個々の試験のまとめの目次

2.7.6.1 【国際共同試験】A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer：SGNTV-003 試験

2.7.6.2 【国内試験】Open Label Phase 1/2 Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects with Advanced Solid Malignancies：GCT1015-06 試験

2.7.6.3 【海外試験】First-In-Human, Dose Escalating Safety Study of Tissue Factor Specific Antibody-Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (Humax®-TF-ADC) in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor：GEN701 試験

2.7.6.4 【海外試験】A Single-arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer：GCT1015-04 試験

2.7.6.5 【海外試験】Dose-escalating and Cohort Expansion Safety Trial of Tissue Factor Specific Antibody Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor：GEN702 試験

2.7.6.6 【海外試験】A Multi-center, Open-label Trial Investigating the Efficacy and Safety of Continued Treatment with Tisotumab Vedotin in Patients with Solid Tumors Known to Express Tissue Factor：GCT1015-03 試験

2.7.6.7 【海外試験】Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors：SGNTV-001 試験

1. SGNTV-003 試験（5.3.5.1-1）

試験の標題

A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second- or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

1.1　試験計画

実施医療機関

日本 24 施設、韓国 10 施設、スペイン 8 施設、ブラジル 8 施設、フランス 8 施設、米国 15 施設、英国 4 施設、イタリア 3 施設、ベルギー7 施設、ハンガリー3 施設、アルゼンチン 4 施設、ドイツ 4 施設、カナダ 4 施設、チェコ共和国 4 施設、オランダ 4 施設、ペルー1 施設、シンガポール 2 施設、中国 4 施設、メキシコ 1 施設、スウェーデン 1 施設、オーストリア 1 施設、フィンランド 1 施設、ノルウェー1 施設、台湾 2 施設、ポーランド 1 施設

試験期間

試験開始日：2021 年 3 月 9 日（最初の被験者の組入れ日）
試験完了日：試験継続中
主要解析のデータカットオフ日：2023 年 7 月 24 日

開発相

第 III 相

1.1.1　目的

主要目的

- 子宮頸癌の二次又は三次治療におけるチソツマブ　ベドチンの臨床的有効性の改善を、全生存期間（overall survival、OS）を指標として、化学療法との比較により実証する。

副次目的

- 子宮頸癌の二次又は三次治療におけるチソツマブ　ベドチンの臨床的有効性の改善を、治験担当医師が RECIST 1.1 版に基づき評価した無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）を指標として、化学療法と比較して評価する。
- 子宮頸癌の二次又は三次治療におけるチソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性の改善を、化学療法との比較により実証する。
- 子宮頸癌の二次又は三次治療におけるチソツマブ　ベドチンと化学療法の抗腫瘍効果について特性を明らかにする。
- チソツマブ　ベドチンの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康関連 QOL（health-related quality of life、HRQOL）を評価する。

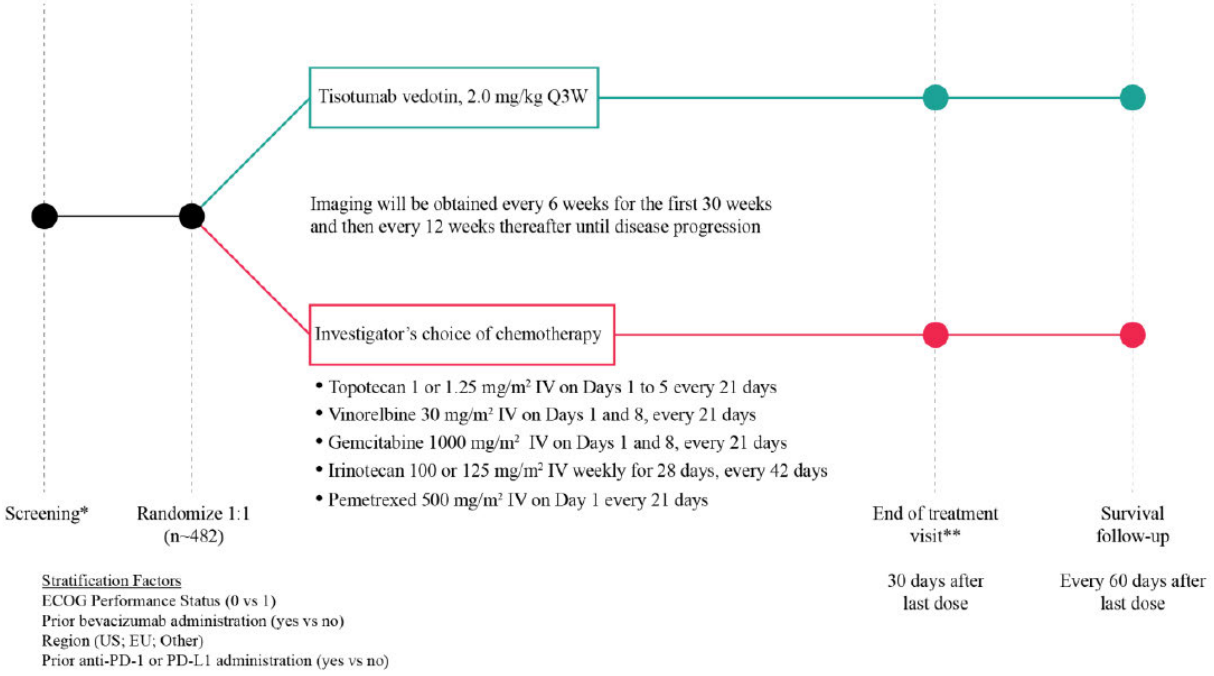
1.1.2　試験方法

本試験は、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する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。

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 3 週間に 1 回（once every three weeks、1Q3W）投与する群、又は治験担当医師が選択した化学療法（1.1.5 項に記載）を投与する群のいずれかに無作為に割り付けた（Figure 1）。無作為割付けの層別因子は、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（performance status、PS）（0 又は 1）、ベバシズマブ治療歴（あり又はなし）、地域（米国、欧州、その他）、抗プログラム細胞死タンパク質 1 又は抗プログラム細胞死-リガンド 1［anti-programmed cell death protein 1 or anti-programmed cell death-ligand 1、抗 PD-(L)1］抗体治療歴（あり又はなし）とした。画像評価を、治験薬投与の Cycle 1 の Day 1 を起点として最初の 30 週間は 6 週ごとに 1 回（42 ± 7 日）、その後は 12 週ごとに 1 回（84 ± 7 日）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り画像［CT 又は磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）］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。

治験依頼者の試験チームから独立した外部の委員で構成される独立データモニタリング委員会（independent data monitoring committee、IDMC）を設置し、被験者の安全性を定期的にモニタリングするとともに、解析計画に従って得られた本試験の安全性及び有効性データをレビューし、治験依頼者への勧告を行った。

Figure 1　試験デザイン



Source: SGNTV-003 CSR Figure 1

安全性は、試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、TEAE）、臨床検査値、身体的所見、バイタルサイン、心電図、並びに眼科検査及び眼の症状により評価した。試験治療下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した又は重症度が増悪した有害事象と定義し、特に記載のない限り試験治療下で発現した有害事象を有害事象として示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）26.0 版を用いて分類し集計した。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。有害事象及び臨床検査値の重症度は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）5.0 版の最大 Grade に基づき集計した。

チソツマブ　ベドチンに関連する特に注目すべき有害事象として、眼関連事象、出血関連事象、及び末梢性ニューロパチー関連事象を特定した。治験実施計画書に規定したチソツマブ　ベドチンの用量調節ガイドラインでは、これらの特に注目すべき有害事象を含む特定の有害事象に関して、投与休止、減量、又は投与中止するように治験担当医師に求めた。

1.1.3　被験者数（計画時）

本試験では、約 482 名の被験者を無作為割付けする予定であった。

1.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

主な選択基準

- 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
    a) 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。
    b) 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 抗体製剤単剤療法は全身療法レジメンとみなす）
    c) 根治療法（放射線療法や内臓摘出術等の種々の方法）の候補でない患者
- 以下のいずれかに該当する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
    a) 非照射領域に長径 10 mm 以上の節外病変が 1 つ以上ある患者。標的病変が過去に放射線照射を受けた領域内のみに存在する場合、当該被験者は「照射領域内」に進行が認められ、かつ治験依頼者のメディカルモニターによる承認が得られた場合にのみ組入れ可能とした
    b) 非照射領域に短径 15 mm 以上のリンパ節病変がある患者
- 無作為割付け前の ECOG PS が 0 又は 1 の患者
- 3 ヵ月以上の生存が期待される患者
- 生殖能力のある被験者は、治験薬の投与期間中及び最終投与後 6 ヵ月間は適切な避妊法を使用することに同意しなければならない。適切な避妊法とは、有効性の高い避妊法と定義されている。必須とされている国では、有効性の高い避妊法 2 種類を併用しなければならない

主な除外基準

- 原発巣が神経内分泌系、リンパ系、肉腫様、又は原疾患の組織型の選択基準に含まれないその他の組織型を有する患者
- 以下の例示を含む臨床的に重大な出血の問題又はリスクを有する患者

a） 出血リスクの増加につながる凝固異常の既往歴又は合併
b） 血管炎によるびまん性肺胞出血
c） 既知の出血性素因
d） 進行中の大出血
e） 生命を脅かす出血リスクの増加を伴う外傷
f） 試験組入れ前 8 週間以内に重度の頭部外傷又は頭蓋内手術の既往

