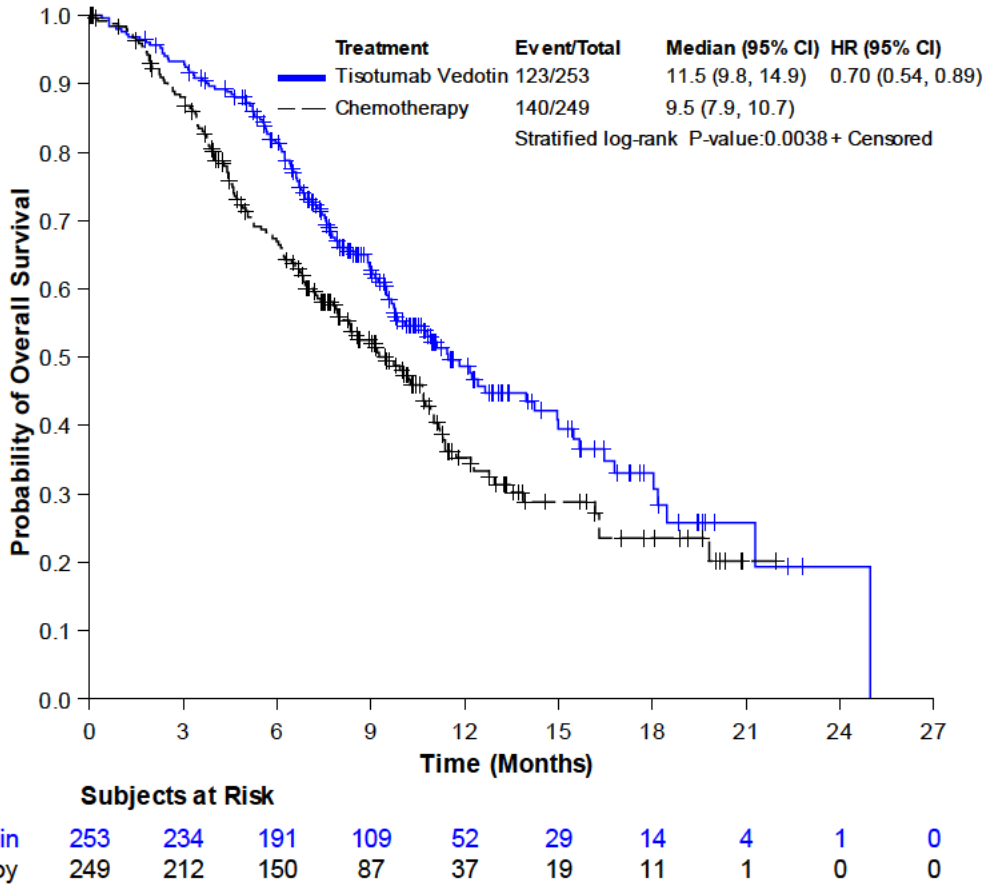
c Computed using stratification factors (ECOG PS at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization.

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

e As estimated using KM method and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).

f　'+' means the observed time is from a censored subject.
g　Based on reverse Kaplan-Meier estimates.
Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.3.1, Table 14.3.3.8, and Table 14.3.3.2

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

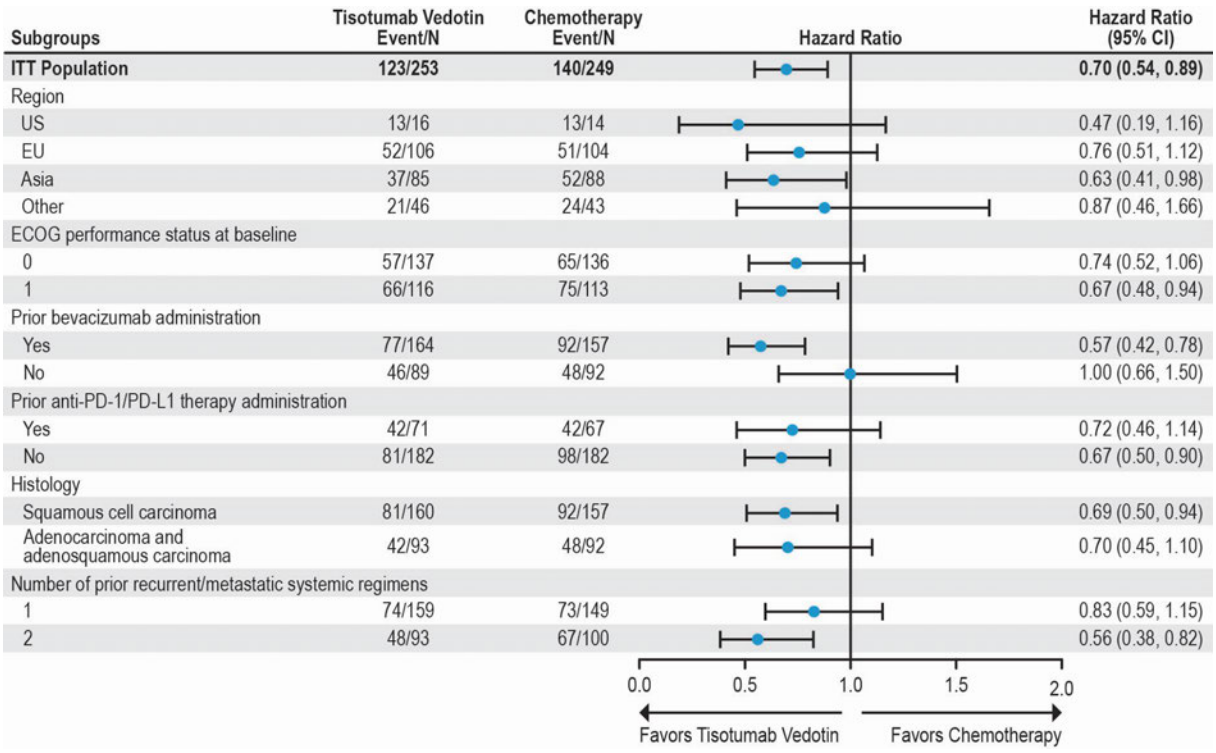


HR is computed from the stratified Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG PS at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization. Two-sided p-value based on stratified log-rank test. Refer to5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.3.1 for the statistical significance threshold.
Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.1

本試験でチソツマブ　ベドチン投与を受けた被験者の OS を、事前に規定した部分集団別に解析した。その結果、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）。ベバシズマブの治療歴の有無による部分集団では、OS の HR はベバシズマブの治療歴なしの被験者が 1.0、ベバシズマブの治療歴ありの被験者が 0.57 で、95% CI には重なりが認められた。ベバシズマブの治療歴の有無を問わないベースラインの疾患特性の評価では、チソツマブ　ベドチン群での抗 PD-(L)1 抗体製剤の使用状況を除き、いずれの

投与群でも年齢、ECOG の PS スコア、原疾患の組織型、過去に受けた全身療法のレジメン数、地域、人種、又は民族に基づく意味のある予後の違いは認められなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.2）。抗 PD-(L)1 抗体製剤を使用した被験者の割合は、チソツマブ　ベドチン群のベバシズマブによる治療歴ありの部分集団で高かったが、これらの因子の間の関連は不明である。GCT1015-04 試験での部分集団解析では、ベバシズマブの治療歴なしの被験者でより高い ORR が認められた（ベバシズマブの治療歴なし：35.5%、ベバシズマブの治療歴あり：18.6%）（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.1.1a、Table 7.1.4.1.1b）。生物学的な根拠がないこと、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で臨床的に意味のある改善が認められたこと、及び GCT1015-04 試験で認められた所見を考慮すると、ベバシズマブの治療歴による部分集団解析の結果は偶発的な所見である可能性が高いと考えられる。部分集団解析は治療効果の一貫性を評価するために有用となることがあるが、多数の部分集団解析を実施することで偶発的な所見が認められる可能性が高くなることもあるため、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

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）



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.

Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023

Source: adapted from5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.2

2.1.5.4.2　治験担当医師判定による無増悪生存期間

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 3）。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約 33%低下した。なお、観測された PFS のイベント数に基づく統計学的な有意性の閾値は 0.0453（両側）であった。

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

	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)
Subjects with a PFS event, n (%)	198 (78.3)	194 (77.9)
Stratified hazard ratio[b, c] (95% CI)	0.67 (0.54, 0.82)	
Stratified log-rank p-value[c, d]	<0.0001	
Median PFS (months) (95% CI)[e]	4.2 (4.0, 4.4)	2.9 (2.6, 3.1)
Q1, Q3	2.7, 7.1	1.4, 5.4
Min, Max[f]	0.0+, 21.0+	0.0+, 20.8+
Estimated PFS rate[e] at		
3 months, % (95% CI)[e]	62.7 (56.2, 68.4)	45.8 (39.1, 52.2)
6 months, % (95% CI)[e]	30.4 (24.5, 36.5)	18.9 (13.8, 24.7)
9 months, % (95% CI)[e]	16.6 (11.7, 22.3)	9.4 (5.5, 14.5)

PFS hypothesis testing was conducted only when the OS result crosses efficacy boundary. The threshold for statistical significance is 0.0453 (2-sided).

a. The 5 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. Computed 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.

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

e. As estimated using KM method and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).

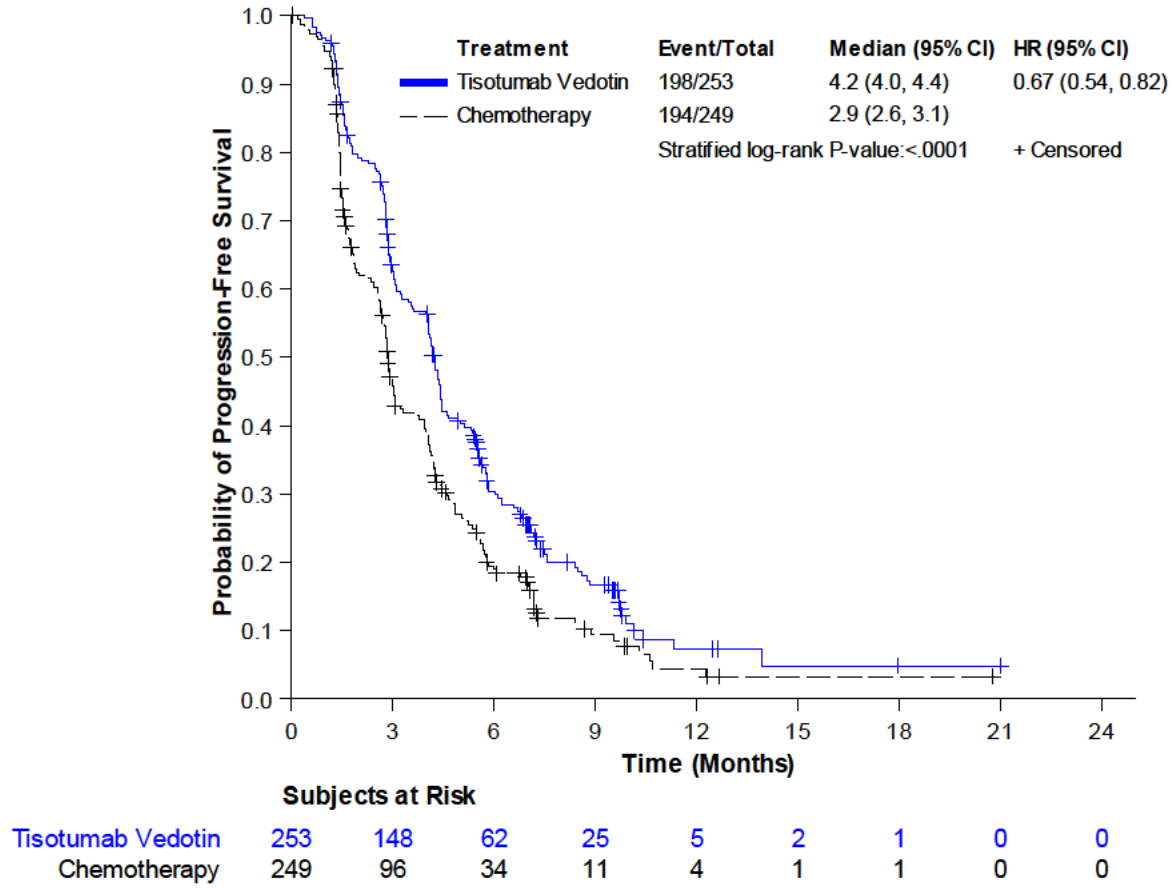
f. '+' means the observed time is from a censored subject.

Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.2.1 and Table 14.3.2.2

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）。

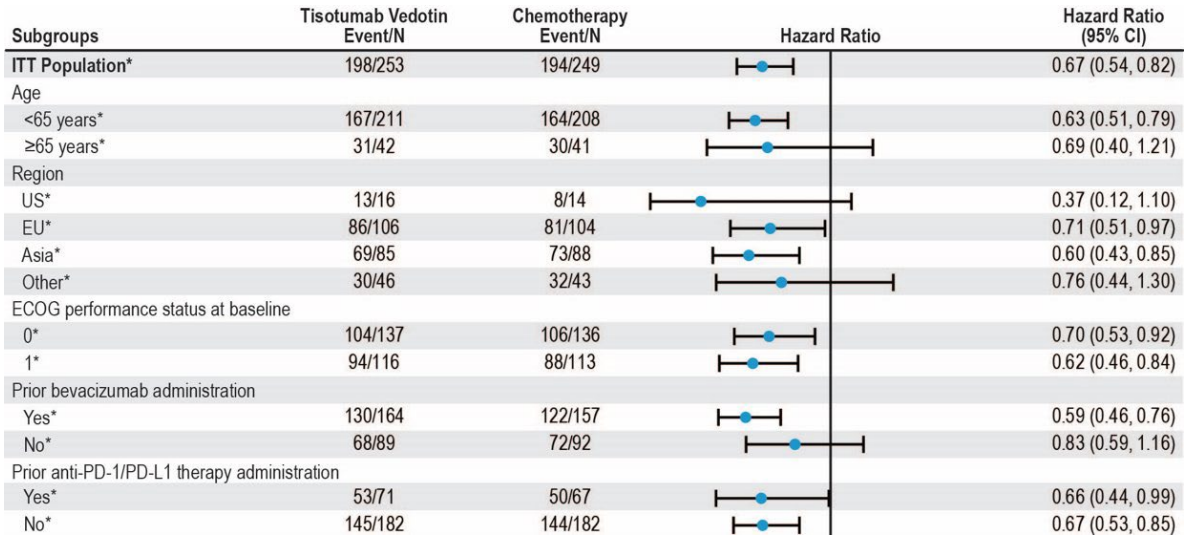
Figure 3　治験担当医師判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）



HR was computed from the stratified 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.
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 to5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.2.1 for the statistical significance threshold.
Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.2.1

部分集団解析で認められた PFS のベネフィットは、全体集団とほぼ一貫していた（Figure 4）。また、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、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、これらの部分集団を通じてほぼ一貫していた。ベバシズマブによる治療歴あり又はなしの部分集団のいずれでも、PFS のベネフィットが認められた（ベバシズマブの治療歴あり：HR 0.59、ベバシズマブの治療歴なし：HR 0.83）。

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 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.

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.

TV= Tisotumab Vedotin; CT= Chemotherapy.

Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.2.2

2.1.5.4.3　治験担当医師判定による確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間

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、統計学的な有意差が認められた［オッズ比（95% CI）4.0（2.1～7.6）、P<0.0001］（Table 4）。なお、統計学的な有意性の閾値は 0.05（両側）であった。病勢コントロール率（disease control rate、DCR）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。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。

確定最良総合効果は、CR がチソツマブ　ベドチン群で 6 名（2.4%）、化学療法群で 0 名であり、PR が 39 名（15.4%）及び 13 名（5.2%）であった。最良総合効果が SD であった被験者は、それぞれ 147 名（58.1%）及び 132 名（53.0%）であった（Table 4）。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。

チソツマブ　ベドチン群では投与初期に奏効が認められ、奏効例の大部分は初回又は 2 回目の投与後の画像検査の時点で奏効を達成した。しかし、投与後期に奏効を達成した奏効例も認められた。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（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.2）。

Table 4　治験担当医師判定による確定奏効率（SGNTV-003 試験、ITT 解析対象集団）

	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)
Best overall response[b], n (%)		
Complete response (CR)	6 (2.4)	0
Partial response (PR)	39 (15.4)	13 (5.2)
Stable disease (SD)	147 (58.1)	132 (53.0)
Progressive disease (PD)	46 (18.2)	74 (29.7)
Not evaluable (NE)	0	4 (1.6)
Not available[c]	15 (5.9)	26 (10.4)
Objective response rate (CR+PR)[d], n (%)	45 (17.8)	13 (5.2)
95% CI[e] for objective response rate	(13.3, 23.1)	(2.8, 8.8)
Stratified Odds Ratio (95% CI)[f]	4.0 (2.1, 7.6)	
Stratified CMH p-value[f]	<0.0001	
Disease control rate (CR+PR+SD), n (%)	192 (75.9)	145 (58.2)
95% CI[e] for disease control rate	(70.1, 81.0)	(51.8, 64.4)
Median duration of objective response (months) (95% CI)[g]	5.3 (4.2, 8.3)	5.7 (2.8, -)
Q1, Q3	3.5, 9.9	3.7, -
Min, Max[h]	2.4, 19.6+	1.6+, 19.4+

ORR hypothesis testing was 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).

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

b. Best confirmed overall response assessed by investigator per RECIST 1.1.

c. Subjects with no valid post-baseline response assessments before new anti-cancer therapy, EOS, EOT, whichever is the earliest.

d. Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.

e. Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).

f. 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.

g. Median is estimated using KM method and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).

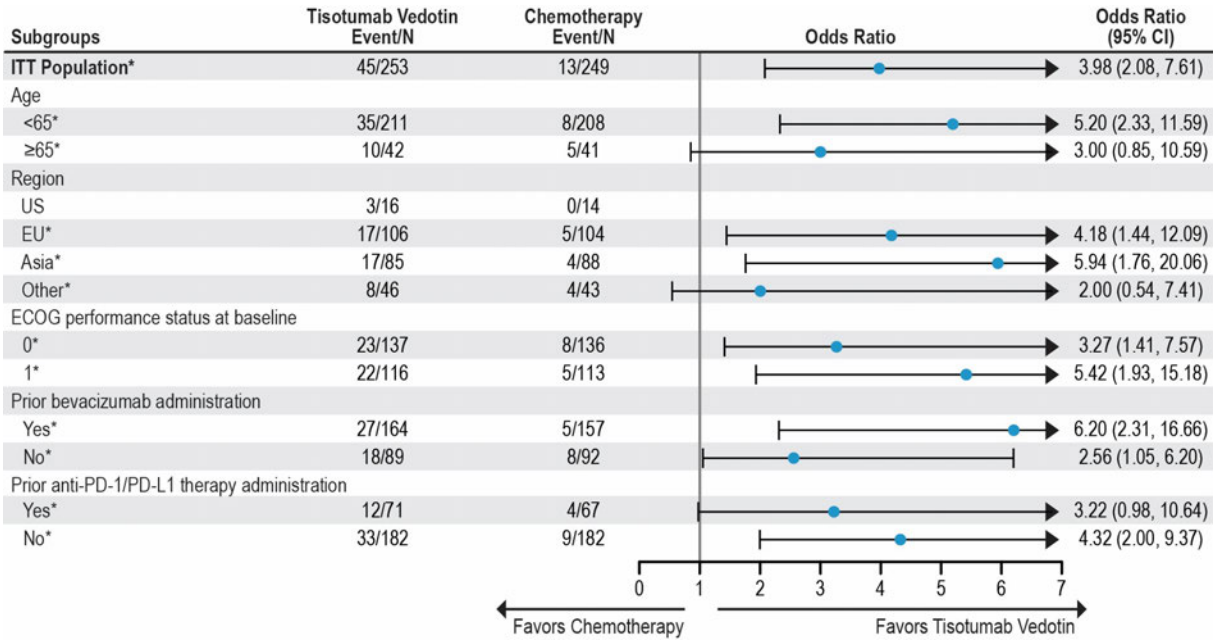
h. '+' means the observed time is from a censored subject.

Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.3.1.1 and Table 14.3.1.3

部分集団解析で認められた ORR のベネフィットは、全体集団とほぼ一貫していた（Figure 5）。また、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、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 ORR のベネフィットは、これらの部分集団を通じてほぼ一貫していた。チソツマブ　ベドチン群では、ベバシズマブの治療歴なしの被験者と同様に、ベバシズマブの治療歴ありの被験者でも ORR のベネフィットが認められた（ベバシズマブの治療歴なし：オッズ比 2.56、ベバシズマブの治療歴あり：オッズ比 6.20）。

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.

** Indicates significant Breslow-Day p-value.

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, DCO Date: 24JUL2023

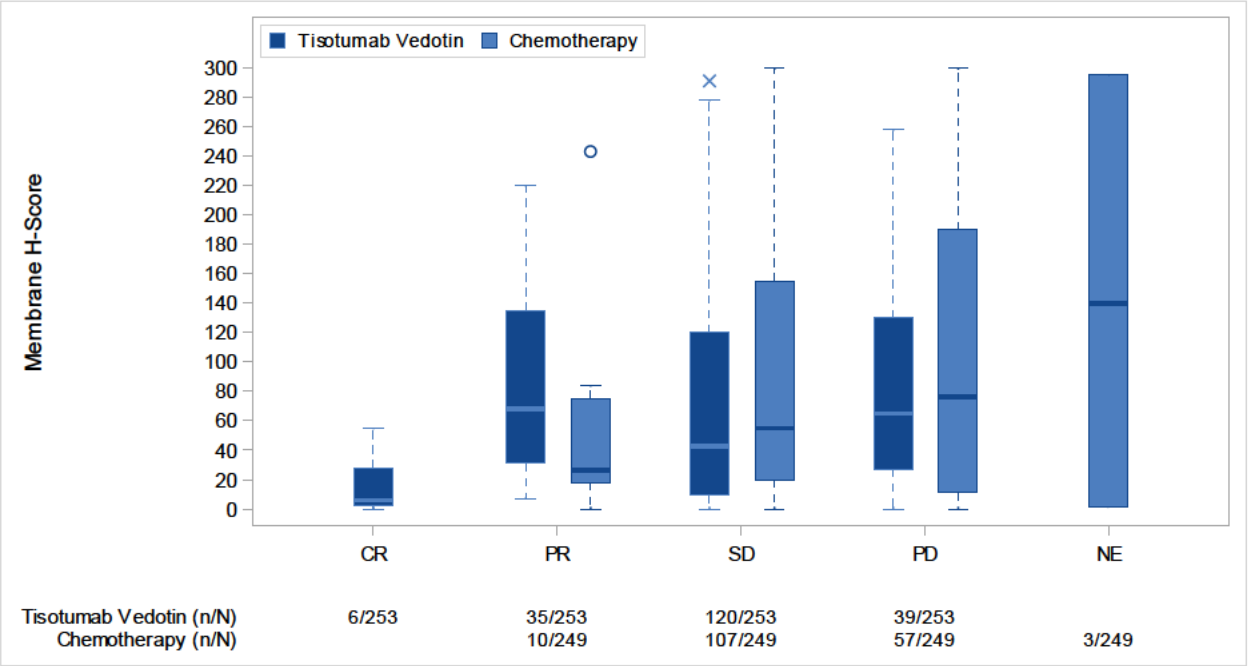
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.3.4.2

2.1.5.4.3.1　組織因子発現

無作為割付けされた 502 名のうち、組織因子発現の評価可能例数は 404 名（80.48%）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（377 検体、93.3%）（Table 5）。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を箱ひげ図にプロットして、チソツマブ　ベドチン投与及び化学療法に対する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の関連性を解析した。その結果、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いた。確定最良総合効果のカテゴリー別の組織因子発現の分布は、チソツマブ　ベドチン群と化学療法群で類似していた（Figure 6）。

組織因子発現量と抗腫瘍効果の間に明らかな関連は認められなかった。詳細は 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 11.1.3 を参照のこと。

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 TV arm and o denotes the outlier for Chemotherapy arm.
Subjects with BOR as NA are excluded from the output.
Snapshot Date: 21AUG2023, DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Figure 14.9.2

Table 5　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 5 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, DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.9.6

2.1.5.4.4　健康関連 QOL

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の生活の質（quality of life、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。

2.1.5.4.5　有効性の結論

重篤かつ生命を脅かす疾患である再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌について、過去に治療歴のある患者集団で、化学療法群と比較して、チソツマブ　ベドチン群で OS、PFS、及び ORR の統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められた。さらに、事前に規定した部分集団を通じて、全体集団での治療効果とほぼ一貫したベネフィットが認められた。チソツマブ　ベドチン投与を受けた被験者の健康関連 QOL は安定していた。

2.2　GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験は、日本人被験者を対象とした、第 I/II 相、非盲検試験であった。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、進行性又は遠隔転移を有する固形癌患者集団を対象とした用量漸増パート、並びに治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした拡大パートの 2 つのパートで構成された。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　ベドチンを 1Q3W で静脈内投与した。

用量漸増パートでは、種々の固形癌の被験者 6 名に対してチソツマブ　ベドチンを 1.5 又は 2.0 mg/kg 1Q3W で静脈内投与による評価を行い、拡大パートでの評価に使用する第 II 相試験推奨用量（recommended phase 2 dose、RP2D）を 2.0 mg/kg（1Q3W）に設定した。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の被験者を対象として、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で静脈内投与した。拡大パートでは、17 名の被験者がチソツマブ　ベドチンの投与を受けた。本 2.7.3 項では拡大パートの情報のみ含めた。

抗腫瘍効果、病勢進行、及び被験者の生存状況に基づき有効性を評価した。画像評価は、病勢進行、新たな抗癌治療開始、試験中止又は死亡に至るまで、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。抗腫瘍効果の判定には、RECIST 1.1 版を用いた。拡大パートの試験期間中の腫瘍の画像判定は、独立画像評価委員会（independent imaging review、IIR）及び治験担当医師が実施した。本試験の主要評価項目は安全性で、副次評価項目として IIR 判定による確定 ORR、DOR 及び TTR を評価した。OS 及び IIR 判定による PFS 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 試験の主要解析は、最終被験者のチソツマブ　ベドチン初回投与から約 27 週間以上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）に基づき実施した。

GCT1015-06 試験の被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性並びに有効性の結果は、SGNTV-003 試験の日本人集団解析の結果と併記して 3.3 項に示した。

拡大パートの主要解析の追跡調査期間の中央値（範囲）は 6.3 ヵ月（1～12 ヵ月）であった。本対象集団の主な有効性の結果を以下に示す。

- IIR 判定による有効性
  - 確定 ORR（95% CI）は 29.4%（10.3%～56.0%）であり、PR は 5 名（29.4%）で、CR が得られた被験者はいなかった。確定奏効例（CR + PR）に SD の 7 名（41.2%）を加えた確定 DCR（95% CI）は 70.6%（44.0%～89.7%）であった。
  - 奏効は持続的で、DOR 中央値（95% CI）は 7.1 ヵ月（3.1 ヵ月～推定不能）であった。
  - 奏効は投与初期に認められ、TTR 中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（1.1～2.7 ヵ月）であった。
  - 17 名中 10 名（58.8%）に病勢進行が認められ、IIR 判定による PFS 中央値（95% CI）は 3.1 ヵ月（1.2～7.1 ヵ月）であった。6 ヵ月時点の PFS 率（95% CI）は、26.1%（7.2%～50.2%）と推定された。
  - OS 中央値（95% CI）は 11.4 ヵ月（6.2 ヵ月～推定不能）であった。OS が 6 ヵ月以上の被験者の割合（95% CI）は、81.6%（53.0%～93.7%）であった。

最終解析には、本試験の開始時点から試験完了（2021 年 10 月 30 日、全ての被験者が死亡又は試験を中止し、生存追跡調査中の被験者が 0 名となった時点）までのデータを含めた。最終解析時点で死亡は 16 名であった。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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Addendum Table 7-1）。最終解析の有効性データは主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結論に変更はなかった。

2.3　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 以下の外国人被験者 101 名を対象とした、第 II 相、多施設共同、単群、非盲検試験であり、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。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 で静脈内投与した。

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 版に基づく独立審査委員会（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 試験の主要解析のデータカットオフ時点で、全ての RECIST 1.1 版に基づく治験担当医師判定による奏効例が初回奏効を達成してから 6 ヵ月以上の追跡データが含まれ、97 名（96.0%）が治験薬の投与を中止し、4 名（4.0%）が治験薬の投与を継続していた。また、33 名（32.7%）が追跡調査期間中であった。データカットオフ時点の主要解析の生存追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.0 ヵ月（0.7～17.9 ヵ月）であった。本対象集団の主な有効性の結果を以下に示す。

- IRC 判定による確定 ORR（95% CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）で、内訳は CR が 7 名（6.9%）及び PR が 17 名（16.8%）であった。確定奏効例（CR + PR）に SD が得られた 49 名（48.5%）を加えた IRC 判定による DCR は 72.3%であった。
  - 確定 ORR は部分集団間で一貫しており、各部分集団の確定 ORR の 95% CI は全体集団の 95% CI と重なっていた。確定 ORR は、組織型、ベバシズマブの前治療歴、ECOG PS スコア、年齢及びその他の因子に関わらず一貫性がみられた（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Figure 14.02.01.01、5.3.5.3-3 SCE app Figure 7.1.4.2.3）。
  - チソツマブ　ベドチンによる奏効は、腫瘍の組織因子発現量に関わらず認められた。
- チソツマブ　ベドチンによる奏効は持続的で、IRC 判定による DOR 中央値（95% CI）は 8.3 ヵ月（4.2 ヵ月～推定不能）であった。DOR が 6 ヵ月以上の被験者の割合は、確定奏効例の 62.4%であると推定された。
- IRC 判定による TTR の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（1.1～5.1 ヵ月）であった。
- IRC 判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）であった。6 ヵ月時点の PFS 率は 30.2%であった。
- OS の中央値（95% CI）は 12.1 ヵ月（9.6～13.9 ヵ月）であった。
- 治験担当医師判定による有効性評価は、IRC 判定とおおむね一貫していた。IRC 判定による奏効評価と治験担当医師判定による奏効評価の一致率は 85.1%であった。

GCT1015-04 試験の有効性データは、SGNTV-003 試験と併記して 3 項に示した。

最終解析には、本試験の開始時点から試験完了（2022 年 5 月 24 日、全ての被験者が死亡又は試験を中止し、生存追跡調査中の被験者が 0 名となった時点）までのデータを含めた。追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.9 ヵ月（0.7～47.3 ヵ月）であった。最終解析時点の IRC 判定による ORR は、主要解析時点と同様の結果であった。最終解析時点の IRC 判定による DOR の中央値（95% CI）は 8.3 ヵ月（4.2～13.5 ヵ月）で、主要解析時点の結果［8.3 ヵ月（4.2 ヵ月～推定不能)］と一貫していた。OS の中央値（95% CI）は、12.3 ヵ月（9.6～14.1 ヵ月）で、主要解析時点の 12.1 ヵ月（9.6～13.9 ヵ月）と一貫していた。最終解析時点の治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 20.8%（13.4%～30.0%）であり、CR が 6 名（5.9%）及び PR が 15 名（14.9%）で、主要解析時点の結果（治験担当医師判定による ORR 20.8%、CR 5 名及び PR 16 名）と一貫していた。IRC 判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）であった。

最終解析の有効性データは主要解析の結果と一貫しており、主要解析の結論に変更はなかった。

2.4　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 で投与する第 I/II 相、多施設共同、ヒト初回投与、非盲検試験であった。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 用量レベル（0.3～2.2 mg/kg の範囲）のチソツマブ　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、再発、進行若しくは遠隔転移を有する卵巣癌、子宮頸部癌、子宮内膜癌、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、RP2D（2.0 mg/kg、1Q3W）のチソツマブ　ベドチンを投与した。拡大パートでは 55 名の子宮頸癌患者を組み入れ、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。有効性評価項目は、IRC 判定による確定 ORR 及び DOR で、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。本試験の拡大パートのデータカットオフ日は 2019 年 5 月 2 日（最後の被験者の最終観察日）であった。拡大パートで子宮頸癌の治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌被験者 50 名の有効性の主要な結果を以下に示す。

- IRC 判定による確定 ORR（95% CI）は 22%（12%～36%）で、内訳は CR が 1 名（2.0%）、PR が 10 名（20.0%）であった。確定奏効例（CR + PR）に SD が得られた 19 名（38.0%）を加えた IRC 判定による DCR は 60.0%であった。
  - 確定 ORR は部分集団間で一貫しており、各部分集団の確定 ORR の 95% CI は全体集団の 95% CI と重なっていた。主な結果では、確定 ORR が、ベバシズマブによる前治療歴を有する被験者で 20%（8/40 名）、ベバシズマブによる前治療歴がない被験者で 30%（3/10 名）であった。
  - チソツマブ　ベドチンによる奏効は、腫瘍の組織因子発現量に関わらず認められた。
- IRC 判定による DOR 中央値（95% CI）は 5.1 ヵ月（3.0～9.7 ヵ月）であった。
- IRC 判定による PFS 中央値（95% CI）は 4.1 ヵ月（1.7～5.5 ヵ月）であった。
- 治験担当医師判定による有効性評価は、IRC 判定とおおむね一貫していた。IRC 判定による奏効評価と治験担当医師判定による奏効評価の一致率は 96.0%であった。
- 子宮頸癌コホート全体（55 名）の有効性は、再発又は遠隔転移に対する 1 つ以上の全身療法レジメンによる治療歴のある被験者集団（50 名）と同程度であった。

GEN701 試験拡大パートの被験者の内訳、人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性、並びに有効性の結果については、5.3.5.2-2 GEN701 CSR Section 10.2 及び 11.2 に示した。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の有効性データを併記し、必要に応じて GEN701 試験拡大パートのデータも記載した。試験デザイン、被験者数、目的、及び評価項目が SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の間で異なることから、これら 2 試験のデータの併合解析は実施しなかった。これらの結果から、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした二次又は三次治療でのチソツマブ　ベドチン投与が臨床的ベネフィットをもたらすことが示された。

また、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 3.3 項に示した。

3.1　試験対象集団

検証的試験である SGNTV-003 試験の結果を本申請の主要な有効性データとして示した。また、GCT1015-04 試験、GCT1015-06 試験拡大パート及び GEN701 試験拡大パートの子宮頸癌コホートの結果を、有効性を支持するデータとして示した。

有効性の解析は、SGNTV-003 試験の ITT 集団、並びに GCT1015-04 試験及び GCT1015-06 試験の最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）を対象として実施した。

3.1.1　主な組入れ基準

SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、GCT1015-06 試験拡大パート及び GEN701 試験拡大パートの選択除外基準は類似していた。主な違いは治療対象とする癌の種類及び被験者の前治療歴に関する事項であった。これらの試験間の主な選択除外基準の違いを以下に示す。

- SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験拡大パート及び GCT1015-04 試験では、試験治療が二次又は三次治療である再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者で、ベバシズマブ（ベバシズマブの投与が適格な場合）を含む 2 剤併用全身化学療法の投与中又は投与後に病勢進行が認められた患者を組み入れた。加えて、SGNTV-003 試験では、抗 PD-(L)1 抗体製剤［抗 PD-(L)1 抗体製剤の投与が適格で可能な場合］による前治療歴を有することとした。
- GEN701 試験拡大パートでは、標準治療後に再発した又は標準治療に不適格な進行性又は遠隔転移を有する固形癌の患者を組み入れた。子宮頸癌コホートでは、白金製剤を含む治療の前治療歴があり、かつ進行性の癌に対する前治療歴のレジメン数が 4 以下であることとした。

3.1.2　被験者の内訳

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 6）。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 6　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			

	SGNTV-003[a]		GCT1015-04[a]
	Tisotumab Vedotin (N=253) n (%)	Chemotherapy[b] (N=249) n (%)	Tisotumab Vedotin (N=101) n (%)
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 5 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.
DCO Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]
Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.1.1

3.1.3　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おり、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（Table 7）。なお、被験者特性はこれらの 2 試験間で類似していたが、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の実施地域が異なるため、人種及び民族には違いが認められた。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 7　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)	Chemotherapya (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Age (years)			
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

	SGNTV-003		GCT1015-04
	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapya (N=249)	Tisotumab Vedotin (N=101)
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)
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 5 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.