- 以下の心血管系の問題又はリスクを有する患者
  a） スクリーニング前 6 ヵ月以内の臨床的に重要な心疾患（不安定狭心症又は急性心筋梗塞を含む）
  b） うっ血性心不全［ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association、NYHA）心機能分類で III 度又は IV 度］の既往歴
  c） 心駆出率 45%未満に低下した既往歴
  d） QT/補正 QT（corrected QT、QTc）間隔の顕著な延長（例：QTc 間隔 450 msec 超が繰り返し認められる）
  e） 完全左脚ブロック（QRS 間隔が左脚ブロック型で 120 msec 以上と定義）又は不完全左脚ブロック
- 脳内動静脈奇形、脳動脈瘤、又は脳卒中の既往歴のある患者（スクリーニングから 1 ヵ月超前の一過性脳虚血発作は組入れ可能とした）
- 活動性の眼表面疾患、瘢痕性結膜炎の既往歴、又は瘢痕性結膜炎になりやすい炎症状態（Wagner 症候群、アトピー性角結膜炎、眼に影響を及ぼす自己免疫疾患等）、眼のスティーヴンス・ジョンソン症候群若しくは中毒性表皮壊死融解症、又は粘液性類天疱瘡を有する、並びに全層角膜移植歴のある患者。白内障単独であれば組入れ可能とした
- 治験薬の初回投与前 4 週間以内に大手術を受けた、又は治験薬の初回投与前 7 日以内に小手術を受けた患者
- Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する患者
- 以下の抗癌療法の治療歴を有する患者
  a） モノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）含有製剤による治療歴のある患者
  b） 治験薬の初回投与前 21 日以内に放射線療法を受けた患者。放射線療法に関連した臨床的に重大な全ての毒性から回復していなければならない。また、化学放射線療法の最終投与から 42 日以上経過していなければならない
  c） 治験薬の初回投与前 28 日以内に低分子薬、化学療法、免疫療法、又はモノクローナル抗体による治療を受けた患者
  d） 別の治験薬若しくは治験医療機器の治験に現在参加している、又は過去に参加し、本試験の治験薬の初回投与前 28 日以内に別の治験の実薬投与又は医療機器での治療を受けた患者
- 免疫不全症と診断された、又はチソツマブ　ベドチンの初回投与前 7 日以内にステロイドの全身療法（prednisone 換算で 10 mg/日を超える用量）若しくは他の免疫抑制療法を受けた患者

- 現在妊娠中である、又は治験薬投与終了後 6 ヵ月以内に妊娠を希望している患者

1.1.5　治験薬、用法及び用量、投与期間

用法及び用量

被験薬：チソツマブ　ベドチンは凍結乾燥粉末製剤として提供され、注射用水で溶解し、生理食塩水、5%ブドウ糖注射液又は乳酸リンゲル注射液で希釈したのちに 30～60 分かけて静脈内投与した。1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチンを 2.0 mg/kg で投与した。
対照薬：治験担当医師が以下のいずれかの治療を選択した。

- 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 に静脈内投与した
- 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 に静脈内投与した
- 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 に静脈内投与した
- 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 回静脈内投与した
- ペメトレキセド 500 mg/m^2：1 サイクルを 21 日間とし、Day 1 に静脈内投与した

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。

用量調節：被験薬又は対照薬の個々の被験者の用量は、試験治療下で発現した有害事象に基づき調整可能とした。

投与期間

病勢進行、治験薬の投与中止を要する許容できない有害事象、治験担当医師の判断、同意の撤回、他の抗癌療法の開始、若しくは治験依頼者による試験の中止が生じるまで、又は被験者が妊娠若しくは死亡するまでのいずれか早い時点まで、被験者は被験薬又は対照薬の投与を受けることとした。

1.1.6　評価項目

主要評価項目

有効性

OS

副次評価項目

有効性

- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく PFS
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定奏効率（objective response rate、ORR）

- 治験担当医師判定による奏効までの期間（time to response、TTR）
- 治験担当医師判定による奏効期間（duration of response、DOR）

安全性

- 有害事象の発現割合

QOL 関連

- EuroQol 5 dimensions 5-level（EQ-5D-5L）指数
- EuroQol 5 dimensions（EQ-5D）視覚的アナログ尺度（visual analogue scale、VAS）
- European Organization 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）

1.1.7　統計解析方法

症例数の設定根拠

主要評価項目である OS に基づき、チソツマブ　ベドチン群の化学療法群に対する優越性を示すための十分な検出力が得られる症例数である約 482 名（割付比 1:1）とした。OS の中央値をチソツマブ　ベドチン群 12.9 ヵ月及び化学療法群 9 ヵ月と仮定し、真のハザード比（hazard ratio、HR）が 0.7 であるとき、OS イベントが計約 336 件発現した場合に、HR ≠ 1 を両側有意水準 5%で棄却する仮説検定の検出力は 90%となる。なお、年間脱落率 5%、組入れ期間約 23 カ月、及び最終解析時点の追跡調査期間を少なくとも 12 カ月と仮定した。

解析対象集団

Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：本試験で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。有効性評価項目の主要解析には、ITT 解析対象集団を用いた。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。
安全性解析対象集団：本試験で無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた全ての被験者で構成された。被験者が実際に受けた治療に基づいて解析されることとした。治験薬の曝露量及び安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。
患者報告アウトカム（patient-reported outcome、PRO）の最大の解析対象集団（Full Analysis Set、FAS）：本試験で無作為割付けされ、治験薬の投与を受け、かつベースライン来院及び 1 回以上のベースライン後の PRO 評価を完了した全ての被験者で構成された。PRO の解析は PRO FAS を対象とした。
薬物動態（pharmacokinetics、PK）解析対象集団：本試験で無作為割付けされ、チソツマブ　ベドチンの投与を受け、かつ少なくとも 1 つの報告可能な抗体薬物複合体（antibody-drug conjugate、ADC）、総抗体（total antibody、Tab）、もしくは MMAE 濃度のデータのある被験者で

構成された。PK の解析は PK 解析対象集団を対象とした。

統計解析

主要評価項目である OS、並びに有効性の重要な副次評価項目である PFS 及び ORR に対して、群逐次検定による階層的アプローチを用いて全体の第一種過誤率を 5%（両側）に制御した仮説検定を行うこととした。この仮説検定では、最初に OS、次に PFS、最後に ORR の順に各評価項目を検定する。中間解析又は最終解析での最初の OS の仮説検定で、OS に関して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 の仮説検定に進める。同様に、ORR の仮説検定は、PFS に関して有効性の境界を越えた場合にのみ実施できる。いずれの評価項目の仮説検定でも、実際に適用する名目上の有意水準は、評価項目ごとに規定した消費関数を用いて中間解析又は最終解析時の実際のイベント数を反映するために調整される。なお、中間解析は OS イベントの約 75%（252 イベント）発生時点で Lan-DeMets（O'Brien-Fleming）の境界を用いて実施することが計画された。

有効性評価項目の主要解析では、無作為割付け時の各層別因子［ECOG PS、ベバシズマブ治療歴、及び抗 PD-(L)1 抗体治療歴］の状況に基づく層別解析を行った。なお、層別因子である地域は、例数の少ない層を減らすために層別解析に含めなかった。

主要評価項目である 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。OS のチソツマブ　ベドチン群及び化学療法群の差は、層別ログランク検定を用いて比較した。化学療法に対するチソツマブ　ベドチンの優越性の検定を実施し、P 値（両側検定）を示した。層別 Cox モデルでの HR の推定値とその 95%信頼区間（confidence interval、CI）を示した。OS の中央値は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Kaplan-Meier 曲線及びその 95% CI を投与群別に示した。PFS の解析には、OS の主要解析と同じ方法を用いた。PFS の主要解析では、画像診断に基づく病勢進行又は死亡のいずれにも該当しない被験者は、データカットオフ日前又は新たな抗癌治療開始前に実施した最後の腫瘍評価日で観察打切りとした。腫瘍評価は、治療反応を画像検査に基づき完全奏効（complete response、CR）、部分奏効（partial response、PR）、安定（stable disease、SD）（無作為割付け後に 5 週間以上継続していることと定義）、又は病勢進行のいずれかに分類した。画像検査データを 2 回以上欠測した後に病勢進行が認められた又は死亡した被験者は、画像検査データ欠測前の最後の腫瘍評価日で観察打切りとした。ベースライン後の画像検査データがない被験者は、無作為割付け日で観察打切りとした。

ORR は、Cochran-Mantel-Haenszel のカイ二乗検定を用いて解析し、化学療法に対するチソツマブ　ベドチンの優越性の検定による P 値（両側検定）を示した。共通オッズ比を推定し、95% CI を示した。DOR は、Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に記述統計量を示し、TTR は記述統計量を示した。PRO 評価の解析には記述統計を用いた。

安全性の解析では、有害事象の概要として、全ての有害事象、治験薬と関連のある有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、死亡、治験薬の用量調整に至った有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現件数及び発現割合を一覧表で示した。

安全性に関する臨床検査及びバイタルサイン等の連続変数は記述統計量を示した。ベースライン値、投与期間中の値、及びベースラインからの変化量の記述統計量を、投与群別に示した。12誘導心電図パラメータについては一覧表のみを作成した。

1.2　試験結果

1.2.1　被験者の内訳及び特性

被験者の内訳

本試験に組み入れられた 502 名のうち、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り付けされた。チソツマブ　ベドチン群では 250/253 名（98.8%）がチソツマブ　ベドチンの投与を 1 回以上受けた。チソツマブ　ベドチン群の残り 3 名は全て Cycle 1 Day 1 の前の病勢進行のため、投与を受けなかった。化学療法群では 239/249 名（96.0%）が投与を 1 回以上受けた。化学療法群の残り 10 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、2 名が Cycle 1 Day 1 の前の病勢進行であった。有効性の主要解析のデータカットオフ日時点で、176 名が長期追跡調査期間中であり、その内訳はチソツマブ　ベドチン群 101 名（39.9%）及び化学療法群 75 名（30.1%）であった。投与中止理由は病勢進行［チソツマブ　ベドチン群 177 名（70.0%）、化学療法群 193 名（77.5%）、以下同順］、有害事象［40 名（15.8%）、9 名（3.6%）］、被験者の判断［8 名（3.2%）、17 名（6.8%）］、治験担当医師の判断［2 名（0.8%）、3 名（1.2%）］、及びその他［2 名（0.8%）、1 名（0.4%）］であった。

人口統計学的特性及びベースライン特性

本試験に組み入れられた 502 名の年齢の中央値（範囲）は 50 歳（26～80 歳）であった。チソツマブ　ベドチン群（253 名）の 211 名（83.4%）及び化学療法群（249 名）の 208 名（83.5%）が 65 歳未満であった。人種は、アジア人がチソツマブ　ベドチン群 90 名（35.6%）及び化学療法群 90 名（36.1%）、白人がチソツマブ　ベドチン群 122 名（48.2%）及び化学療法群 122 名（49.0%）であった。民族は、ヒスパニック系若しくはラテン系、又はスペイン系がチソツマブ　ベドチン群 52 名（20.6%）及び化学療法群 50 名（20.1%）であった。

451/502 名（89.8%）がベースライン時に遠隔転移を有しており、残りの 51 名（10.2%）は骨盤内再発を有していた。直近の全身療法レジメンに対する最良効果は、CR 44 名（8.8%）、PR 115 名（22.9%）、SD 85 名（16.9%）、病勢進行 169 名（33.7%）、及び不明 83 名（16.5%）であった。本試験の組織型の分布は、扁平上皮癌 317 名（63.1%）、腺癌 160 名（31.9%）、及び腺扁平上皮癌 25 名（5.0%）であった。人口統計学的特性及びベースライン特性は、群間で大きな違いはみられなかった。

前治療薬

502 名のうち 321 名（63.9%）に一次又は二次治療の一部としてベバシズマブの投与歴があった。138 名（27.5%）に過去に抗 PD-(L)1 抗体製剤による治療歴があった。再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対して本試験への組入れ前に受けた全身療法のレジメン数は、308 名

（61.4%）が 1 つ、193 名（38.4%）が 2 つであった。302 名（60.2%）が一次治療としてベバシズマブと 2 剤併用化学療法（パクリタキセル+シスプラチン、パクリタキセル+カルボプラチン、パクリタキセル+トポテカン）の併用療法を受けていた。

層別因子

無作為割付け時に、502 名のうち 278 名（55.4%）は「ECOG PS 0」に層別された。315 名（62.7%）は「ベバシズマブ治療歴あり」に層別された。141 名（28.1%）は「抗 PD-(L)1 抗体製剤治療歴あり」に層別された。地域は、米国 30 名（6.0%）、欧州 210 名（41.8%）、及び他の地域 262 名（52.2%）であった。

1.2.2　有効性の結果

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。IDMC は、本中間解析で OS が事前に規定された有効性の境界を超えたと判断した。したがって本解析は OS の最終解析と見なされる。

全生存期間

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 1）。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、全体の追跡調査期間の中央値（95% CI）は 10.8 ヵ月（10.3～11.6 ヵ月）であった。

OS の Kaplan-Meier 曲線は、生存追跡調査期間の開始後 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、この差は追跡調査期間を通じて維持された（Figure 2）。チソツマブ　ベドチン群で認められた OS のベネフィットは、事前に規定された部分集団を通じて、ほぼ一貫していた。

Table 1　全生存期間（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)	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)

CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; OS=overall survival; PD-1=programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1.

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 performance status 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.

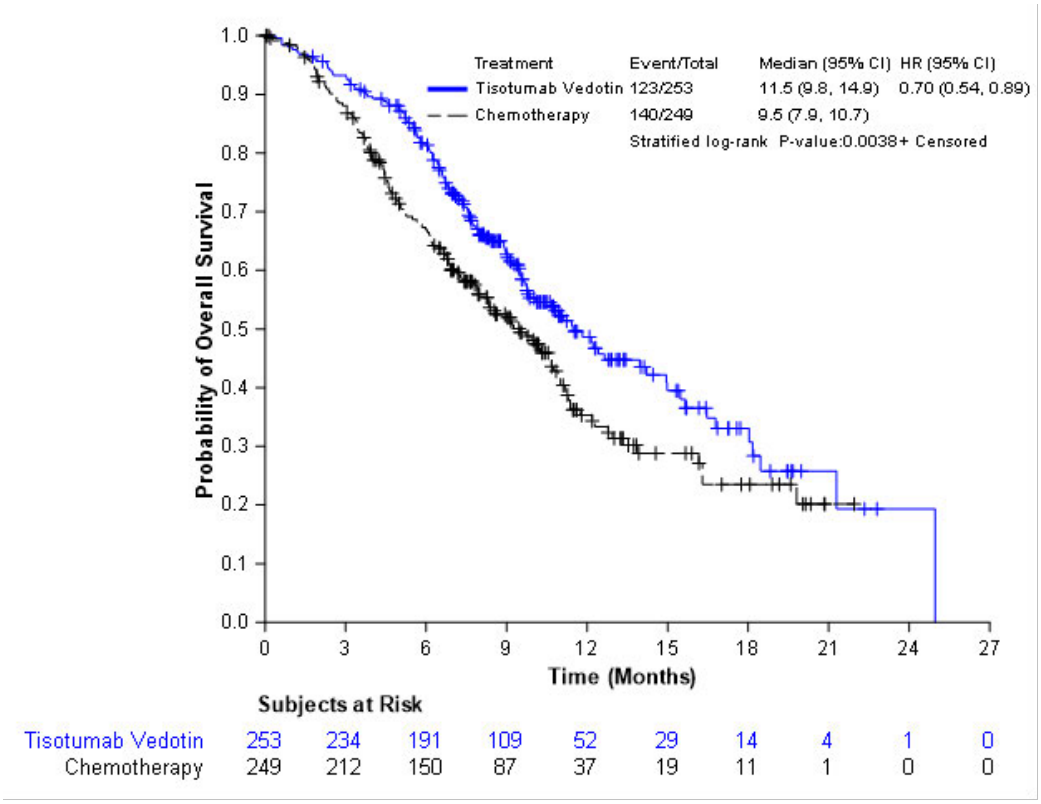
e As estimated using Kaplan-Meier method and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method.

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

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

Source: SGNTV-003 CSR Table 14.3.3.1; Table 14.3.3.8; Table 14.3.3.2

Figure 2　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）



CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; PD-1=programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1.

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

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

Source: SGNTV-003 CSR Figure 14.3.3.1

治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく無増悪生存期間

RECIST 1.1 版に基づく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）。層別 HR（95% CI）は 0.67（0.54～0.82）であり、病勢進行又は死亡のリスクが 33%低下した（Table 2）。PFS の Kaplan-Meier 曲線を Figure 3 に示す。チソ

ツマブ　ベドチン群で認められた PFS のベネフィットは、事前に規定された部分集団を通じて、ほぼ一貫していた。

Table 2　治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく無増悪生存期間（ITT 解析対象集団）

	Tisotumab Vedotin (N=253)	Chemotherapy[a] (N=249)
Subjects with 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)

CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; ITT=intent-to-treat; Max=maximum; Min=minimum; OS=overall survival; PD-1=programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1; PFS=progression-free survival.

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 performance status 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.