DCO 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

3.1.4　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、相対用量強度の中央値は 96.09%であった（Table 8）。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、相対用量強度の中央値は 90.0%であった。なお、GEN701 試験拡大パート子宮頸癌コホート（55 名）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（5.3.5.2-2 GEN701 CSR、Table 14.1.5.1-B）。

Table 8　曝露状況の要約［SGNTV-003 試験（安全性解析対象集団）、GCT1015-04 試験（FAS）］

	SGNTV-003		GCT1015-04
	Tisotumab vedotin (N=250)	Chemotherapy (N=239)	Tisotumab Vedotin (N=101)
Number of subjects receiving at least 1 dose of treatment, n (%)	250 (100)	239 (100)	101 (100)
Duration of exposure (months)[a]			
Mean (STD)	4.28 (2.74)	3.47 (2.86)	4.6 (3.1)
Median	3.65	2.76	4.2
Min, Max	0.4, 18.9	0.1, 20.9	1, 16
Number of cycles/doses received per subject[b]			
Mean (STD)	5.8 (3.6)	4.8 (3.9)	6.2 (4.2)
Median	5.0	4.0	6.0
Min, Max	1, 26	1, 30	1, 21
Relative Dose Intensity[c] (%)			
Mean (STD)	89.31 (14.11)	86.75 (14.85)	90.9 (12.7)
Median	96.09	90.00	95.9
Min, Max	46.5, 107.7	35.1, 116.7	44, 114

Chemotherapy: topotecan (1 or 1.25 mg/m^2 IV on Days 1 to 5, every 21 days) / vinorelbine (30 mg/m^2 IV on Days 1 and 8, every 21 days) / gemcitabine (1000 mg/m^2 IV on Days 1 and 8, every 21 days) / irinotecan (100 or 125 mg/m^2 IV weekly for 28 days, every 42 days) / pemetrexed (500 mg/m^2 on Day 1, every 21 days).

a. Duration of exposure (months) = (end date of treatment – first dose date + 1)/30.4375. End date of treatment defined as min (last dose date, start of subsequent cancer-related therapy, end of treatment date, date of death, analysis cutoff date), where last dose date is last infusion date + 20 for tisotumab vedotin, pemetrexed and irinotecan, last infusion date + 16 for topotecan, and last infusion date + 13 for vinorelbine and gemcitabine.

b. Cycle with any amount of study drug received.

c. Relative Dose Intensity in percent is the actual dose intensity divided by the intended dose intensity times 100.

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

Sources: 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.4.1 and Table 14.4.2; 5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Table 14.03.01

3.2　有効性の結果

3.2.1　全生存期間

SGNTV-003 試験では、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。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（Table 9）。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。

Table 9　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+

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

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

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 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.

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

f. As estimated using KM methods and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).

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

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

Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.2.1

3.2.2　無増悪生存期間

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群の治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.2 ヵ月（4.0～4.4 ヵ月）であり、化学療法群では 2.9 ヵ月（2.6～3.1 ヵ月）であった。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 試験拡大パートでは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌被験者の 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）。

Table 10　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)		

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

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

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

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

Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.3.1

3.2.3　確定奏効率、奏効期間、及び奏効までの期間

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群の治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 17.8%（13.3%～23.1%）であり、このうち CR を達成した被験者は 2.4%、PR を達成した被験者は 15.4%であった。化学療法群では、治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 5.2%（2.8%～8.8%）で、CR を達成した被験者は 0%、PR を達成した被験者は 5.2%であった。GCT1015-04 試験で報告された確定 ORR は SGNTV-003 試験よりもわずかに高く、IRC 判定による確定 ORR（95% CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）であり、治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 20.8%（13.4%～30.0%）であった。GCT1015-04 試験で IRC 判定による CR を達成した被験者は 6.9%、PR を達成した被験者は 16.8%であった（Table 11）。GEN701 試験拡大パートでは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌被験者の IRC 判定による確定 ORR（95% CI）は 22%（12%～36%）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 21）。

SGNTV-003 試験で報告された治験担当医師判定による DCR（95% CI）は、チソツマブ　ベドチン群で 75.9%（70.1%～81.0%）、化学療法群で 58.2%（51.8%～64.4%）であった。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、SGNTV-003 試験の結果と同程度であった。

SGNTV-003 試験で報告され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 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。最終解析時の DOR の中央値（95% CI）は 8.3 ヵ月（4.2～13.5 ヵ月）で主要解析時点と同様であった。GCT1015-04 試験の主要解析時点の治験担当医師判

定による DOR の中央値（95% CI）は 8.2 ヵ月（3.7～11.1 ヵ月）で、IRC 判定による結果と一貫していた。GEN701 試験拡大パートでは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌被験者の DOR（95% CI）の中央値は 5.1 ヵ月（3.0～9.7 ヵ月）であった（5.3.5.2-2 GEN701 CSR Table 22）。

SGNTV-003 試験の治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）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 試験での 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）。GCT1015-04 試験の治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）は 1.40 ヵ月（1.1～4.5 ヵ月）で、IRC 判定及び SGNTV-003 試験の結果と一貫していた（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Table 14.02.02.02, Figure 14.02.07.01.02）。

Table 11　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 availablee	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 1.1. 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 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.

h. As estimated using KM methods and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
DCO Date: SGNTV-003: 24Jul2023, GCT1015-04: [redacted]20[redacted]
Source: 5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.4.1 and Table 7.1.4.2

3.2.4　部分集団解析

SGNTV-003 試験の事前に規定した OS、PFS 及び ORR の部分集団解析で認められたチソツマブ　ベドチン投与のベネフィットは、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無、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、及び民族に関わらず、全体集団とほぼ一貫していた（Figure 2、Figure 4、Figure 5）。

ベバシズマブによる治療歴なしの部分集団は OS の HR が 1.0 であったが、PFS（Figure 4）及び ORR（Figure 5）の部分集団解析の結果からはベバシズマブによる治療歴なしの被験者を含めて事前に規定した部分集団を通じて一貫したチソツマブ　ベドチン投与のベネフィットが示された。また、GCT1015-04 試験での部分集団解析では、ベバシズマブによる治療歴ありの被験者と比較して、ベバシズマブによる治療歴なしの被験者で OS 並びに IRC 判定による ORR 及び PFS が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）。

GCT1015-04 試験の結果及び生物学的な根拠がないことから、SGNTV-003 試験で認められたベバシズマブによる治療歴なしの部分集団の OS の結果は、偶発的な所見であることが示唆される。SGNTV-003 試験では化学療法と比較してチソツマブ　ベドチン投与で OS、PFS 及び ORR の統計学的に有意で臨床的に意味のある改善が認められ、GCT1015-04 試験ではこのことを支持する所見が得られたことから、チソツマブ　ベドチン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。

3.3　日本人集団の結果

本項では、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を示す。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。

3.3.1　被験者の内訳

SGNTV-003 試験

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 の主要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（Table 12）。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%）］であった。OS の主要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。

Table 12　被験者の内訳［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］

	Tisotumab Vedotin (N=50) n (%)	Chemotherapy[a] (N=51) n (%)	Total (N=101) n (%)
Subjects randomized			
Received at least one dose	49 (98.0)	50 (98.0)	99 (98.0)
Did not receive any dose	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
Subjects on study treatment	2 (4.0)	2 (3.9)	4 (4.0)
Subjects off study treatment	47 (94.0)	48 (94.1)	95 (94.1)
Subjects in long term follow up[b]	24 (48.0)	10 (19.6)	34 (33.7)
Reason for treatment discontinuation			
Progressive disease	40 (80.0)	47 (92.2)	87 (86.1)
Adverse event	6 (12.0)	0	6 (5.9)
Subject decision, non-AE	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
Subjects on study	26 (52.0)	12 (23.5)	38 (37.6)
Subjects off study	24 (48.0)	39 (76.5)	63 (62.4)
Reason for study discontinuation			
Death[c]	22 (44.0)	33 (64.7)	55 (54.5)
Subject withdrawal of consent	2 (4.0)	6 (11.8)	8 (7.9)

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

b. Follow-up for progression or survival after treatment discontinuation.

c. Deaths come from the End of Study CRF and may not include subjects whose death was documented on the Survival Status CRF.

Subjects from Japanese sites are included.

DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.1.1

GCT1015-06 試験

GCT1015-06 試験拡大パートでは、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌被験者 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 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（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。

Table 13　被験者の内訳［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 ongoing treatment	0
Subjects who discontinued treatment	17 (100%)
Primary reason for treatment discontinuation	
Radiographic disease progression	13 (76.5%)
Clinical progression	2 (11.8%)
Adverse event	1 (5.9%)
Subject decision	1 (5.9%)
Subjects ongoing in the trial	9 (52.9%)
Subjects who discontinued from the trial	8 (47.1%)
Primary reason for trial discontinuation	
Consent withdrawal	1 (5.9%)
Death	7 (41.2%)

Percentages are based on N.
Subjects not discontinued from treatment at the time of data cutoff are considered having ongoing treatment.
Subjects not discontinued from trial at the time of data cutoff are considered ongoing in trial.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.01.02.b, Table 14.01.03.b

最終解析のデータカットオフ時点で、全ての被験者が死亡又は試験を中止していた。17 名中 16 名が死亡し、1 名が同意撤回により試験を中止した。

3.3.2　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

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（31～77 歳）及び化学療法群（51 名）で 52.0 歳（33～77 歳）であった（表 2.7.3.7-1）。民族は化学療法群の 1 名（2.0%）でヒスパニック系であり、その他の被験者は非ヒスパニック系であった。ベースライン時の体重の平均値（標準偏差）は、チソツマブ　ベドチン群では 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）。

無作為割付けされた被験者のうち、59 名（58.4%）に一次全身療法、41 名（40.6%）に二次全身療法までの前治療歴があった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.2.5）。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。初回診断から無作為割付け時までの期間の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 22.6 ヵ月（5～134 ヵ月）、化学療法群で 26.0 ヵ月（7～83 ヵ月）であった。初回診断時にステージ IVB と診断された被験者

は、それぞれ 10 名（20.0%）及び 14 名（27.5%）であり、ベースライン時に転移性疾患が認められた被験者は、47 名（94.0%）及び 46（90.2%）であった（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）

GCT1015-06 試験拡大パート（17 名）では、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。被験者の大部分（14 名、82.4%）は、組入れ前に再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌の一次治療として、ベバシズマブの併用下又は非併用下で、パクリタキセル+シスプラチン／カルボプラチン、カルボプラチン+ドセタキセル、又はネダプラチン+パクリタキセルの治療レジメンによる治療歴があった。2 名（11.8%）はカルボプラチン+パクリタキセル+ペムブロリズマブ、1 名（5.9%）はベバシズマブ+ゲムシタビン塩酸塩の治療レジメンによる治療歴があった。9 名に二次治療の全身療法の治療歴があった。これらの二次治療は、8 名（88.9%）では単独療法、1 名（11.1%）では併用療法であった。

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。

3.3.3　曝露状況

SGNTV-003 試験

SGNTV-003 試験の日本人集団では、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。治験薬を 1 回以上投与された日本人被験者での曝露期間の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 3.45 ヵ月（0.7～11.0 ヵ月）、化学療法群で 1.91 ヵ月（0.3～13.6 ヵ月）であった。

投与サイクル数の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 5.0 サイクル（1～15 サイクル）、化学療法群で 2.5 サイクル（1～19 サイクル）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.4.1）。

相対用量強度の中央値（範囲）は、チソツマブ　ベドチン群で 96.00%（56.7～102.4%）、化学療法群で 86.70%（35.1～107.7%）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.4.2）。

日本人集団の治験薬の曝露状況は、いずれの投与群でも全体集団と類似していた。

GCT1015-06 試験

拡大パート（主要解析時点）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。相対用量強度の中央値（範囲）は 100.0%（75%～106%）であり、投与サイクル数の中央値（範囲）は 5 回（1～15 回）であった（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.01.b）。

3.3.4　有効性の結果

3.3.4.1　全生存期間

SGNTV-003 試験

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 14）。HR（95% CI）は 0.45（0.27～0.77）であった。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）。

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 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 14　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[c] 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% C.I. is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

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

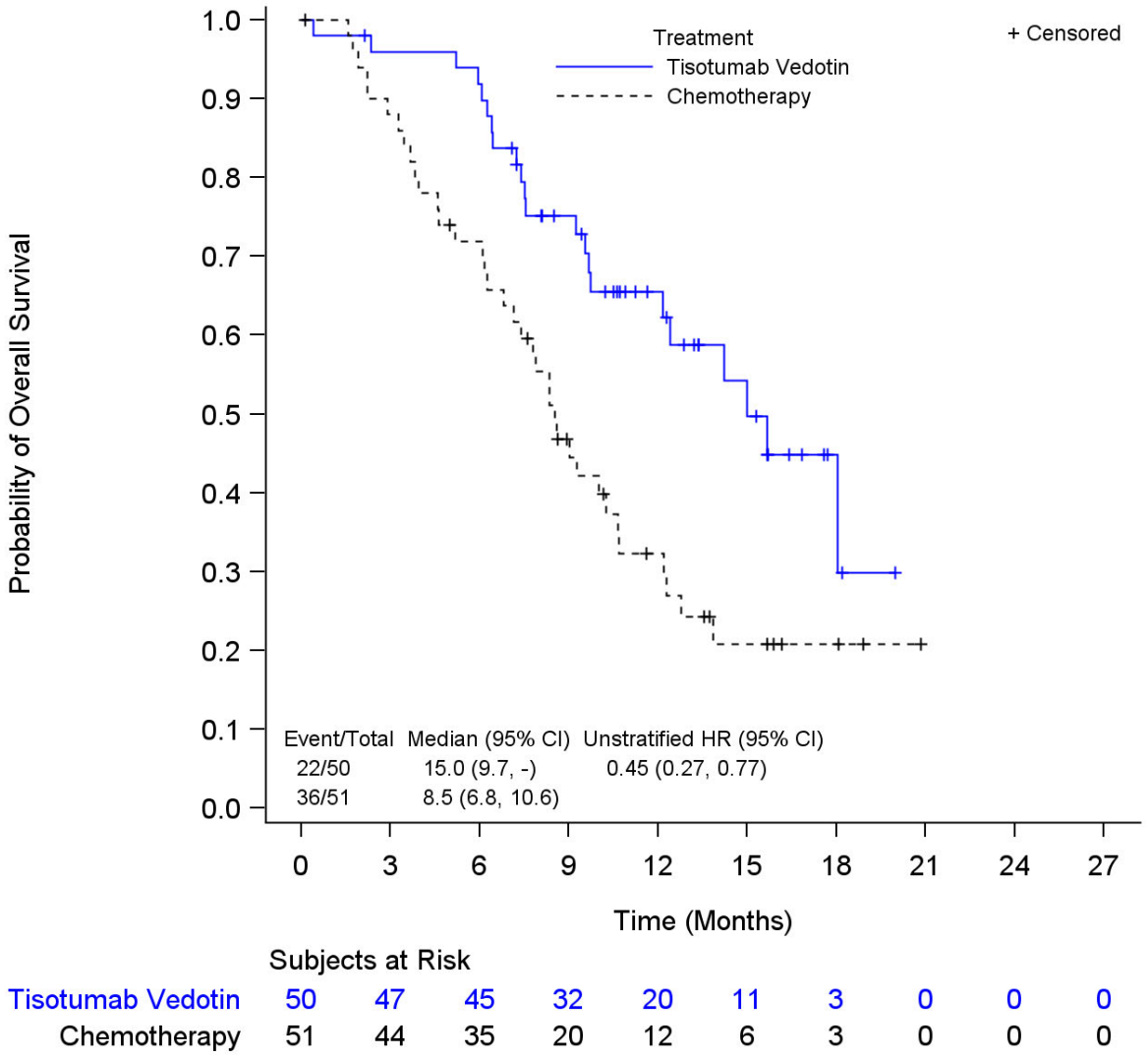
e. Based on reverse Kaplan-Meier estimates.

Subjects from Japanese sites are included.

DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.3.1, Table 14.3.3.8, and Table 14.3.3.2

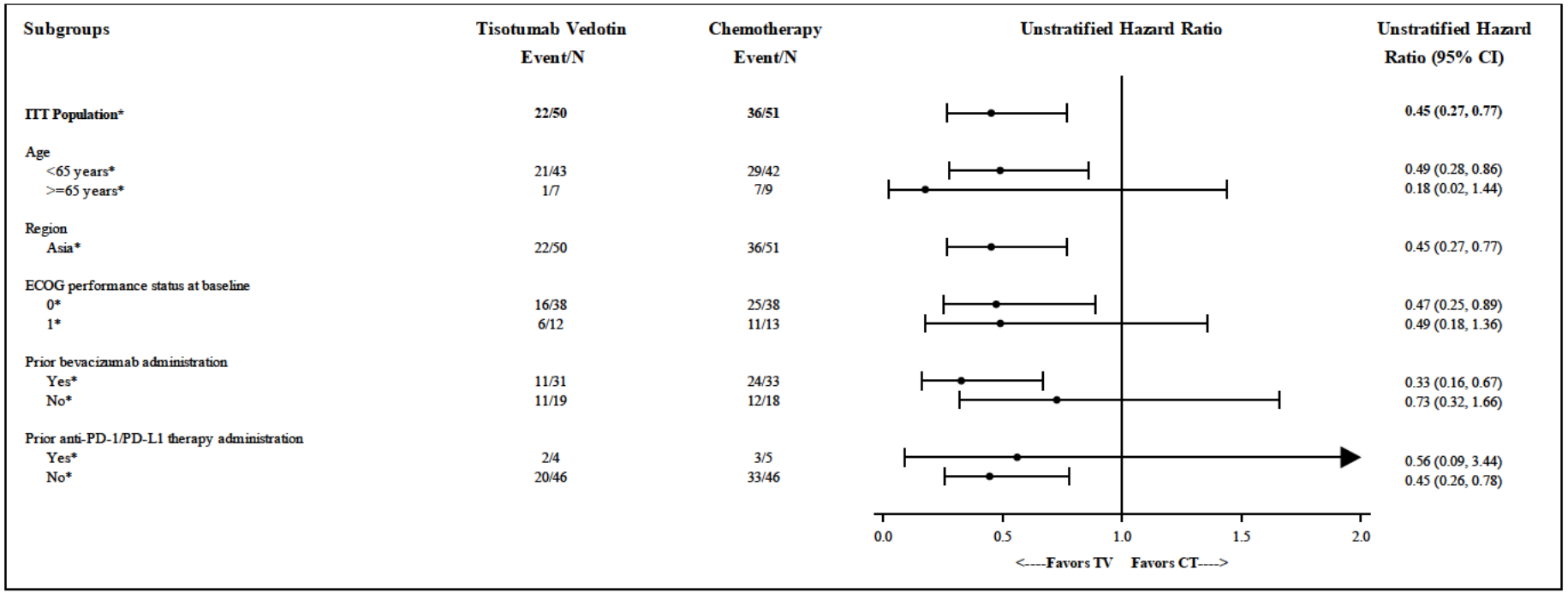
Figure 7　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線
［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］



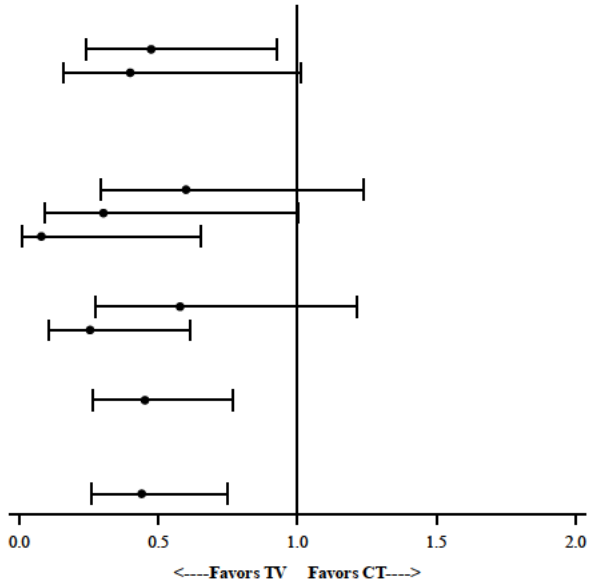
Subjects from Japanese sites are included.
DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.3.3.1

全体集団で実施したチソツマブ　ベドチン群の OS の部分集団解析を、日本人集団でも実施した（Figure 8）。被験者数の少ない部分集団が含まれるため結果の解釈は慎重に行う必要があるものの、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、日本人集団の各部分集団で認められた OS のベネフィットは、日本人集団全体とほぼ一貫していた。また、日本人集団の OS の部分集団解析で認められた傾向は、おおむね全体集団の部分集団解析（2.1.5.4.1 項）に類似していた。

Figure 8　全生存期間の部分集団解析［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］



Subgroups	Tisotumab Vedotin Event/N	Chemotherapy Event/N	Unstratified Hazard Ratio (95% CI)
Histology			
Squamous cell carcinoma*	16/34	19/28	0.47 (0.24, 0.93)
Adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma*	6/16	17/23	0.40 (0.16, 1.01)
Chemotherapy			
Topotecan	1/1	0/1	NA
Vinorelbine	1/1	0/0	NA
Gemcitabine*	13/32	17/28	0.60 (0.29, 1.24)
Irinotecan*	5/10	10/12	0.30 (0.09, 1.00)
Pemetrexed*	2/6	9/10	0.08 (0.01, 0.65)
Number of prior recurrent/metastatic systemic regimens			
1*	12/30	17/29	0.58 (0.28, 1.21)
2*	9/19	19/22	0.25 (0.11, 0.61)
Race			
Non-White*	22/50	36/51	0.45 (0.27, 0.77)
Ethnicity			
Hispanic	0/0	0/1	NA
Non-Hispanic*	22/50	36/50	0.44 (0.26, 0.75)



Chemotherapy subgroups are based on the investigator's pre-specified chemotherapy choice before randomization for each subject if randomized to the chemotherapy arm.
Subgroup except Chemotherapy is defined based on eCRF records. Chemotherapy subgroup is based on RTSM records.
* Indicates subgroup with HR<1.
TV= Tisotumab Vedotin; CT= Chemotherapy.
Subjects from Japanese sites are included.
DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.3.3.2

GCT1015-06 試験

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 7 名（41.2%）が死亡した。OS 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%（1.6%～63.9%）であった。

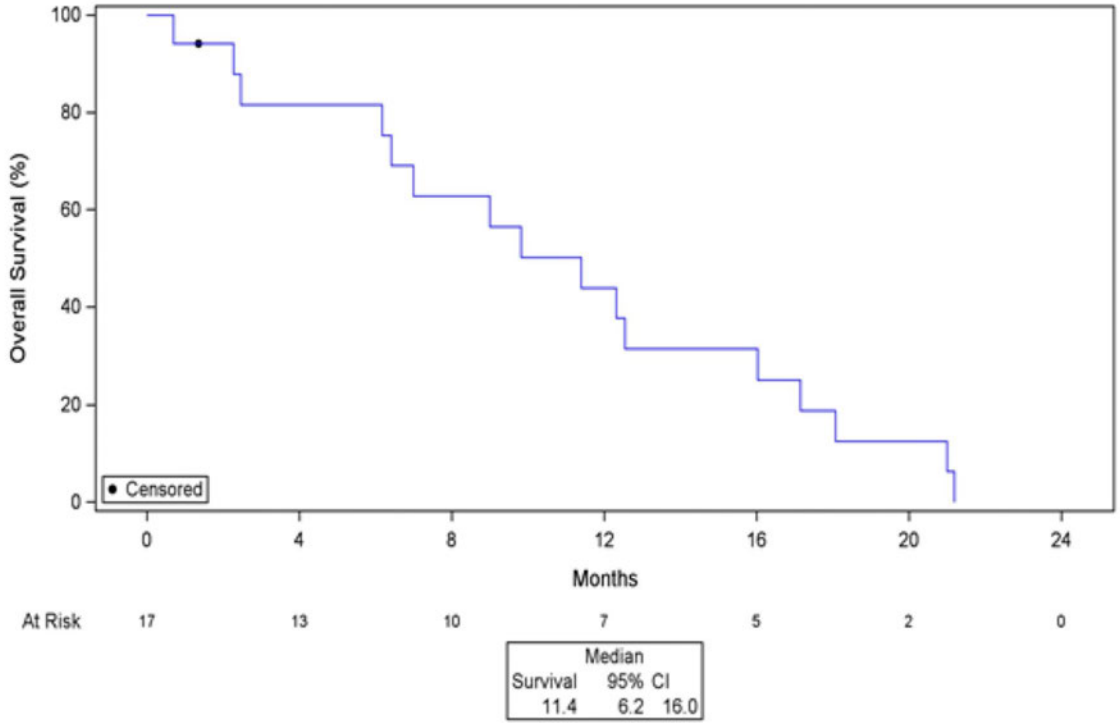
最終解析時点で死亡は 16 名であった。最終解析での OS の中央値（95% CI）は 11.4 ヵ月（6.2～16.0 ヵ月）であった（Table 15）。追跡調査期間の中央値（範囲）は 9.8 ヵ月（1～21 ヵ月）、OS が 12 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 43.9%（19.9%～65.7%）、18 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 18.8%（4.6%～40.0%）であった。

Table 15　全生存期間［GCT1015-06 試験（最終解析時点）、拡大パート、FAS］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=17
Overall survival	
Number of events	16 (94.1%)
Number censored	1 (5.9%)
Median OS (months)	11.4
[95% CI]	[6.2, 16.0]
Range	0.7; 21.2
Kaplan-Meier estimates	
Percentage of subjects with OS ≥6 months	81.6
[95% CI]	[53.0, 93.7]
Percentage of subjects with OS ≥12 months	43.9
[95% CI]	[19.9, 65.7]
Percentage of subjects with OS ≥18 months	18.8
[95% CI]	[4.6, 40.4]
Percentage of subjects with OS ≥24 months	0.0
[95% CI]	

Percentages are based on N.
CI=confidence interval; OS=overall survival.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 final CSR Table 14.02.04.b

Figure 9　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線［GCT1015-06 試験（最終解析時点）、拡大パート、FAS］



Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 final CSR Figure 14.02.03.b

3.3.4.2　無増悪生存期間

SGNTV-003 試験

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 16）。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。

Table 16　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% C.I)	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[c] at		

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)
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% C.I. is calculated using the complimentary log-log transformation method (Collett, 1994).

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

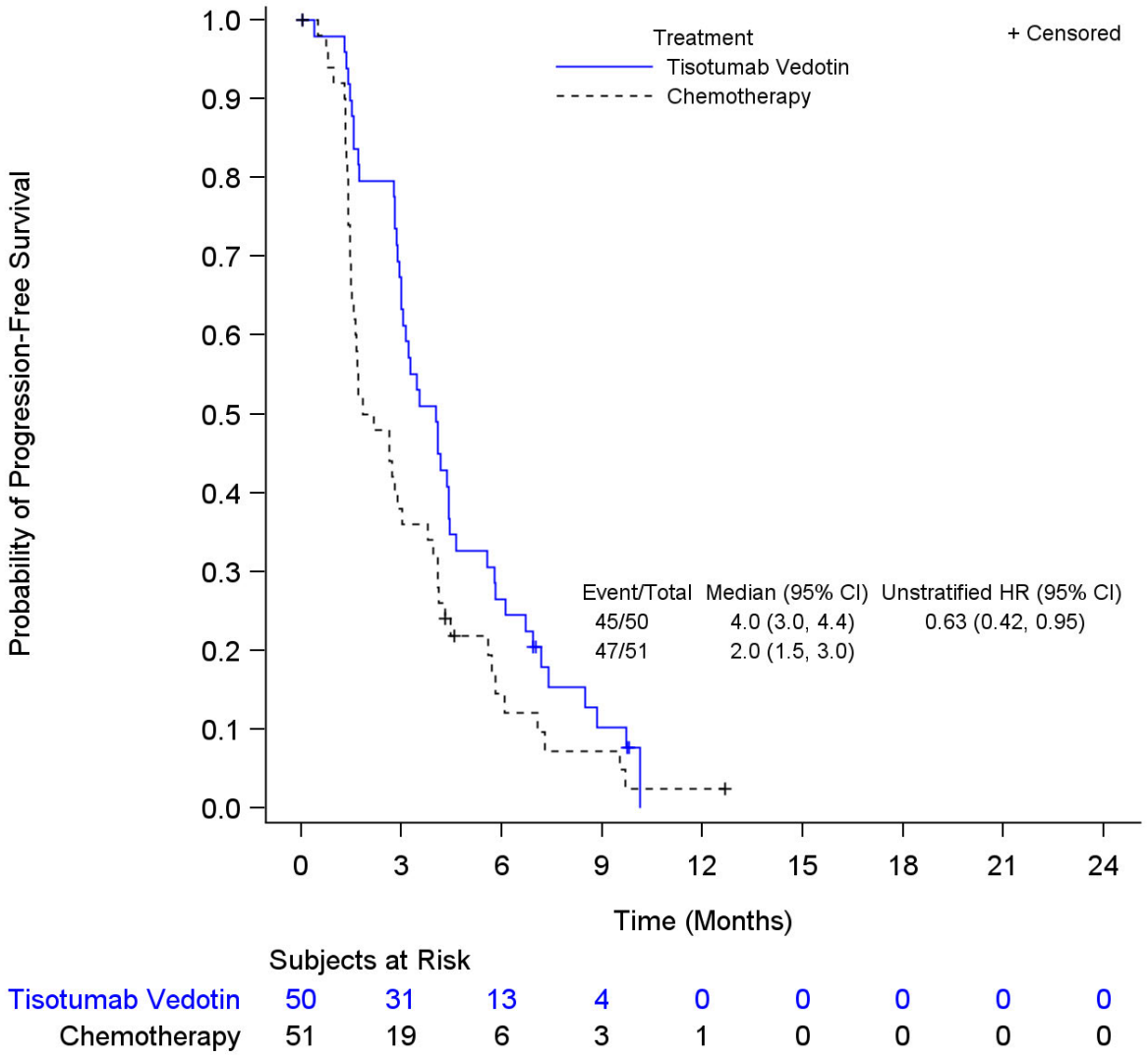
Subjects from Japanese sites are included.

DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.2.1 and 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、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 10）。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 10　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.
DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Figure 14.3.2.1

GCT1015-06 試験

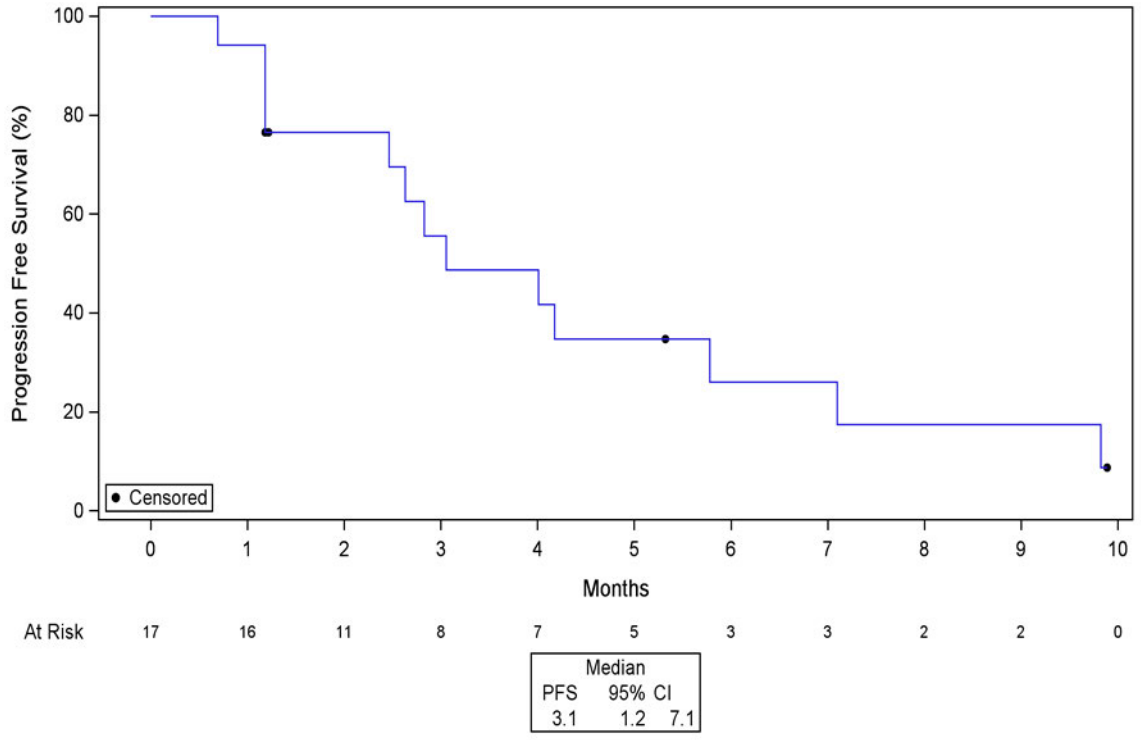
GCT1015-06 試験拡大パートでは、主要解析のデータカットオフ時点で、17 名中 10 名（58.8%）に IIR 判定による病勢進行が認められた。IIR 判定による PFS の中央値（95% CI）は 3.1 ヵ月（1.2～7.1 ヵ月）であった。9 ヵ月間時点の PFS 率（95% CI）は 17.4%（3.1%～41.5%）であった（Table 17）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 11 に示す。

Table 17　無増悪生存期間［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=17
Progression-free survival	
Number of events	13 (76.5%)
Progression	10 (58.8%)
Death	3 (17.6%)
Number of censored	4 (23.5%)
Median PFS (months)	3.1
[95% CI]	[1.2; 7.1]
Range[a]	0.7; 9.9+
Kaplan-Meier estimates	
Percent of subjects with PFS ≥3 months	55.6
[95% CI]	[28.4; 76.1]
Percent of subjects with PFS ≥6 months	26.1
[95% CI]	[7.2; 50.2]
Percent of subjects with PFS ≥9 months	17.4
[95% CI]	[3.1; 41.5]

Percentages are based on N.
CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.
a.　The + symbol indicates a censoring.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.02.03.02.b

Figure 11　治験担当医師判定による無増悪生存期間
［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］



CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Figure 14.02.02.02.b

3.3.4.3　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）］（Table 18）。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。

Table 18　確定奏効率［SGNTV-003 試験（日本人集団）、ITT 解析対象集団］

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)
Best overall response[b], n (%)		
Complete response (CR)	2 (4.0)	0
Partial response (PR)	10 (20.0)	1 (2.0)
Stable disease (SD)	27 (54.0)	24 (47.1)
Progressive disease (PD)	9 (18.0)	25 (49.0)
Not evaluable (NE)	0	0
Not available[c]	2 (4.0)	1 (2.0)
Objective response rate (CR+PR)[d], n (%)	12 (24.0)	1 (2.0)
95% CI[e] for objective response rate	(13.1, 38.2)	(0.0, 10.4)
Unstratified Odds Ratio (95% CI)	15.8 (2.0, 126.8)	
Disease control rate (CR+PR+SD), n (%)	39 (78.0)	25 (49.0)
95% CI[e] for disease control rate	(64.0, 88.5)	(34.8, 63.4)
Median duration of objective response (months) (95% CI)[f]	4.6 (2.7, -)	- (-, -)
Q1, Q3	2.9, 5.3	-, -
Min, Max[g]	2.6, 7.0+	11.4+, 11.4+

ORR hypothesis testing was 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).