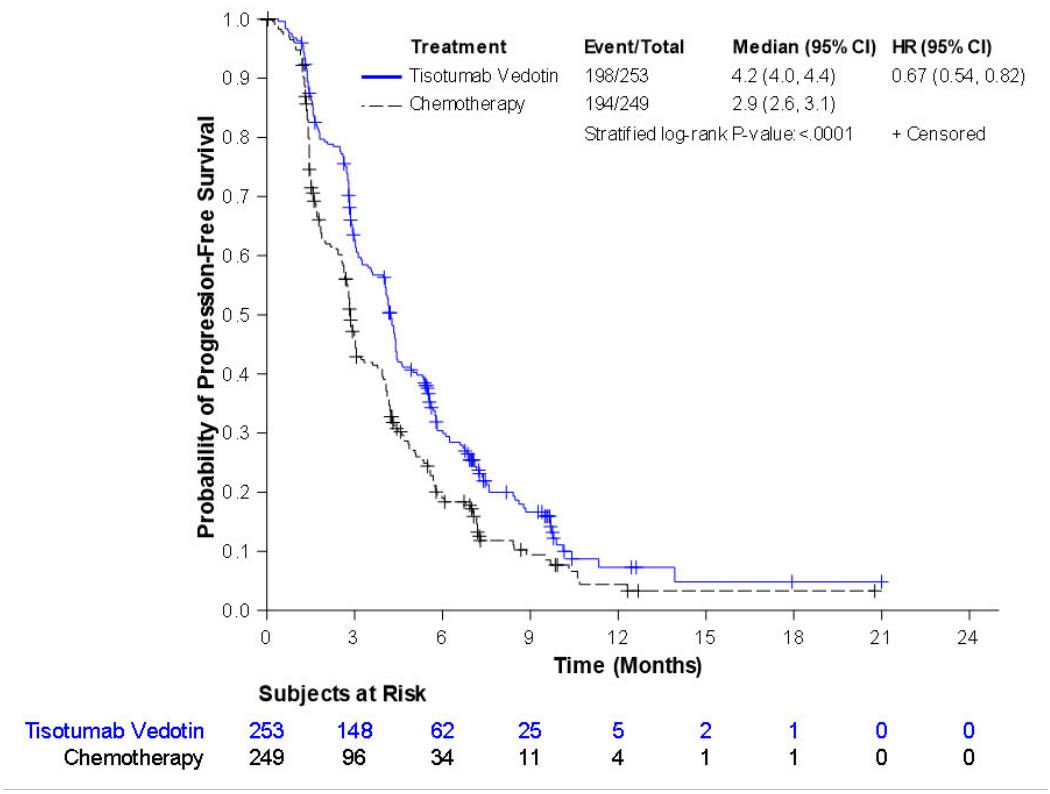
e As estimated using Kaplan-Meier method and 95% CI is calculated using the complimentary log-log transformation method.

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

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

Source: SGNTV-003 CSR Table 14.3.2.1; Table 14.3.2.2

Figure 3　治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 解析対象集団）



CI=confidence interval; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HR=hazard ratio; ITT=intent-to-treat; PD-1=programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1.

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

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

Source: SGNTV-003 CSR Figure 14.3.2.1

治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定奏効率、奏効までの期間、及び奏効期間

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（両側有意水準 0.05）］。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%）及び化学療法群で 0 名、PR がチソツマブ　ベドチン群 39 名（15.4%）及び化学療法群 13 名（5.2%）、SD がチソツマブ　ベドチン群 147 名（58.1%）及び化学療法群 132 名（53.0%）であった。チソツマブ　ベドチン群で認められた ORR のベネフィットは、事前に規定された部分集団を通じて、ほぼ一貫していた。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。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 5.3 ヵ月（4.2～8.3 ヵ月）、化学療法群 5.7 ヵ月（2.8 ヵ月～推定不能）であった。

QOL 関連

チソツマブ　ベドチン群で HRQOL は維持されていた。QLQ-C30 全般的な健康状態 QOL（global health status/quality of life、GHS/QOL）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）まで安定して推移し、化学療法群ではベースラインから Cycle 5 まで低下傾向で推移した。ベースラインから Cycle 5 までに QLQ-C30 GHS/QOL が 10 点以上改善した被験者の割合は、チソツマブ　ベドチン群で 13.9%、化学療法群で 3.4%であった。EQ-5D VAS スコアは、いずれの群でも、ベースラインから Cycle 5 まで安定して推移した。

1.2.3　安全性の結果

チソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（範囲）は 3.65 ヵ月（0.4～18.9 ヵ月）、投与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。化学療法の曝露期間の中央値（範囲）は 2.76 ヵ月（0.1～20.9 ヵ月）、投与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。本試験で用いられた 5 種類の化学療法の曝露期間の中央値はトポテカンの 1.38 ヵ月からゲムシタビンの 3.06 ヵ月までの範囲であった。

有害事象

ほとんどの被験者［チソツマブ　ベドチン群 246/250 名（98.4%）、化学療法群 237/239 名（99.2%）］で有害事象が発現した。治験薬と関連のある有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 219 名（87.6%）、化学療法群で 204 名（85.4%）に発現した。

本試験で認められた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を Table 3 及び Table 4 に示した。

チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した有害事象は悪心［83 名（33.2%）］であり、次いで結膜炎［78 名（31.2%）］、末梢性感覚ニューロパチー［71 名（28.4%）］、及び鼻出血［65 名（26.0%）］であった。これらの有害事象は大部分が Grade 1 又は 2 であった。化学療法群で最も多く発現した有害事象は貧血［125 名（52.3%）］であり、次いで悪心［96 名（40.2%）］、好中球減少症［54 名（22.6%）］、及び発熱［50 名（20.9%）］であった。

チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した治験薬と関連のある有害事象は結膜炎［76 名（30.4%）］であり、次いで悪心［73 名（29.2%）］、末梢性感覚ニューロパチー［67 名（26.8%）］、脱毛症［61 名（24.4%）］及び鼻出血［57 名（22.8%）］であった。化学療法群で最も多く発現した治験薬と関連のある有害事象は貧血［105 名（43.9%）］であり、次いで悪心［86 名（36.0%）］、及び好中球減少症［52 名（21.8%）］であった。

Grade 3 以上の有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 130 名（52.0%）、化学療法群で 149 名（62.3%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が低かった。チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した Grade 3 以上の有害事象は貧血［21 名（8.4%）］であり、次いで尿路感染［11 名（4.4%）］、腹痛［10 名（4.0%）］、並びに疲労及び好中球減少症［各 9 名（3.6%）］であった。化学療法群で最も多く発現した Grade 3 以上の有害事象は貧血［66 名（27.6%）］であり、次いで好中球減少症［32 名（13.4%）］、尿路感染［17 名（7.1%）］、及び好中球数減少［11

名（4.6%）］であった。Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 73 名（29.2%）、化学療法群で 108 名（45.2%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が低かった。チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は、貧血、疲労、及び好中球減少症［各 9 名（3.6%）］であった。化学療法群で最も多く発現した Grade 3 以上の治験薬と関連のある有害事象は、貧血［各 52 名（21.8%）］であり、次いで好中球減少症［31 名（13.0%）］、及び好中球数減少［11 名（4.6%）］であった。

死亡

死亡に至った有害事象の発現割合は、チソツマブ　ベドチン群［4/250 名（1.6%）］と化学療法群［5/239 名（2.1%）］で同程度であった。チソツマブ　ベドチン群で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［各 1 名（0.4%）］であった。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。化学療法群で死亡に至った有害事象は 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（0.4%）］であった。汎血球減少症は治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 82/250 名（32.8%）、化学療法群で 94/239 名（39.3%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が低かった。

本試験で認められた重篤な有害事象を Table 5 に示した。

チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した重篤な有害事象は尿路感染［10 名（4.0%）］であり、次いで小腸閉塞［6 名（2.4%）］、並びに腹痛及び敗血症［各 5 名（2.0%）］であった。化学療法群で最も多く発現した重篤な有害事象は尿路感染［17 名（7.1%）］であり、次いで貧血［10 名（4.2%）］、発熱性好中球減少症［8 名（3.3%）］、及び水腎症［7 名（2.9%）］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 26 名（10.4%）、化学療法群で 35 名（14.6%）に認められた。最も多く発現した治験薬と関連のある重篤な有害事象は、チソツマブ　ベドチン群では疲労及び嘔吐［各 3 名（1.2%）］であり、化学療法群では貧血及び発熱性好中球減少症［各 7 名（2.9%）］であった。

投与中止、休止、遅延、減量に至った有害事象

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 37/250 名（14.8%）、化学療法群で 9/239 名（3.8%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が高かった。このうち、治験薬と関連のある事象はチソツマブ　ベドチン群で 34 名（13.6%）、化学療法群で 4 名（1.7%）に発現した。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中止に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー［9 名（3.6%）］であり、次いで角膜炎［6 名（2.4%）］及び結膜炎［3 名（1.2%）］であった。化学療法群で発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は、肺炎、癌疼痛、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、疲労、有熱性骨髄無形成、大腸穿孔、汎血球減少症、敗血症性ショック、及び血小板減少症［各 1 名（0.4%）］であった。

治験薬の投与休止に至った有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 2 名（0.8%）に発現した。内訳は、胸部不快感及び末梢性感覚ニューロパチー［各 1 名、(0.4%)］であった。

治験薬の投与遅延に至った有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 98 名（39.2%)、化学療法群で 74 名（31.0%）に発現した。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遅延に至った有害事象は結膜炎［22 名（8.8%)］であり、次いで末梢性感覚ニューロパチー［12 名（4.8%)］及び角膜炎［11 名（4.4%)］であった。このうち、1 名の結膜炎を除く事象が治験薬と関連ありと判断された。化学療法群で最も多く発現した治験薬の投与遅延に至った有害事象は貧血［17 名（7.1%)］であり、次いで好中球減少症［14 名（5.9%)］及び尿路感染［8 名（3.3%)］であった。これらの事象のうち、貧血［15 名（6.3%)］、好中球減少症［11 名（4.6%)］、及び好中球数減少［5 名（2.1%)］が治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の減量に至った有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 74 名（29.6%)、化学療法群で 59 名（24.7%）に発現した。チソツマブ　ベドチン群で最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は末梢性感覚ニューロパチー［17 名（6.8%)］であり、次いで結膜炎［10 名（4.0%)］、角膜炎［8 名（3.2%)］、及び疲労［5 名（2.0%)］であった。このうち、1 名の末梢性感覚ニューロパチーを除く事象が治験薬と関連ありと判断された。化学療法群で最も多く発現した治験薬の減量に至った有害事象は好中球減少症［27 名（11.3%)］であり、次いで貧血［13 名（5.4%)］であった。これらの事象は、全て治験薬と関連ありと判断された。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象

眼関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 132/250 名（52.8%)、化学療法群で 15/239 名（6.3%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が高かった。チソツマブ　ベドチン群で発現した眼関連の有害事象の大部分は、結膜、角膜など眼表面の有害事象であった。最も多く発現した眼関連の有害事象は結膜炎［78 名（31.2%］であり、次いで角膜炎［39 名（15.6%)］及びドライアイ［33 名（13.2%)］であった。ほとんどの眼関連の有害事象は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の眼関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 10 名（4.0%）に発現し、化学療法群では発現しなかった。Grade 3 の眼関連の有害事象を発現した 10 名中 8 名は関連する既往歴又はベースライン時に眼症状を有しており、10 名全てが Grade 3 の眼関連の有害事象の発現前に、低 Grade（Grade 1 又は 2）の眼関連の有害事象の発現が被験者自身又は医師により特定されていた。Grade 4 の眼関連の有害事象は認められなかった。重篤な眼関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群の 2 名（0.8%）に発現し、報告された事象は Grade 2 の結膜炎及び Grade 1 の細菌性結膜炎であった。これらの事象はいずれも転帰は回復であり、いずれの被験者もチソツマブ　ベドチンのその後の投与サイクルを継続した。化学療法群では重篤な眼関連の有害事象は認められなかった。

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、92 名（69.7%）は全ての眼関連の有害事象が消失又は改善した。32 名（24.2%）は一部の眼関連の有害事象が消失又は改善した。8 名（6.1%）はデータカットオフ時点で眼関連の有害事象の消失又は改善が認められ

なかった。化学療法群では、眼関連の有害事象を発現した 15 名のうち 3 名（20.0%）は眼関連の有害事象の消失又は改善は認められなかった。

チソツマブ　ベドチン群で 14/250 名（5.6%）に治験薬の投与中止に至った眼関連の有害事象が発現した。化学療法群では、治験薬の投与中止に至った眼関連の有害事象は認められなかった。治験実施計画書で規定された眼関連事象のリスク緩和計画（ocular mitigation plan、OMP）及び用量調整手順は、眼関連の有害事象を早期に特定し、また大部分の眼関連の有害事象を低 Grade に留める上で有効であった。OMP には、治験担当医師による眼評価、眼症状が認められた場合の眼科医受診、点眼薬の予防的投与、及び保冷剤の使用が含まれた。

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　ベドチン群で 96/250 名（38.4%）、化学療法群で 10/239 名（4.2%）に発現し、チソツマブ　ベドチン群で発現割合が高かった。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大部分は Grade 1 又は 2 で、用量調整及び標準的な支持療法により管理可能であった。Grade 3 の末梢性ニューロパチー関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 14 名（5.6%）、化学療法群で 1 名（0.4%）に認められた。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。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 3 名（1.2%）に発現し、報告された事象は Grade 3 の歩行障害、Grade 1 の筋力低下、及び Grade 3 の末梢性感覚ニューロパチーであった。化学療法群では重篤な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。

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 96 名のうち、35 名（36.5%）は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。7 名（7.3%）は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。54 名（56.3%）はデータカットオフ時点で末梢性ニューロパチー関連の有害事象の消失又は改善は認められなかった。化学療法群では、末梢性ニューロパチー関連の有害事象を発現した 10 名のうち 4 名（40.0%）は末梢性ニューロパチー関連の有害事象の消失又は改善が認められなかった。

チソツマブ　ベドチン群の 14/250 名（5.6%）に治験薬の投与中止に至った末梢性感覚ニューロパチー関連の有害事象が発現した。化学療法群では、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認められなかった。

出血関連の有害事象

出血関連の有害事象は、チソツマブ　ベドチン群で 105/250 名（42.0%）、化学療法群で 34/239 名（14.2%）に発現した。チソツマブ　ベドチン群で発現した出血関連の有害事象の大部分が鼻出血（Grade 1 又は 2）であった。鼻出血はチソツマブ　ベドチン群で 65 名（26.0%）、化学療法群で 6 名（2.5%）に認められた。Grade 3 の出血関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 5 名（2.0%）に発現し、報告された事象は腟出血［3 名（1.2%）］、並びに血尿及び出血［各 1 名（0.4%）］であった。Grade 4 の出血関連の有害事象は、血便排泄及び播種性血管内凝固が同じ 1 名（0.4%）に発現した。化学療法群では Grade 3 の出血関連の有害事象が 6 名（2.5%）に発現し、報告された事象は胃腸出血、月経中間期出血及び直腸出血［各 2 名（0.8%）］、並びに血尿

及び出血性ショック「各 1 名（0.4%）」であった（月経中間期出血、直腸出血、及び血尿を発現した 1 名は同一被験者）。Grade 4 の出血関連の有害事象は、1 名（0.4%）に腟出血が認められた。重篤な出血関連の有害事象はチソツマブ　ベドチン群で 6 名（2.4%）に発現し、報告された事象は腟出血［4 名（1.6%）］、血尿［1 名（0.4%）］、並びに血便排泄及び播種性血管内凝固［1 名（0.4%）、同一被験者］であった。化学療法群では重篤な出血関連の有害事象が 9 名（3.8%）に発現し、報告された事象は腟出血［3 名（1.3%）］、胃腸出血［2 名（0.8%）］、血便排泄、吐血、及び出血性ショック［各 1 名（0.4%）］、並びに血尿、月経中間期出血、及び直腸出血［1 名（0.4%）、同一被験者］であった。

チソツマブ　ベドチン群で出血関連の有害事象を発現した 105 名のうち、77 名（73.3%）は全ての出血関連の有害事象が消失又は改善し、11 名（10.5%）は一部の出血関連の有害事象が消失又は改善した。17 名（16.2%）はデータカットオフ時点で出血関連の有害事象の消失又は改善が認められなかった。化学療法群では、出血関連の有害事象を発現した 34 名のうち 13 名（38.2%）は出血関連の有害事象の消失又は改善が認められなかった。チソツマブ　ベドチン群及び化学療法群で治験薬の投与中止に至った出血関連の有害事象は認められなかった。出血関連の有害事象を発現した被験者は標準治療により管理可能であった。

臨床検査値、バイタルサイン

チソツマブ　ベドチン群では、ベースライン後の Grade 3 及び 4 の血液学的検査値異常は、それぞれ 41/250 名（16.4%）及び 0 名に認められた。化学療法群では、ベースライン後の Grade 3 及び 4 の血液学的検査値異常は、それぞれ 93/239 名（38.9%）及び 14 名（5.9%）に認められた。チソツマブ　ベドチン群では、ベースライン後の Grade 3 及び 4 の血液生化学的検査値異常は、それぞれ 21 名（8.4%）及び 8 名（3.2%）に認められた。化学療法群では、ベースライン後の Grade 3 及び 4 の血液生化学的検査値異常はそれぞれ 20 名（8.4%）及び 2 名（0.8%）に認められた。