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

b. Best confirmed overall response assessed by investigator per RECIST 1.1.

c. Subjects with no valid post-baseline response assessments before new anti-cancer therapy, EOS, EOT, whichever is the earliest.
d. Objective response is confirmed CR or PR according to RECIST 1.1.
e. Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934).
f. Median is estimated using KM method and 95% CI is calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994).
g. '+' means the observed time is from a censored subject.
Subjects from Japanese sites are included.
DCO Date: 24JUL2023
Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3

GCT1015-06 試験

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）。

Table 19　確定奏効率［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=17
Confirmed best overall response, n (%)	
CR	0
PR	5 (29.4%)
SD	7 (41.2%)
PD	3 (17.6%)
NE	2 (11.8%)
ORR (CR + PR), n (%)[a]	5 (29.4%)
[95% CI][b]	[10.3%; 56.0%]
DCR (CR + PR + SD), n (%)	12 (70.6%)
[95% CI][b]	[44.0%; 89.7%]

Percentages are based on N.
CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, objective response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease.
a. ORR is the proportion of subjects whose best overall response is either CR or PR according to RECIST v1.1.
b. Exact 95% two-sided CI using the Clopper-Pearson method.
Source: 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.02.01.01.02.b

3.4　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、過去に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。

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、前述の試験間を通じて一貫していた。SGNTV-003 試験は、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者集団を対象として抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療を受けた後の患者での有効性を評価した最初の臨床試験であり、その結果、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。

また、SGNTV-003 試験の日本人集団の OS、PFS、及び ORR の結果は、全体集団の結果と一貫していた。さらに、日本人被験者を対象とした GCT1015-06 試験での OS、PFS、及び ORR の結果も、SGNTV-003 試験の日本人集団のチソツマブ　ベドチン群の結果と類似していた。

以上より、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。

4.　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　推奨用量の設定根拠

GEN701 試験では、チソツマブ　ベドチン静脈内投与での推奨用量を 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）に設定した。GEN701 試験の用量漸増パートでは、チソツマブ ベドチンを 0.3～2.6 mg/kg（0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8、2.2 及び 2.6 mg/kg）で評価することを目的として、標準的な 3 + 3 デザインを適用した。GEN701 試験の結果に基づき、RP2D を 2.0 mg/kg と決定した。GCT1015-04 試験で、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与をさらに評価した。GCT1015-04 試験の結果、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 2.0 mg/kg 1Q3W 投与による臨床的に意味のある有効性が示された。IRC 判定による確定 ORR（95% CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）で、内訳は CR が 7 名（6.9%）及び PR が 17 名（16.8%）であった。チソツマブ　ベドチンによる奏効は持続的で、IRC 判定による DOR 中央値（95% CI）は 8.3 ヵ月（4.2 ヵ月～推定不能）であった。DOR が 6 ヵ月以上の被験者の割合は確定奏効例の 62.4%と推定された。IRC 判定による PFS の中央値

（95% CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）であった。OS の中央値（95% CI）は 12.1 ヵ月（9.6～13.9 ヵ月）であった。

加えて、一連の有効性及び安全性評価項目とチソツマブ　ベドチン及び遊離型モノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）の曝露-反応関係は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象として選択されたチソツマブ　ベドチンの投与レジメンである 2.0 mg/kg 1Q3W 投与を裏付けるものであった。

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチンの推奨用量である 2.0 mg/kg 1Q3W 投与を受けた被験者で、OS の改善が認められた。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 2）。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 の主要解析の時点で、追跡調査期間の中央値は 10.8 ヵ月であった。6 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 81.4%（75.9%～85.7%）、化学療法群で 66.9%（60.5%～72.5%）であった。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 48.7%（41.0%～55.8%）、化学療法群で 35.3%（28.0%～42.7%）であった。最後の 18 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 33.1%（24.2%～42.2%）、化学療法群で 23.5%（15.8%～32.2%）であった（5.3.5.3-3 SCE app Table 7.1.2.1）。

治験実施計画書に規定された投与スケジュールに対して忍容不良であった被験者では、治験薬の減量を許容した。SGNTV-003 試験の安全性解析対象集団では、チソツマブ　ベドチン群（250 名）で 22 名（8.8%）、化学療法群（239 名）で 22 名（9.2%）が治験薬を減量した（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.4.4）。

SGNTV-003 試験の日本人集団の有効性の結果は、SGNTV-003 試験の全体集団の結果と一貫しており、日本人被験者を対象とする GCT1015-06 試験の結果とも一貫していた。GCT1015-06 試験でチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 投与の日本人での忍容性が確認されており、SGNTV-003 試験の日本人集団でも新たな安全性上の懸念は認められず、全体集団と同様の良好な安全性と忍容性が確認された（[2.7.4-5 項]）。また、日本人集団のチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の薬物動態（pharmacokinetics、PK）を外国人集団と比較して評価した結果を[2.7.2-3.5.1 項]に示した。全体として、PK に日本人集団と外国人集団との間で臨床的に明らかな差は認められず、用量調整は不要と考えられた。

4.2　有効性の曝露-反応解析

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 で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、曝露量と有効性の反応関係を評価した。曝露-反応解析で評価した有効性評価項目は OS、治験担当医師判定による PFS、治験担当医師判定による ORR、及び DOR であった。モデルに基づく有効性の評価には、チソツマブ　ベドチンの曝露量（Cycle 1 での AUC 及び C_{max}）と有効性評価項目を結びつけた線形ロジスティック回帰（基本モデル）を用いた。さらに、年齢、体重、ベースライン時の腫瘍サイズ、ベースライン時のアルブミン、ベースライン時

の LDH、腎機能障害のカテゴリー、ベースライン時の ECOG PS スコア、ベースライン時の組織因子発現の H スコア、地域（米国対その他）、民族（アジア人対アジア人以外）、組織型（扁平上皮／非扁平上皮）、ベバシズマブの前治療歴の有無、放射線療法歴の有無、及び肝機能障害のカテゴリー（肝機能障害あり対正常）を共変量に組み込んだフルモデル法を用いて共変量解析を実施した。曝露量と OS、PFS、及び DOR との関係の評価には、Kaplan-Meier 解析及び Cox 比例ハザードモデルを用いた。Cox 比例ハザードモデルでも、フルモデル法を用いて共変量解析を実施した。

曝露-有効性の反応関係では、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max} が高い被験者ほど、OS 及び PFS が長いことが示された。ORR は Cycle 1 での C_{max} 及び Cycle 1 での AUC が大きい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。チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性評価項目との関係から、2.0 mg/kg 1Q3W 投与での曝露量の範囲で、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌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（[2.7.2-3.6.4 項]）。なお、曝露量と有効性の関係性は、2.0 mg/kg 1Q3W 投与の 1 用量で評価した。検討した曝露量と有効性との関係から、Cycle 1 でのチソツマブ　ベドチンの曝露量が増加するにつれて有効性が高くなり、全曝露量を通して反応が認められた。また、認められた曝露量と有効性の関係は、曝露量の三分位群で重症度が高い疾患を有する被験者の割合が異なることに起因する可能性もある（Wang et al, 2017）。トラスツズマブ、トラスツズマブ　エムタンシン、及びペムブロリズマブなどの他の生物学的製剤で薬物-疾患相互作用が認められるが、見かけの曝露量と有効性の関係で、曝露量の少ない四分位群ほど有効性が低いことは、疾患が進行した患者で全身クリアランスが高いことと交絡している可能性がある（Kagedal et al, 2017; Li et al, 2017; Turner et al, 2018）。したがって、チソツマブ　ベドチンの曝露量と有効性を評価する際には、ベースラインの疾患特性が生物学的製剤の PK 及び有効性に影響を及ぼす可能性があることを考慮する必要がある（Wang et al, 2017）。

全体として、有効性の曝露-反応解析で得られた所見はいずれも、推奨用量である 2.0 mg/kg（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）の 1Q3W 投与を支持するものであった。

5.　効果の持続、耐薬性

検証的試験である SGNTV-003 試験、並びに GCT1015-04 試験及び GCT1015-06 試験拡大パートで、チソツマブ　ベドチンを 2.0 mg/kg 1Q3W 投与した。その結果、いずれの試験でも、この投与レジメンは、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者に対して頑健な有効性を示した。

無作為化試験である 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 OS 及び PFS の統計学的に有意な延長が認められたことから、長期的な治療効果は良好であった。このことから、チソツマブ　ベドチンの有効性が持続することが示された。また、GCT1015-04 試験及び GCT1015-06 試験拡大パートでは、DOR の結果からチソツマブ　ベドチンの有効性の持続性が示された。チソツマブ　ベドチンの投与を長期間継続することで、耐薬性の発現又は有効性の低下に関連することを示唆するエビデンスはない。

6. 参考文献

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

Kagedal M, Claret L, Marchand M, et al. Herceptin in HER2-positive gastric cancer: evaluation of exposure-response with two dose levels. Proceedings of the 26th Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe. 2017:Abstract 7329.

Li C, Wang B, Chen SC, et al. Exposure-response analyses of trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive advanced breast cancer previously treated with trastuzumab and a taxane. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(6):1079-90.

Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. Clin Cancer Res. 2018;24(23):5841-9.

Wang Y, Booth B, Rahman A, et al. Toward greater insights on pharmacokinetics and exposure-response relationships for therapeutic biologics in oncology drug development. Clin Pharmacol Ther. 2017;101(5):582-4.

7. 付録

表 2.7.3.7-1　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）、ITT 解析対象集団］

表 2.7.3.7-2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］

表 2.7.3.7-1　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）、ITT 解析対象集団］

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)	Total (N=101)
Age (year)			
n	50	51	101
Mean (STD)	52.0 (10.5)	51.7 (10.8)	51.8 (10.6)
Median	49.5	52.0	50.0
Min, Max	31, 77	33, 77	31, 77
Age Category, n (%)			
<65 years	43 (86.0)	42 (82.4)	85 (84.2)
≥65 years	7 (14.0)	9 (17.6)	16 (15.8)
Race, n (%)			
Asian	50 (100)	51 (100)	101 (100)
Ethnicity, n (%)			
Not of Hispanic or Latino/a, or Spanish Origin	50 (100)	50 (98.0)	100 (99.0)
Hispanic or Latino/a, or of Spanish Origin	0	1 (2.0)	1 (1.0)
Weight (kg)[b]			
n	50	51	101
Mean (STD)	55.4 (11.4)	54.5 (9.9)	54.9 (10.6)
Median	54.0	52.5	53.0
Q1, Q3	47.5, 61.8	47.1, 62.3	47.5, 61.8
Min, Max	38, 92	39, 87	38, 92
Histology type			
Squamous cell carcinoma	34 (68.0)	28 (54.9)	62 (61.4)
Adenocarcinoma	13 (26.0)	20 (39.2)	33 (32.7)
Adenosquamous carcinoma	3 (6.0)	3 (5.9)	6 (5.9)
ECOG performance status[c], n (%)			
0	38 (76.0)	38 (74.5)	76 (75.2)
1	12 (24.0)	13 (25.5)	25 (24.8)
Disease status at study entry, n (%)			
Recurrent	3 (6.0)	5 (9.8)	8 (7.9)
Metastatic	47 (94.0)	46 (90.2)	93 (92.1)
Prior bevacizumab administration[c], n (%)			
Yes	31 (62.0)	33 (64.7)	64 (63.4)
No	19 (38.0)	18 (35.3)	37 (36.6)
Prior anti-PD-[L]1 administration[c], n (%)			
Yes	4 (8.0)	5 (9.8)	9 (8.9)
No	46 (92.0)	46 (90.2)	92 (91.1)
Tissue factor expression[d], n (%)			
Yes	42 (84.0)	38 (74.5)	80 (79.2)
No	2 (4.0)	0	2 (2.0)
Missing	6 (12.0)	13 (25.5)	19 (18.8)

	Tisotumab Vedotin (N=50)	Chemotherapy[a] (N=51)	Total (N=101)
FIGO stage at initial diagnosis, n (%)			
Stage I to Stage IIA2	14 (28.0)	11 (21.6)	25 (24.8)
Stage IIB	12 (24.0)	14 (27.5)	26 (25.7)
Stage IIIA	2 (4.0)	2 (3.9)	4 (4.0)
Stage IIIB, IIIC, IIIC1, IIIC2	11 (22.0)	9 (17.6)	20 (19.8)
Stage IVA	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (2.0)
Stage IVB	10 (20.0)	14 (27.5)	24 (23.8)
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
n	49	50	99
Mean (STD)	33.9 (30.3)	30.3 (19.7)	32.1 (25.4)
Median	22.6	26.0	23.1
Q1, Q3	14.1, 36.5	14.9, 40.9	14.5, 40.7
Min, Max	5, 134	7, 83	5, 134
Time from earliest recurrent/metastatic diagnosis to randomization (months)			
n	50	51	101
Mean (STD)	22.2 (19.9)	19.8 (14.0)	21.0 (17.1)
Median	15.5	15.8	15.6
Q1, Q3	9.5, 24.7	9.4, 26.4	9.5, 25.1
Min, Max	4, 92	2, 58	2, 92

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

b. Weight measured at baseline.

c. Baseline disease characteristics are based on the EDC records.

d. Tissue factor (TF) expression is defined as TF membrane expression >=1%.

Subjects from Japanese sites are included.

DCO Date: 24JUL2023

Source: 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.2.1, Table 14.2.2

表 2.7.3.7-2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性
［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート、FAS］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg N=17
Age, years	
Median (range)	47.0 (33; 66)
<50 years	10 (58.8%)
≥50 years to ≤65 years	5 (29.4%)
>65 years	2 (11.8%)
Weight, kg	
Mean (SD)	53.5 (11.7)
Histology type	
Squamous cell carcinoma	9 (52.9%)
Adenocarcinoma	8 (47.1%)
ECOG performance status	
0	9 (52.9%)
1	8 (47.1%)
Recurrent disease at time of screening	
Yes	13 (76.5%)
No	4 (23.5%)
Prior cisplatin + radiation	
Yes	10 (58.8%)
No	7 (41.2%)
Prior lines of systemic therapy in the recurrent or metastatic setting[a]	
1 line	8 (47.1%)
2 lines	9 (52.9%)
Bevacizumab in combination with chemotherapy doublet as first-line systemic regimen[b]	
Yes	8 (47.1%)
No	9 (52.9%)
Response to last systemic regimen[a]	
Yes	4 (23.5%)
No	11 (64.7%)
Not known	2 (11.8%)
Metastatic disease at time of screening	
Yes	15 (88.2%)
No	2 (11.8%)

Percentages are based on N.

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

a. Systemic regimen administered in the metastatic or recurrent setting.

b. Chemotherapy doublet (GOG240 regimen) includes either: paclitaxel + cisplatin/carboplatin or paclitaxel + nogitecan (also known as topotecan).

Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.01.05.b

目次

1.　医薬品への曝露 9
1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1　安全性評価に用いた試験の概要 9
1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験及び併合解析 14
1.1.3　安全性の評価方法 15
1.1.3.1　有害事象 16
1.1.3.2　特に注目すべき有害事象 16
1.1.3.3　臨床検査 17
1.1.3.4　バイタルサイン 17
1.1.3.5　心電図 17
1.1.3.6　曝露-安全性モデリング解析 18
1.1.3.7　免疫原性 19
1.1.3.8　部分集団解析 19
1.2　全般的な曝露状況 20
1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 22
1.3.1　被験者の内訳 22
1.3.2　人口統計学的特性 23
1.3.3　ベースライン時の疾患特性 24
2.　有害事象 26
2.1　有害事象の解析 26
2.1.1　比較的よくみられる有害事象 27
2.1.1.1　Grade 3 以上の有害事象 29
2.1.1.2　治験薬と関連のある有害事象 30
2.1.2　死亡 32
2.1.3　その他の重篤な有害事象 34
2.1.3.1　治験薬と関連のある重篤な有害事象 35
2.1.4　その他の重要な有害事象 36
2.1.4.1　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約 36
2.1.4.2　治験薬の投与中止に至った有害事象 37
2.1.4.3　治験薬の減量に至った有害事象 38
2.1.4.4　治験薬の投与休止に至った有害事象 40
2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 41
2.1.5.1　眼関連の有害事象 42
2.1.5.2　末梢性ニューロパチー関連の有害事象 50
2.1.5.3　出血関連の有害事象 56
2.1.6　その他の安全性に関する所見 63
2.1.6.1　注入に伴う反応 63

2.1.6.2　重度の皮膚障害 65
2.1.6.3　肺臓炎関連の有害事象 67
2.2　個別有害事象の文章による説明 69

3.　臨床検査値の評価 69
3.1　血液生化学的検査 69
3.2　肝機能検査値異常 71
3.3　血液学的検査 72
3.4　凝固パラメーター 75

4.　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 77
4.1　バイタルサイン 77
4.2　心電図 77
4.3　薬物濃度-QTcF モデリング解析 77
4.4　曝露-安全性モデリング解析 77
4.5　免疫原性 78

5.　特別な患者集団及び状況下における安全性 80
5.1　内因性要因 80
5.1.1　年齢 80
5.1.2　人種及び民族 82
5.1.3　ベースライン時の肝機能 85
5.1.4　ベースライン時の腎機能 87
5.1.5　日本人集団 90
5.1.5.1　全般的な曝露状況 90
5.1.5.2　有害事象 91
5.1.5.3　死亡 97
5.1.5.4　その他の重篤な有害事象 97
5.1.5.5　治験薬の用量調整に至った有害事象 98
5.1.5.6　特に注目すべき有害事象 99
5.1.5.7　その他の安全性に関する所見 110
5.1.5.8　臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 111
5.2　外因性要因 111
5.2.1　地域 111
5.2.2　全身療法の前治療ライン数 114
5.2.3　ベバシズマブによる前治療歴 116
5.2.4　抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴 118
5.3　薬物相互作用 120
5.4　妊娠及び授乳時の使用 120
5.5　過量投与 120
5.6　薬物乱用 121

5.7　離脱症状及び反跳現象 121
5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 121

6.　市販後データ 121

7.　要約及び結論 121

8.　付録 125

表目次

Table 1　本 2.7.4 項で安全性評価に用いた臨床試験の概要 10
Table 2　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 14
Table 3　日本人集団の安全性評価に用いた臨床試験の概要 15
Table 4　部分集団の定義 19
Table 5　治験薬の曝露状況の要約 21
Table 6　被験者の内訳の要約 22
Table 7　人口統計学的特性の要約 23
Table 8　ベースライン時の疾患特性 25
Table 9　有害事象の要約 27
Table 10　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） 28
Table 11　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） 29
Table 12　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） 31
Table 13　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡 32
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 1%以上の重篤な有害事象（PT 別） 34
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 1%以上の治験薬と関連のある重篤な有害事象（PT 別） 35
Table 16　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約 36
Table 17　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） 37
Table 18　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） 39
Table 19　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） 41
Table 20　眼関連の有害事象の要約 44
Table 21　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の 眼関連の有害事象（PT 別） 44
Table 22　Grade 3 以上の眼関連の有害事象（PT 別） 46
Table 23　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間 48
Table 24　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約 52
Table 25　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の 末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別） 53
Table 26　Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別） 53

Table 27　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間 54
Table 28　出血関連の有害事象の要約 57
Table 29　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の 出血関連の有害事象（PT 別） 58
Table 30　Grade 3 以上の出血関連の有害事象（PT 別） 58
Table 31　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間 59
Table 32　血小板減少症関連の有害事象（PT 別） 61
Table 33　Grade 3 以上の血小板減少症関連の有害事象（PT 別） 61
Table 34　貧血関連の有害事象（PT 別） 62
Table 35　Grade 3 以上の貧血関連の有害事象（PT 別） 63
Table 36　重度の皮膚障害の有害事象の要約 66
Table 37　重度の皮膚障害の有害事象（PT 別） 67
Table 38　肺臓炎関連の有害事象（PT 別） 69
Table 39　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった血液生化学的検査値異常の ベースラインからの変動 70
Table 40　肝機能検査値異常の発現割合 72
Table 41　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった血液学的検査値異常のベースラインからの変動 73
Table 42　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった凝固パラメーター異常値のベースラインからの変動 76
Table 43　ADA の発現割合の要約 79
Table 44　年齢別の有害事象の要約 81
Table 45　人種別の有害事象の要約 83
Table 46　民族別の有害事象の要約 84
Table 47　ベースライン時の肝機能別の有害事象の要約 86
Table 48　ベースライン時の腎機能別の有害事象の要約 88
Table 49　治験薬の曝露状況の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 90
Table 50　治験薬の曝露状況の要約［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 91
Table 51　有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 92
Table 52　有害事象の要約［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 93
Table 53　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 94
Table 54　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 96
Table 55　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 99
Table 56　眼関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 100
Table 57　眼関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 101
Table 58　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 101

Table 59　眼関連の有害事象（PT 別及び Grade 別）　［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 102
Table 60　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間 ［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 103
Table 61　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 104
Table 62　末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 104
Table 63　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間 ［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 105
Table 64　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間 ［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 106
Table 65　出血関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 107
Table 66　出血関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 107
Table 67　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）］ 108
Table 68　出血関連の有害事象（PT 別及び Grade 別）　［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 109
Table 69　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］ 109
Table 70　地域別の有害事象の要約 112
Table 71　全身療法の前治療ライン数別の有害事象の要約 115
Table 72　ベバシズマブによる前治療歴の有無別の有害事象の要約 117
Table 73　抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無別の有害事象の要約 119

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）
1Q2W	once every two weeks	2 週間に 1 回
1Q3W	once every three weeks	3 週間に 1 回
1Q6W	once every six weeks	6 週間に 1 回
2Q4W	two times in a four week cycle	1 サイクル 4 週間で隔週投与
3Q4W	three times in a four week cycle	1 サイクル 4 週間で 3 回
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
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CrCl	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DILI	drug-induced liver injury	薬物性肝障害
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EOT	end of treatment	投与完了
EU	European Union	欧州連合
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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	-
IRR	infusion related reactions	注入に伴う反応
ISS	integrated summary of safety	-
Max	maximum	最大値
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
NA	not applicable	該当せず
NAb	neutralizing antibodies	中和抗体
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌

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）
OMP	ocular mitigation plan	眼関連事象のリスク緩和計画
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
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	-
PT	preferred term	基本語
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	-
RDI	relative dose intensity	相対用量強度
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
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SCAR	severe cutaneous adverse reaction	重度の皮膚障害
SMQ	standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STD	standard deviation	標準偏差
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	-
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

1.　医薬品への曝露

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本臨床的安全性の概要（以下、本 2.7.4 項）では、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者を対象に、チソツマブ　ベドチンの申請用法・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）静脈内投与するチソツマブ　ベドチン単剤療法の安全性を評価した。

申請用法・用量でのチソツマブ　ベドチン単剤療法の安全性評価では、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で静脈内投与した被験者及び治験担当医師が選択した化学療法（以下、化学療法）を受けた被験者を評価した第 III 相国際共同試験である SGNTV-003 試験の結果に加えて、単剤療法としてチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で静脈内投与した被験者を評価した GCT1015-04 試験の結果及び 2 つの併合解析（Pool 1、Pool 2）の結果を示した（1.1.1 項、Table 2）。さらに、日本人集団での安全性を示すために、第 III 相国際共同試験である 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）の結果も個別に示した。

1.1.1　安全性評価に用いた試験の概要

本 2.7.4 項では、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で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。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（Table 1）。なお、いずれの臨床試験も GCP、ICH の各種ガイドライン、及び適用される規制要件を遵守して実施されている。

安全性評価に含めた試験の一部は、新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019、COVID-19）パンデミック期間中に実施されたが、COVID-19 による被験者の安全性への影響はなかった。COVID-19 パンデミックを考慮した、治験実施計画書、データ収集、モニタリング、及び統計解析計画書に対する変更は生じなかった。

COVID-19 パンデミックに伴って、患者集団、試験実施方法、治験薬投与、試験結果及び試験の進捗に与えた影響はなく、規定とおりに試験の目的が達成された。

Table 1　本 2.7.4 項で安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 資料区分	試験の概略	チソツマブ　ベドチンの用法・用量	組入れ被験者数 ／本 2.7.4 項で示した安全性解析に含めた被験者数	各試験のデータカットオフ日／試験完了日	試験の進行状況／報告書の種類
SGNTV-003 試験（innovaTV-301） 評価資料	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患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンと化学療法を比較検討する第 III 相、国際共同、無作為化、非盲検試験	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与	502 名 ／489 名（チソツマブ　ベドチン群：250 名、化学療法群：239 名） 日本人集団 99 名（チソツマブ　ベドチン群：49 名、化学療法群：50 名）	主要解析のデータカットオフ日：2023 年 7 月 24 日	主要解析完了 試験実施中 完全な報告書（5.3.5.1-1、SGNTV-003 試験 CSR）
GCT1015-06 試験（innovaTV-206） 評価資料	局所進行性又は遠隔転移を有する固形癌（用量漸増パート）並びに再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌（拡大パート）の日本人患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンの第 I/II 相、非盲検試験	用量漸増パート： チソツマブ　ベドチン 1.5 mg/kg 1Q3W 投与 チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与 拡大パート： チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与	23 名 ／17 名 用量漸増パート：6 名（安全性解析に含まれない） 拡大パート：子宮頸癌患者 17 名	主要解析のデータカットオフ日：2020 年 8 月 14 日 試験完了日：2021 年 10 月 30 日	完了 完全な報告書（5.3.5.2-1、GCT1015-06 試験 CSR 初版、GCT1015-06 試験 CSR 補遺）

試験番号 資料区分	試験の概略	チソツマブ　ベドチンの用法・用量	組入れ被験者数 ／本 2.7.4 項で示した安全性解析に含めた被験者数	各試験のデータカットオフ日／試験完了日	試験の進行状況／報告書の種類
GEN701 試験 （innovaTV-201） 評価資料	組織因子の発現が判明している局所進行性又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンのヒト初回投与、用量漸増、安全性試験	用量漸増パート： チソツマブ　ベドチン 0.3、0.6、0.9、1.2、1.5、1.8、2.2、及び 2.6 mg/kg 1Q3W 投与 拡大パート（RP2D 投与）： チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与	195 名 ／167 名 用量漸増パート：27 名（安全性解析に含まれない） 拡大パート：168 名 （2.0 mg/kg 投与の子宮頸癌患者 54 名、2.0 mg/kg 投与の子宮頸癌以外の固形癌患者 113 名、2.2 mg/kg 投与の子宮頸癌患者 1 名）。このうち 2.2 mg/kg 投与の子宮頸癌患者 1 名は安全性解析に含まれない	用量漸増パートのデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：2019 年 5 月 2 日	完了 完全な報告書 （5.3.5.2-2、GEN701 試験 CSR）
GCT1015-04 試験 （innovaTV-204） 参考資料	過去に治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンの第 II 相、多施設共同、単群、非盲検試験	チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与	102 名 ／101 名	主要解析のデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：2022 年 5 月 24 日	完了 完全な報告書 （5.3.5.2-3、GCT1015-04 試験 CSR 初版、GCT1015-04 試験 CSR 補遺）
GEN702 試験 （innovaTV-202）[a] 参考資料	組織因子の発現が判明している局所進行性又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンの用量漸増、安全性試験	用量漸増パート： チソツマブ　ベドチン 0.9 mg/kg 3Q4W 投与 チソツマブ　ベドチン 1.2 mg/kg 3Q4W 投与 チソツマブ　ベドチン 1.5 mg/kg 3Q4W 投与 拡大パート：	33 名 ／4 名 用量漸増パート：9 名（安全性解析に含まれない） 拡大パート：24 名 （2.0 mg/kg 1Q3W 投与の子宮頸癌 3 名、2.0 mg/kg	用量漸増パートのデータカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 試験完了日：2017 年 12 月 13 日	完了 完全な報告書 （5.3.5.2-4、GEN702 試験 CSR）

試験番号 資料区分	試験の概略	チソツマブ　ベドチンの用法・用量	組入れ被験者数 ／本 2.7.4 項で示した安全性解析に含めた被験者数	各試験のデータカットオフ日／試験完了日	試験の進行状況／報告書の種類
		チソツマブ　ベドチン 1.2 mg/kg 3Q4W 投与 チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与	1Q3W 投与の卵巣癌患者 1 名、1.2 mg/kg 3Q4W 投与のその他患者 20 名）。このうち 1.2 mg/kg 3Q4W 投与のその他患者 20 名は安全性解析に含まれない		
GCT1015-03 試験 [b] （innovaTV-203） 参考資料	GEN701 試験又は GEN702 試験で臨床的ベネフィットが得られた、組織因子の発現が判明している固形癌患者を対象として、チソツマブ　ベドチンを継続投与したときの有効性及び安全性を評価する、多施設共同、非盲検試験	GEN701 試験又は GEN702 試験で受けたチソツマブ　ベドチン 1Q3W 投与と同レジメン	6 名 ／4 名 [b] チソツマブ　ベドチン投与：5 名（2.0 mg/kg 1Q3W 投与の子宮頸癌患者 2 名、2.0 mg/kg 1Q3W 投与の卵巣癌患者 2 名、1.5 mg/kg 1Q3W 投与の非小細胞肺癌癌患者 1 名）。このうち 1.5 mg/kg 1Q3W 投与の非小細胞肺癌癌患者 1 名は安全性解析に含まれない	試験完了日：2019 年 1 月 10 日	完了 完全な報告書（5.3.5.2-5、GCT1015-03 試験 CSR）
SGNTV-001 試験 （InnovaTV-207） 参考資料	局所進行性又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象とした、チソツマブ　ベドチンの第 II 相、非盲検試験	パート A： チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与 パート B： チソツマブ　ベドチン 0.9 mg/kg 3Q4W 投与 パート C： チソツマブ　ベドチン 1.7 mg/kg 2Q4W 投与	パート A～G 全体で最大約 692 名（計画時） ／89 名（パート A） パート A：子宮頸癌以外の固形癌患者 89 名 パート B～G：子宮頸癌以外の固形癌患者（安全性解析に含まれない）	第 1 回中間解析（パート A）のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 第 2 回中間解析（パート A）のデータカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	パート A 完了 試験実施中 簡略化された報告書（5.3.5.2-6、SGNTV-001 試験 aCSR 初版、SGNTV-001 試験 aCSR 補遺）

試験番号 資料区分	試験の概略	チソツマブ　ベドチンの用法・用量	組入れ被験者数 ／本 2.7.4 項で示した安全性解析に含めた被験者数	各試験のデータカットオフ日／試験完了日	試験の進行状況／報告書の種類
		パート D： チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg +ペムブロリズマブ 200 mg の 1Q3W 投与 チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg +ペムブロリズマブ 200 mg +カルボプラチン AUC 5 の 1Q3W 投与 パート E： チソツマブ　ベドチン 1.7 mg/kg 2Q4W 投与 パート F： チソツマブ　ベドチン 1.7 mg/kg 1Q2W +ペムブロリズマブ 400 mg 1Q6W 投与 パート G： チソツマブ　ベドチン 1.7 mg/kg 1Q2W +ペムブロリズマブ 400 mg 1Q6W +カルボプラチン AUC 3.3 の 1Q2W 投与			

a　本 2.7.4 項での被験者の取り扱いは初回投与の投与レジメンに基づくこととした。例として、初回投与でチソツマブ　ベドチン 1.2 mg/kg 3Q4W を投与され、その後で 2.0 mg/kg 1Q3W 投与に切り替えた被験者は 1.2 mg/kg 3Q4W 投与とみなした。

b　GCT1015-03 試験は GEN701 試験及び GEN702 試験の継続試験であるため、GCT1015-03 試験の被験者は、併合解析（Pool 1 又は Pool 2）の累計被験者数に GEN701 試験又は GEN702 試験の被験者としてカウントされたが、GCT1015-03 試験の被験者としてはカウントされなかった。

1.1.2　安全性評価に用いた臨床試験及び併合解析

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 2 に示す。本 2.7.4 項で示した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。チソツマブ　ベドチンを投与された全ての被験者は、推奨用量（2.0 mg/kg 1Q3W 投与）での投与を受けた。

子宮頸癌患者を対象とした検証的試験である SGNTV-003 試験、並びにこれを支持する 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。

安全性の併合解析は、Pool 1 及び Pool 2 を対象に実施した。Pool 1 はチソツマブ　ベドチンの製造販売承認申請（以下、本申請）での適応症である、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌患者を代表する被験者集団であり、Pool 2 はチソツマブ　ベドチン単剤療法を受けた全癌種を対象とした患者を含む最大の被験者集団である。GCT1015-03 試験は GEN701 試験及び GEN702 試験の継続試験であるため、GCT1015-03 試験の被験者は、併合解析（Pool 1 又は Pool 2）の累積被験者数に GEN701 試験又は GEN702 試験の被験者としてカウントされたが、GCT1015-03 試験の被験者としてはカウントされなかった。