凝固検査では、チソツマブ　ベドチン群の 5 名（2.0%）及び化学療法群の 2 名（0.8%）に Grade 3 の検査値異常が認められた。

バイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。

1.3　付録

1.3.1　有害事象の一覧

Table 3　有害事象（SGNTV-003 試験）

Table 4　治験薬と関連のある有害事象（SGNTV-003 試験）

Table 5　重篤な有害事象（SGNTV-003 試験）

Table 3　有害事象（SGNTV-003 試験）

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
Subjects with any event	246 (98.4)	237 (99.2)	19 (100)	16 (94.1)	109 (100)	14 (100)	79 (98.8)
血液およびリンパ系障害	76 (30.4)	157 (65.7)	14 (73.7)	10 (58.8)	81 (74.3)	8 (57.1)	44 (55.0)
貧血	58 (23.2)	125 (52.3)	14 (73.7)	5 (29.4)	63 (57.8)	6 (42.9)	37 (46.3)
好中球減少症	17 (6.8)	54 (22.6)	1 (5.3)	9 (52.9)	33 (30.3)	2 (14.3)	9 (11.3)
白血球減少症	3 (1.2)	16 (6.7)	0	3 (17.6)	8 (7.3)	0	5 (6.3)
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	11 (4.6)	2 (10.5)	3 (17.6)	0	2 (14.3)	4 (5.0)
白血球増加症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.8)	7 (2.9)	0	1 (5.9)	4 (3.7)	0	2 (2.5)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
著明な白血球増多	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
血液およびリンパ系障害 (cont'd)	76 (30.4)	157 (65.7)	14 (73.7)	10 (58.8)	81 (74.3)	8 (57.1)	44 (55.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
リンパ節痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
リンパ節炎	0	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
リンパ節症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
汎血球減少症	0	4 (1.7)	1 (5.3)	0	0	0	3 (3.8)
血小板減少症	0	13 (5.4)	0	0	9 (8.3)	0	4 (5.0)
血小板増加症	0	3 (1.3)	0	0	3 (2.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
心臓障害	6 (2.4)	9 (3.8)	1 (5.3)	0	5 (4.6)	0	3 (3.8)
洞性頻脈	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
頻脈	2 (0.8)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
心房細動	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
拡張機能障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
動悸	0	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
心嚢液貯留	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	7 (2.8)	4 (1.7)	0	0	3 (2.8)	0	1 (1.3)
回転性めまい	6 (2.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
聴器毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
内分泌障害	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
眼障害	101 (40.4)	12 (5.0)	0	0	4 (3.7)	0	8 (10.0)
角膜炎	39 (15.6)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	33 (13.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
眼瞼炎	11 (4.4)	0	0	0	0	0	0
眼脂	11 (4.4)	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	8 (3.2)	0	0	0	0	0	0
霧視	8 (3.2)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
眼そう痒症	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0
眼痛	6 (2.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
流涙増加	6 (2.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
白内障	5 (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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼障害 (cont'd)	101 (40.4)	12 (5.0)	0	0	4 (3.7)	0	8 (10.0)
上強膜炎	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
眼充血	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
羞明	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
結膜出血	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
眼瞼内反	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
視力低下	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
結膜充血	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
結膜潰瘍	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	2 (0.8)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼障害 (cont'd)	101 (40.4)	12 (5.0)	0	0	4 (3.7)	0	8 (10.0)
角膜びらん	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
瞼球癒着	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
結膜障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜浮腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
角膜変性	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼障害 (cont'd)	101 (40.4)	12 (5.0)	0	0	4 (3.7)	0	8 (10.0)
角膜上皮小嚢胞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜混濁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼縁痂皮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
緑内障	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼嚢胞	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼障害 (cont'd)	101 (40.4)	12 (5.0)	0	0	4 (3.7)	0	8 (10.0)
強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
硝子体剥離	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
眼のアレルギー	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
眼窩周囲腫脹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
ぶどう膜炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
眼球乾燥症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
悪心	83 (33.2)	96 (40.2)	10 (52.6)	6 (35.3)	41 (37.6)	9 (64.3)	30 (37.5)
便秘	62 (24.8)	39 (16.3)	4 (21.1)	3 (17.6)	23 (21.1)	1 (7.1)	8 (10.0)
下痢	54 (21.6)	36 (15.1)	1 (5.3)	4 (23.5)	14 (12.8)	9 (64.3)	8 (10.0)
嘔吐	44 (17.6)	44 (18.4)	3 (15.8)	2 (11.8)	23 (21.1)	2 (14.3)	14 (17.5)
腹痛	34 (13.6)	23 (9.6)	0	0	13 (11.9)	0	10 (12.5)
上腹部痛	10 (4.0)	12 (5.0)	0	1 (5.9)	5 (4.6)	3 (21.4)	3 (3.8)
口内炎	9 (3.6)	11 (4.6)	0	1 (5.9)	4 (3.7)	1 (7.1)	5 (6.3)
消化不良	8 (3.2)	3 (1.3)	0	0	3 (2.8)	0	0
腹部膨満	7 (2.8)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
口内乾燥	6 (2.4)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
小腸閉塞	6 (2.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
直腸出血	5 (2.0)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	3 (3.8)
腹水	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
腹部不快感	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (5.3)	0	3 (2.8)	0	0
血便排泄	3 (1.2)	3 (1.3)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	0
腸閉塞	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
下腹部痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
嚥下障害	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
胃炎	2 (0.8)	4 (1.7)	0	0	1 (0.9)	1 (7.1)	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
胃腸毒性	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
歯痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
裂肛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
肛門失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
小腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腸管皮膚瘻	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
胃出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃腸管血管異形成	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
吐血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
痔出血	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
イレウス	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
麻痺性イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
腹腔内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
大腸閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
悪性消化管閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
口腔内痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
膵炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
直腸炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
唾液管の炎症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
唾液腺障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
小腸穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
十二指腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
腸膀胱瘻	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	177 (70.8)	159 (66.5)	13 (68.4)	12 (70.6)	72 (66.1)	13 (92.9)	49 (61.3)
胃腸出血	0	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
歯肉潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
腸出血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
腰ヘルニア	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
直腸分泌物	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
直腸脱	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
毛舌症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
腹腔動脈血栓	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	126 (50.4)	130 (54.4)	9 (47.4)	11 (64.7)	65 (59.6)	7 (50.0)	38 (47.5)
発熱	42 (16.8)	50 (20.9)	2 (10.5)	7 (41.2)	24 (22.0)	5 (35.7)	12 (15.0)
無力症	40 (16.0)	38 (15.9)	0	3 (17.6)	21 (19.3)	1 (7.1)	13 (16.3)
疲労	32 (12.8)	39 (16.3)	5 (26.3)	2 (11.8)	20 (18.3)	0	12 (15.0)
倦怠感	11 (4.4)	7 (2.9)	1 (5.3)	0	3 (2.8)	2 (14.3)	1 (1.3)
末梢性浮腫	9 (3.6)	30 (12.6)	2 (10.5)	0	20 (18.3)	0	8 (10.0)
非心臓性胸痛	6 (2.4)	4 (1.7)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (0.9)	0	1 (1.3)
疼痛	4 (1.6)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
悪寒	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
歩行障害	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont'd)	126 (50.4)	130 (54.4)	9 (47.4)	11 (64.7)	65 (59.6)	7 (50.0)	38 (47.5)
胸部不快感	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	2 (14.3)	0
全身健康状態悪化	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高体温症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態 (cont'd)	126 (50.4)	130 (54.4)	9 (47.4)	11 (64.7)	65 (59.6)	7 (50.0)	38 (47.5)
胸痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
顔面浮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
全身性浮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
異常高熱	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
注入部位溢出	0	2 (0.8)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	0
限局性浮腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
浮腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
活動状態低下	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
恥骨上痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
肝胆道系障害	18 (7.2)	7 (2.9)	0	0	5 (4.6)	0	2 (2.5)
高トランスアミナーゼ血症	8 (3.2)	3 (1.3)	0	0	3 (2.8)	0	0
肝細胞融解	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
胆道仙痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆道閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
胆管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
急性肝炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
免疫系障害	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
薬物過敏症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ヨウ素アレルギー	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
季節性アレルギー	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
結膜炎	78 (31.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
尿路感染	33 (13.2)	38 (15.9)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	3 (21.4)	10 (12.5)
ＣＯＶＩＤ－１９	13 (5.2)	12 (5.0)	0	1 (5.9)	5 (4.6)	0	6 (7.5)
鼻炎	6 (2.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
上咽頭炎	5 (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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
肺炎	5 (2.0)	12 (5.0)	0	0	5 (4.6)	0	7 (8.8)
膿疱性皮疹	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0
敗血症	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
膀胱炎	4 (1.6)	4 (1.7)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	2 (2.5)
副鼻腔炎	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
上気道感染	4 (1.6)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
気道感染	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
細菌性結膜炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
丹毒	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼感染	2 (0.8)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
インフルエンザ	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
急性腎盂腎炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
顎膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
細菌性膣症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
カンジダ感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4)	7 (2.9)	0	0	5 (4.6)	1 (7.1)	1 (1.3)
子宮頚管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ウイルス性結膜炎	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
毛包虫眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (10.5)	0	0	0	1 (1.3)
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
胃腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
歯肉炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
下気道感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
食道カンジダ症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
膿尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ＲＳウイルス感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
皮膚感染	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
膿性痰	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ストーマ部蜂巣炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
尿路性敗血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
外陰部膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
創傷感染	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
肛門感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
細菌尿	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
せつ	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
ノロウイルス感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
骨盤内感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	141 (56.4)	88 (36.8)	4 (21.1)	6 (35.3)	42 (38.5)	5 (35.7)	31 (38.8)
真菌性舌感染	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
歯感染	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
細菌性尿路感染	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
腟感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	15 (6.0)	7 (2.9)	0	0	7 (6.4)	0	0
挫傷	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
尿路ストーマ合併症	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
結膜瘢痕	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (cont'd)	15 (6.0)	7 (2.9)	0	0	7 (6.4)	0	0
転倒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
靭帯損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
処置後血尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
放射線性直腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
傷害、中毒および処置合併症 (cont'd)	15 (6.0)	7 (2.9)	0	0	7 (6.4)	0	0
ストーマ部不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
凍瘡	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
放射線胃腸炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
外傷後頚部症候群	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
ストーマ部紅斑	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
臨床検査	63 (25.2)	77 (32.2)	2 (10.5)	3 (17.6)	44 (40.4)	4 (28.6)	24 (30.0)
体重減少	24 (9.6)	12 (5.0)	0	0	9 (8.3)	1 (7.1)	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
臨床検査 (cont'd)	63 (25.2)	77 (32.2)	2 (10.5)	3 (17.6)	44 (40.4)	4 (28.6)	24 (30.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18 (7.2)	26 (10.9)	0	1 (5.9)	14 (12.8)	0	11 (13.8)
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)	0	1 (5.9)	11 (10.1)	1 (7.1)	14 (17.5)
血中クレアチニン増加	10 (4.0)	6 (2.5)	0	0	5 (4.6)	0	1 (1.3)
白血球数減少	4 (1.6)	9 (3.8)	0	0	6 (5.5)	2 (14.3)	1 (1.3)
好中球数減少	3 (1.2)	22 (9.2)	2 (10.5)	1 (5.9)	13 (11.9)	3 (21.4)	3 (3.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.8)	7 (2.9)	0	2 (11.8)	2 (1.8)	0	3 (3.8)
血中尿酸増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	6 (2.5)	0	2 (11.8)	3 (2.8)	0	1 (1.3)
糸球体濾過率減少	2 (0.8)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
リンパ球数減少	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	0	1 (7.1)	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
臨床検査 (cont'd)	63 (25.2)	77 (32.2)	2 (10.5)	3 (17.6)	44 (40.4)	4 (28.6)	24 (30.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
血圧上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.4)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
臨床検査 (cont'd)	63 (25.2)	77 (32.2)	2 (10.5)	3 (17.6)	44 (40.4)	4 (28.6)	24 (30.0)
駆出率減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
網状赤血球数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
糸球体濾過率増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
臨床検査 (cont'd)	63 (25.2)	77 (32.2)	2 (10.5)	3 (17.6)	44 (40.4)	4 (28.6)	24 (30.0)
血小板数減少	0	14 (5.9)	1 (5.3)	0	8 (7.3)	0	5 (6.3)
血小板数増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
総蛋白減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
トランスフェリン飽和度低下	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
体重増加	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
白血球数増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
代謝および栄養障害	86 (34.4)	68 (28.5)	4 (21.1)	6 (35.3)	29 (26.6)	6 (42.9)	23 (28.8)
食欲減退	59 (23.6)	42 (17.6)	2 (10.5)	4 (23.5)	22 (20.2)	4 (28.6)	10 (12.5)
低カリウム血症	15 (6.0)	13 (5.4)	0	3 (17.6)	3 (2.8)	1 (7.1)	6 (7.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
代謝および栄養障害 (cont'd)	86 (34.4)	68 (28.5)	4 (21.1)	6 (35.3)	29 (26.6)	6 (42.9)	23 (28.8)
低マグネシウム血症	10 (4.0)	11 (4.6)	1 (5.3)	1 (5.9)	8 (7.3)	0	1 (1.3)
低ナトリウム血症	9 (3.6)	8 (3.3)	0	0	4 (3.7)	1 (7.1)	3 (3.8)
低アルブミン血症	8 (3.2)	10 (4.2)	0	0	2 (1.8)	0	8 (10.0)
高血糖	4 (1.6)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
低リン血症	4 (1.6)	9 (3.8)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	6 (7.5)
脱水	3 (1.2)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	1 (7.1)	0
低カルシウム血症	2 (0.8)	7 (2.9)	0	0	3 (2.8)	0	4 (5.0)
高カルシウム血症	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
高尿酸血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
代謝および栄養障害 (cont'd)	86 (34.4)	68 (28.5)	4 (21.1)	6 (35.3)	29 (26.6)	6 (42.9)	23 (28.8)
ビタミンD欠乏	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
低血糖	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	76 (30.4)	52 (21.8)	6 (31.6)	5 (29.4)	25 (22.9)	2 (14.3)	14 (17.5)
四肢痛	19 (7.6)	9 (3.8)	2 (10.5)	0	4 (3.7)	0	3 (3.8)
関節痛	18 (7.2)	12 (5.0)	1 (5.3)	2 (11.8)	6 (5.5)	0	3 (3.8)
背部痛	17 (6.8)	22 (9.2)	3 (15.8)	0	14 (12.8)	1 (7.1)	4 (5.0)
筋肉痛	14 (5.6)	7 (2.9)	1 (5.3)	3 (17.6)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
筋痙縮	10 (4.0)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (cont'd)	76 (30.4)	52 (21.8)	6 (31.6)	5 (29.4)	25 (22.9)	2 (14.3)	14 (17.5)
筋力低下	7 (2.8)	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	4 (1.6)	6 (2.5)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	1 (7.1)	2 (2.5)
鼡径部痛	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3 (1.2)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
骨痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
頚部痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
関節炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
筋骨格系および結合組織障害 (cont'd)	76 (30.4)	52 (21.8)	6 (31.6)	5 (29.4)	25 (22.9)	2 (14.3)	14 (17.5)
四肢不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結節性変形性関節症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
変形性関節症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
顎痛	0	2 (0.8)	0	2 (11.8)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
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）	7 (2.8)	14 (5.9)	1 (5.3)	1 (5.9)	8 (7.3)	0	4 (5.0)
癌疼痛	4 (1.6)	11 (4.6)	1 (5.3)	1 (5.9)	6 (5.5)	0	3 (3.8)
脈絡膜新生物	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
感染性新生物	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
神経系障害	104 (41.6)	40 (16.7)	2 (10.5)	5 (29.4)	21 (19.3)	2 (14.3)	10 (12.5)
末梢性感覚ニューロパチー	71 (28.4)	6 (2.5)	0	2 (11.8)	3 (2.8)	0	1 (1.3)
頭痛	11 (4.4)	13 (5.4)	1 (5.3)	2 (11.8)	8 (7.3)	0	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
神経系障害 (cont'd)	104 (41.6)	40 (16.7)	2 (10.5)	5 (29.4)	21 (19.3)	2 (14.3)	10 (12.5)
錯感覚	10 (4.0)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
浮動性めまい	6 (2.4)	9 (3.8)	0	1 (5.9)	3 (2.8)	1 (7.1)	4 (5.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0
味覚不全	5 (2.0)	7 (2.9)	1 (5.3)	1 (5.9)	4 (3.7)	1 (7.1)	0
末梢性運動ニューロパチー	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0
神経毒性	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
神経痛	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
感覚鈍麻	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
健忘	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
神経系障害 (cont'd)	104 (41.6)	40 (16.7)	2 (10.5)	5 (29.4)	21 (19.3)	2 (14.3)	10 (12.5)
平衡障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
微細運動機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
神経根障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
脊髄圧迫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
味覚減退	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
神経系障害 (cont'd)	104 (41.6)	40 (16.7)	2 (10.5)	5 (29.4)	21 (19.3)	2 (14.3)	10 (12.5)
嗅覚減退	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
腰仙部神経根障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
坐骨神経痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
傾眠	0	2 (0.8)	1 (5.3)	1 (5.9)	0	0	0
失神	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
製品の問題	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
精神障害	27 (10.8)	23 (9.6)	3 (15.8)	1 (5.9)	11 (10.1)	1 (7.1)	7 (8.8)
不眠症	19 (7.6)	12 (5.0)	1 (5.3)	0	6 (5.5)	1 (7.1)	4 (5.0)
うつ病	6 (2.4)	4 (1.7)	0	0	3 (2.8)	0	1 (1.3)
不安	3 (1.2)	7 (2.9)	2 (10.5)	1 (5.9)	2 (1.8)	0	2 (2.5)
譫妄	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
幻覚	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
パニック発作	0	2 (0.8)	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
腎および尿路障害	41 (16.4)	50 (20.9)	3 (15.8)	5 (29.4)	20 (18.3)	2 (14.3)	20 (25.0)
血尿	18 (7.2)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	2 (1.8)	0	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
腎および尿路障害 (cont'd)	41 (16.4)	50 (20.9)	3 (15.8)	5 (29.4)	20 (18.3)	2 (14.3)	20 (25.0)
排尿困難	8 (3.2)	9 (3.8)	0	1 (5.9)	7 (6.4)	0	1 (1.3)
水腎症	6 (2.4)	9 (3.8)	2 (10.5)	0	6 (5.5)	0	1 (1.3)
急性腎障害	5 (2.0)	6 (2.5)	0	1 (5.9)	2 (1.8)	0	3 (3.8)
尿失禁	2 (0.8)	6 (2.5)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	4 (5.0)
尿路閉塞	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
膀胱穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
着色尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
慢性腎臓病	1 (0.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
尿路出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
腎および尿路障害 (cont'd)	41 (16.4)	50 (20.9)	3 (15.8)	5 (29.4)	20 (18.3)	2 (14.3)	20 (25.0)
多尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
腎血腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿生殖器瘻	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.3)
白血球尿	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
尿意切迫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
乏尿	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
頻尿	0	4 (1.7)	0	0	3 (2.8)	0	1 (1.3)
腎不全	0	3 (1.3)	0	0	0	0	3 (3.8)
腎機能障害	0	5 (2.1)	1 (5.3)	1 (5.9)	3 (2.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
腎および尿路障害 (cont'd)	41 (16.4)	50 (20.9)	3 (15.8)	5 (29.4)	20 (18.3)	2 (14.3)	20 (25.0)
腎盂瘻	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
腎尿細管障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
有痛性排尿困難	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
尿閉	0	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	1 (7.1)	0
膀胱瘻	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	42 (16.8)	38 (15.9)	4 (21.1)	6 (35.3)	15 (13.8)	1 (7.1)	12 (15.0)
膣出血	25 (10.0)	13 (5.4)	2 (10.5)	4 (23.5)	1 (0.9)	1 (7.1)	5 (6.3)
骨盤痛	8 (3.2)	12 (5.0)	0	2 (11.8)	7 (6.4)	0	3 (3.8)
子宮出血	3 (1.2)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
生殖系および乳房障害 (cont'd)	42 (16.8)	38 (15.9)	4 (21.1)	6 (35.3)	15 (13.8)	1 (7.1)	12 (15.0)
腟分泌物	3 (1.2)	4 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	3 (3.8)
月経中間期出血	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
外陰腟の炎症	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
女性生殖器瘻	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
早発閉経	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腟潰瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
性器出血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
卵巣嚢胞捻転	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
生殖系および乳房障害 (cont'd)	42 (16.8)	38 (15.9)	4 (21.1)	6 (35.3)	15 (13.8)	1 (7.1)	12 (15.0)
外陰腟不快感	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	92 (36.8)	53 (22.2)	5 (26.3)	6 (35.3)	21 (19.3)	3 (21.4)	18 (22.5)
鼻出血	65 (26.0)	6 (2.5)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	3 (3.8)
咳嗽	14 (5.6)	21 (8.8)	1 (5.3)	5 (29.4)	6 (5.5)	0	9 (11.3)
呼吸困難	8 (3.2)	16 (6.7)	1 (5.3)	1 (5.9)	10 (9.2)	1 (7.1)	3 (3.8)
肺塞栓症	7 (2.8)	4 (1.7)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
発声障害	5 (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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont'd)	92 (36.8)	53 (22.2)	5 (26.3)	6 (35.3)	21 (19.3)	3 (21.4)	18 (22.5)
鼻漏	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
鼻閉	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
労作性呼吸困難	2 (0.8)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
鼻の炎症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胸水	2 (0.8)	4 (1.7)	1 (5.3)	1 (5.9)	1 (0.9)	0	1 (1.3)
肺臓炎	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
喀血	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont'd)	92 (36.8)	53 (22.2)	5 (26.3)	6 (35.3)	21 (19.3)	3 (21.4)	18 (22.5)
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
変色痰	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
安静時呼吸困難	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
低酸素症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
肺動脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont'd)	92 (36.8)	53 (22.2)	5 (26.3)	6 (35.3)	21 (19.3)	3 (21.4)	18 (22.5)
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	108 (43.2)	56 (23.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	1 (7.1)	30 (37.5)
脱毛症	61 (24.4)	7 (2.9)	2 (10.5)	0	4 (3.7)	1 (7.1)	0
そう痒症	25 (10.0)	7 (2.9)	0	0	4 (3.7)	0	3 (3.8)
斑状丘疹状皮疹	9 (3.6)	11 (4.6)	0	0	9 (8.3)	0	2 (2.5)
皮膚乾燥	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
湿疹	8 (3.2)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
斑状皮疹	7 (2.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)