日本人集団の安全性は、第 III 相国際共同試験である SGNTV-003 試験の日本人被験者（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（Table 3）。

Table 2　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 の単剤療法を受けた全ての子宮頸癌患者	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	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
		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

Table 3　日本人集団の安全性評価に用いた臨床試験の概要

	安全性解析対象集団	安全性解析に含めた日本人被験者数
SGNTV-003 試験（国際共同試験）	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	チソツマブ　ベドチン群 49 名 化学療法群 50 名
GCT1015-06 試験（国内試験）	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	拡大パート 17 名

有害事象の解析では、SGNTV-003 試験の安全性データは、GCT1015-04 試験及び 2 つの併合解析（Pool 1 及び Pool 2）の安全性データと併記して、横並びの表形式で示した。本 2.7.4 項で示した臨床検査値の解析及び部分集団解析では、見やすさを考慮して、SGNTV-003 試験と GCT1015-04 試験及び Pool 1 のデータを併記して、横並びの表形式で示した。なお、臨床検査値の解析及び部分集団解析の Pool 2 を含む詳細なデータは、5.3.5.3-2 integrated summary of safety（ISS）の各 Table に示した。さらに、日本人集団の安全性成績として、SGNTV-003 試験（日本人集団）及び GCT1015-06 試験（拡大パート）の結果を個別に示した。本 2.7.4 項で安全性評価の対象と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。

1.1.3　安全性の評価方法

被験者の内訳及び人口統計学的特性を含む個別の試験の詳細は、各試験の CSR に示した。本 2.7.4 項で示した安全性の評価方法を以下に示す。

1.1.3.1　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。SGNTV-003 試験（日本人集団の解析を含む）、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の解析では ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）26.0 版、GCT1015-06 試験（拡大パート）の解析では MedDRA 23.1 版を用いて、有害事象を基本語（preferred term、PT）及び器官別大分類（system organ class、SOC）にコード化した。なお、有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象の集計表では被験者数及びその割合を示した。

安全性の要約の表では、同じ被験者で同一の PT が複数件発現した場合は、当該被験者での PT の集計は最も高い重症度で 1 回とした。同様に、同じ被験者で同一の SOC に該当する有害事象が複数件発現した場合は、当該被験者での SOC の集計は 1 回のみとした。

SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の横並びの表及び SGNTV-003 試験の日本人集団の表では、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の発現割合に基づく降順で示した。

治験薬と関連のある有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連する可能性あり」又は「関連あり」と判断された事象とした。同じ被験者で SOC 又は PT が同一の有害事象が複数件発現し、そのうち 1 件でも治験薬との因果関係が「関連する可能性あり」又は「関連あり」と判断された場合は、当該 SOC 又は PT を「関連あり」として集計した。

有害事象の重症度及び重篤性は治験担当医師が判定した。1 つの事象で米国国立がん研究所（National Cancer Institute、NCI）有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events、CTCAE）Grade 又は重症度が変化した場合は、最も重症度の高い事象を集計した（例、最大 Grade 別の要約表）。NCI CTCAE の Grade が欠測の場合は「欠測」として集計した。

有害事象の Grade は各試験で報告された NCI CTCAE Grade に基づき集計した。各試験に用いた CTCAE の版番号を以下に示す。

- 第 4.03 版（GEN701 試験、GEN702 試験、GCT1015-03 試験）
- 第 5.0 版（SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、SGNTV-001 試験）

1.1.3.2　特に注目すべき有害事象

チソツマブ　ベドチンの特に注目すべき有害事象は、チソツマブ　ベドチンの作用機序、組織因子の既知の生物学的特性、及び臨床試験データで認められた所見から患者に対する潜在的リスクを考慮し特定された。その結果、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を 2.1.5 項に示した。検索基準は、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。

1.1.3.2.1　眼科検査

ベースライン時の眼科検査は、スクリーニング期間中に眼科医が実施することとした。眼科医による眼科検査は、検証的試験である SGNTV-003 試験、並びに GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び SGNTV-001 試験で試験開始時から導入されていた。

さらに、各試験での来院時に治験担当医師による眼科検査（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を含む）を実施した。眼症状が発現した場合、又は他覚所見が認められた場合は、眼科医による追加の眼科検査を実施した。

眼科検査で認められた身体的所見は各試験の電子症例報告書に記録することとした。検査項目として、視力検査、シルマー検査、細隙灯顕微鏡検査、結膜・角膜所見確認（染色を含む）、並びに眼圧及び眼底検査を実施し、評価した。

各試験で実施した眼科検査の詳細は各試験の CSR に記載した。

1.1.3.3　臨床検査

臨床検査のベースライン値は、治験薬初回投与前の最終測定値と定義した。なお、各試験の臨床検査値の一覧は各試験の CSR に示した。

臨床検査値の解析には、治験薬の最終投与 30 日後若しくは投与完了時来院のいずれか遅い時点までのデータ、又は治療中の被験者の場合は解析時点で利用可能な全てのデータを含めた。

実施した解析を以下に示す。

- 血液生化学検査結果の CTCAE Grade で、ベースラインからベースライン後の最大 Grade への変動
- 肝機能検査値異常［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］が認められた被験者の割合
- 血液学的検査結果の CTCAE Grade で、ベースラインからベースライン後の最大 Grade への変動
- 凝固検査結果の CTCAE Grade で、ベースラインからベースライン後の最大 Grade への変動

臨床検査値は、GCT1015-03 試験を除き、NCI CTCAE の Grade 分類に基づき判定した。各試験で用いた CTCAE の版は、1.1.3.1 項に示した版と同一である。GCT1015-03 試験では、各地域の Grade 分類に基づき評価した。

1.1.3.4　バイタルサイン

バイタルサインの併合解析は実施していない。バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、及び呼吸数など）は各試験の CSR に規定した方法で評価した。

1.1.3.5　心電図

心電図の併合解析は実施していない。心電図の結果は、ベースライン時及びベースライン後（投与完了時又は安全性追跡調査来院時）の測定値の平均値、標準偏差、最小値、最大値、及び

中央値を用いて要約し、ベースラインからの変化量を示した。また、各時点で複数の測定値を有する場合、その平均値を示した。

12 誘導心電図の中央判定で「正常」、「臨床的に問題とならない異常」及び「臨床的に問題となる異常」が認められた被験者数及びその割合を時点ごとに表で示した。判定及び解釈が同一時点で複数認められた場合は、最悪の判定又は解釈を用いて集計した。また、QT／Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）、PR 間隔及び QRS 間隔で事前に定めた基準値以上に該当した被験者を一覧に示した。

QT、PR、RR 及び QRS 間隔は、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び SGNTV-001 試験で評価した。QT 間隔を以下の Fridericia 法で補正した。

$$QTcF=QT/(RR)^{1/3}$$

QTcF を 3 回連続測定した場合、平均値を算出して解析に用いた。ベースライン値は Day 1 の投与前の測定値（3 回測定）と定義した。投与後の各測定値からベースライン値を引いてΔQTcF を算出した。

GCT1015-04 試験（98 名）及び SGNTV-001 試験（55 名）の心電図データの詳細を 5.3.5.3-1 Concentration-QT Report SR1015-250 3 項に示した。

1.1.3.6　曝露-安全性モデリング解析

以下に示す重要な安全性データに基づき、抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）であるチソツマブ　ベドチンと遊離型モノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）の曝露-反応関係を検討した。

- 重篤な有害事象、治験薬と関連のある重篤な有害事象、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象、治験薬の用量調整（減量、投与休止、投与中止）に至った有害事象、Grade 2 以上の眼関連の有害事象、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象、Grade 2 以上の出血関連の有害事象、眼関連の有害事象（Grade を問わない）、末梢性ニューロパチー関連の有害事象（Grade を問わない）、出血関連の有害事象（Grade を問わない）

母集団薬物動態（pharmacokinetics、PK）解析の結果、反復投与によるチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の明らかな蓄積は認められなかった。このため、投与遅延、減量又は投与休止による交絡の可能性を避けるため、曝露-反応解析には Cycle 1 での AUC 及び Cycle 1 での C_{max} を用いた。チソツマブ　ベドチンは Cycle 1 での AUC（$AUC_{1, ADC}$）及び C_{max}（$C_{max1, ADC}$）の個々の予測値を用いた。遊離型 MMAE は Cycle 1 での AUC（$AUC_{1, MMAE}$）、C_{max}（$C_{max1, MMAE}$）、及び C_{trough}（$C_{trough1, MMAE}$）の個々の予測値を用いたが、全ての遊離型 MMAE の曝露量の指標で強い相関が認められたため（r>0.97）、曝露-安全性解析では、Cycle 1 での遊離型 MMAE の AUC のみを用いた。チソツマブ　ベドチンのトラフ濃度はおおむね定量下限未満であったため、チソツマブ　ベドチンの C_{trough} は曝露-反応解析には用いなかった。

モデリング解析方法の詳細は Exposure Response Report（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）に示す。曝露-安全性解析の結果は 4.4 項に示す。

1.1.3.7　免疫原性

抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）の解析では、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の単独データに加えて、単剤療法としてチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された子宮頸癌の被験者集団での併合データ（All Cervical）及び単剤療法としてチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された癌（癌種を問わない）の被験者集団での併合データ（All Tumor Types）を用いて、ADA の発現割合を示した。All Cervical には SGNTV-003 試験（チソツマブ ベドチン群）、GCT1015-06 試験（用量漸増パート及び拡大パート）、GEN701 試験（用量漸増パート及び拡大パート）、GCT1015-04 試験、及び GEN702 試験（拡大パート）のデータを含めた。All Tumor Types には、All Cervical に加えて、SGNTV-001 試験（パート A）のデータを含めた。ADA 解析の対象とした被験者集団は、ベースライン時の ADA 結果を有しており、治験薬投与後に 1 つ以上の検体で ADA が評価された被験者で構成された。試験治療下での ADA 陽性は、以下の基準に基づき評価した。

- ベースライン時に ADA が陰性であった被験者は、ベースライン後のいずれかの検体が ADA 陽性であった場合に、試験治療下で ADA 陽性が確認されたとみなした
- ベースライン時に ADA が陽性であった被験者は、ベースライン後のいずれかの検体が ADA 陽性であり、かつ抗体価がベースライン時の 4 倍以上に上昇した場合に、試験治療下で ADA 陽性が確認されたとみなした
- ベースライン時に ADA が陽性であったが、ベースライン後の検体で ADA 陽性が確認されなかった被験者は、試験治療下で ADA 陰性が確認されたとみなした

1.1.3.8　部分集団解析

SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 を対象として、Table 4 に示したベースライン時の被験者特性別に部分集団解析を実施し、重要な安全性評価項目（有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び投与中止に至った有害事象を含む）の結果を要約した。

また、日本人集団の安全性情報については、SGNTV-003 試験の日本人集団及び第 I/II 相国内試験である GCT1015-06 試験（拡大パート）の結果を 5.1.5 項に示した。

Table 4　部分集団の定義

要因	部分集団 [a]
年齢	65 歳未満、65 歳以上
人種	白人、白人以外
民族	ヒスパニック系又はラテン系、それ以外（非ヒスパニック系、非ラテン系）
地域	米国、欧州連合、アジア、その他
全身療法の前治療ライン数 [abc]	1、2
ベバシズマブによる前治療歴の有無	あり、なし
抗 PD-1 又は抗 PD-L1 抗体製剤による前治療歴の有無	あり、なし
ベースライン時の肝機能 [d]	正常な肝機能

要因	部分集団[a]
	• ベースライン時の総ビリルビンが ULN 以下、かつ、ベースライン時の AST が ULN 以下 軽度の肝機能障害 • ベースライン時の総ビリルビンが ULN の 1 倍超かつ 1.5 倍以下 又は • ベースライン時の AST が ULN 超、かつ、ベースライン時の総ビリルビンが ULN 以下
ベースライン時の腎機能	正常な腎機能 • ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 90 mL/分以上 軽度の腎機能障害 • ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 60 mL/分以上かつ 90 mL/分未満 中等度の腎機能障害 • ベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/分以上かつ 60 mL/分未満

a　部分集団の被験者数が少なすぎる場合は（例：SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群又は化学療法群の被験者の 10%未満）、部分集団解析が実施できなかった可能性がある
b　本部分集団解析は、SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び SGNTV-001 試験を対象に実施した
c　全身療法とは、再発又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象に実施された治療である
d　中等度及び重度の肝機能障害を有する患者は治験実施計画書で除外した

1.2　全般的な曝露状況

本 2.7.4 項で安全性を評価した被験者集団（1.1.2 項）で用いた用量は、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）であった。チソツマブ　ベドチンの推奨用法・用量（2.0 mg/kg 1Q3W 投与）の設定根拠の詳細を[2.7.2-3.6.4 項]及び[2.7.3-4.1 項]に示す。

SGNTV-003 試験の主要解析のデータカットオフ日（2023 年 7 月 24 日）時点で、子宮頸癌の被験者に加え、子宮頸癌以外の癌種の被験者を含めて、7 つの臨床試験でチソツマブ　ベドチンを投与された計 628 名が Pool 2 に含まれた。Pool 2 は安全性解析に用いた最大の被験者集団である（Table 5）。SGNTV-003 試験（無作為割付け被験者数 502 名）には、治験薬が投与された 489 名［チソツマブ　ベドチンを投与された 250 名（チソツマブ　ベドチン群）及び化学療法を受けた 239 名（化学療法群）］を含めた。

また、安全性解析の対象とした被験者集団として、GCT1015-04 試験には 101 名、Pool 1 には 425 名のチソツマブ　ベドチンを投与された被験者を含めた。

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（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。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。

相対用量強度（relative dose intensity、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 5　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

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　被験者の内訳

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群で 250 名、化学療法群で 239 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた（Table 6）。SGNTV-003 試験のデータカットオフ日時点で、それぞれ 8.4%（21/250 名）、6.7%（16/239 名）の被験者が治験薬の投与を継続していた。主な治験薬の投与中止理由は病勢進行で、病勢進行により治験薬の投与を中止した被験者の割合はチソツマブ　ベドチン群で 70.8%（177 名）、化学療法群で 80.8%（193 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合はチソツマブ　ベドチン群で 16.0%（40 名）、化学療法群で 3.8%（9 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった。

GCT1015-04 試験では、101 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。GCT1015-04 試験の最終解析時点で、治験薬の投与を継続していた被験者はいなかった。Pool 1 及び Pool 2 では、それぞれ 425 名及び 628 名が治験薬の投与を 1 回以上受けた。主な治験薬の投与中止理由は、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 のいずれでも病勢進行であり、SGNTV-003 試験と同様の結果であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は 14.9%～16.4%であり、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と同程度であった。

被験者の内訳は、チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団（SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、Pool 2）間で一貫していた。

Table 6　被験者の内訳の要約

	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 who received at least one dose of study treatment	250 (100)	239 (100)	101 (100)	425 (100)	628 (100)
Subjects on study treatment	21 (8.4)	16 (6.7)	0	21 (4.9)	21 (3.3)
Subjects off study treatment	229 (91.6)	223 (93.3)	101 (100)	404 (95.1)	607 (96.7)
Reason for treatment discontinuation					
Progressive disease[e]	177 (70.8)	193 (80.8)	76 (75.2)	308 (72.5)	434 (69.1)
Adverse event	40 (16.0)	9 (3.8)	15 (14.9)	66 (15.5)	103 (16.4)
Investigator decision	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (1.0)	4 (0.9)	21 (3.3)
Subject decision, non-AE / Withdraw of consent	8 (3.2)	17 (7.1)	5 (5.0)	16 (3.8)	36 (5.7)
Death[f]	0	0	4 (4.0)	4 (0.9)	4 (0.6)
Other, non-AE / Lost to follow-up	2 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.7)	4 (0.6)
Study termination by sponsor	0	0	0	0	0
Missing [d]	0	0	0	3 (0.7)	5 (0.8)

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　The 5 missing in Pool 2 are subjects who completed treatment in GEN701: 4 subjects continued treatment in GCT1015-03 and reasons for treatment discontinuation are not collected in GCT1015-03; 1 subject did not continue treatment in GCT1015-03.

e　Includes both radiographic disease progression and clinical progression.

f　Not applicable to SGNTV-003 and SGNTV-001. The primary causes of death for the 4 treatment discontinuations due to death in GCT1015-04 were deterioration of underlying cancer disease (n=1), adverse event (n=2) and other (n=1).

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 10.1.1

1.3.2　人口統計学的特性

SGNTV-003 試験では、年齢の中央値（範囲）はチソツマブ　ベドチン群で 51 歳（26～80 歳）、化学療法群で 50 歳（27～78 歳）であり、投与群間で同程度であった（Table 7）。いずれの投与群でも半数近くの被験者が白人であり、約 70%がヒスパニック系でもラテン系でもなかった。

GCT1015-04 試験では、年齢の中央値（範囲）は、SGNTV-003 試験と同程度であった。90%超の被験者が白人であり、90%超の被験者がヒスパニック系でもラテン系でもなかった。

Pool 1 及び Pool 2 では、年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 49 歳（21～80 歳）及び 55 歳（21～81 歳）であった。Pool 1 及び Pool 2 のいずれでも、60%超の被験者が白人であり、80%超の被験者がヒスパニック系でもラテン系でもなかった。

SGNTV-003 試験は第 III 相国際共同試験のため、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 と比較して、アジア及び他の地域からの被験者並びにヒスパニック系又はラテン系の被験者が多かった。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り、一般化可能な被験者集団であった。

ベースライン時の人口統計学的特性は、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 間で類似しており一貫していた。

Table 7　人口統計学的特性の要約

	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)
Age (years)					
N	250	239	101	425	628
Mean (STD)	51.9 (11.8)	51.0 (11.6)	50.7 (10.7)	50.7 (11.7)	54.2 (12.1)
Median	51.0	50.0	50.0	49.0	55.0
Min, Max	26, 80	27, 78	31, 78	21, 80	21, 81
Age Category, n (%)					
<65	209 (83.6)	201 (84.1)	88 (87.1)	365 (85.9)	486 (77.4)
≥65	41 (16.4)	38 (15.9)	13 (12.9)	60 (14.1)	142 (22.6)

	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)
Gender, n (%)					
Male	0	0	0	0	106 (16.9)
Female	250 (100)	239 (100)	101 (100)	425 (100)	522 (83.1)
Geographic Region, n (%)					
United States	16 (6.4)	12 (5.0)	15 (14.9)	43 (10.1)	131 (20.9)
Europe	104 (41.6)	101 (42.3)	86 (85.1)	235 (55.3)	350 (55.7)
Asia	84 (33.6)	84 (35.1)	0	101 (23.8)	101 (16.1)
Other[d]	46 (18.4)	42 (17.6)	0	46 (10.8)	46 (7.3)
Race, n (%)					
American Indian or Alaska Native	7 (2.8)	7 (2.9)	0	7 (1.6)	7 (1.1)
Asian	89 (35.6)	86 (36.0)	2 (2.0)	111 (26.1)	114 (18.2)
Black or African American	4 (1.6)	6 (2.5)	1 (1.0)	6 (1.4)	10 (1.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
White	121 (48.4)	117 (49.0)	95 (94.1)	267 (62.8)	446 (71.0)
Other	2 (0.8)	0	2 (2.0)	4 (0.9)	7 (1.1)
Not Reportable / Unknown / Missing	26 (10.4)	23 (9.6)	1 (1.0)	29 (6.8)	42 (6.7)
Ethnicity, n (%)					
Hispanic, Latino/a, or of Spanish Origin	51 (20.4)	49 (20.5)	6 (5.9)	57 (13.4)	66 (10.5)
Not of Hispanic, Latino/a, or Spanish Origin	175 (70.0)	169 (70.7)	95 (94.1)	342 (80.5)	532 (84.7)
Not Reportable / Unknown / Missing	24 (9.6)	21 (8.8)	0	26 (6.1)	30 (4.8)

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 Other region includes Latin American countries and Canada.

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 10.2.1

1.3.3　ベースライン時の疾患特性

SGNTV-003 試験では、ベースライン時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 であった被験者の割合は、チソツマブ　ベドチン群で 54.4%（136/250 名）、化学療法群で 54.8%（131/239 名）であり、投与群間で同程度であった（Table 8）。いずれの投与群でも 60%超の被験者の組織型が扁平上皮癌であった。また、いずれの投与群でも、ベバシズマブによる前治療歴のある被験者は 60%超であり、抗プログラム細胞死-1（programmed cell death-1、PD-1）又は抗プログラム細胞死-リガンド 1（programmed cell death-

ligand 1、PD-L1）［以下、抗 PD-(L)1］抗体製剤による前治療歴のある被験者は 30%未満であった。GCT1015-04 試験では抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴のある被験者は少数［3%（3/101 名）］であったため、Pool 1 及び Pool 2 の抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴のある被験者は、過半数が SGNTV-003 試験の被験者であった。

GCT1015-04 試験では、ベースライン時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は、SGNTV-003 試験と同程度であった。組織型が扁平上皮癌の被験者及びベバシズマブによる前治療歴のある被験者の割合は、いずれも SGNTV-003 試験と同様に 60%超であった。

Pool 1 及び Pool 2 では、ベースライン時の ECOG PS が 0 であった被験者の割合は 53.4%（227/425 名）及び 47.8%（300/628 名）であった。Pool 1 では 60%超の被験者の組織型が扁平上皮癌であった。Pool 2 では、全癌種を対象としたため、組織型によるベースライン時の疾患分類は「該当せず（NA）」とした。Pool 1 及び Pool 2 のいずれでも、ベバシズマブによる前治療歴のある被験者の割合は 50%を超えていたが、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴のある被験者は約 20%であった。

抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴のある被験者の割合は、GCT1015-04 試験と比較して SGNTV-003 試験で高かった。これは、SGNTV-003 試験の被験者登録期間中に、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する一次治療を適応として、一部の地域でペムブロリズマブが承認されたことによる影響と考えられる。なお、GCT1015-04 試験の試験期間中は、当該薬剤は未承認であった。また、Pool 1 と Pool 2 で認められた違いは、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の被験者数、並びに子宮頸癌以外の癌種の被験者での抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴を反映している。

ベースライン時の疾患特性は、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴を除き、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 間で大きな違いはなかった。

Table 8　ベースライン時の疾患特性

	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)
Cancer Types, n (%)					
Cervix	250 (100)	239 (100)	101 (100)	425 (100)	425 (67.7)
Bladder	0	0	0	0	15 (2.4)
Colorectal	0	0	0	0	29 (4.6)
Endometrium	0	0	0	0	14 (2.2)
Esophagus	0	0	0	0	15 (2.4)
Head & Neck	0	0	0	0	31 (4.9)
Lung (NSCLC)	0	0	0	0	28 (4.5)
Ovary	0	0	0	0	37 (5.9)
Pancreatic	0	0	0	0	16 (2.5)
Prostate	0	0	0	0	18 (2.9)
ECOG performance status[d], n (%)					
0	136 (54.4)	131 (54.8)	59 (58.4)	227 (53.4)	300 (47.8)
1	114 (45.6)	108 (45.2)	42 (41.6)	198 (46.6)	328 (52.2)

	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)
Time from last systemic regimen to start of study treatment (months)					
N	243	237	101	418	619
Mean (STD)	5.82 (10.48)	4.64 (6.76)	6.11 (6.75)	5.83 (9.36)	5.30 (8.24)
Median	2.69	2.20	3.52	2.83	2.69
Min, Max	0.7, 98.9	0.7, 65.5	1.0, 48.5	0.7, 98.9	0.6, 98.9
Histology, n (%)					
Squamous Cell Carcinoma	158 (63.2)	151 (63.2)	69 (68.3)	266 (62.6)	NA
Adenocarcinoma	84 (33.6)	74 (31.0)	27 (26.7)	138 (32.5)	NA
Adenosquamous Carcinoma	8 (3.2)	14 (5.9)	5 (5.0)	19 (4.5)	NA
Other	0	0	0	2 (0.5)	NA
Prior cancer therapy, n (%)					
Any radiation therapy[e]	202 (80.8)	195 (81.6)	82 (81.2)	341 (80.2)	443 (70.5)
Systemic therapy	250 (100)	239 (100)	101 (100)	425 (100)	628 (100)
Any bevacizumab[f]	163 (65.2)	148 (61.9)	70 (69.3)	285 (67.1)	330 (52.5)
Any taxane	250 (100)	238 (99.6)	101 (100)	421 (99.1)	543 (86.5)
Any anti-PD-[L]1[f]	70 (28.0)	62 (25.9)	3 (3.0)	80 (18.8)	127 (20.2)

NA=Not Applicable; NSCLC=non-small cell lung cancer.

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 For SGNTV-003, based on information collected on post randomization CRF; for other studies, based on information collected on ECOG CRF.

e Any radiation therapy includes both curative and palliative radiotherapy.

f For SGNTV-003, based on information collected on post randomization CRF; for other studies, based on information collected on prior therapies CRF.

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 10.2.2

2.　有害事象

2.1　有害事象の解析

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 9）。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）、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象（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。なお、チソツマブ　ベドチン群での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治験薬の用量調整によるも

のであった。したがって、治験薬の投与を中止する被験者の割合は、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で高くなることが予測されていた。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で発現した有害事象の要約は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群とおおむね同様であった。

Table 9　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)
≥ 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]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 10.5.1

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

SGNTV-003 試験の主な有害事象（発現割合 20%以上）は、チソツマブ　ベドチン群では悪心、結膜炎、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血、便秘、脱毛症、食欲減退、貧血、及び下痢であり、化学療法群では貧血、悪心、好中球減少症、及び発熱であった（Table 10）。これらの主な有害事象のうち、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 10%以上高かった有害事象は、結膜炎、末梢性感覚ニューロパチー、鼻出血、及び脱毛症であった。チソツマブ　ベドチン群と比較して化学療法群で発現割合が 10%以上高かった有害事象は貧血及び好中球減少症であった。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で発現した主な有害事象（いずれの被験者集団でも発現割合 20%以上）は悪心、結膜炎、鼻出血、疲労、便秘、脱毛症、貧血、及び下痢であった。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（12.8%）と比較して Pool 1（23.3%）で高かった。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で発現した主な有害事象は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群とおおむね一貫していた。

Table 10　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）

	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	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)
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

2.1.1.1　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 11）。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。なお、Grade 3 以上の貧血の発現割合はチソツマブ　ベドチン群で 8.4%、化学療法群で 27.6%であり、化学療法群で高かった。

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。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 の主な Grade 3 以上の有害事象（いずれの被験者集団でも発現割合 5%以上）は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と同じく貧血であった。貧血については 2.1.5.3 項で詳述した。

Table 11　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）

	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	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)

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 (%)
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

2.1.1.2　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 12）。主な治験薬と関連のある有害事象（発現割合 20%以上）は、チソツマブ　ベドチン群では結膜炎、悪心、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、及び鼻出血で、化学療法群では貧血、悪心、及び好中球減少症であった。貧血及び好中球減少症の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群と比較して化学療法群で顕著に高かった。

Grade 3 以上の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 29.2%、化学療法群で 45.2%であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった（Table 9）。主な Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象（発現割合 3%以上）は、チソツマブ　ベドチン群では好中球減少症、貧血及び疲労で、化学療法群では貧血、好中球減少症、好中球数減少及び発熱性好中球減少症であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.19）。

治験薬と関連のある有害事象の発現割合は、GCT1015-04 試験で 92.1%、Pool 1 で 90.6%、Pool 2 で 90.0%であり、いずれの被験者集団でも同程度であった（Table 12）。これらの被験者集団で発現した治験薬と関連のある有害事象の多くは Grade 2（それぞれ 52.5%、45.4%、45.2%）又は Grade 3（それぞれ 24.8%、28.2%、28.8%）であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.18）。主な治験薬と関連のある有害事象（いずれの被験者集団でも発現割合 20%以上）は結膜炎、悪心、脱毛症、及び鼻出血であった（Table 12）。Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象の発現割合

は、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で、それぞれ 28.7%、30.8%、及び 31.7%であった。（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.19）。

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、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 間で一貫していた。

Table 12　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)
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

2.1.2　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 13）。

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。

Table 13　治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡

	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)
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
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

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、死亡に至った有害事象が 4 名（1.6%）に発現した［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（各 1 名）］。このうち、急性腎障害及びスティーヴンス・ジョンソン症候群は治験薬と関連ありと判断された。これらの 2 名の簡潔な叙述を以下に示す。詳細な叙述は 5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Section 14.5.4 及び Table 14.5.1.27 に示す。

- 被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、Grade 5 の急性腎障害を発現した。子宮頸癌、並びに腹部、肺、肝臓、及びリンパ節への転移を有していた。関連する既往歴に高血圧及び甲状腺機能低下症があり、併用薬はカンデサルタン、イブプロフェン、及びレボチロキシンであった。チソツマブ　ベドチンの初回投与 12 日後、幻覚及び錯乱が発現した。340 µmol/L を超えるクレアチニン上昇及び治験薬と関連のある Grade 1 の下痢を呈していることが判明した。静脈内輸液、抗生物質、及びフロセミドが投与された。敗血症のエビデンスはなく、輸液による腎機能障害の改善もなく、急速な悪化の直接的な説明もなかった。被験者は終末期ケアのため緩和ケアを受け、急性腎障害発現の 6 日目に死亡した。死亡証明書では、死因は敗血症と報告された。剖検は実施されなかった。
- 被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、Grade 5 のスティーヴンス・ジョンソン症候群を発現した。本被験者はベースライン時に進行性の遠隔転移を有する子宮頸癌であった。前治療として、チソツマブ　ベドチン投与の約 40 日前に、別の治験で治験薬のセミプリマブ及び子宮頸癌ワクチンの併用投与を受けていた。既往歴に乾癬、ワクチン接種部位反応、爪毒性、及び造影剤アレルギーがあった。チソツマブ　ベドチンの投与開始 6 日目、本被験者は Grade 3 の下痢及び紅斑により入院した。本被験者は全身感染のため複数の薬剤を新たに投与する必要があり、入院の経過は複雑なものとなった。本被験者は、Cycle 1 Day 27 にスティーヴンス・ジョンソン症候群（皮膚生検により確定）と診断され、Day 30 に死亡した。セミプリマブについては、その投与によるスティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症を含む重度の皮膚障害が報告されており、発現までの期間の中央値は 2.0 ヵ月とされている（Libtayo SmPC, Regeneron Ireland Designated Activity Company, July 2022）。治験担当医師は、Grade 5 のスティーヴンス・ジョンソン症候群をチソツマブ　ベドチンと関連ありと判断した。

SGNTV-003 試験の化学療法群では、死亡に至った有害事象が 5 名（2.1%）に報告された［COVID-19、汎血球減少症、肺炎、呼吸不全、及び敗血症性ショック（各 1 名）］。このうち、汎血球減少症は化学療法（ペメトレキセド）と関連ありと判断された（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.5.1.27）。

死亡に至った有害事象の叙述は、各試験の CSR に示した。

2.1.3　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 14）。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。

GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 の重篤な有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と比較して高かった。

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)
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

2.1.3.1　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 15）。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、チソツマブ　ベドチン群では疲労及び嘔吐、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。

GCT1015-04 試験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%超）は、発熱及び末梢性感覚運動ニューロパチー（各 2.0%）であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.8）。

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は、Pool 1 では嘔吐（1.4%）のみで、Pool 2 では嘔吐及び腹痛（各 1.0%）であった（Table 15、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.8）。疲労及び嘔吐を含む治験薬と関連のある重篤な有害事象は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、Pool 1、及び Pool 2 でおおむね一貫していた。

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 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.
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

2.1.4　その他の重要な有害事象

2.1.4.1　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%、化学療法群で 56.9%、治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 29.6%及び 24.7%であり、いずれも投与群間で同程度であった（Table 16）。治験薬の投与休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 39.2%、化学療法群で 47.3%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、GCT1015-04 試験で 67.3%、Pool 1 で 54.1%、Pool 2 で 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（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.11）。SGNTV-003 試験の化学療法群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好中球減少症（16.3%）であり、次いで貧血（12.6%）であった。GCT1015-04 試験で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　ベドチン群と同程度であった（Table 16）。治験薬の用量調整に至った有害事象のうち、治験薬と関連のある事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団（SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、Pool 2）間で一貫していた。

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 試験のチソツマブ　ベドチン群、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 間でおおむね一貫していた。

Table 16　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

2.1.4.2　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 17）。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。

GCT1015-04 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.9%で、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 5.9%、並びにその他の有害事象（3.0%）であった。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（15.1%、18.2%）。

Table 17　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 (%)	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	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)

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 (%)
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]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 10.5.10

2.1.4.3　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、投与群間で同程度であった（Table 18）。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の内訳（分類）は、眼関連の有害事象（10.0%）及び、末梢性ニューロパチー関連の有害事象（9.6%）、及びその他（12.4%）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、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%）、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。

治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は、GCT1015-04 試験で 22.8%、Pool 1 で 25.4%、Pool 2 で 21.0%であり、これらの被験者集団と比較して SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチ

ン群で高かった。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 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（6.9%、4.9%、3.8%）で、次いで末梢性感覚ニューロパチー（1.0%、4.2%、3.5%）であり、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群とおおむね一貫していた。

Table 18　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)
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)

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 (%)
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

2.1.4.4　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 19）。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%）であった。化学療法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好中球減少症（11.7%）であった。

GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 では、治験薬の投与休止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 47.5%、36.9%、及び 30.9%であり、いずれの被験者集団でも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（4.0%、6.4%、4.6%）であった。

治験薬の投与休止に至った有害事象の発現割合は、Pool 1 及び Pool 2 と比較して、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群及び GCT1015-04 試験で高かった。SGNTV-003 試験では、治験薬の投与休止、特に治験薬の投与遅延が、眼関連の有害事象に対する非常に重要な安全性措置であった。したがって、Pool 2 で発現割合が低かったのは、ヒト初回投与試験（GEN701 試験、GEN702 試験）が実施された後に、改善された用量調節ガイドラインが適用されたためであると考えられる。

Table 19　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 (%)	 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

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

入手可能な安全性データ及びチソツマブ　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を特定した（1.1.3.1 項）。以下の項に示すとおり、特に注目すべき有害事象の解析には主に SMQ に基づく検索基準を用いた。

SGNTV-003 試験では、全ての有害事象を、消失又は治験薬の最終投与 30 日後のいずれか早い時点まで追跡した。ただし、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、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を含む特に注目すべき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。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 試験と GCT1015-04 試験で同程度であった。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）。

2.1.5.1　眼関連の有害事象

組織因子はヒト結膜に発現していると考えられており（[2.6.6 項]）、チソツマブ　ベドチンのヒト初回投与試験（GEN701 試験）で眼関連の有害事象が認められた。現在行っている治験薬の用量調整を含む OMP は、SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の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）に記載した。眼関連の有害事象の検討方法は 1.1.3.2.1 項に示した。

眼関連の有害事象の安全性評価は、以下の MedDRA SMQ 又は SOC を用いて実施した。

- 「結膜障害（SMQ）」（狭域）
- 「角膜障害（SMQ）」（広域）
- 「緑内障（SMQ）」（広域）
- 「涙器障害（SMQ）」（狭域）
- 「眼感染（SMQ）」（広域）
- 「視神経障害（SMQ）」（広域）
- 「眼窩周囲および眼瞼障害（SMQ）」（狭域）
- 「網膜障害（SMQ）」（広域）
- 「強膜障害（SMQ）」（狭域）
- 「眼障害（SOC）」

SGNTV-003 試験では、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 52.8%（132/250 名）、化学療法群で 6.3%（15/239 名）であり、チソツマブ　ベドチン群で高かった（Table 20）。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（19.6%）又は Grade 2（29.2%）であった。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（それぞれ 4.0%及び 0.8%）。Grade 4 の眼関連の有害事象は、いずれの投与群でも

認められなかった。SGNTV-003 試験で Grade 3 の眼関連の有害事象を発現した全例は、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の発現前に Grade 1 又は 2 の眼関連の有害事象を発現していた。チソツマブ　ベドチン群で 2/250 名（0.8%）に重篤な眼関連の有害事象が発現し、内訳は Grade 1 の細菌性結膜炎及び Grade 2 の結膜炎であった。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（31.2%）であり、次いで角膜炎（15.6%）及びドライアイ（13.2%）であった（Table 21）。眼関連の有害事象により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。眼関連の有害事象は、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。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、ほとんどの被験者で全て又は一部の眼関連の有害事象が消失又は改善した（Table 23）。治験薬の投与休止に至った眼関連の有害事象の発現割合は 16.0%、治験薬の減量に至った眼関連の有害事象は 10.0%、治験薬の投与中止に至った眼関連の有害事象は 5.6%であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.7, Table 10.5.33.8, Table 10.5.33.9）。SGNTV-003 試験の治験実施計画書で眼関連の有害事象に対する治験薬の用量調整（永続的な中止基準を含む）が事前に規定されていることを考慮すると、これらの用量変更は想定されることであった。チソツマブ　ベドチン群と比較して、化学療法群の眼関連の有害事象の発現割合は低く、Grade 3 以上の事象は認められなかった（Table 20）。

SGNTV-003 試験の眼関連の有害事象は、治験実施計画書に規定された OMP を用いたチソツマブ　ベドチンの確立された安全性プロファイルと一貫していた。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。この OMP は、眼関連の有害事象の早期特定及び眼関連の有害事象を主に Grade 1 又は 2 に留めておく上で有効であった。

GCT1015-04 試験では、眼関連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（Table 20）。大部分は Grade 1（23.8%）又は Grade 2（27.7%）で、Grade 3 以上（4.0%）の眼関連の有害事象は少なかった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.10）。GCT1015-04 試験の重篤な眼関連の有害事象（1.0%）及び治験薬の投与中止に至った眼関連の有害事象（5.9%）の発現割合は、SGNTV-003 試験と同程度であった（Table 20、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.33.3, Table 10.5.33.7）。なお、GCT1015-04 試験の治験実施計画書も、眼関連の有害事象に対して SGNTV-003 試験と同様の治験薬の用量調整の要件を設定していた。

Pool 1 及び Pool 2 では、眼関連の有害事象の発現割合は同程度であった（Table 20）。Pool 1 及び Pool 2 の眼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　ベドチン群とおおむね一貫していた。

Table 20　眼関連の有害事象の要約

Classification	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 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).

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

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 10.5.33.3, Table 10.5.33.7, and Table 10.5.33.10

眼関連の有害事象の大部分は眼表面（結膜、角膜、眼窩周囲、眼瞼）に限局しており、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で発現した主な眼関連の有害事象（発現割合 10%以上）は結膜炎、角膜炎、及びドライアイであった（Table 21）。GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で報告された眼関連の有害事象の種類に、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と比較して、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

Table 21　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の眼関連の有害事象（PT 別）

Classification 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	132 (52.8)	15 (6.3)	56 (55.4)	234 (55.1)	353 (56.2)

Classification 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 (%)
Conjunctival disorders	104 (41.6)	7 (2.9)	48 (47.5)	189 (44.5)	293 (46.7)
結膜炎	78 (31.2)	1 (0.4)	31 (30.7)	136 (32.0)	200 (31.8)
ドライアイ	33 (13.2)	1 (0.4)	25 (24.8)	73 (17.2)	122 (19.4)
眼充血	4 (1.6)	1 (0.4)	4 (4.0)	8 (1.9)	13 (2.1)
結膜出血	3 (1.2)	0	2 (2.0)	5 (1.2)	9 (1.4)
Corneal disorders	53 (21.2)	0	21 (20.8)	86 (20.2)	103 (16.4)
角膜炎	39 (15.6)	0	11 (10.9)	53 (12.5)	61 (9.7)
点状角膜炎	8 (3.2)	0	6 (5.9)	15 (3.5)	20 (3.2)
Lacrimal disorders	6 (2.4)	1 (0.4)	4 (4.0)	11 (2.6)	28 (4.5)
流涙増加	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)
眼痛	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (1.0)	9 (2.1)	15 (2.4)
眼刺激	4 (1.6)	0	1 (1.0)	6 (1.4)	10 (1.6)
Other eye disorders	18 (7.2)	2 (0.8)	7 (6.9)	26 (6.1)	33 (5.3)
眼脂	11 (4.4)	0	3 (3.0)	14 (3.3)	14 (2.2)
白内障	5 (2.0)	0	2 (2.0)	8 (1.9)	11 (1.8)
Periorbital and eyelid disorders	23 (9.2)	2 (0.8)	16 (15.8)	47 (11.1)	73 (11.6)
眼瞼炎	11 (4.4)	0	7 (6.9)	23 (5.4)	38 (6.1)
眼瞼内反	3 (1.2)	0	3 (3.0)	6 (1.4)	8 (1.3)
Scleral disorders	5 (2.0)	0	0	7 (1.6)	7 (1.1)
上強膜炎	4 (1.6)	0	0	5 (1.2)	5 (0.8)
Vision disorders & symptoms	19 (7.6)	3 (1.3)	7 (6.9)	30 (7.1)	51 (8.1)
霧視	8 (3.2)	2 (0.8)	3 (3.0)	14 (3.3)	29 (4.6)
眼そう痒症	7 (2.8)	0	1 (1.0)	8 (1.9)	14 (2.2)
羞明	4 (1.6)	1 (0.4)	1 (1.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
視力低下	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)

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).

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

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 10.5.33.2

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した Grade 3 以上の眼関連の有害事象は角膜炎（2.0%）で、次いで潰瘍性角膜炎（0.8%）であり、これら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 GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 で一貫していた（Table 22）。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の発現前に Grade 1 又は 2 の眼関連の有害事象を発現していた。

Grade 3 以上の眼関連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 GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 のいずれでも 4%以下であり、臨床的に意味のある違いは認められなかった。

Table 22　Grade 3 以上の眼関連の有害事象（PT 別）

Classification 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	10 (4.0)	0	4 (4.0)	15 (3.5)	23 (3.7)
Conjunctival disorders	0	0	0	1 (0.2)	8 (1.3)
結膜炎	0	0	0	1 (0.2)	6 (1.0)
ドライアイ	0	0	0	0	2 (0.3)
Corneal disorders	8 (3.2)	0	4 (4.0)	12 (2.8)	14 (2.2)
角膜炎	5 (2.0)	0	0	5 (1.2)	6 (1.0)
潰瘍性角膜炎	2 (0.8)	0	4 (4.0)	6 (1.4)	6 (1.0)
角膜変性	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
点状角膜炎	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
角膜病変	0	0	0	0	1 (0.2)
Other eye disorders	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
白内障	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Periorbital and eyelid disorders	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
眼瞼内反	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
マイボーム腺機能不全	0	0	0	0	1 (0.2)

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).

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

Data are sorted by ascending alphabetical order of classification, and then by descending order of frequency followed by ascending alphabetical order of preferred terms 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 10.5.33.4

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、眼関連の有害事象を発現した被験者（132 名）のうち、全ての眼関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は 69.7%、一部の眼関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は 24.2%であった（Table 23）。1 回目の眼関連の有

害事象の発現までの期間の中央値及び消失までの期間の中央値（範囲）は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群［1.22 ヵ月（0.0～4.9 ヵ月）及び 0.59 ヵ月（0.1～12.6 ヵ月）］と GCT1015-04 試験［1.41 ヵ月（0.0～17.1 ヵ月）及び 0.67 ヵ月（0.0～11.1 ヵ月）］で同程度であった。GCT1015-04 試験では、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と比較して、眼関連の有害事象の消失又は改善の割合がわずかに高かった。GCT1015-04 試験は終了しており、SGNTV-003 試験は解析時点で実施中であることを考慮すると、眼関連の有害事象を発現した被験者の投与終了時来院後の追跡調査期間の中央値が、SGNTV-003 試験（4.39 ヵ月）と比較して GCT1015-04 試験（8.68 ヵ月）で長かったことを反映した結果である可能性が考えられた。

Table 23　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間

	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)
Subjects with any treatment-emergent ocular adverse events, n (%)	132 (52.8)	15 (6.3)	56 (55.4)	234 (55.1)	353 (56.2)
Time to onset of first event (months)					
n	132	15	56	234	353
Mean (STD)	1.46 (0.95)	2.66 (2.84)	1.68 (2.32)	1.50 (1.44)	1.32 (1.35)
Median	1.22	2.07	1.41	1.18	0.99
Min, Max	0.0, 4.9	0.0, 8.3	0.0, 17.1	0.0, 17.1	0.0, 17.1
Subjects with all events resolved[d] or improved[e]	92/132 (69.7%)	11/15 (73.3%)	42/56 (75.0%)	152/234 (65.0%)	207/353 (58.6%)
Subjects with some events resolved[d] or improved[e]	32/132 (24.2%)	1/15 (6.7%)	14/56 (25.0%)	59/234 (25.2%)	97/353 (27.5%)
Subjects with no events resolved[d] or improved[e]	8/132 (6.1%)	3/15 (20.0%)	0/56	23/234 (9.8%)	49/353 (13.9%)
Number of events	347	18	169	623	938
Number of events resolved[d]	262/347 (75.5%)	13/18 (72.2%)	144/169 (85.2%)	474/623 (76.1%)	672/938 (71.6%)
Time to resolution[d] (months)					
n	262	13	144	474	672
Mean (STD)	1.29 (1.90)	1.00 (1.14)	1.35 (1.81)	1.28 (1.80)	1.26 (1.71)
Median	0.59	0.26	0.67	0.59	0.66
Min, Max	0.1, 12.6	0.2, 3.7	0.0, 11.1	0.0, 12.6	0.0, 12.6
Subjects with ongoing events at the last follow-up					
Maximum Grade 1	38/132 (28.8%)	3/15 (20.0%)	14/56 (25.0%)	66/234 (28.2%)	94/353 (26.6%)
Maximum Grade 2	9/132 (6.8%)	1/15 (6.7%)	1/56 (1.8%)	23/234 (9.8%)	56/353 (15.9%)
Maximum Grade 3	6/132 (4.5%)	0/15	0/56	6/234 (2.6%)	10/353 (2.8%)
Follow-up time after EOT[f] (months)					
n	120	14	56	222	341
Mean (STD)	5.68 (4.03)	4.99 (3.75)	11.59 (9.84)	6.39 (6.87)	5.49 (7.14)
Median	4.39	5.06	8.68	4.19	3.12
Min, Max	0.0, 17.7	0.3, 12.2	0.0, 37.8	0.0, 37.8	0.0, 39.6

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).

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 Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'.

e For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

f EOT date is defined as last dose date + 30 days only when a subject discontinued treatment and did not have end of treatment visit date. EOT date is missing for subjects still receiving ongoing treatment at data cutoff.

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 10.5.33.1

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）。眼関連の既往歴を有する被験者での眼関連の有害事象の発現割合は、眼関連の既往歴のない被験者と同程度であった。SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群の半数以上［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［38/135 名（28.1%）］であった。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［35/115 名（30.4%）］であった。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。

SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験では、ベースライン時及び眼関連の有害事象に伴う眼科検査時に矯正視力を測定した。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群（250 名）では、ベースライン後に片眼の視力が低下してスネレン視力スコア 20/50 以下となった被験者は 4 名（1.6%）［ベースライン後に片眼の視力が低下してスネレン視力スコア 20/200 以下となった 3 名（1.2%）を含む］であった。ベースライン後に両眼の視力が低下してスネレン視力スコア 20/50 以下となった被験者は 2 名（0.8%）であり、ベースライン後に両眼の視力が低下してスネレン視力スコア 20/200 以下となった被験者はいなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.5.3.2）。眼関連の有害事象が認められた被験者の大部分で、矯正視力は正常を維持していた（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Table 14.5.3.3）。GCT1015-04 試験で視力の変化が認められた被験者の割合は低く、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と一貫していた。眼関連の有害事象が認められた被験者の大部分では、最高矯正視力は正常を維持していた（5.3.5.2-3 GCT1015-04 final CSR Table 14.03.29）。

眼関連の有害事象は Grade 1 又は 2 であり、大部分は非重篤で、治験薬の投与休止及び減量を含む治験薬の用量調整により管理可能であり、治験薬の投与中止に至った事象は少数であった。視力の変化が認められた被験者は少数であった。眼関連の有害事象の発現割合、重症度及び性質は SGNTV-003 試験と GCT1015-04 試験で同様であり、主に軽度の症候性眼表面炎症のパターンを反映している。ベースライン時及び臨床的に必要な場合の眼科検査、予定された各来院時の治験担当医師による眼科評価、予防的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ガイダンスを含む治験実施計画書に規定された OMP は、特に注目すべき眼関連の有害事象を主に Grade 1 又は 2 の事象に留めておく上で有効であった。

2.1.5.2　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、治験薬の用量調整基準が含まれていた。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象の安全性評価は、以下の MedDRA SMQ を用いて実施した。

- 「末梢性ニューロパチー（SMQ）」（広域）

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 のいずれでも発現割合は 35%超であり、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Table 24）。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（Table 25）。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。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（Table 27）。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を行うことで管理可能であった。

SGNTV-003 試験では、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 38.4%、化学療法群で 4.2%であり、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ほとんどの事象が Grade 1（12.8%）又は Grade 2（20.0%）であった。Grade 3（5.6%）の末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は低く、Grade 4 の末梢性ニューロパチー関連の有害事象は認められなかった。化学療法群では、Grade 3 の末梢性ニューロパチー関連の有害事象は 1 名に発現し、Grade 4 は認められなかった。なお、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）。

SGNTV-003 試験では、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、チソツマブ　ベドチン群で 1.2%、化学療法群では認められなかった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象で治験薬の投与休止に至った事象は 6.0%、治験薬の減量に至った事象は 9.6%、治験薬の投与中止に至った事象は 5.6%であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.34.7, Table 10.5.34.8, Table 10.5.34.9）。末梢性ニューロパチー関連の有害事象に対する永続的な投与中止基準を含め、SGNTV-003 試験の治験実施計画書に事前に規定された用量調整を考慮すると、これらの用量変更は予想されることである。

GCT1015-04 試験では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は SGNTV-003 試験と同程度であった。大部分は Grade 1 又は 2 であった。GCT1015-04 試験の重篤な末梢性ニューロパチー関連の有害事象及び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の発現割合は SGNTV-003 試験と同程度であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.34.3, Table 10.5.34.7）。

GCT1015-04 試験の治験実施計画書にも、末梢性ニューロパチー関連の有害事象に対する治験薬の用量調整に関する同じ要件があった。

Pool 1 及び Pool 2 では、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　ベドチン群とおおむね一貫していた。

Table 24　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約

Classification	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 adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).

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

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 10.5.34.3, Table 10.5.34.7, and Table 10.5.34.10

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群で発現した末梢性ニューロパチー関連の有害事象のほとんどが感覚性であり、主な末梢性ニューロパチー関連の有害事象（発現割合 3%以上）は末梢性感覚ニューロパチー（28.4%）及び錯感覚（4.0%）であった（Table 25）。末梢性感覚ニューロパチーの発現割合は、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　ベドチン群で高かった。

Table 25　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別）

Classification 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	96 (38.4)	10 (4.2)	38 (37.6)	165 (38.8)	237 (37.7)
Mixed	13 (5.2)	2 (0.8)	11 (10.9)	44 (10.4)	81 (12.9)
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)
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)
Motor	12 (4.8)	0	5 (5.0)	22 (5.2)	38 (6.1)
筋力低下	7 (2.8)	0	2 (2.0)	12 (2.8)	24 (3.8)
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)
Sensory	84 (33.6)	8 (3.3)	28 (27.7)	124 (29.2)	159 (25.3)
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)
神経痛	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (2.0)	5 (1.2)	5 (0.8)

Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).

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

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 10.5.34.2

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 1%以上にみられた Grade 3 以上の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（2.8%）及び歩行障害（1.2%）であった（Table 26）。

Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連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 GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 で同程度であった。

Table 26　Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別）

Classification 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	14 (5.6)	1 (0.4)	7 (6.9)	27 (6.4)	38 (6.1)

Classification 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 (%)
Mixed	4 (1.6)	0	3 (3.0)	11 (2.6)	14 (2.2)
歩行障害	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (0.8)	0	2 (2.0)	6 (1.4)	6 (1.0)
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.5)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	2 (0.3)
Motor	2 (0.8)	0	2 (2.0)	5 (1.2)	8 (1.3)
筋力低下	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	5 (0.8)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	2 (2.0)	3 (0.7)	4 (0.6)
Sensory	9 (3.6)	1 (0.4)	2 (2.0)	12 (2.8)	17 (2.7)
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)
神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
錯感覚	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).
Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.
Data are sorted by ascending alphabetical order of classification, and then by descending order of frequency followed by ascending alphabetical order of preferred terms 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 10.5.34.4

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、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（96 名）のうち、全ての末梢性ニューロパチー関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は 36.5%、一部の末梢性ニューロパチー関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は 7.3%であった（Table 27）。末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現までの期間及び消失までの期間の中央値は、SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、Pool 1、及び Pool 2 で同程度であった。

Table 27　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間

	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)
Subjects with any event, n (%)	96 (38.4)	10 (4.2)	38 (37.6)	165 (38.8)	237 (37.7)
Time to onset of first event					

	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)
(months)					
n	96	10	38	165	237
Mean (STD)	2.66 (1.94)	1.91 (1.97)	3.08 (2.30)	2.80 (2.10)	2.57 (1.97)
Median	2.38	1.15	2.46	2.43	2.20
Min, Max	0.0, 9.3	0.1, 5.6	0.0, 11.3	0.0, 11.3	0.0, 11.3
Subjects with all events resolved[d] or improved[e]	35/96 (36.5%)	5/10 (50.0%)	10/38 (26.3%)	49/165 (29.7%)	63/237 (26.6%)
Subjects with some events resolved[d] or improved[e]	7/96 (7.3%)	1/10 (10.0%)	6/38 (15.8%)	15/165 (9.1%)	24/237 (10.1%)
Subjects with no events resolved[d] or improved[e]	54/96 (56.3%)	4/10 (40.0%)	22/38 (57.9%)	101/165 (61.2%)	150/237 (63.3%)
Number of events	123	11	58	225	326
Number of events resolved[d]	31/123 (25.2%)	5/11 (45.5%)	14/58 (24.1%)	53/225 (23.6%)	74/326 (22.7%)
Time to resolution[d] (months)					
n	31	5	14	53	74
Mean (STD)	1.85 (2.74)	2.39 (2.54)	2.33 (5.45)	1.83 (3.49)	1.71 (3.29)
Median	1.12	1.31	0.54	0.72	0.66
Min, Max	0.0, 12.1	0.2, 5.4	0.0, 20.7	0.0, 20.7	0.0, 20.7
Subjects with ongoing events at the last follow-up					
Maximum Grade 1	42/96 (43.8%)	5/10 (50.0%)	17/38 (44.7%)	74/165 (44.8%)	104/237 (43.9%)
Maximum Grade 2	30/96 (31.3%)	0/10	9/38 (23.7%)	45/165 (27.3%)	70/237 (29.5%)
Maximum Grade 3	6/96 (6.3%)	1/10 (10.0%)	5/38 (13.2%)	17/165 (10.3%)	26/237 (11.0%)
Follow-up time after EOT[f] (months)					
n	84	9	38	153	225
Mean (STD)	5.77 (4.36)	5.04 (3.15)	12.35 (10.09)	6.57 (7.10)	5.50 (6.97)
Median	4.40	5.55	8.81	4.40	3.12
Min, Max	0.0, 17.7	0.0, 10.1	0.0, 37.5	0.0, 37.5	0.0, 37.5

Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).

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 Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'.

e For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

f EOT date is defined as last dose date + 30 days only when a subject discontinued treatment and did not have end of treatment visit date. EOT date is missing for subjects still receiving ongoing treatment at data cutoff.

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 10.5.34.1

SGNTV-003 試験の末梢性ニューロパチー関連の既往歴を有する被験者では、末梢性ニューロパチー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、試験期間中に末梢性ニューロパチー関連の有害事象が増加することはなく、発現割合は末梢性ニューロパチー関連の既往歴のない被験者と同程度であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.34.12）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、33.2%（83/250 名）がベースライン時に末梢性ニューロパチー関連の既往歴を有していた。このうち 43.4%（36/83 名）に末梢性ニューロパチー関連の有害事象が発現し、その大部分は Grade 2［26.5%（22/83 名）］であった。ベースライン時に末梢性ニューロパチー関連の既往歴がなかった被験者［167/250 名（66.8%）］での末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合［60/167 名（35.9%）］は、末梢性ニューロパチー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［28/167 名（16.8%）］であった。Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合は、末梢性ニューロパチー関連の既往歴を有する被験者［5/83 名（6.0%）］と既往歴のない被験者［9/167 名（5.4%）］で同程度であった。

以上より、末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、概して Grade 1 又は 2、非重篤で、投与休止及び減量を含む治験薬の用量調整により管理可能であり、治験薬の投与中止に至った有害事象は少数であった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現割合、重症度、及び性質は、SGNTV-003 試験と GCT1015-04 試験で同程度であった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチンの確立された安全性プロファイルと一貫しており、治験薬の用量調整により管理可能であった。

2.1.5.3　出血関連の有害事象

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、原則として、既知の出血性素因又は重度の出血関連の既往歴を有する患者は除外された。

出血関連の有害事象の安全性評価は、以下の MedDRA SMQ を用いて実施した。

- 「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）」（広域）
- 「出血関連臨床検査用語（SMQ）」（狭域）

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（Table 28）。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。チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した出血関連の有害事象は鼻出血であり、そ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（Table 29）。チソツマブ　ベドチン群で認められた鼻出血は全て Grade 1（24.8%）又は Grade 2（1.2%）であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.10）。腟出血及び血尿の発現割合も、化学療法群と比較してチソツマブ　ベドチン群で高く、そのほとんどが Grade 1 又は 2 であった（Table 29、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.15）。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（2.4%）と化学療法群（2.9%）で同程度であり、概して腫瘍の位置と関連していた（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.4）。いずれの投与群でも、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。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。チソツマブ　ベドチンと関連のある Grade 1 又は 2 の鼻出血を除き、出血関連の有害事象は概して原疾患である腫瘍に関連しており、輸血などの標準的な治療により管理された。

Table 28　出血関連の有害事象の要約

Classification	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 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.

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 10.5.35.3, Table 10.5.35.7, and Table 10.5.35.10

出血関連の有害事象の発現割合は、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（Table 28）。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あった（Table 29）。出血関連の有害事象の発現割合及び種類は、確立された安全性プロファイルと一貫しており、その大部分は軽度の鼻出血であった。

Table 29　SGNTV-003 試験でチソツマブ　ベドチン群の発現割合が 1%以上の出血関連の有害事象（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	105 (42.0)	34 (14.2)	57 (56.4)	216 (50.8)	342 (54.5)
鼻出血	65 (26.0)	6 (2.5)	39 (38.6)	142 (33.4)	252 (40.1)
腟出血	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.

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 10.5.35.2

SGNTV-003 試験では、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った。出血関連の有害事象は標準的な治療で管理可能であり、概して腫瘍の位置と関連していた。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した Grade 3 以上の出血関連の有害事象は、腟出血（1.2%）であった。

Grade 3 以上の出血関連の有害事象の発現割合は、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（Table 30）。

Table 30　Grade 3 以上の出血関連の有害事象（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	6 (2.4)	7 (2.9)	7 (6.9)	18 (4.2)	26 (4.1)
腟出血	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (2.0)	6 (1.4)	6 (1.0)

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 (%)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血便排泄	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (2.0)	4 (0.9)	6 (1.0)
出血	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	2 (0.3)
出血性膀胱炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2)
胃腸出血	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.2)
出血性胃腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.2)
月経中間期出血	0	2 (0.8)	0	0	0
下部消化管出血	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
処置後出血	0	0	0	0	1 (0.2)
直腸出血	0	2 (0.8)	2 (2.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
出血性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0
腫瘍出血	0	0	0	2 (0.5)	2 (0.3)
上部消化管出血	0	0	0	0	1 (0.2)

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: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.4

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、出血関連の有害事象を発現した被験者（105名）のうち、最終追跡調査時で全ての出血関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は73.3%、一部の出血関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は10.5%であった（Table 31）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群での出血関連の有害事象の発現までの期間の中央値は0.43 ヵ月、消失までの期間の中央値は0.26 ヵ月であった。

Table 31　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間

	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)
Subjects with any event, n (%)	105 (42.0)	34 (14.2)	57 (56.4)	216 (50.8)	342 (54.5)
Time to onset of first event (months)					

	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)
n	105	34	57	216	342
Mean (STD)	1.30 (1.99)	1.48 (1.49)	0.90 (1.36)	1.01 (1.62)	0.83 (1.38)
Median	0.43	0.92	0.30	0.31	0.28
Min, Max	0.0, 10.4	0.0, 4.8	0.0, 6.5	0.0, 10.4	0.0, 10.4
Subjects with all events resolved[d] or improved[e]	77/105 (73.3%)	19/34 (55.9%)	45/57 (78.9%)	156/216 (72.2%)	236/342 (69.0%)
Subjects with some events resolved[d] or improved[e]	11/105 (10.5%)	2/34 (5.9%)	6/57 (10.5%)	23/216 (10.6%)	40/342 (11.7%)
Subjects with no events resolved[d] or improved[e]	17/105 (16.2%)	13/34 (38.2%)	6/57 (10.5%)	37/216 (17.1%)	66/342 (19.3%)
Number of events	168	47	101	375	574
Number of events resolved[d]	135/168 (80.4%)	27/47 (57.4%)	87/101 (86.1%)	302/375 (80.5%)	453/574 (78.9%)
Time to resolution[d] (months)					
n	135	27	87	302	453
Mean (STD)	0.84 (1.42)	0.57 (0.82)	1.04 (1.50)	0.86 (1.39)	0.84 (1.31)
Median	0.26	0.16	0.33	0.28	0.30
Min, Max	0.0, 7.2	0.0, 2.9	0.0, 6.1	0.0, 7.2	0.0, 7.4
Subjects with ongoing events at the last follow-up					
Maximum Grade 1	23/105 (21.9%)	8/34 (23.5%)	9/57 (15.8%)	48/216 (22.2%)	91/342 (26.6%)
Maximum Grade 2	5/105 (4.8%)	5/34 (14.7%)	2/57 (3.5%)	10/216 (4.6%)	12/342 (3.5%)
Maximum Grade 3	0/105	1/34 (2.9%)	2/57 (3.5%)	4/216 (1.9%)	4/342 (1.2%)
Maximum Grade 4	1/105 (1.0%)	1/34 (2.9%)	0/57	1/216 (0.5%)	1/342 (0.3%)

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

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 Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'.

e For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

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 10.5.35.1

その他の出血関連の有害事象

血小板減少症

SGNTV-003 試験では、血小板減少症関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群では認められず、化学療法群では 11.3%に発現した（Table 32）。

GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 でも、血小板減少症関連の有害事象の発現割合は 2%以下であった。

Table 32　血小板減少症関連の有害事象（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	0	27 (11.3)	2 (2.0)	4 (0.9)	7 (1.1)
血小板数減少	0	14 (5.9)	2 (2.0)	4 (0.9)	6 (1.0)
血小板減少症	0	13 (5.4)	1 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.3)

Thrombocytopenia includes preferred terms from the Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (broad).
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 10.5.37.1

SGNTV-003 試験で、Grade 3 以上の血小板減少症関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群では認められず、化学療法群では 4.2%に発現した。

GCT1015-04 試験、Pool 1 及び Pool 2 でも、Grade 3 以上の血小板減少症関連の有害事象の発現割合は 1.0%以下であった（Table 33）。

Table 33　Grade 3 以上の血小板減少症関連の有害事象（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	0	10 (4.2)	1 (1.0)	2 (0.5)	2 (0.3)
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

Thrombocytopenia includes preferred terms from the Haematopoietic thrombocytopenia SMQ (broad).
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 10.5.37.3

貧血関連の有害事象

SGNTV-003 試験では、貧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 23.6%、化学療法群で 52.3%であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった。最も多く発現した貧血関連の有害事象は貧血（23.2%、52.3%）であった（Table 34）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で発現した貧血関連の有害事象［59/250 名（23.6%）］の大部分は Grade 1［10/250 名（4.0%）］及び Grade 2［28/250 名（11.2%）］であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.36.9）。チソツマブ　ベドチンの投与中止又は減量に至った貧血関連の有害事象は認められなかった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.36.6, Table 10.5.36.8）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群の貧血関連の有害事象の発現割合は、Pool 2 と同程度であり、GCT1015-04 試験及び Pool 1 と比較して低かった。貧血関連の有害事象は、一般に原疾患である悪性腫瘍及び前治療に関連すると考えられた。

Table 34　貧血関連の有害事象（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	59 (23.6)	125 (52.3)	34 (33.7)	116 (27.3)	146 (23.2)
貧血	58 (23.2)	125 (52.3)	34 (33.7)	115 (27.1)	143 (22.8)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	3 (0.5)

Anemia includes preferred terms from the Haematopoietic erythropenia SMQ (broad).
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 10.5.36.1

SGNTV-003 試験では、Grade 3 以上の貧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 8.4%、化学療法群で 27.6%であり、チソツマブ　ベドチン群で低かった（Table 35）。チソツマブ　ベドチン群の Grade 3 以上の貧血関連の有害事象の発現割合は、GCT1015-04 試験、

Pool 1、及び Pool 2 と同程度であった。貧血関連の有害事象は一般に原疾患である悪性腫瘍及び過去の化学療法に関連していると考えられ、支持療法又は予防療法により管理可能である。

Table 35　Grade 3 以上の貧血関連の有害事象（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	21 (8.4)	66 (27.6)	8 (7.9)	42 (9.9)	53 (8.4)
貧血	21 (8.4)	66 (27.6)	8 (7.9)	42 (9.9)	53 (8.4)

Anemia includes preferred terms from the Haematopoietic erythropenia SMQ (broad).
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 10.5.36.3

2.1.6　その他の安全性に関する所見

2.1.6.1　注入に伴う反応

抗体医薬品を投与された一部の患者では、免疫応答に関連する注入に伴う事象が認められる可能性があるため（Dillman, 1999）、治験薬投与後に発現した注入に伴う反応（infusion related reactions、IRR）の探索的解析を実施した。事象が IRR であると判断される場合、治験担当医師は症例報告書の IRR のチェックボックスにチェックを入れることとした。このため、チソツマブ　ベドチンの点滴静注後 24 時間以内に発現した事象及び IRR のチェックボックスにチェックがある被験者は、プログラム上で特定され、当該事象が IRR である可能性があるかどうかを評価するために、個々の被験者の臨床的レビューを実施した。特定された各事象の臨床的レビューでは、治験薬の投与との時間的関係、報告された徴候及び症状、治験薬の処置（例：投与休止、治験薬投与再開時又はその後の治験薬投与時の注入速度の調整、前投薬の導入）、事象に対する治療又は管理、合併症、既往歴、並びに再投与（可能な場合）による類似の事象の再発を評価した。

SGNTV-003 試験で、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 6.4%（16/250 名）、化学療法群で 1.3%（3/239 名）であった。チソツマブ　ベドチン群で報告された IRR 関連の有害事象は、いずれも Grade 1（3.2%）又は Grade 2（3.2%）であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.38.1, Table 10.5.38.10）。これらの有害事象に Sampson 基準（Sampson, 2006）に合致す

る事象はなかった。SGNTV-003 試験では、重篤な IRR 関連の有害事象は以下の 1 名のみに報告された。

- 被験者は、4[redacted] 歳の人種が不明の女性で、チソツマブ　ベドチンの初回投与から 1 時間後に、Grade 2 の IRR 関連の有害事象を 3 件発現した。本被験者は Grade 1 の筋力低下及び Grade 1 の回転性めまいを発現した。心電図及びバイタルサインは正常であった。本被験者はヒドロコルチゾン及びクロルフェニラミンを投与され、経過観察のために入院した。その夜、本被験者は体温が急上昇して 38.0℃ となり（Grade 1 の発熱）、パラセタモールを投与された。翌日、これらの有害事象は全て消失し、本被験者は退院した。Cycle 2 のチソツマブ　ベドチン投与は延期された上で 1.3 mg/kg に減量され、またデキサメタゾン、パラセタモール、及びクロルフェニラミンを前投薬された。その後、病勢進行による投与中止までに 14 回のチソツマブ　ベドチン投与を受けたが、IRR 関連の有害事象の再発は認められなかった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で IRR 関連の有害事象を発現した 16 名のうち、7 名は無治療で回復し、7 名はアセトアミノフェン、制吐薬、抗ヒスタミン薬若しくはコルチコステロイドの投与、又は水分補給による治療後に回復した。残りの 2 名では、IRR 関連の有害事象（Grade 2 の膿疱性皮疹の 1 名、Grade 1 の悪心の 1 名）が Cycle 1 から追跡調査最終時まで持続した。いずれの被験者もこれらの IRR 関連の有害事象の増悪は認められず、IRR 関連の有害事象の発現後もチソツマブ　ベドチン投与を継続した（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.6.2、5.3.5.3-2 ISS Listing 10.5.7）。

SGNTV-003 試験で IRR 関連の有害事象を発現して回復した 14 名のうち、12 名はチソツマブ　ベドチンの投与を受け、IRR 関連の有害事象の再発は認められなかった。12 名中 6 名が、IRR 関連の有害事象発現後のチソツマブ　ベドチン投与に際して前投薬を受けた。1 名は制吐薬の予防的投与を受けたが Cycle 3 に Grade 1 の悪心の再発が報告され、他の 1 名は、病勢進行により Cycle 1 後に試験を中止した（5.3.5.1-1 SGNTV-003 Listing 16.2.5.1, Listing 16.2.6.2, Listing 16.2.1.1、5.3.5.3-2 ISS Listing 10.5.7）。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で、ベースライン時に ADA 陽性（抗体価 20～160）であった被験者は 14 名、試験治療下で ADA 陽性であった被験者は 12 名（抗体価 20～8000）であった。ADA 陽性（規定外来院及びチソツマブ　ベドチン投与タイミング以外のレコードを除く）で IRR 関連の有害事象を発現した被験者はいなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.10.7、5.3.5.3-2 ISS Listing 10.5.7）。ADA の詳細については 4.5 項を参照のこと。

また、MedDRA SMQ「過敏症」を用いて探索的な解析を実施したが、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。これらの事象の解析結果から、現時点でチソツマブ　ベドチンの投与でのアナフィラキシー又は全身性過敏症の安全性シグナルはないと結論付けた。

IRR 関連の有害事象の発現割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 6.4%、GCT1015-04 試験で 1.0%、Pool 1 で 4.2%、Pool 2 で 3.7%であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.38.1）。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、報告された IRR 関連の有害事象はほとんどが Grade 1 又は 2 で、対症療法によ

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チソツマブ　ベドチンの投与は前投薬の有無に関わらず投与を再開した。

2.1.6.2　重度の皮膚障害

その他の安全性に関する所見として重度の皮膚障害を評価した。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。

重度の皮膚障害の安全性評価は、以下の MedDRA SMQ を用いて実施した。

- 「重症皮膚副作用（SMQ）」（狭域）

チソツマブ　ベドチン投与による重度の皮膚障害の有害事象の発現は少なかった。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で 2.4%（6 名）に重度の皮膚障害の有害事象が発現し、そのほとんどが Grade 1 又は 2 の事象であった（Table 36）。Grade 3 以上の重度の皮膚障害の有害事象は 0.8%（2 名）に発現し、いずれも重篤なスティーヴンス・ジョンソン症候群であった。チソツマブ　ベドチン群で発現した主な重度の皮膚障害の有害事象は、多形紅斑及びスティーヴンス・ジョンソン症候群であった（Table 37）。重度の皮膚障害の有害事象を発現した 6 名のうち 3 名は事象が消失し、3 名は追跡調査最終時点で事象が持続中であった。最終の追跡調査時に消失が認められなかった事象の重症度は、それぞれ Grade 2、Grade 3、Grade 5 であった。重度の皮膚障害の初回発現までの期間の中央値は 0.23 ヵ月、回復までの期間の中央値は 0.79 ヵ月であった。重度の皮膚障害の有害事象により治験薬の投与休止に至った被験者はいなかった。重度の皮膚障害の有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は 0.8%（2 名）であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.40.9, Table 10.5.40.10）。SGNTV-003 試験の化学療法群では、1.3%（3 名）に重度の皮膚障害の有害事象が発現し、Grade 3 以上の事象は 0.8%（2 名）に認められ、いずれも重篤であった。また、1 名が重度の皮膚障害の有害事象により治験薬の投与を中断し、その後投与中止に至った。

チソツマブ　ベドチン群で報告された Grade 3 以上で重篤な重度の皮膚障害の有害事象を発現した 2 名の叙述を以下に示す。

- 被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、Grade 5 のスティーヴンス・ジョンソン症候群と診断され、転帰は死亡であった。本被験者の詳細は 2.1.2 項を参照のこと。
- 被験者は 6[redacted] 歳の日本人女性で、スティーヴンス・ジョンソン症候群の疑いのある Grade 3 の皮膚反応を発現した。既往歴にアトピー性皮膚炎及びアレルギー性結膜炎があった。Day 1 にチソツマブ　ベドチンの投与を受け、また新たにウルソデオキシコール酸及びアセトアミノフェンの投与を開始した。Day 30（チソツマブ　ベドチンの 2 回目の投与から 8 日後）に、本被験者はスティーヴンス・ジョンソン症候群の疑いがあり、入院した。スティーヴンス・ジョンソン症候群の診断を確定するための生検は実施されなかった。本被験者は同意を撤回し、治験参加を中止した。Day 85 に、本被験者はステロイドの全身投与を受けて完全に回復し、後遺症はなかった。治験担当医師は、この Grade 3 のスティーヴンス・ジョンソン症候群をチソツマブ　ベドチンと関連ありと判断した。

GCT1015-04 試験では、重度の皮膚障害を発現した被験者はいなかった。

Pool 1 及び Pool 2 で、重度の皮膚障害を発現した被験者のうち全事象が回復した被験者の割合は、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群と一貫していた（Table 36）。

Table 36　重度の皮膚障害の有害事象の要約

Classification	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)
Subjects with any SCAR event, n (%)	6 (2.4)	3 (1.3)	0	7 (1.6)	9 (1.4)
Grade 1	2 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.7)	4 (0.6)
Grade 2	2 (0.8)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
Grade 3	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Grade 5	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
Subjects with any serious SCAR event, n (%)	2 (0.8)	2 (0.8)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Subjects with any SCAR event leading to discontinuation, n (%)	2 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Time to onset of first event (months)					
n	6	3	0	7	9
Mean (STD)	0.41 (0.34)	1.03 (0.71)	- (-)	0.36 (0.33)	0.45 (0.46)
Median	0.23	1.02	-	0.20	0.20
Min, Max	0.1, 0.9	0.3, 1.7	-, -	0.1, 0.9	0.1, 1.4
Subjects with all events resolved[d] or improved[e]	3/6 (50.0%)	2/3 (66.7%)	0/0	3/7 (42.9%)	5/9 (55.6%)
Subjects with some events resolved[d] or improved[e]	0/6	1/3 (33.3%)	0/0	0/7	0/9
Subjects with no events resolved[d] or improved[e]	3/6 (50.0%)	0/3	0/0	4/7 (57.1%)	4/9 (44.4%)
Number of events	7	4	0	8	10
Number of events resolved[d]	4/7 (57.1%)	3/4 (75.0%)	0/0	4/8 (50.0%)	6/10 (60.0%)
Time to resolution[d] (months)					
n	4	3	0	4	6
Mean (STD)	1.08 (0.83)	0.92 (0.46)	- (-)	1.08 (0.83)	0.78 (0.80)
Median	0.79	1.12	-	0.79	0.51
Min, Max	0.5, 2.3	0.4, 1.2	-, -	0.5, 2.3	0.0, 2.3
Subjects with ongoing events at the last follow-up					
Maximum Grade 1	0/6	1/3 (33.3%)	0/0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)
Maximum Grade 2	1/6 (16.7%)	0/3	0/0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)
Maximum Grade 3	1/6 (16.7%)	0/3	0/0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)
Maximum Grade 4	0/6	0/3	0/0	0/7	0/9
Maximum Grade 5	1/6 (16.7%)	0/3	0/0	1/7 (14.3%)	1/9 (11.1%)

Severe cutaneous adverse reactions include preferred terms from the Severe cutaneous adverse reactions SMQ (narrow).
SCAR=severe cutaneous adverse reaction; 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 Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'.

e For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

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 10.5.40.1, Table 10.5.40.4, Table 10.5.40.9, and Table 10.5.40.11

Table 37　重度の皮膚障害の有害事象（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	6 (2.4)	3 (1.3)	0	7 (1.6)	9 (1.4)
多形紅斑	3 (1.2)	1 (0.4)	0	3 (0.7)	3 (0.5)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.8)	1 (0.4)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	2 (0.5)	3 (0.5)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4)	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	1 (0.2)

Severe cutaneous adverse reactions include preferred terms from the Severe cutaneous adverse reactions SMQ (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: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.40.3

2.1.6.3　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重度、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、肺臓炎関連の有害事象解析を実施した。

肺臓炎の有害事象の解析は、以下の MedDRA SMQ を用いて実施した。

- 「間質性肺疾患（SMQ）」（狭域）

チソツマブ　ベドチン投与による肺臓炎関連の有害事象の発現は少なかった。チソツマブ　ベドチンを投与された被験者集団のうち 5 名が肺臓炎関連の有害事象を発現した（Table 38）。SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、肺臓炎関連の有害事象の発現割合は 1.2%（3/250 名）であり、内訳は肺臓炎［Grade 1（1 名）、Grade 2（1 名）］及び間質性肺疾患［Grade 3（1 名）］であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.45.11）。重篤な肺臓炎関連の有害事象は、Grade 3 の間質性肺疾患を発現した 1 名のみであった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.45.3）。SGNTV-003 試験の化学療法群では、肺臓炎関連の有害事象の発現割合は 0.8%（2/239 名）であり、内訳は Grade 2 及び Grade 3 の肺臓炎（各 1 名）であった。重篤な肺臓炎関連の有害事象の発現割合は 0.8%（2 名）であった。いずれの投与群でも、肺臓炎の有害事象により治験薬の投与中止、休止、又は減量に至った被験者はいなかった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.45.8, Table 10.5.45.9, Table 10.5.45.10）。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で肺臓炎関連の有害事象を発現した 3 名中 2 名の事象は Grade 1 又は 2 かつ非重篤であった。肺臓炎関連の有害事象を発現した 3 名中 1 名は、肺臓炎関連の有害事象発現後、病勢進行により治験薬の投与を中止した。残りの 2 名は、肺臓炎関連の有害事象の再発又は増悪は認められず、以降のチソツマブ　ベドチン投与を継続した。肺臓炎関連の有害事象を発現した 3 名中 2 名は、関連する病歴に肺転移があった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群で Grade 3 以上で重篤な肺臓炎の有害事象を発現した 1 名の叙述を以下に示す。

- 被験者は 6[redacted] 歳の白人女性で、リンパ節及び肺への転移を有するステージ IIB の子宮頸癌患者であった。チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 初回投与の 7 日前に、咳嗽が発現した。Day 2 に、呼吸困難及び咳嗽を伴い酸素飽和度 90%を示す Grade 3 の間質性肺疾患が報告され、ステロイド及び抗生物質を投与された。胸部スキャン検査では、感染に起因すると考えられる陰影、肺浸潤及び浸潤影が認められた。微生物学的検査の結果は陰性であった。Day 13 に、間質性肺疾患は回復して退院した。本被験者はチソツマブ　ベドチンの 2.0 mg/kg 投与を再開し、その後 13 回の投与を受けた。間質性肺疾患の再発は認められなかった。

GCT1015-04 試験では、2%（2/101 名）に肺臓炎関連の有害事象が発現した。いずれも Grade 2 の重篤な肺臓炎であった。1 名はチソツマブ　ベドチン投与を再開し、肺臓炎の再発はなく投与を継続した。もう 1 名は、両側肺に新たな癌病変が認められ、その後死亡した。死因は不明で、剖検は実施されなかった。2 名とも、関連する病歴に肺及び心臓への転移があり、胸椎への放射線療法歴があった。

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被験者には、再発が認められず治験薬の投与継続が可能であった被験者も含まれた。現時点までに得られたエビデンスから、チソツマブ　ベドチン投与と肺臓炎の因果関係は確立されていない。

Table 38　肺臓炎関連の有害事象（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	3 (1.2)	2 (0.8)	2 (2.0)	5 (1.2)	5 (0.8)
肺臓炎	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (2.0)	4 (0.9)	4 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)

Pneumonitis adverse events include preferred terms from the Interstitial lung disease SMQ (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: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.45.2

2.2　個別有害事象の文章による説明

各試験の叙述は各 CSR に示した。SGNTV-003 試験、GCT1015-04 試験、GEN701 試験、GCT1015-03 試験、GCT1015-06 試験及び SGNTV-001 試験の CSR には、チソツマブ　ベドチンの投与を受けた被験者を対象として、チソツマブ　ベドチンとの因果関係を問わず以下に分類される有害事象を発現した被験者の叙述を記載した。

- 重篤な有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 以下の特に注目すべき有害事象：
  - Grade 2 以上の眼関連の有害事象
  - Grade 3 以上の出血関連の有害事象
  - Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー関連の有害事象

GEN702 試験の CSR には、Grade 又は因果関係を問わず、全ての特に注目すべき有害事象の叙述を記載した。

3.　臨床検査値の評価

3.1　血液生化学的検査

ベースライン後の CTCAE 最大 Grade が 3 又は 4 であった血液生化学的検査値異常の変動を Table 39 に示す。

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（5.3.5.3-2 ISS Table 10.6.10）。

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。

チソツマブ　ベドチン投与による血液生化学的検査値への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

Table 39　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった血液生化学的検査値異常のベースラインからの変動

		SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101)		Pool 1[b] (All Cervical) (N=425)	
		Tisotumab Vedotin Arm (N=250)		Chemotherapy Arm[a] (N=239)					
		Highest Postbaseline CTCAE Grade				Highest Postbaseline CTCAE Grade		Highest Postbaseline CTCAE Grade	
Laboratory Test[c]	Baseline CTCAE Grade	G3 n (%)	G4 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)	G3 n (%)	G4 n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L) - increased	0	4 (1.6)	1 (0.4)	6 (2.6)	0	0	0	5 (1.2)	1 (0.2)
	1	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	3 (0.7)	1 (0.2)
Albumin (g/L) - decreased	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
	1	0	0	2 (0.9)	0	0	0	0	0
	2	3 (1.2)	0	3 (1.3)	0	0	0	3 (0.7)	0
	3	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Alkaline Phosphatase (U/L) - increased	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
	3	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Aspartate Aminotransferase (U/L) - increased	0	5 (2.1)	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.2)	1 (0.2)
Bilirubin (umol/L) - increased	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
Creatinine (umol/L) - increased	0	4 (1.6)	0	4 (1.7)	0	2 (2.1)	0	6 (1.5)	0
	1	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	2 (0.5)	0
Magnesium (mmol/L) - decreased	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.2)
	1	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (0.5)
Potassium (mmol/L) - decreased	0	1 (0.4)	0	6 (2.6)	0	0	0	1 (0.2)	0
	1	5 (2.0)	0	1 (0.4)	0	0	0	5 (1.2)	0
Potassium (mmol/L) - increased	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
Sodium (mmol/L) - decreased	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0

The denominator for each laboratory parameter n is based on the number of subjects with both baseline and postbaseline laboratory value.
Baseline is defined as the last non-missing lab results before the first dose. Postbaseline is defined as the lab results after the first dose and through 30 days after last dose or the EOT visit, whichever is later. Both scheduled and unscheduled visits were used to compute highest postbaseline grade.
CTCAE: v4.03 for GEN701 exp, GEN702 exp, v5.0 for GCT1015-04, GCT1015-06, SGNTV-001 and SGNTV-003.
Grade 0 indicates lab test results do not meet the CTCAE criteria for CTCAE grades 1 through 4.
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 The denominator for each laboratory parameter n is based on the number of subjects with both baseline and postbaseline laboratory value (i.e., is not the N in the header row).
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 10.6.10

3.2　肝機能検査値異常

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 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。

SGNTV-003 試験では、チソツマブ　ベドチン群の 1 名に、ULN の 3 倍を超える AST 及び ALT、かつ ULN の 2 倍を超える総ビリルビンが認められた（Hy's Law の基準に合致した可能性あり）（Table 40）。本被験者は胆道閉塞に対する胆管及び膵管ステント留置歴を有していたため、薬物性肝障害（drug-induced liver injury、DILI）に分類される事象の基準に合致しなかった。化学療法群では、肝機能検査値異常が認められた被験者はいなかった。

GCT1015-04 試験では、1 名に ULN の 3 倍を超える AST 及び ALT、かつ ULN の 2 倍を超える総ビリルビンが認められた。本被験者はアルカリホスファターゼ高値（ULN の 14.2 倍）及びビリルビン高値（ULN の 10.2 倍）を示し胆道閉塞が示唆された。DILI に分類される事象の基準に合致しなかった。

Pool 1 に含まれた上述の 2 名（Pool 1 で 2/425 名）に加えて、Pool 2 で ULN の 3 倍を超える AST、かつ ULN の 2 倍を超える総ビリルビンが 3 名に認められた［Pool 2 で 5/628 名（5.3.5.3-2 ISS Table 10.6.13）］。このうち 1 名は、GEN701 試験に登録された、肝臓への遠隔転移を有する食道癌の被験者であり、アルカリホスファターゼ高値及び胆道閉塞が認められた。別の 1 名は、SGNTV-001 試験に登録された、肝臓への遠隔転移を有する結腸直腸癌の被験者であり、ベースライン時にトランスアミナーゼ高値であり、アルカリホスファターゼが ULN の 17.4 倍と高値となったことから、原疾患に関連すると考えられる胆道閉塞が示唆された。残りの 1 名は、SGNTV-001 試験に登録された、閉塞性黄疸の病歴のある膵癌の被験者であった。内視鏡的逆行性胆道膵管造影では、腫瘍再発、総肝管拡張、及び肝管空腸吻合部の狭窄が認められた。これらの 3 名はいずれも DILI に分類される事象の基準に合致しなかった。

Table 40　肝機能検査値異常の発現割合

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)		GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) n (%)
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy[a] (N=239) n (%)		
ALT > 3*ULN + Total Bilirubin > 2*ULN[c]	1 (0.4)	0	1 (1.0)	2 (0.5)
AST > 3*ULN + Total Bilirubin > 2*ULN[c]	1 (0.4)	0	1 (1.0)	2 (0.5)
(AST and/or ALT) > 3*ULN + Total Bilirubin > 2*ULN[c]	1 (0.4)	0	1 (1.0)	2 (0.5)
(AST and/or ALT) > 3*ULN + Total Bilirubin > 2*ULN + Alkaline Phosphatase < 1.5*ULN[d]	0	0	0	0

Lab results after the first dose and through 30 days after the last dose or the EOT visit, whichever is later, are considered.

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 AST/ALT elevation of >3*ULN and a concurrent elevation of total bilirubin of >2*ULN.

d AST/ALT elevation of >3*ULN and a concurrent elevation of total bilirubin of >2*ULN plus alkaline phosphatase <1.5*ULN.

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 10.6.13

3.3　血液学的検査

ベースライン後の CTCAE 最大 Grade が 3 又は 4 であった血液生化学的検査値異常の変動を Table 41 に示す。

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（5.3.5.3-2 ISS Table 10.6.12）。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。

チソツマブ　ベドチン投与による血液学的検査値への臨床的に意味のある影響は認められなかった。

Table 41　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった血液学的検査値異常のベースラインからの変動

Laboratory Test[c]	Baseline CTCAE Grade	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin (N=250) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy[a] (N=239) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)
Hemoglobin (g/L) - decreased	0	2 (0.8)	0	5 (2.2)	0	0	0	3 (0.7)	0
	1	10 (4.1)	0	19 (8.3)	0	2 (2.0)	0	19 (4.5)	0
	2	5 (2.0)	0	29 (12.6)	0	2 (2.0)	0	18 (4.3)	0
	3	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	1 (1.0)	0	3 (0.7)	0
Leukocytes (10^9/L) - decreased	0	1 (0.4)	0	17 (7.4)	3 (1.3)	0	0	2 (0.5)	0
	1	0	0	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0	0	0
	2	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0
Lymphocytes (10^9/L) - decreased	0	2 (0.9)	0	11 (5.0)	0	0	0	3 (0.8)	0
	1	3 (1.3)	0	4 (1.8)	0	0	0	6 (1.5)	0
	2	10 (4.5)	0	17 (7.8)	1 (0.5)	9 (9.0)	0	27 (6.8)	0
	3	4 (1.8)	0	10 (4.6)	1 (0.5)	7 (7.0)	0	21 (5.3)	0
	4	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	0
Neutrophils (10^9/L) - decreased	0	8 (3.3)	0	29 (12.7)	9 (3.9)	0	0	10 (2.4)	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Platelets (10^9/L) - decreased	0	0	0	2 (0.9)	4 (1.7)	0	0	0	0
	1	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0

The denominator for each laboratory parameter n is based on the number of subjects with both baseline and postbaseline laboratory value.

Baseline is defined as the last non-missing lab results before the first dose. Postbaseline is defined as the lab results after the first dose and through 30 days after last dose or the EOT visit, whichever is later. Both scheduled and unscheduled visits were used to compute highest postbaseline grade.

CTCAE: v4.03 for GEN701 exp, GEN702 exp, v5.0 for GCT1015-04, GCT1015-06, SGNTV-001 and SGNTV-003.

Grade 0 indicates lab test results do not meet the CTCAE criteria for CTCAE grades 1 through 4.

NCI-CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for 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 The denominator for each laboratory parameter n is based on the number of subjects with both baseline and postbaseline laboratory value (i.e., is not the N in the header row).

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 10.6.12

3.4　凝固パラメーター

ベースライン後の CTCAE 最大 Grade が 3 又は 4 であった凝固パラメーター異常値の変動を Table 42 に示す。

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　ベドチン群及び化学療法群のいずれでも低かった。チソツマブ　ベドチン群では、ベースライン後に、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time、APTT）の Grade 1 から Grade 3 への悪化が 3 名（1.4%）、Grade 2 から Grade 3 への悪化が 1 名（0.5%）に認められた。化学療法群では、ベースライン後に APTT の Grade 0 から Grade 3 への悪化が 1 名（0.5%）、プロトロンビン国際標準比増加の Grade 0 から Grade 3 への悪化が 1 名（0.4%）に認められた。

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。

ほとんどのチソツマブ　ベドチンの臨床試験では、出血関連の有害事象及びその他の凝固異常の病歴を有する被験者を除外していた。チソツマブ　ベドチン投与による凝固パラメーターへの臨床的に意味のある有害な作用は認められなかった。

Table 42　ベースライン後の Grade が 3 又は 4 であった凝固パラメーター異常値のベースラインからの変動

Laboratory Test	Baseline CTCAE Grade	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin Arm (N=250) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Tisotumab Vedotin Arm (N=250) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy Arm[a] (N=239) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	SGNTV-003 (Pivotal Cervical) Chemotherapy Arm[a] (N=239) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) Highest Postbaseline CTCAE Grade G3 n (%)	Pool 1[b] (All Cervical) (N=425) Highest Postbaseline CTCAE Grade G4 n (%)
Activated Partial Thromboplastin Time (sec) - increased	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (2.0)	0	2 (0.5)	0
	1	3 (1.4)	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0
	2	1 (0.5)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio (ratio) - increased	0	0	0	1 (0.4)	0	0	0	0	0

The denominator for each laboratory parameter n is based on the number of subjects with both baseline and postbaseline laboratory value.

Baseline is defined as the last non-missing lab results before the first dose. Postbaseline is defined as the lab results after the first dose and through 30 days after last dose or the EOT visit, whichever is later. Both scheduled and unscheduled visits were used to compute highest postbaseline grade.

CTCAE: v4.03 for GEN701 exp, GEN702 exp, v5.0 for GCT1015-04, GCT1015-06, SGNTV-001 and SGNTV-003.

Grade 0 indicates lab test results do not meet the CTCAE criteria for CTCAE grades 1 through 4.

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).

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 10.6.11

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　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。

4.2　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。ベースライン時に臨床的に意味のある心電図異常が 3 名（チソツマブ　ベドチン群 1 名、化学療法群 2 名）に認められた（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.11.8）。ベースライン後では、1 名に臨床的に意味のある心電図異常が認められ、有害事象（Grade 1 の洞性徐脈、チソツマブ　ベドチンとの関連なし）として記録された（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.9.1）。

4.3　薬物濃度-QTcF モデリング解析

GCT1015-04 試験及び SGNTV-001 試験の併合データを用いて、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。本解析は固形癌患者 153 名から得られた PK 及び心電図データを用いて実施した（5.3.5.3-1 Concentration-QT Report SR1015-250）。本解析の目的は、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の濃度と QTcF の関係を明らかにし、QT 延長が発現する可能性を評価することであった。

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の濃度と 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。濃度-ΔQTcF 解析では、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与したときのチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE のいずれの C_{max} でも、ΔQTcF に関連する臨床的に意味のあるリスクは認められず、全ての検体で片側 95%信頼区間の上限が 10 msec 未満であった。

本解析結果から、推奨用法・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）1Q3W 投与したときの QTc 延長に対する臨床的に意味のある影響はなかった。

4.4　曝露-安全性モデリング解析

曝露-安全性解析は、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）投与を受けた 589 名を対象に実施した。本解析では SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験（拡大パート）、GEN701 試験（拡大パート）、GCT1015-04 試験、GEN702 試験（拡大パート）、及び SGNTV-001 試験（パート A）の 6 試験の安全性データを併合した。ロジスティック回帰分析を用いて、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量が安全性評価項目に及ぼす影響を評価し（基本モデル）、更に一部の主な共変量の影響を調整して

チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量が安全性評価項目に及ぼす影響も評価した（最終モデル）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.031）及び C_{max}（最終モデル：P=0.028）は、治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った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、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P<0.0005）及び Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、治験薬と関連のある治験薬の減量に至った有害事象の発現割合の予測因子であり、チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P<0.0005）及び Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、治験薬と関連のある治験薬の投与休止に至った有害事象の発現割合の予測因子であることが示唆された。遊離型 MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある治験薬の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（最終モデル：P=0.013）（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.033）及び C_{max}（最終モデル：P=0.020）は、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あることが示唆された。遊離型 MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある 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（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P=0.043）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。遊離型 MMAE の曝露量は、治験薬と関連のある重篤な有害事象の発現割合（最終モデル：P=0.024）及び全ての重篤な有害事象の発現割合（最終モデル：P=0.001）の予測因子であった（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P<0.0005）及び Cycle 1 での C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び眼関連の有害事象（Grade を問わない）の発現割合の予測因子であることが示唆された。遊離型 MMAE の曝露量の増大に伴う、Grade 2 以上の眼関連の有害事象及び眼関連の有害事象（Grade を問わない）の発現割合の増加は認められなかった（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）。

チソツマブ　ベドチンの Cycle 1 での AUC（最終モデル：P=0.009）及び C_{max}（最終モデル：P<0.0005）は、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー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（Grade を問わない）の発現割合の予測因子であることが示唆された。遊離型 MMAE の曝露量の増大に伴う、Grade 2 以上の末梢性ニューロパチー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（Grade を問わない）の発現割合の増加は認められなかった（5.3.3.5-3 ER Report TRN-7394）。

チソツマブ　ベドチンの曝露量と安全性（有害事象の発現割合）との間に上述した関連が認められたものの、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W（体重 100 kg 以上の場合は 1 回量として 200 mg を超えないこと）投与による曝露量の全ての範囲で、子宮頸癌又は他の固形癌の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が示された。

4.5　免疫原性

抗体を応用した治療では免疫原性反応が生じる可能性がある。SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験（用量漸増パート及び拡大パート）、GEN701 試験（用量漸増パート及び拡大パート）、

GCT1015-04 試験、GEN702 試験（拡大パート）、及び SGNTV-001 試験（パート A）のデータを用いて ADA 解析を実施した。SGNTV-003 試験及び GCT1015-04 試験の単独データに加えて、単剤療法としてチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された子宮頸癌の被験者集団での併合データ［All Cervical（SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GEN701 試験、GCT1015-04 試験、GEN702 試験）］及び単剤療法としてチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W で投与された癌（癌種を問わない）の被験者集団での併合データ［All Tumor Types（SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GEN701 試験、GCT1015-04 試験、GEN702 試験、SGNTV-001 試験）］を用いて、ADA の発現割合を示した（1.1.3.7 項、Table 43）。

SGNTV-003 試験では、ベースライン後のいずれかの時点で、試験治療下で発現した ADA が確認された被験者の割合は 5.7%（12/211 名）であった。この結果は、GCT1015-04 試験、All Cervical、及び All Tumor Types での結果と一貫していた。

ADA 解析の対象とした被験者集団では、ベースライン時に ADA 陽性であった被験者の割合は 2.2%［2/93 名（GCT1015-04 試験）］～6.6%［14/211 名（SGNTV-003 試験）］であった。試験治療下で上昇した ADA（ベースライン時に ADA 陽性であり、ベースライン後の抗体価がベースライン時の 4 倍以上に上昇）が確認された被験者は、All Tumor Types の 1/551 名（0.2%）であった。各試験の安全性に関する ADA の考察は各試験の CSR に記述した。

SGNTV-003 試験では、ADA 陽性検体から中和抗体（neutralizing antibodies、NAb）は検出されなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.12.1）。GCT1015-04 試験では、2 名に NAb が検出された。これら 2 名の NAb 陽性被験者の最良総合効果は安定（独立審査委員会判定）であり、これらの被験者での中和抗体の一次検出と病勢進行の間に明らかな相関は認められなかった（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR Section 12.3.3）。

以上より、チソツマブ　ベドチンの免疫原性は低かった。

Table 43　ADA の発現割合の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				
	Tisotumab Vedotin (N=211)	Chemotherapy (N=0)	GCT1015-04 2.0 mg/kg (N=93)	All Cervical [b] (N=372)	All Tumor Types [c] (N=551)
Baseline Negative	197	NA	91	355	525
Positive	12 (5.7)	NA	5 (5.4)	21 (5.6)	27 (4.9)
Baseline Positive	14	NA	2	17	26
Treatment Boosted [a]	0	NA	0	0	1 (0.2)

ADA evaluable set includes subjects who received tisotumab vedotin at 2.0 mg/kg Q3W and had a baseline ADA status and at least one ADA sample evaluated at post treatment.

GEN701, GCT1015-06 includes subjects who received tisotumab vedotin at 2.0 mg/kg Q3W from both Dose Escalation and Cohort Expansion.

ADA=anti-drug antibody. NA=not applicable.

a Treatment boosted refers to subjects with predose positive ADA and postbaseline titer at least 4 times higher than the titer at baseline.

b Includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Dose Escalation and Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), and GCT1015-06 (Dose Escalation and Cohort Expansion).

c Includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Dose Escalation and Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-04, GCT1015-06 (Dose Escalation and Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN701 esc: [redacted], GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: [redacted], GCT1015-06 (exp and esc): [redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted], SGNTV-003: 24Jul2023
Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.8.4

5.　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]）。

ベースライン時の肝機能、腎機能、及び前治療別の部分集団解析の結果、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。

5.1　内因性要因

5.1.1　年齢

年齢別の有害事象の要約を Table 44 に示す。

全体的に、有害事象、Grade 3 以上の有害事象、及び重篤な有害事象の発現割合は、65 歳未満と 65 歳以上の部分集団間で同程度であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与された 65 歳以上で高かった。65 歳以上の被験者数が少なかったため、結果の解釈には限界がある。

Table 44　年齢別の有害事象の要約

Age	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)							
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]		GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	<65 y	≥65 y	<65 y	≥65 y	<65 y	≥65 y	<65 y	≥65 y
	(N=209) n (%)	(N=41) n (%)	(N=201) n (%)	(N=38) n (%)	(N=88) n (%)	(N=13) n (%)	(N=365) n (%)	(N=60) n (%)
Subjects with any TEAE	205 (98.1)	41 (100)	199 (99.0)	38 (100)	88 (100)	13 (100)	361 (98.9)	60 (100)
Treatment-related TEAE[c]	181 (86.6)	38 (92.7)	170 (84.6)	34 (89.5)	81 (92.0)	12 (92.3)	329 (90.1)	56 (93.3)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	106 (50.7)	24 (58.5)	126 (62.7)	23 (60.5)	53 (60.2)	9 (69.2)	200 (54.8)	36 (60.0)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	57 (27.3)	16 (39.0)	92 (45.8)	16 (42.1)	24 (27.3)	5 (38.5)	108 (29.6)	23 (38.3)
Subjects with any TE SAE	69 (33.0)	13 (31.7)	77 (38.3)	17 (44.7)	37 (42.0)	7 (53.8)	138 (37.8)	21 (35.0)
Treatment-related TE SAE	22 (10.5)	4 (9.8)	30 (14.9)	5 (13.2)	10 (11.4)	4 (30.8)	48 (13.2)	9 (15.0)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	27 (12.9)	10 (24.4)	9 (4.5)	0	11 (12.5)	3 (23.1)	49 (13.4)	15 (25.0)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	25 (12.0)	9 (22.0)	4 (2.0)	0	10 (11.4)	3 (23.1)	46 (12.6)	14 (23.3)
Subjects with Grade 5 TEAE	3 (1.4)	1 (2.4)	4 (2.0)	1 (2.6)	3 (3.4)	1 (7.7)	6 (1.6)	2 (3.3)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	1 (1.1)	0	3 (0.8)	0

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　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]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 10.5.23.1 and Table 10.5.23.2

5.1.2　　人種及び民族

人種別及び民族別の有害事象の要約をそれぞれ Table 45 及び Table 46 に示す。

人種別の部分集団解析の結果、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、Pool 1、及び Pool 2 では、有害事象及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、白人と白人以外で同程度であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、白人以外と比較して白人で高かったが、有害事象ごとの発現割合に大きな違いは認められなかった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.24.3, Table 10.5.24.4）。SGNTV-003 試験の化学療法群では、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、白人と比較して、白人以外で高かった。GCT1015-04 試験では被験者数が少ないため、結果の解釈が困難であった。

民族別の部分集団解析の結果、SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群、Pool 1、及び Pool 2 の有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれもヒスパニック系又はラテン系とそれ以外（非ヒスパニック系、非ラテン系）の部分集団間で同程度であった。CT1015-04 試験では被験者数が少ないため、結果の解釈が困難であった。

人種及び民族別の部分集団解析の結果に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

Table 45　人種別の有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)							
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]		GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	White	Non-White	White	Non-White	White	Non-White	White	Non-White
	(N=121) n (%)	(N=103) n (%)	(N=117) n (%)	(N=99) n (%)	(N=95) n (%)	(N=5) n (%)	(N=267) n (%)	(N=129) n (%)
Subjects with any TEAE	120 (99.2)	101 (98.1)	115 (98.3)	99 (100)	95 (100)	5 (100)	266 (99.6)	127 (98.4)
Treatment-related TEAE[c]	106 (87.6)	88 (85.4)	97 (82.9)	87 (87.9)	87 (91.6)	5 (100)	243 (91.0)	114 (88.4)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	66 (54.5)	51 (49.5)	63 (53.8)	74 (74.7)	57 (60.0)	4 (80.0)	151 (56.6)	70 (54.3)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	33 (27.3)	30 (29.1)	39 (33.3)	61 (61.6)	27 (28.4)	1 (20.0)	78 (29.2)	41 (31.8)
Subjects with any TE SAE	47 (38.8)	28 (27.2)	43 (36.8)	43 (43.4)	41 (43.2)	3 (60.0)	110 (41.2)	41 (31.8)
Treatment-related TE SAE	12 (9.9)	11 (10.7)	14 (12.0)	18 (18.2)	14 (14.7)	0	38 (14.2)	16 (12.4)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	27 (22.3)	10 (9.7)	6 (5.1)	2 (2.0)	13 (13.7)	1 (20.0)	50 (18.7)	14 (10.9)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	25 (20.7)	9 (8.7)	2 (1.7)	1 (1.0)	12 (12.6)	1 (20.0)	47 (17.6)	13 (10.1)
Subjects with Grade 5 TEAE	3 (2.5)	1 (1.0)	2 (1.7)	3 (3.0)	4 (4.2)	0	7 (2.6)	1 (0.8)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (1.7)	0	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0	3 (1.1)	0

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　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]20[redacted], GCT1015-06 exp: [redacted]20[redacted], SGNTV-001 (Part A): [redacted]r20[redacted], SGNTV-003: 24Jul2023

Source: 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.24.1 and Table 10.5.24.2

Table 46　民族別の有害事象の要約

	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)							
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]		GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	Hispanic/ Latino	Not Hispanic/ Latino	Hispanic/ Latino	Not Hispanic/ Latino	Hispanic/ Latino	Not Hispanic/ Latino	Hispanic/ Latino	Not Hispanic/ Latino
	(N=51) n (%)	(N=175) n (%)	(N=49) n (%)	(N=169) n (%)	(N=6) n (%)	(N=95) n (%)	(N=57) n (%)	(N=342) n (%)
Subjects with any TEAE	51 (100)	172 (98.3)	49 (100)	167 (98.8)	6 (100)	95 (100)	57 (100)	339 (99.1)
Treatment-related TEAE[c]	46 (90.2)	150 (85.7)	40 (81.6)	146 (86.4)	6 (100)	87 (91.6)	52 (91.2)	308 (90.1)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	27 (52.9)	92 (52.6)	29 (59.2)	110 (65.1)	3 (50.0)	59 (62.1)	30 (52.6)	193 (56.4)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	15 (29.4)	50 (28.6)	15 (30.6)	87 (51.5)	1 (16.7)	28 (29.5)	16 (28.1)	106 (31.0)
Subjects with any TE SAE	20 (39.2)	57 (32.6)	18 (36.7)	69 (40.8)	2 (33.3)	42 (44.2)	22 (38.6)	130 (38.0)
Treatment-related TE SAE	7 (13.7)	18 (10.3)	4 (8.2)	29 (17.2)	0	14 (14.7)	7 (12.3)	49 (14.3)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	7 (13.7)	30 (17.1)	3 (6.1)	4 (2.4)	1 (16.7)	13 (13.7)	8 (14.0)	56 (16.4)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	7 (13.7)	27 (15.4)	1 (2.0)	1 (0.6)	1 (16.7)	12 (12.6)	8 (14.0)	52 (15.2)
Subjects with Grade 5 TEAE	0	4 (2.3)	2 (4.1)	3 (1.8)	0	4 (4.2)	0	8 (2.3)
Treatment-related Grade 5 TEAE	0	2 (1.1)	1 (2.0)	0	0	1 (1.1)	0	3 (0.9)

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　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]t20[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 10.5.25.1 and Table 10.5.25.2

5.1.3　ベースライン時の肝機能

ベースライン時の肝機能別の有害事象の要約を Table 47 に示す。

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチンの曝露量は、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。遊離型 MMAE の曝露量は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者で 37%大きかった。肝機能障害の影響を評価した母集団 PK 解析の結果は[2.7.2-3.6.1 項]に示した。

全体的に、有害事象の発現割合は、ベースライン時の肝機能に関わらず同程度であった。肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者で Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合に注目すべき増加は認められなかったため、軽度の肝機能障害被験者での遊離型 MMAE の曝露量の増大は臨床的に意味がないことが示された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、肝機能が正常な被験者と比較して、軽度の肝機能障害被験者で低かった。

軽度の肝機能障害被験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、中等度及び重度の肝機能障害によるチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK に対する影響は不明である。

ベースライン時の肝機能別の部分集団解析の結果、チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに注目すべき違いは認められなかった。

Table 47　ベースライン時の肝機能別の有害事象の要約

Baseline Hepatic Function	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]					
	Normal	Mildly Impaired	Normal	Mildly Impaired	Normal	Mildly Impaired	Normal	Mildly Impaired
	(N=220) n (%)	(N=30) n (%)	(N=205) n (%)	(N=34) n (%)	(N=93) n (%)	(N=8) n (%)	(N=376) n (%)	(N=49) n (%)
Subjects with any TEAE	216 (98.2)	30 (100)	203 (99.0)	34 (100)	93 (100)	8 (100)	372 (98.9)	49 (100)
Treatment-related TEAE[c]	194 (88.2)	25 (83.3)	176 (85.9)	28 (82.4)	85 (91.4)	8 (100)	341 (90.7)	44 (89.8)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	113 (51.4)	17 (56.7)	128 (62.4)	21 (61.8)	56 (60.2)	6 (75.0)	207 (55.1)	29 (59.2)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	62 (28.2)	11 (36.7)	93 (45.4)	15 (44.1)	25 (26.9)	4 (50.0)	111 (29.5)	20 (40.8)
Subjects with any TE SAE	73 (33.2)	9 (30.0)	80 (39.0)	14 (41.2)	41 (44.1)	3 (37.5)	142 (37.8)	17 (34.7)
Treatment-related TE SAE	22 (10.0)	4 (13.3)	30 (14.6)	5 (14.7)	13 (14.0)	1 (12.5)	49 (13.0)	8 (16.3)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	35 (15.9)	2 (6.7)	7 (3.4)	2 (5.9)	10 (10.8)	4 (50.0)	58 (15.4)	6 (12.2)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	32 (14.5)	2 (6.7)	3 (1.5)	1 (2.9)	9 (9.7)	4 (50.0)	54 (14.4)	6 (12.2)
Subjects with Grade 5 TEAE	4 (1.8)	0	4 (2.0)	1 (2.9)	3 (3.2)	1 (12.5)	7 (1.9)	1 (2.0)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (0.9)	0	0	1 (2.9)	0	1 (12.5)	2 (0.5)	1 (2.0)

Normal hepatic function: Total bilirubin <=ULN and AST <=ULN; mild hepatic impairment: Total bilirubin >1 to <=1.5xULN OR AST >ULN and total bilirubin <=ULN.

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　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]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 10.5.31.1 and Table 10.5.31.2

5.1.4　　ベースライン時の腎機能

ベースライン時の腎機能別の有害事象の要約を Table 48 に示す。

母集団 PK 解析の結果、チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の曝露量は、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。腎機能障害の影響を評価した母集団 PK 解析の結果は[2.7.2-3.6.1 項]に示した。

ベースライン時の腎機能別の部分集団解析の結果、チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに違いは認められなかった。全体的に、有害事象の発現割合は、ベースライン時の腎機能に関わらず同程度であった。ベースライン時の腎機能別の Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

軽度及び中等度の腎機能障害被験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、重度の腎機能障害によるチソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE の PK に対する影響は不明である。

ベースライン時の腎機能別の部分集団解析の結果、チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに注目すべき違いは認められなかった。

Table 48　ベースライン時の腎機能別の有害事象の要約

Baseline Renal function	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)						GCT1015-04 (Supportive Cervical)			Pool 1[b] (All Cervical)		
	Tisotumab Vedotin			Chemotherapy[a]								
	Normal	Mild Imp.	Moderate Imp.	Normal	Mild Imp.	Moderate Imp.	Normal	Mild Imp.	Moderate Imp.	Normal	Mild Imp.	Moderate Imp.
	(N=90) n (%)	(N=111) n (%)	(N=48) n (%)	(N=98) n (%)	(N=105) n (%)	(N=35) n (%)	(N=46) n (%)	(N=40) n (%)	(N=15) n (%)	(N=177) n (%)	(N=176) n (%)	(N=71) n (%)
Subjects with any TEAE	88 (97.8)	110 (99.1)	47 (97.9)	97 (99.0)	105 (100)	34 (97.1)	46 (100)	40 (100)	15 (100)	175 (98.9)	175 (99.4)	70 (98.6)
Treatment-related TEAE[c]	78 (86.7)	102 (91.9)	38 (79.2)	82 (83.7)	90 (85.7)	31 (88.6)	41 (89.1)	38 (95.0)	14 (93.3)	159 (89.8)	165 (93.8)	60 (84.5)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	48 (53.3)	51 (45.9)	31 (64.6)	58 (59.2)	65 (61.9)	25 (71.4)	28 (60.9)	25 (62.5)	9 (60.0)	100 (56.5)	89 (50.6)	47 (66.2)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	29 (32.2)	29 (26.1)	15 (31.3)	40 (40.8)	50 (47.6)	18 (51.4)	11 (23.9)	16 (40.0)	2 (13.3)	57 (32.2)	53 (30.1)	21 (29.6)
Subjects with any TE SAE	30 (33.3)	34 (30.6)	18 (37.5)	40 (40.8)	36 (34.3)	17 (48.6)	21 (45.7)	16 (40.0)	7 (46.7)	69 (39.0)	59 (33.5)	31 (43.7)
Treatment-related TE SAE	10 (11.1)	11 (9.9)	5 (10.4)	15 (15.3)	14 (13.3)	6 (17.1)	7 (15.2)	7 (17.5)	0	27 (15.3)	22 (12.5)	8 (11.3)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	16 (17.8)	11 (9.9)	10 (20.8)	6 (6.1)	2 (1.9)	1 (2.9)	7 (15.2)	6 (15.0)	1 (6.7)	29 (16.4)	23 (13.1)	12 (16.9)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	16 (17.8)	10 (9.0)	8 (16.7)	4 (4.1)	0	0	7 (15.2)	6 (15.0)	0	29 (16.4)	22 (12.5)	9 (12.7)
Subjects with Grade 5 TEAE	2 (2.2)	0	2 (4.2)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.2)	1 (2.5)	2 (13.3)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (5.6)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (2.2)	0	0	1 (1.0)	0	0	1 (2.2)	0	0	3 (1.7)	0	0

Renal function: Normal: CrCl (mL/min) ≥90; Mild impairment: CrCl (mL/min) ≥60 to <90; Moderate impairment: CrCl (mL/min) ≥30 to <60.

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　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: Adapted from 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.32.1, Table 10.5.32.2, and Table 10.5.32.3

5.1.5　日本人集団

本項では、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）の結果を示す。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。

5.1.5.1　全般的な曝露状況

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験で無作為割付けされた日本人被験者は、チソツマブ　ベドチン群で 49 名、化学療法群で 50 名であった（Table 49）。無作為割付けされた全ての日本人被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた。

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。

Table 49　治験薬の曝露状況の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)
Number of subjects receiving at least one dose of treatment, n (%)	49 (100)	50 (100)
Duration of exposure (months)[a]		
n	49	50
Mean (STD)	4.32 (2.58)	3.17 (2.77)
Median	3.45	1.91
Min, Max	0.7, 11.0	0.3, 13.6
Number of cycles received per subject[b]		
n	49	50
Mean (STD)	5.9 (3.4)	4.1 (3.7)
Median	5.0	2.5
Min, Max	1, 15	1, 19

a　Duration of exposure (months) = (end date of treatment - first dose date + 1) / 30.4375. End date of treatment defined as min (last dose date, start of subsequent cancer-related therapy, end of treatment date, date of death, analysis cut-off date), where last dose date is last infusion date + 20 for tisotumab vedotin, pemetrexed and irinotecan, last infusion date + 16 for topotecan, and last infusion date + 13 for vinorelbine and gemcitabine.

b　Cycle with any amount of study drug received.

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.4.1

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）に組み入れられた 17 名の全ての被験者が治験薬の投与を 1 回以上受けた（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Figure 3）。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（Table 50）。

Table 50　治験薬の曝露状況の要約［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)
Duration of exposure[a] (months)	
Mean (standard deviation)	4.0 (3.1)
Median (range)	3.7 (1; 11)
Number of cycles initiated	
Mean (standard deviation)	5.6 (4.4)
Median (range)	5.0 (1; 15)
Cumulative dose (mg/kg)	
Mean (standard deviation)	10.9 (8.3)
Median (range)	10.1 (2; 30)
Relative dose intensity (%)	
Mean (standard deviation)	97.5 (8.5)
Median (range)	100.0 (75; 106)
Number of subjects with	
1 dose reduction	3 (17.6%)
Reasons for dose reduction	
Adverse event	3 (17.6%)

Percentages are based on N.

a Duration of exposure (months) = (end date of tisotumab vedotin – start date of tisotumab vedotin + 1) / 30.4375, end date of tisotumab vedotin defined as min (last tisotumab vedotin intake date + 20 days, last contact date, date of death, cutoff date).

Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.01.b

5.1.5.2　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 51）。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。

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。

Table 51　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

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、全ての被験者に有害事象が発現した（Table 52）。重篤な有害事象の発現割合は 47.1%、Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 82.4%、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.9%であった。

Table 52　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

5.1.5.2.1　比較的よくみられる有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

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　ベドチン群で結膜炎（46.9%）、悪心（38.8%）、末梢性感覚ニューロパチー（36.7%）、並びに脱毛症及び鼻出血（各 30.6%）であり、化学療法群で悪心及び貧血（各 42.0%）、並びに発熱（34.0%）であった（Table 53）。このうち、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 10%以上高かった有害事象は、結膜炎、末梢性感覚ニューロパチー、脱毛症、及び鼻出血であった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、全体集団と比較して、日本人集団で発現割合が 10%以上高かった有害事象は、結膜炎及び倦怠感であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.3、5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.2）。全体集団と比較して、日本人集団で発現割合が 10%以上低かった有害事象は、下痢、無力症、及び尿路感染であった。

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有害事象の発現割合及び種類にチソツマブ　ベドチンを投与された全体集団と大きな違いはなく、両集団間でおおむね一貫していた。

SGNTV-003 試験（日本人集団）の全ての有害事象は表 2.7.4.8-1 に示した。

Table 53　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象（PT 別）
［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	49 (100)	50 (100)
結膜炎	23 (46.9)	0
悪心	19 (38.8)	21 (42.0)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (36.7)	1 (2.0)
脱毛症	15 (30.6)	1 (2.0)
鼻出血	15 (30.6)	1 (2.0)
食欲減退	12 (24.5)	7 (14.0)
発熱	12 (24.5)	17 (34.0)
便秘	9 (18.4)	6 (12.0)
貧血	8 (16.3)	21 (42.0)
倦怠感	8 (16.3)	6 (12.0)
体重減少	7 (14.3)	2 (4.0)
湿疹	6 (12.2)	2 (4.0)
不眠症	5 (10.2)	1 (2.0)
角膜炎	5 (10.2)	0
そう痒症	5 (10.2)	2 (4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	8 (16.0)
好中球減少症	4 (8.2)	12 (24.0)
嘔吐	4 (8.2)	6 (12.0)
下痢	3 (6.1)	12 (24.0)
白血球数減少	2 (4.1)	7 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	8 (16.0)
好中球数減少	1 (2.0)	12 (24.0)
末梢性浮腫	1 (2.0)	6 (12.0)
尿路感染	1 (2.0)	5 (10.0)

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.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in tisotumab vedotin column.
For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.
Incidence rate >=10% is considered for tisotumab vedotin or chemotherapy columns.
Dictionary: MedDRA v26.0
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.7

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）で発現した主な有害事象（発現割合 30%以上）は、貧血及び悪心［各 58.8%（10/17 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（[2.7.6.2-Table 3]）。

GCT1015-06 試験（拡大パート）の全ての有害事象は[2.7.6.2-Table 3]に示した。

5.1.5.2.2　Grade 3 以上の有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、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 42.9%（21/49 名）、化学療法群で 66.0%（33/50 名）であり、全体集団と同様にチソツマブ　ベドチン群で低かった（Table 51）。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（表 2.7.4.8-2）。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 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、疲労であった（チソツマブ　ベドチン群 6.1%、化学療法群 0%）。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、全体集団と比較して、日本人集団で発現割合が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象はなかった。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

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%（14/17 名）であった（Table 52）。主な Grade 3 以上の有害事象（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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.08.b）。

5.1.5.2.3　治験薬と関連のある有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、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 95.9%、化学療法群で 88.0%であり、全体集団の結果と一貫していた（Table 54）。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%）、悪心及び末梢性感覚ニューロパチー（各 34.7%）、並びに脱毛症（30.6%）であり、化学療法群で悪心（38.0%）及び貧血（36.0%）であった。このうち、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 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、結膜炎、末梢性感覚ニューロパチー、及び脱毛症であった。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチン群では、全体集団と比較して、日本人集団で発現割合が 10%以上高かった治験薬と関連のある有害事象は、結膜炎、倦怠感、及び発熱であった（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.6、Table 54）。

SGNTV-003 試験（日本人集団）の全ての治験薬と関連のある有害事象は表 2.7.4.8-3 に示した。

SGNTV-003 試験の日本人集団では、治験薬と関連のある 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 32.7%、化学療法群で 56.0%であった（Table 51）。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%）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%）、化学療法群で好中球減少症及び貧血（各 20.0%）、好中球数減少（12.0%）、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%）、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%）であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.26）。

Table 54　いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の治験薬と関連のある有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	47 (95.9)	44 (88.0)
結膜炎	23 (46.9)	0
悪心	17 (34.7)	19 (38.0)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (34.7)	1 (2.0)
脱毛症	15 (30.6)	1 (2.0)
鼻出血	14 (28.6)	1 (2.0)
食欲減退	11 (22.4)	6 (12.0)
発熱	10 (20.4)	9 (18.0)
倦怠感	7 (14.3)	6 (12.0)
貧血	6 (12.2)	18 (36.0)
湿疹	5 (10.2)	1 (2.0)
角膜炎	5 (10.2)	0
そう痒症	5 (10.2)	1 (2.0)
体重減少	5 (10.2)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	7 (14.0)
好中球減少症	4 (8.2)	12 (24.0)
白血球数減少	2 (4.1)	7 (14.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	7 (14.0)
下痢	1 (2.0)	9 (18.0)
好中球数減少	1 (2.0)	12 (24.0)

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.
Related to study treatment as assessed by the investigator.
Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in tisotumab vedotin column.
For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.
Incidence rate >=10% is considered for tisotumab vedotin or chemotherapy columns.
Dictionary: MedDRA v26.0
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.28

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）に治験薬と関連のある有害事象が発現した。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（[2.7.6.2-Table 3]）。

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%（9 名）であった（Table 52）。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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.09.b）。

GCT1015-06 試験（拡大パート）の全ての治験薬と関連のある有害事象は[2.7.6.2-Table 3]に示した。

5.1.5.3　死亡

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は、化学療法群の 2/51 名（3.9%）であり、いずれも原疾患に関連する死亡であった。チソツマブ　ベドチン群では、治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.11.1）。

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（Table 51）。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

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。また、その他に、治験薬の最終投与後 30 日を超えて病勢進行により 15 名が死亡した（5.3.5.2-1 GCT1015-06 final CSR Listing 16.02.03.06.b）。

5.1.5.4　その他の重篤な有害事象

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（Table 51）。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（表 2.7.4.8-4）。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（Table 9、Table 51）。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（Table 14、表 2.7.4.8-4）。

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%、化学療法群で 14.0%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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.25）。

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（Table 9、Table 51）。

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）であった（Table 52）。最も多く発現した事象は腫瘍出血［11.8%（2 名）］で、その他の事象はいずれも 1 名に発現した（[2.7.6.2-Table 4]）。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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.11.b）。

5.1.5.5　治験薬の用量調整に至った有害事象

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、全体集団［14.8%（37/250 名）］と同程度であった（Table 16、Table 55）。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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.30）。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）であり、両投与群間で同程度であった。チソツマブ　ベドチン群では、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（Table 16、Table 55）。チソツマブ　ベドチン群の日本人集団で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）］、末梢性感覚ニューロパチー［8.2%（4 名）］、疲労［6.1%（3 名）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［4.1%（2 名）］、並びに食欲減退、末梢性運動ニューロパチー、及び点状角膜炎［各 2.0%（1 名）］であった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.38）。化学療法群の日本人集団で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）］、好中球数減少［8.0%（4 名）］、発熱性好中球減少症及び血小板数減少［各 4.0%（2 名）］、並びに貧血、下痢、及び白血球数減少［各 2.0%（1 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。

Table 55　治験薬の用量調整に至った有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with TEAEs resulting in treatment dose modification	23 (46.9)	32 (64.0)
Dose interruption	0	0
Dose reduction	16 (32.7)	17 (34.0)
Dose delay	16 (32.7)	11 (22.0)
Dose elimination[a]	0	20 (40.0)
Dose discontinuation	6 (12.2)	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.
Dose modification includes dose reduction, dose delay, dose interruption, dose elimination, and dose discontinuation.
A subject can be in multiple categories of dose modifications.
a　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 14.5.1.36

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.12.b）。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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Listing 16.02.03.03.b）。

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.14.b）。内訳は Grade 3 の食欲減退及び疲労、並びに Grade 2 の結膜炎及び強膜炎であり［各 1 名（5.9%）］、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Listing 16.02.03.03.b）。

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.13.b）。これらの事象は、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び腫瘍出血［各 1 名（5.9%）］であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬と関連ありと判断された（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Listing 16.02.03.03.b）。

5.1.5.6　特に注目すべき有害事象

5.1.5.6.1　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（Table 20、Table 56）。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（Table 21、Table 57）。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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.20, Table 14.5.2.23）。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）］（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.44）。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団では、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事象が消失又は改善した（Table 58）。日本人集団では、一部の眼関連の有害事象のみが消失又は改善した被験者はおらず、全体集団と比較して全ての眼関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合は高かったが、全て又は一部の眼関連の有害事象が消失又は改善した被験者の割合で比較すると、全体集団と日本人集団で同程度であった。1 回目の眼関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 1.08 ヵ月（0.2～3.0 ヵ月）であり、全体集団での結果と一貫していた。眼関連の有害事象は 26 名に 49 件発現し、このうち 40 件が消失したが、消失するまでの期間の中央値（範囲）は 1.22 ヵ月（0.1～12.6 ヵ月）であった。日本人集団では、消失するまでの期間の中央値は全体集団と比較して長かったが、範囲は全体集団での結果と一貫していた。

Table 56　眼関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	26 (53.1)	1 (2.0)
Grade 1	12 (24.5)	0
Grade 2	13 (26.5)	1 (2.0)
Grade 3	1 (2.0)	0
Subjects with any serious event	0	0
Subjects with any event leading to treatment discontinuation	2 (4.1)	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.

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).

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.26, Table 14.5.2.14, and Table 14.5.2.44

Table 57　眼関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

Classification Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	26 (53.1)	1 (2.0)
Any Conjunctival disorders	24 (49.0)	0
結膜炎	23 (46.9)	0
ドライアイ	2 (4.1)	0
結膜出血	1 (2.0)	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)	0
Any Corneal disorders	7 (14.3)	0
角膜炎	5 (10.2)	0
角膜変性	1 (2.0)	0
点状角膜炎	1 (2.0)	0
Any Glaucoma	1 (2.0)	0
緑内障	1 (2.0)	0
Any Ocular infections	1 (2.0)	1 (2.0)
細菌性結膜炎	1 (2.0)	0
麦粒腫	0	1 (2.0)
Any Periorbital and eyelid disorders	2 (4.1)	0
眼瞼炎	1 (2.0)	0
眼瞼湿疹	1 (2.0)	0
Any Scleral disorders	1 (2.0)	0
上強膜炎	1 (2.0)	0
Any Vision disorders & symptoms	1 (2.0)	0
視力低下	1 (2.0)	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.

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).

Data are sorted by ascending alphabetical order of AESI classification (except Any event), and then by descending order of frequency followed by ascending alphabetical order of preferred terms in tisotumab vedotin column.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.8

Table 58　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)
Subjects with any event, n (%)	26 (53.1)	1 (2.0)
Subjects with all events resolved[a] or improved[b]	24/26 (92.3%)	1/1 (100%)
Subjects with all events resolved[a]	18/26 (69.2%)	1/1 (100%)
Subjects with some events resolved[a] or improved[b]	0/26	0/1
Subjects with no events resolved or improved[b]	2/26 (7.7%)	0/1
Subjects with ongoing events at the last follow-up	8/26 (30.8%)	0/1
Grade 1	7/26 (26.9%)	0/1
Grade 2	1/26 (3.8%)	0/1
Grade 3	0/26	0/1

	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)
Grade 4	0/26	0/1
Grade 5	0/26	0/1
Time to onset of first event (months)		
n	26	1
Mean (STD)	1.32 (0.69)	0.26 (-)
Median	1.08	0.26
Min, Max	0.2, 3.0	0.3, 0.3
Number of events	49	1
Number of events resolved[a]	40	1
Time to resolution[a] (months)		
n	40	1
Mean (STD)	2.83 (3.32)	1.41 (-)
Median	1.22	1.41
Min, Max	0.1, 12.6	1.4, 1.4
Number of events with improvement[b]	7	0
Time to improvement[b] (months)		
n	7	0
Mean (STD)	0.83 (0.45)	- (-)
Median	0.82	-
Min, Max	0.3, 1.5	-, -

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.

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 Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'. Time to resolution is defined as time (days) from the start date of the event to the end date of the same event (end date of the event - start date of the event + 1).

b For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.5

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.01.01.01.b）。最も多く発現した眼関連の有害事象は結膜炎であった（Table 59）。Grade 3 以上の眼関連の有害事象は認められなかった。

1 回目の眼関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（0～4 ヵ月）であった（Table 60）。眼関連の有害事象は 6 名に 9 件発現したが、いずれも消失し、消失するまでの期間の中央値（範囲）は 0.4 ヵ月（0～1 ヵ月）であった。

Table 59　眼関連の有害事象（PT 別及び Grade 別）
［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)					
Preferred Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
結膜炎	1 (5.9%)	2 (11.8%)	0	0	0	3 (17.6%)
アレルギー性結膜炎	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)

Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
強膜炎	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
麦粒腫	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (5.9%)
霧視	1 (5.9%)	0	0	0	0	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.
Multiple AEs with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject and preferred term is used.
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.01.01.01.b

Table 60　眼関連の有害事象の発現及び消失までの期間
［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 ocular TEAE	6 (35.3%)
Time to onset of first event (months)	
n	6
Mean (standard deviation)	1.6 (1.3)
Median (range)	1.4 (0; 4)
Number of events	9
Number of events resolved[a]	9 (100%)
Time to resolution of each event (months)	
n	9
Mean (standard deviation)	0.4 (0.3)
Median (range)	0.4 (0; 1)

Percentages are based on N.
TEAE, treatment-emergent adverse event.
a　Resolution is defined as events with status outcome of recovered/resolved or recovered/resolved with sequelae.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.02.01.b

5.1.5.6.2　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（Table 24、Table 61）。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（Table 25、Table 62）。

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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.22, Table 14.5.2.25）。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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.34）。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）］（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.46）。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象を発現した約半数の被験者でこれらの全て又は一部の事象が消失又は改善し、全体集団と同様の傾向が認められた（Table 63）。1 回目の末梢性ニューロパチー関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 2.53 ヵ月（0.1～9.3 ヵ月）であり、全体集団での結果と一貫していた。末梢性ニューロパチー関連の有害事象は 19 名に 23 件発現し、このうち 8 件が消失したが、消失するまでの期間の中央値（範囲）は 1.40 ヵ月（0.3～8.5 ヵ月）であり、全体集団での結果と一貫していた。

Table 61　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	19 (38.8)	1 (2.0)
Grade 1	6 (12.2)	0
Grade 2	11 (22.4)	1 (2.0)
Grade 3	2 (4.1)	0
Subjects with any serious event	1 (2.0)	0
Subjects with any event leading to treatment discontinuation	3 (6.1)	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.
Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.28, Table 14.5.2.16, and Table 14.5.2.46

Table 62　末梢性ニューロパチー関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

Classification Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	19 (38.8)	1 (2.0)
Any peripheral neuropathy events other than sensory or motor	1 (2.0)	0
歩行障害	1 (2.0)	0
Any peripheral neuropathy motor events	2 (4.1)	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (4.1)	0
Any peripheral neuropathy sensory events	18 (36.7)	1 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (36.7)	1 (2.0)

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.

Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).

Data are sorted by ascending alphabetical order of AESI classification (except Any event), and then by descending order of frequency followed by ascending alphabetical order of preferred terms in tisotumab vedotin column.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.10

Table 63　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間
［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)
Subjects with any event, n (%)	19 (38.8)	1 (2.0)
Subjects with all events resolved[a] or improved[b]	9/19 (47.4%)	1/1 (100%)
Subjects with all events resolved[a]	6/19 (31.6%)	1/1 (100%)
Subjects with some events resolved[a] or improved[b]	1/19 (5.3%)	0/1
Subjects with no events resolved or improved[b]	9/19 (47.4%)	0/1
Subjects with ongoing events at the last follow-up	13/19 (68.4%)	0/1
Grade 1	7/19 (36.8%)	0/1
Grade 2	5/19 (26.3%)	0/1
Grade 3	1/19 (5.3%)	0/1
Grade 4	0/19	0/1
Grade 5	0/19	0/1
Time to onset of first event (months)		
n	19	1
Mean (STD)	3.08 (2.53)	1.41 (-)
Median	2.53	1.41
Min, Max	0.1, 9.3	1.4, 1.4
Number of events	23	1
Number of events resolved[a]	8	1
Time to resolution[a] (months)		
n	8	1
Mean (STD)	2.06 (2.67)	4.86 (-)
Median	1.40	4.86
Min, Max	0.3, 8.5	4.9, 4.9
Number of events with improvement[b]	4	0
Time to improvement[b] (months)		
n	4	0
Mean (STD)	1.24 (1.06)	- (-)
Median	0.99	-
Min, Max	0.3, 2.7	-, -

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.

Peripheral neuropathy adverse events include preferred terms from the Peripheral neuropathy SMQ (broad).

a Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'. Time to resolution is defined as time (days) from the start date of the event to the end date of the same event (end date of the event - start date of the event + 1).

b For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.7

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.01.02.01.b）。

1 回目の末梢性ニューロパチー関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は2.4 ヵ月（1～3 ヵ月）であった（Table 64）。3 名に発現した末梢性ニューロパチー関連の有害事象はいずれも消失しなかった。

Table 64　末梢性ニューロパチー関連の有害事象の発現及び消失までの期間
［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 peripheral neuropathy TEAE	3 (17.6%)
Number of subjects with all events resolved[a]	0/3 (0.0%)
Number of subjects with some events resolved[a] or improved[b]	0/3 (0.0%)
Number of subjects with no events resolved[a] or improved[b]	3/3 (100%)
Time to onset of first event (months)	
n	3
Mean (standard deviation)	2.0 (1.1)
Median (range)	2.4 (1; 3)
Number of events	3
Number of events resolved[a]	0

Percentages are based on N.
TEAE, treatment-emergent adverse event.
a Resolution is defined as events with status outcome of recovered/resolved or recovered/resolved with sequelae.
b For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the last occurrence of highest grade and no grade increase afterwards.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.02.02.b

5.1.5.6.3　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（Table 28、Table 65）。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（Table 66）。

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（5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.35.2）、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。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。

SGNTV-003 試験のチソツマブ　ベドチンを投与された日本人集団では、出血関連の有害事象を発現した大部分の被験者でこれらの全て又は一部の事象が消失又は改善し、全体集団と同様の傾向が認められた（Table 67）。1 回目の出血関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 0.26 ヵ月（0.1～10.4 ヵ月）であり、全体集団での結果と一貫していた。出血関連の有害事象は 21 名に 26 件発現し、このうち 18 件が消失したが、消失するまでの期間の中央値（範囲）は 0.67 ヵ月（0.1～7.2 ヵ月）であり、全体集団での結果と一貫していた。

Table 65　出血関連の有害事象の要約［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	21 (42.9)	4 (8.0)
Grade 1	17 (34.7)	3 (6.0)
Grade 2	4 (8.2)	1 (2.0)
Subjects with any serious event	0	0
Subjects with any event leading to treatment discontinuation	0	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.

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

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.27, Table 14.5.2.15, and Table 14.5.2.45

Table 66　出血関連の有害事象（PT 別）［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)
Subjects with any event	21 (42.9)	4 (8.0)
鼻出血	15 (30.6)	1 (2.0)
挫傷	2 (4.1)	0
子宮出血	2 (4.1)	0
腟出血	2 (4.1)	0
結膜出血	1 (2.0)	0
血尿	1 (2.0)	0
腎血腫	1 (2.0)	0
性器出血	0	1 (2.0)
血便排泄	0	1 (2.0)
喀血	0	1 (2.0)
腸出血	0	1 (2.0)

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.

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

Data are sorted by descending order of frequency followed by ascending alphabetical order of preferred terms in tisotumab vedotin column.
Dictionary: MedDRA v26.0
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.9

Table 67　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)
Subjects with any event, n (%)	21 (42.9)	4 (8.0)
Subjects with all events resolved[a] or improved[b]	13/21 (61.9%)	2/4 (50.0%)
Subjects with all events resolved[a]	13/21 (61.9%)	2/4 (50.0%)
Subjects with some events resolved[a] or improved[b]	4/21 (19.0%)	0/4
Subjects with no events resolved or improved[b]	4/21 (19.0%)	2/4 (50.0%)
Subjects with ongoing events at the last follow-up	8/21 (38.1%)	2/4 (50.0%)
Grade 1	5/21 (23.8%)	2/4 (50.0%)
Grade 2	3/21 (14.3%)	0/4
Grade 3	0/21	0/4
Grade 4	0/21	0/4
Grade 5	0/21	0/4
Time to onset of first event (months)		
n	21	4
Mean (STD)	1.22 (2.37)	1.42 (1.71)
Median	0.26	0.90
Min, Max	0.1, 10.4	0.0, 3.8
Number of events	26	5
Number of events resolved[a]	18	3
Time to resolution[a] (months)		
n	18	3
Mean (STD)	1.84 (2.53)	1.05 (1.56)
Median	0.67	0.16
Min, Max	0.1, 7.2	0.1, 2.9
Number of events with improvement[b]	0	0
Time to improvement[b] (months)		
n	0	0
Mean (STD)	- (-)	- (-)
Median	-	-
Min, Max	-, -	-, -

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.

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

a Resolution is defined as events status outcome of 'Recovered/Resolved' or 'Recovered/Resolved with Sequelae'. Time to resolution is defined as time (days) from the start date of the event to the end date of the same event (end date of the event - start date of the event + 1).

b For events that are not resolved, improvement is defined as at least one grade decrease from the highest grade as of the last assessment. Time to improvement is time from first occurrence of the highest grade to first improvement (i.e., at least one grade decrease from the highest grade and no grade increase afterwards).

Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: Adapted from 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.6

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.01.03.01.b）。最も多く発現した出血関連の有害事象は鼻出血であり、次いで下部消化管出血、並びに性器出血及び腫瘍出血であった（Table 68）。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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR 14.03.07.01.03.02.b）。

1 回目の出血関連の有害事象が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 0.2 ヵ月（0～4 ヵ月）であった（Table 69）。出血関連の有害事象は 13 名に 27 件発現した。このうち 22 件（81.5%）が消失し、消失するまでの期間の中央値（範囲）は 0.1 ヵ月（0～3 ヵ月）であった。

Table 68　出血関連の有害事象（PT 別及び Grade 別）
［GCT1015-06 試験（主要解析時点）、拡大パート］

Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total
鼻出血	8 (47.1%)	0	0	0	0	8 (47.1%)
下部消化管出血	2 (11.8%)	0	1 (5.9%)	0	0	3 (17.6%)
性器出血	1 (5.9%)	1 (5.9%)	0	0	0	2 (11.8%)
腫瘍出血	0	0	2 (11.8%)	0	0	2 (11.8%)
肛門出血	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (5.9%)
血便排泄	1 (5.9%)	0	0	0	0	1 (5.9%)
腟出血	1 (5.9%)	0	0	0	0	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.
Multiple AEs with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject and preferred term is used.
MedDRA version 23.1.
AE, adverse event; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.01.03.01.b

Table 69　出血関連の有害事象の発現及び消失までの期間
［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 bleeding TEAE	13 (76.5%)
Number of subjects with all events resolved[a]	8/13 (61.5%)
Number of subjects with some events resolved[a] or improved[b]	2/13 (15.4%)
Number of subjects with no events resolved[a] or improved[b]	3/13 (23.1%)
Time to onset of first event (months)	
n	13
Mean (standard deviation)	0.8 (1.0)
Median (range)	0.2 (0; 4)
Number of events	27

	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)
Number of events resolved[a]	22 (81.5%)
Time to resolution of each event (months)	
n	22
Mean (standard deviation)	0.3 (0.6)
Median (range)	0.1 (0; 3)

Percentages are based on N.
TEAE, treatment-emergent adverse event.
a Resolution is defined as events with status outcome of recovered/resolved or recovered/resolved with sequelae.
b For events that are not resolved, improvement is defined as at least 1 grade decrease from the last occurrence of highest grade and no grade increase afterwards.
Source: Modified from 5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.07.02.03.b

5.1.5.7　その他の安全性に関する所見

5.1.5.7.1　注入に伴う反応

SGNTV-003 試験（日本人集団）

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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.2.66）。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）

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（5.3.5.3-2 ISS Listing 10.5.7）。

5.1.5.7.2　重度の皮膚障害

SGNTV-003 試験（日本人集団）

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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.18）。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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.3, Table 14.5.1.4, Table 14.5.1.29）。チソツマブ　ベドチン群で重篤な Grade 3 のスティーヴンス・ジョンソン症候群を発現した被験者の詳細は 2.1.6.2 項に示した。

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（Table 37）、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）

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.05.02.b）。

5.1.5.7.3　肺臓炎関連の有害事象

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、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（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP data Table 14.5.1.18）。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

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（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.05.02.b）。

5.1.5.8　臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

SGNTV-003 試験（日本人集団）

SGNTV-003 試験の日本人集団では、臨床検査値、バイタルサイン、及び安全性に関する他の観察項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.6.4.1, Table 14.6.4.2, Table 14.6.4.3, Table 14.8.1.1、5.3.5.1-1 SGNTV-003 CSR Listing 16.2.11.8）。

GCT1015-06 試験（拡大パート）

GCT1015-06 試験（拡大パート）では、臨床検査値、バイタルサイン、及び安全性に関する他の観察項目に、臨床的に意味のあるベースラインからの変動は認められなかった（5.3.5.2-1 GCT1015-06 CSR Table 14.03.17.b, Table 14.03.18.b, Table 14.03.19.b, Table 14.03.20.b, Table 14.03.21.b, Table 14.03.22.b, Table 14.03.30.b, Table 14.03.31.b, Table 14.03.27.01.b, Table 14.03.28.b）。

5.2　外因性要因

5.2.1　地域

地域別の有害事象の要約を Table 70 に示す。

SGNTV-003 試験は、米国、カナダ、欧州連合、アジア、及びラテンアメリカの 25 ヵ国で実施されている。GCT1015-04 試験は米国及び欧州連合での実施に限られているため、Pool 1 及び Pool 2 に含まれたアジア及び他の地域の被験者は、主に SGNTV-003 試験の被験者である。

地域別の部分集団解析の結果、チソツマブ　ベドチンの安全性プロファイル（有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象）に注目すべき違いは認められなかった。

Table 70　地域別の有害事象の要約

Region	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)								GCT1015-04 (Supportive Cervical)				Pool 1[b] (All Cervical)			
	Tisotumab Vedotin				Chemotherapy[a]											
	US	EU	Asia	Other	US	EU	Asia	Other	US	EU	Asia	Other	US	EU	Asia	Other
	(N=16) n (%)	(N=104) n (%)	(N=84) n (%)	(N=46) n (%)	(N=12) n (%)	(N=101) n (%)	(N=84) n (%)	(N=42) n (%)	(N=15) n (%)	(N=86) n (%)	(N=0) n (%)	(N=0) n (%)	(N=43) n (%)	(N=235) n (%)	(N=101) n (%)	(N=46) n (%)
Subjects with any TEAE	16 (100)	102 (98.1)	82 (97.6)	46 (100)	12 (100)	99 (98.0)	84 (100)	42 (100)	15 (100)	86 (100)	0	0	43 (100)	233 (99.1)	99 (98.0)	46 (100)
Treatment-related TEAE[c]	13 (81.3)	94 (90.4)	70 (83.3)	42 (91.3)	9 (75.0)	87 (86.1)	74 (88.1)	34 (81.0)	13 (86.7)	80 (93.0)	0	0	37 (86.0)	219 (93.2)	87 (86.1)	42 (91.3)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	8 (50.0)	54 (51.9)	43 (51.2)	25 (54.3)	7 (58.3)	56 (55.4)	62 (73.8)	24 (57.1)	9 (60.0)	53 (61.6)	0	0	22 (51.2)	132 (56.2)	57 (56.4)	25 (54.3)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	5 (31.3)	30 (28.8)	25 (29.8)	13 (28.3)	5 (41.7)	38 (37.6)	54 (64.3)	11 (26.2)	5 (33.3)	24 (27.9)	0	0	14 (32.6)	70 (29.8)	34 (33.7)	13 (28.3)
Subjects with any TE SAE	6 (37.5)	34 (32.7)	23 (27.4)	19 (41.3)	3 (25.0)	38 (37.6)	36 (42.9)	17 (40.5)	6 (40.0)	38 (44.2)	0	0	17 (39.5)	92 (39.1)	31 (30.7)	19 (41.3)
Treatment-related TE SAE	4 (25.0)	8 (7.7)	8 (9.5)	6 (13.0)	1 (8.3)	14 (13.9)	16 (19.0)	4 (9.5)	2 (13.3)	12 (14.0)	0	0	8 (18.6)	31 (13.2)	12 (11.9)	6 (13.0)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (18.8)	21 (20.2)	9 (10.7)	4 (8.7)	1 (8.3)	5 (5.0)	1 (1.2)	2 (4.8)	5 (33.3)	9 (10.5)	0	0	11 (25.6)	39 (16.6)	10 (9.9)	4 (8.7)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	2 (12.5)	20 (19.2)	8 (9.5)	4 (8.7)	0	3 (3.0)	0	1 (2.4)	5 (33.3)	8 (9.3)	0	0	10 (23.3)	37 (15.7)	9 (8.9)	4 (8.7)
Subjects with Grade 5 TEAE	1 (6.3)	2 (1.9)	1 (1.2)	0	1 (8.3)	0	2 (2.4)	2 (4.8)	0	4 (4.7)	0	0	1 (2.3)	6 (2.6)	1 (1.0)	0
Treatment-related Grade 5 TEAE	0	2 (1.9)	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1 (1.2)	0	0	0	3 (1.3)	0	0

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　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: Adapted from 5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.26.1, Table 10.5.26.2, Table 10.5.26.3, and Table 10.5.26.4

5.2.2　　全身療法の前治療ライン数

再発又は遠隔転移を有する固形癌患者を対象に全身療法の前治療ライン数に基づく安全性解析を実施した。Pool 1 及び Pool 2 に含めた臨床試験のうち、SGNTV-003 試験、GCT1015-06 試験、GCT1015-04 試験、及び SGNTV-001 試験を本解析の対象とした。全身療法の前治療ライン数別の有害事象の要約を Table 71 に示す。

全身療法の前治療ライン数別の部分集団解析に基づくチソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに、臨床的に意味のある違いは認められなかった。有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全身療法の前治療ライン数が 1 つの被験者と 2 つの被験者でおおむね同程度であり、安全性プロファイルはおおむね同様であった。

1 又は 2 つの全身療法の前治療ライン数を有する、再発又は遠隔転移を有する固形癌患者でのチソツマブ　ベドチンの忍容性は良好であった。

Table 71　全身療法の前治療ライン数別の有害事象の要約

Number of prior lines of systemic therapy	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]					
	1	2	1	2	1	2	1	2
	(N=156) n (%)	(N=93) n (%)	(N=145) n (%)	(N=94) n (%)	(N=71) n (%)	(N=30) n (%)	(N=235) n (%)	(N=132) n (%)
Subjects with any TEAE	152 (97.4)	93 (100)	144 (99.3)	93 (98.9)	71 (100)	30 (100)	231 (98.3)	132 (100)
Treatment-related TEAE[c]	133 (85.3)	85 (91.4)	122 (84.1)	82 (87.2)	66 (93.0)	27 (90.0)	207 (88.1)	121 (91.7)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	74 (47.4)	55 (59.1)	92 (63.4)	57 (60.6)	43 (60.6)	19 (63.3)	124 (52.8)	81 (61.4)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	40 (25.6)	32 (34.4)	65 (44.8)	43 (45.7)	22 (31.0)	7 (23.3)	66 (28.1)	44 (33.3)
Subjects with any TE SAE	49 (31.4)	33 (35.5)	58 (40.0)	36 (38.3)	28 (39.4)	16 (53.3)	80 (34.0)	54 (40.9)
Treatment-related TE SAE	15 (9.6)	11 (11.8)	24 (16.6)	11 (11.7)	8 (11.3)	6 (20.0)	25 (10.6)	19 (14.4)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	21 (13.5)	16 (17.2)	4 (2.8)	5 (5.3)	11 (15.5)	3 (10.0)	32 (13.6)	20 (15.2)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	19 (12.2)	15 (16.1)	3 (2.1)	1 (1.1)	10 (14.1)	3 (10.0)	29 (12.3)	19 (14.4)
Subjects with Grade 5 TEAE	2 (1.3)	2 (2.2)	0	5 (5.3)	3 (4.2)	1 (3.3)	5 (2.1)	3 (2.3)
Treatment-related Grade 5 TEAE	1 (0.6)	1 (1.1)	0	1 (1.1)	1 (1.4)	0	2 (0.9)	1 (0.8)

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 Related to study treatment as assessed by the investigator.

Systemic regimen administered in the metastatic or recurrent setting. Limit to studies GCT1015-04, GCT1015-06, SGNTV-001, and SGNTV-003 only.

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 10.5.30.1 and Table 10.5.30.2

5.2.3　ベバシズマブによる前治療歴

SGNTV-003 試験の実施期間中、一次治療の多剤併用療法の一つとしてベバシズマブは、ベバシズマブ投与適応患者に対する世界的な標準薬であった。ベバシズマブによる前治療歴の有無別の有害事象の要約を Table 72 に示す。

ベバシズマブによる前治療歴の有無別の部分集団解析に基づくチソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチンを投与した部分集団間で同程度であった。ベバシズマブによる前治療歴の有無別の有害事象（PT 別）は、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.28.3 及び Table 10.5.28.4 に示した。

ベバシズマブによる前治療歴に関わらず、チソツマブ　ベドチンの忍容性は良好であった。

Table 72　ベバシズマブによる前治療歴の有無別の有害事象の要約

Prior Bevacizumab Administration	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]					
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
	(N=163) n (%)	(N=87) n (%)	(N=148) n (%)	(N=91) n (%)	(N=70) n (%)	(N=31) n (%)	(N=285) n (%)	(N=140) n (%)
Subjects with any TEAE	161 (98.8)	85 (97.7)	146 (98.6)	91 (100)	70 (100)	31 (100)	283 (99.3)	138 (98.6)
Treatment-related TEAE[c]	145 (89.0)	74 (85.1)	123 (83.1)	81 (89.0)	62 (88.6)	31 (100)	258 (90.5)	127 (90.7)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	90 (55.2)	40 (46.0)	90 (60.8)	59 (64.8)	43 (61.4)	19 (61.3)	164 (57.5)	72 (51.4)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	57 (35.0)	16 (18.4)	68 (45.9)	40 (44.0)	20 (28.6)	9 (29.0)	95 (33.3)	36 (25.7)
Subjects with any TE SAE	55 (33.7)	27 (31.0)	57 (38.5)	37 (40.7)	29 (41.4)	15 (48.4)	108 (37.9)	51 (36.4)
Treatment-related TE SAE	22 (13.5)	4 (4.6)	22 (14.9)	13 (14.3)	8 (11.4)	6 (19.4)	40 (14.0)	17 (12.1)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	24 (14.7)	13 (14.9)	6 (4.1)	3 (3.3)	7 (10.0)	7 (22.6)	38 (13.3)	26 (18.6)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	23 (14.1)	11 (12.6)	1 (0.7)	3 (3.3)	7 (10.0)	6 (19.4)	37 (13.0)	23 (16.4)
Subjects with Grade 5 TEAE	3 (1.8)	1 (1.1)	4 (2.7)	1 (1.1)	1 (1.4)	3 (9.7)	4 (1.4)	4 (2.9)
Treatment-related Grade 5 TEAE	2 (1.2)	0	0	1 (1.1)	1 (1.4)	0	3 (1.1)	0

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　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]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 10.5.28.1 and Table 10.5.28.2

5.2.4　　抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴

SGNTV-003 試験の実施期間中に、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する一次治療として、ペムブロリズマブと化学療法（ベバシズマブ併用又は非併用下）の併用療法が承認された。それに基づいて、SGNTV-003 試験の治験実施計画書が改訂され、抗 PD-(L)1 抗体製剤による治療に適応する場合は、抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴を有することが要件とされた。抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無別の有害事象の要約を Table 73 に示す。

抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無別の部分集団解析に基づくチソツマブ　ベドチンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある違いは認められなかった。有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ ベドチンを投与した部分集団間で同程度であった。抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無別の有害事象（PT 別）は、5.3.5.3-2 ISS Table 10.5.29.3 及び Table 10.5.29.4 に示した。

抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴に関わらず、チソツマブ　ベドチンの忍容性は良好であった。

Table 73　抗 PD-(L)1 抗体製剤による前治療歴の有無別の有害事象の要約

Prior Anti-PD-(L)1 Administration	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)				GCT1015-04 (Supportive Cervical)		Pool 1[b] (All Cervical)	
	Tisotumab Vedotin		Chemotherapy[a]					
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No
	(N=70) n (%)	(N=180) n (%)	(N=62) n (%)	(N=177) n (%)	(N=3) n (%)	(N=98) n (%)	(N=80) n (%)	(N=345) n (%)
Subjects with any TEAE	69 (98.6)	177 (98.3)	61 (98.4)	176 (99.4)	3 (100)	98 (100)	79 (98.8)	342 (99.1)
Treatment-related TEAE[c]	63 (90.0)	156 (86.7)	56 (90.3)	148 (83.6)	3 (100)	90 (91.8)	73 (91.3)	312 (90.4)
Subjects with ≥ Grade 3 TEAE	39 (55.7)	91 (50.6)	32 (51.6)	117 (66.1)	1 (33.3)	61 (62.2)	45 (56.3)	191 (55.4)
≥ Grade 3 treatment-related TEAE	22 (31.4)	51 (28.3)	24 (38.7)	84 (47.5)	0	29 (29.6)	23 (28.8)	108 (31.3)
Subjects with any TE SAE	26 (37.1)	56 (31.1)	16 (25.8)	78 (44.1)	2 (66.7)	42 (42.9)	30 (37.5)	129 (37.4)
Treatment-related TE SAE	8 (11.4)	18 (10.0)	6 (9.7)	29 (16.4)	0	14 (14.3)	8 (10.0)	49 (14.2)
Subjects with TEAE leading to permanent treatment discontinuation	12 (17.1)	25 (13.9)	3 (4.8)	6 (3.4)	0	14 (14.3)	12 (15.0)	52 (15.1)
Treatment-related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	10 (14.3)	24 (13.3)	0	4 (2.3)	0	13 (13.3)	10 (12.5)	50 (14.5)
Subjects with Grade 5 TEAE	3 (4.3)	1 (0.6)	2 (3.2)	3 (1.7)	0	4 (4.1)	3 (3.8)	5 (1.4)
Treatment-related Grade 5 TEAE	1 (1.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	1 (1.0)	1 (1.3)	2 (0.6)

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　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]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 10.5.29.1 and Table 10.5.29.2

5.3　薬物相互作用

他の MMAE 含有 ADC であるブレンツキシマブ　ベドチンの in vitro データ及び臨床データから、チソツマブ　ベドチンを投与したときの遊離型 MMAE が、シトクロム P450（cytochrome P450、CYP）3A によって代謝される薬物の PK に臨床的に意味のある変化を及ぼす可能性は低いことが示唆された（詳細は[2.6.4 項]、[2.7.2 項]参照）。

強い CYP3A 阻害薬とチソツマブ　ベドチンとの併用は、遊離型 MMAE の PK に影響を及ぼす可能性がある。ブレンツキシマブ　ベドチンの臨床データから、ケトコナゾールとブレンツキシマブ　ベドチンの併用投与後に遊離型 MMAE の AUC が 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、チソツマブ　ベドチンとケトコナゾールなどの強い CYP3A 阻害薬を併用投与したときでも、チソツマブ　ベドチンの PK は変化せず、遊離型 MMAE の血中濃度に同様の影響が認められる可能性がある。

薬物相互作用に関する詳細は[2.7.2 項]に記載した。

5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠を計画している生殖可能な被験者を対象としたチソツマブ　ベドチンの評価は実施していない。臨床試験で、妊娠中又は授乳中の被験者にチソツマブ　ベドチンが投与された報告はない。

MMAE はラットでの胎児発生に影響を及ぼすことが知られている（4.2.3.5.2-1 Covance 8204397）。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験では、MMAE の投与後に、胚総吸収、着床後胚損失、早産、生存胎児損失、及び奇形の顕著な増加が認められた。非臨床 in vivo ラット骨髄小核試験では、MMAE が異数性誘発性を有することが示された（4.2.3.3.2-1 Covance 8204151）。この結果は、微小管阻害薬としての MMAE の薬理作用と一貫している。細菌を用いた復帰突然変異試験（エームス試験）及びマウスリンフォーマ試験では、MMAE の変異原性は示されなかった（4.2.3.3.1-1 BioReliance AA66EH.503.BTL、4.2.3.3.1-2 Covance 8204155）。

ラットを用いた非臨床試験では、MMAE は胎盤を通過し（胎児血清中で測定可能）、胚・胎児毒性を引き起こすことが示された（4.2.3.5.2-1 Covance 8204397）。この結果は、微小管阻害薬としての MMAE の薬理作用と一貫している。

妊娠可能な女性は、チソツマブ　ベドチンの投与期間中及び最終投与後 2 ヵ月間は有効な避妊法を実施することとした。授乳中の女性は、チソツマブ　ベドチンの投与期間中及び最終投与後 3 週間は授乳しないこととした。

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関する ICH-S9 に従い、チソツマブ　ベドチン及び MMAE の受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施しなかった。

5.5　過量投与

チソツマブ　ベドチンの全ての投与は、治験実施医療機関で訓練を受けた治験スタッフが静脈内投与（点滴）により実施した。SGNTV-003 試験で過量投与された被験者はいなかった。GCT1015-04 試験の 1 名に 17%の偶発的過量投与が報告されたが、本過量投与に関連する有害事

象は発現しなかった（5.3.5.2-3 GCT1015-04 CSR 10.4 項）。チソツマブ　ベドチンの過量投与による影響も過量投与に対する解毒剤も知られていない。

5.6　薬物乱用

チソツマブ　ベドチンが薬物乱用作用を有する可能性は低いと考える。チソツマブ　ベドチンの乱用及び依存性の可能性は不明である。

5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は該当しない。

5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に及ぼすチソツマブ　ベドチンの影響を評価するための試験は実施していない。

6. 市販後データ

TIVDAK®（チソツマブ　ベドチン）は、がん化学療法後に増悪した進行又は再発の成人子宮頸癌患者の治療薬として、2021 年 9 月 20 日に FDA で最初に承認された。現時点で、チソツマブ　ベドチンが承認されている国は米国のみである。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、チソツマブ　ベドチンは市販後に約 1500 名の患者に投与された。

2021 年 9 月 20 日の米国での初回製造販売承認以降に提出した全ての安全性定期報告書は 5.3.6 に添付した。市販後データから新たな安全性シグナルは特定されていない。

7. 要約及び結論

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。このうち、急性腎障害及びスティーヴンス・ジョンソン症候群は治験薬と関連ありと判断された。

SGNTV-003 試験の眼関連の有害事象、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、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。眼関連の有害事象により霧視又は視力変化が生じた被験者は 5%未満であった。眼関連の有害事象は、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。SGNTV-003 試験では、眼関連の有害事象を発現した被験者でのチソツマブ　ベドチン投与終了後の追跡調査期間の中央値は 4.39 ヵ月であり、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又は一部の事象が消失又は改善した。眼関連の有害事象は、OMP の適用下で確立された安全性プロファイルと一貫していた。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各治験薬投与前の眼に関する評価、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む治験実施計画書に規定された OMP は眼関連の有害事象の早期特定及び眼関連の有害事象を主に Grade 1 又は 2 に留める上で有効であった。

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。

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。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。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。

参考文献

Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. Cancer Metastasis Rev. 1999;18(4):465-71.

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.

Libtayo. Summary of Product Characteristics. Regeneron Ireland Designated Activity Company. July 2022

8. 付録

表 2.7.4.8-1　有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

表 2.7.4.8-2　Grade 3 以上の有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

表 2.7.4.8-3　治験薬と関連のある有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

表 2.7.4.8-4　重篤な有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

表 2.7.4.8-1　有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
Subjects with any event	49 (100)	50 (100)	0	0	28 (100)	12 (100)	10 (100)
結膜炎	23 (46.9)	0	0	0	0	0	0
悪心	19 (38.8)	21 (42.0)	0	0	9 (32.1)	8 (66.7)	4 (40.0)
末梢性感覚ニューロパチー	18 (36.7)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
脱毛症	15 (30.6)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
鼻出血	15 (30.6)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
食欲減退	12 (24.5)	7 (14.0)	0	0	3 (10.7)	3 (25.0)	1 (10.0)
発熱	12 (24.5)	17 (34.0)	0	0	10 (35.7)	4 (33.3)	3 (30.0)
便秘	9 (18.4)	6 (12.0)	0	0	4 (14.3)	1 (8.3)	1 (10.0)
貧血	8 (16.3)	21 (42.0)	0	0	14 (50.0)	4 (33.3)	3 (30.0)

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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
	Tisotumab Vedotin (N=49)	Chemotherapy (N=50)	Topotecan (N=0)	Vinorelbine (N=0)	Gemcitabine (N=28)	Irinotecan (N=12)	Pemetrexed (N=10)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
倦怠感	8 (16.3)	6 (12.0)	0	0	3 (10.7)	2 (16.7)	1 (10.0)
体重減少	7 (14.3)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	1 (8.3)	0
湿疹	6 (12.2)	2 (4.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
不眠症	5 (10.2)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
角膜炎	5 (10.2)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	5 (10.2)	2 (4.0)	0	0	2 (7.1)	0	0
上腹部痛	4 (8.2)	4 (8.0)	0	0	1 (3.6)	3 (25.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	8 (16.0)	0	0	5 (17.9)	0	3 (30.0)
疲労	4 (8.2)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
好中球減少症	4 (8.2)	12 (24.0)	0	0	8 (28.6)	2 (16.7)	2 (20.0)

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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
嘔吐	4 (8.2)	6 (12.0)	0	0	3 (10.7)	2 (16.7)	1 (10.0)
腹痛	3 (6.1)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
癌疼痛	3 (6.1)	4 (8.0)	0	0	3 (10.7)	0	1 (10.0)
下痢	3 (6.1)	12 (24.0)	0	0	5 (17.9)	7 (58.3)	0
多形紅斑	3 (6.1)	0	0	0	0	0	0
背部痛	2 (4.1)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	1 (8.3)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (4.1)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
挫傷	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	2 (4.1)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
膀胱炎	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
皮膚炎	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
味覚不全	2 (4.1)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	1 (8.3)	0
高血圧	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (4.1)	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	1 (8.3)	1 (10.0)
子宮出血	2 (4.1)	0	0	0	0	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
膣出血	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	2 (4.1)	7 (14.0)	0	0	5 (17.9)	2 (16.7)	0
腹部膨満	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
ざ瘡	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
裂肛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	8 (16.0)	0	0	4 (14.3)	1 (8.3)	3 (30.0)
眼瞼炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy				
			Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
脈絡膜新生物	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
角膜変性	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
うつ病	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
発声障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
上強膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0	2 (16.7)	0
歩行障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
肝機能異常	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
帯状疱疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	0	1 (10.0)
低カリウム血症	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
麻痺性イレウス	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
国際標準比増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (2.0)	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	0	2 (20.0)
靭帯損傷	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
鼻閉	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (2.0)	12 (24.0)	0	0	9 (32.1)	3 (25.0)	0
末梢性浮腫	1 (2.0)	6 (12.0)	0	0	5 (17.9)	0	1 (10.0)
骨粗鬆症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
腎血腫	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
鼻炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
尿路感染	1 (2.0)	5 (10.0)	0	0	2 (7.1)	2 (16.7)	1 (10.0)
尿生殖器瘻	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
視力低下	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2 (4.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
蜂巣炎	0	4 (8.0)	0	0	3 (10.7)	1 (8.3)	0
胸部不快感	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
胸痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
凍瘡	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
深部静脈血栓症	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
脱水	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
ジスキネジア	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
呼吸困難	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腸膀胱瘻	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
女性生殖器瘻	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
側腹部痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
胃炎	0	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	1 (8.3)	0
胃腸炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
放射線胃腸炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
性器出血	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
血便排泄	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
喀血	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
麦粒腫	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
高カルシウム血症	0	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
低アルブミン血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
低マグネシウム血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
低ナトリウム血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
イレウス	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腸出血	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腰ヘルニア	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
汗疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
パニック発作	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
骨盤内感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
血小板数減少	0	4 (8.0)	0	0	4 (14.3)	0	0
肺炎	0	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	0	1 (10.0)
頻尿	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
直腸炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
肺動脈血栓症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
腎盂腎炎	0	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	0	2 (20.0)
発疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
斑状皮疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
直腸脱	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腎機能障害	0	2 (4.0)	0	0	2 (7.1)	0	0
腎盂瘻	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚色素過剰	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
血小板減少症	0	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
上気道感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
尿失禁	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
尿閉	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
血管痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
回転性めまい	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
体重増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.sas Output: t14-05-01-02-ae-pt-tem-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

Source 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.2

表 2.7.4.8-2　Grade 3 以上の有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

			Chemotherapy				
System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
Subjects with any event	21 (42.9)	33 (66.0)	0	0	20 (71.4)	10 (83.3)	3 (30.0)
血液およびリンパ系障害	7 (14.3)	20 (40.0)	0	0	13 (46.4)	5 (41.7)	2 (20.0)
貧血	3 (6.1)	11 (22.0)	0	0	7 (25.0)	3 (25.0)	1 (10.0)
好中球減少症	3 (6.1)	10 (20.0)	0	0	7 (25.0)	2 (16.7)	1 (10.0)
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0	2 (16.7)	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	2 (4.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
眼障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
角膜変性	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (4.1)	8 (16.0)	0	0	3 (10.7)	4 (33.3)	1 (10.0)
腹痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

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.

Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.

For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=0) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=0) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=28) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=12) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=10) n (%)
便秘	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
下痢	0	3 (6.0)	0	0	0	3 (25.0)	0
腸膀胱瘻	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
イレウス	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
麻痺性イレウス	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
悪心	0	3 (6.0)	0	0	1 (3.6)	1 (8.3)	1 (10.0)
直腸脱	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
嘔吐	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (10.2)	2 (4.0)	0	0	2 (7.1)	0	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.

Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.

For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
疲労	3 (6.1)	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	2 (7.1)	0	0
肝胆道系障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	8 (16.0)	0	0	4 (14.3)	2 (16.7)	2 (20.0)
蜂巣炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
骨盤内感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
肺炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腎盂腎炎	0	3 (6.0)	0	0	1 (3.6)	0	2 (20.0)

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.

Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.

For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
皮膚感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
臨床検査	3 (6.1)	12 (24.0)	0	0	8 (28.6)	3 (25.0)	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.1)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	0	1 (10.0)
血中クレアチニン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	1 (8.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
リンパ球数減少	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
好中球数減少	0	6 (12.0)	0	0	4 (14.3)	2 (16.7)	0
血小板数減少	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.

For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=0) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=0) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=28) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=12) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=10) n (%)
体重増加	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
代謝および栄養障害	2 (4.1)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
食欲減退	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
脱水	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
癌疼痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	0	1 (10.0)

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.
Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.
For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.
Dictionary: MedDRA v26.0
Subjects from Japanese sites are included.
Data Cutoff Date: 24JUL2023
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=0) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=0) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=28) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=12) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=10) n (%)
水腎症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
腎機能障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
女性生殖器癆	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

Data are sorted by ascending alphabetical order of system organ class and then descending order of frequency for preferred term in tisotumab vedotin column.

For each system organ class or preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.sas Output: t14-05-01-10-ae-soc-pt-tem-ge3-safs_jp.rtf (13DEC23:12:51)

Source 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.10

表 2.7.4.8-3　治験薬と関連のある有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
Subjects with any event	47 (95.9)	44 (88.0)	0	0	26 (92.9)	11 (91.7)	7 (70.0)
結膜炎	23 (46.9)	0	0	0	0	0	0
悪心	17 (34.7)	19 (38.0)	0	0	9 (32.1)	8 (66.7)	2 (20.0)
末梢性感覚ニューロパチー	17 (34.7)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
脱毛症	15 (30.6)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
鼻出血	14 (28.6)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
食欲減退	11 (22.4)	6 (12.0)	0	0	3 (10.7)	3 (25.0)	0
発熱	10 (20.4)	9 (18.0)	0	0	6 (21.4)	1 (8.3)	2 (20.0)
倦怠感	7 (14.3)	6 (12.0)	0	0	3 (10.7)	2 (16.7)	1 (10.0)
貧血	6 (12.2)	18 (36.0)	0	0	13 (46.4)	4 (33.3)	1 (10.0)

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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=0) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=0) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=28) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=12) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=10) n (%)
湿疹	5 (10.2)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
角膜炎	5 (10.2)	0	0	0	0	0	0
そう痒症	5 (10.2)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
体重減少	5 (10.2)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.2)	7 (14.0)	0	0	5 (17.9)	0	2 (20.0)
便秘	4 (8.2)	4 (8.0)	0	0	3 (10.7)	1 (8.3)	0
疲労	4 (8.2)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
好中球減少症	4 (8.2)	12 (24.0)	0	0	8 (28.6)	2 (16.7)	2 (20.0)
多形紅斑	3 (6.1)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	2 (4.1)	0	0	0	0	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
味覚不全	2 (4.1)	3 (6.0)	0	0	2 (7.1)	1 (8.3)	0
筋肉痛	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	2 (4.1)	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (4.1)	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	1 (8.3)	1 (10.0)
嘔吐	2 (4.1)	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	2 (16.7)	0
白血球数減少	2 (4.1)	7 (14.0)	0	0	5 (17.9)	2 (16.7)	0
腹部膨満	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
腹痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (2.0)	3 (6.0)	0	0	1 (3.6)	2 (16.7)	0
関節炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	7 (14.0)	0	0	4 (14.3)	1 (8.3)	2 (20.0)
眼瞼炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
角膜変性	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (2.0)	9 (18.0)	0	0	3 (10.7)	6 (50.0)	0
皮膚乾燥	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=0) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=0) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=28) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=12) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=10) n (%)
発声障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0	2 (16.7)	0
歩行障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
頭痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
高血圧	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
麻痺性イレウス	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
国際標準比増加	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (2.0)	4 (8.0)	0	0	2 (7.1)	0	2 (20.0)
鼻閉	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (2.0)	12 (24.0)	0	0	9 (32.1)	3 (25.0)	0
四肢痛	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
斑状丘疹状皮疹	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
鼻炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腟出血	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
脱水	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Chemotherapy				
			Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
胃炎	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
高カルシウム血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
イレウス	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
血小板数減少	0	4 (8.0)	0	0	4 (14.3)	0	0
肺動脈血栓症	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
発疹	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
丘疹性皮疹	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚色素過剰	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
血小板減少症	0	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
尿路感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
血管痛	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

Related to study treatment as assessed by the investigator.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs_jp.rtf (13DEC23:12:52)

Source 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.24

表 2.7.4.8-4　重篤な有害事象［SGNTV-003 試験（日本人集団）］

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
Subjects with any event	7 (14.3)	17 (34.0)	0	0	8 (28.6)	5 (41.7)	4 (40.0)
腹痛	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
放射線性膀胱炎	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	0	2 (16.7)	0
歩行障害	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
水腎症	1 (2.0)	2 (4.0)	0	0	1 (3.6)	0	1 (10.0)
低カリウム血症	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
倦怠感	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-03-ae-pt-tem-ser-safs_jp.sas Output: t14-05-01-03-ae-pt-tem-ser-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=49) n (%)	Chemotherapy (N=50) n (%)	Topotecan (N=0) n (%)	Vinorelbine (N=0) n (%)	Gemcitabine (N=28) n (%)	Irinotecan (N=12) n (%)	Pemetrexed (N=10) n (%)
蜂巣炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
脱水	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
イレウス	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
悪心	0	1 (2.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
骨盤内感染	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
肺炎	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
腎盂腎炎	0	3 (6.0)	0	0	1 (3.6)	0	2 (20.0)
直腸脱	0	1 (2.0)	0	0	1 (3.6)	0	0
皮膚感染	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (8.3)	0
尿路感染	0	2 (4.0)	0	0	0	1 (8.3)	1 (10.0)

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.

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

For each preferred term, multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Dictionary: MedDRA v26.0

Subjects from Japanese sites are included.

Data Cutoff Date: 24JUL2023

Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥SGNTV-003¥STAT2¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14-05-01-03-ae-pt-tem-ser-safs_jp.sas Output: t14-05-01-03-ae-pt-tem-ser-safs_jp.rtf (27OCT23:14:30)

Source 5.3.5.1-1 SGNTV-003_JP Table 14.5.1.3

臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要；該当なし
2.7.2 臨床薬理の概要；「参考文献」の項
2.7.3 臨床的有効性；「参考文献」の項
2.7.4 臨床的安全性；「参考文献」の項