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.

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (cont'd)	108 (43.2)	56 (23.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	1 (7.1)	30 (37.5)
紅斑	4 (1.6)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
発疹	4 (1.6)	5 (2.1)	0	0	2 (1.8)	0	3 (3.8)
多形紅斑	3 (1.2)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
蕁麻疹	3 (1.2)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	3 (3.8)
褥瘡性潰瘍	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (cont'd)	108 (43.2)	56 (23.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	1 (7.1)	30 (37.5)
ざ瘡	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
接触皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結節性紅斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
爪毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
麻疹様発疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (cont'd)	108 (43.2)	56 (23.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	1 (7.1)	30 (37.5)
皮膚灼熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚腫瘤	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
黒色表皮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
薬疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
汗疹	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
丘疹性皮疹	0	4 (1.7)	0	0	0	0	4 (5.0)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
皮膚および皮下組織障害 (cont'd)	108 (43.2)	56 (23.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	22 (20.2)	1 (7.1)	30 (37.5)
痂皮	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚毒性	0	3 (1.3)	0	0	0	0	3 (3.8)
血管障害	33 (13.2)	24 (10.0)	1 (5.3)	0	12 (11.0)	0	11 (13.8)
高血圧	10 (4.0)	8 (3.3)	1 (5.3)	0	3 (2.8)	0	4 (5.0)
低血圧	9 (3.6)	4 (1.7)	0	0	1 (0.9)	0	3 (3.8)
リンパ浮腫	3 (1.2)	4 (1.7)	0	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
深部静脈血栓症	2 (0.8)	6 (2.5)	0	0	4 (3.7)	0	2 (2.5)
ほてり	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
血管障害 (cont'd)	33 (13.2)	24 (10.0)	1 (5.3)	0	12 (11.0)	0	11 (13.8)
血液量減少性ショック	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
潮紅	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
出血性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
血管痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-08-ae-soc-pt-tem-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

Source: SGNTV-003 safety_ctd Table 14.5.1.8

Table 4　治験薬と関連のある有害事象（SGNTV-003 試験）

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
Subjects with any event	219 (87.6)	204 (85.4)	16 (84.2)	13 (76.5)	98 (89.9)	12 (85.7)	65 (81.3)
結膜炎	76 (30.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
悪心	73 (29.2)	86 (36.0)	8 (42.1)	4 (23.5)	38 (34.9)	8 (57.1)	28 (35.0)
末梢性感覚ニューロパチー	67 (26.8)	5 (2.1)	0	2 (11.8)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
脱毛症	61 (24.4)	7 (2.9)	2 (10.5)	0	4 (3.7)	1 (7.1)	0
鼻出血	57 (22.8)	5 (2.1)	1 (5.3)	0	2 (1.8)	0	2 (2.5)
食欲減退	45 (18.0)	24 (10.0)	1 (5.3)	2 (11.8)	12 (11.0)	3 (21.4)	6 (7.5)
下痢	40 (16.0)	21 (8.8)	1 (5.3)	3 (17.6)	5 (4.6)	6 (42.9)	6 (7.5)
角膜炎	39 (15.6)	0	0	0	0	0	0
無力症	35 (14.0)	31 (13.0)	0	3 (17.6)	16 (14.7)	0	12 (15.0)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
嘔吐	34 (13.6)	35 (14.6)	2 (10.5)	1 (5.9)	20 (18.3)	2 (14.3)	10 (12.5)
ドライアイ	33 (13.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
貧血	32 (12.8)	105 (43.9)	12 (63.2)	5 (29.4)	54 (49.5)	5 (35.7)	29 (36.3)
便秘	29 (11.6)	20 (8.4)	3 (15.8)	1 (5.9)	11 (10.1)	1 (7.1)	4 (5.0)
疲労	28 (11.2)	30 (12.6)	3 (15.8)	1 (5.9)	17 (15.6)	0	9 (11.3)
発熱	26 (10.4)	20 (8.4)	0	3 (17.6)	12 (11.0)	1 (7.1)	4 (5.0)
そう痒症	21 (8.4)	5 (2.1)	0	0	3 (2.8)	0	2 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (6.8)	20 (8.4)	0	1 (5.9)	12 (11.0)	0	7 (8.8)
好中球減少症	16 (6.4)	52 (21.8)	1 (5.3)	9 (52.9)	31 (28.4)	2 (14.3)	9 (11.3)
体重減少	15 (6.0)	6 (2.5)	0	0	6 (5.5)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
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)	0	1 (5.9)	9 (8.3)	1 (7.1)	8 (10.0)
筋肉痛	11 (4.4)	6 (2.5)	0	3 (17.6)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
関節痛	10 (4.0)	5 (2.1)	0	2 (11.8)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
眼瞼炎	10 (4.0)	0	0	0	0	0	0
腹痛	9 (3.6)	8 (3.3)	0	0	5 (4.6)	0	3 (3.8)
眼脂	9 (3.6)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	9 (3.6)	6 (2.5)	0	0	3 (2.8)	2 (14.3)	1 (1.3)
血尿	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
高トランスアミナーゼ血症	8 (3.2)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
点状角膜炎	8 (3.2)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
斑状丘疹状皮疹	8 (3.2)	8 (3.3)	0	0	7 (6.4)	0	1 (1.3)
口内炎	8 (3.2)	10 (4.2)	0	1 (5.9)	4 (3.7)	1 (7.1)	4 (5.0)
膣出血	8 (3.2)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
霧視	8 (3.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
皮膚乾燥	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
湿疹	7 (2.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
頭痛	7 (2.8)	6 (2.5)	0	1 (5.9)	5 (4.6)	0	0
低マグネシウム血症	7 (2.8)	9 (3.8)	1 (5.3)	0	8 (7.3)	0	0
四肢痛	7 (2.8)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
錯感覚	7 (2.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼そう痒症	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0
不眠症	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0
流涙増加	6 (2.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
筋力低下	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	6 (2.4)	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	6 (2.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
口内乾燥	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
味覚不全	5 (2.0)	6 (2.5)	1 (5.3)	1 (5.9)	3 (2.8)	1 (7.1)	0
消化不良	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
眼痛	5 (2.0)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
低カリウム血症	5 (2.0)	4 (1.7)	0	1 (5.9)	2 (1.8)	0	1 (1.3)
筋痙縮	5 (2.0)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	5 (2.0)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
鼻閉	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
神経毒性	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
羞明	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	4 (1.6)	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	4 (1.6)	9 (3.8)	0	0	6 (5.5)	2 (14.3)	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
上腹部痛	3 (1.2)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	2 (14.3)	1 (1.3)
発声障害	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
紅斑	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
多形紅斑	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
肝細胞融解	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
低血圧	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
白血球減少症	3 (1.2)	15 (6.3)	0	3 (17.6)	8 (7.3)	0	4 (5.0)
鼻乾燥	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
眼充血	3 (1.2)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
発疹	3 (1.2)	5 (2.1)	0	0	2 (1.8)	0	3 (3.8)
直腸出血	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.2)	5 (2.1)	0	0	2 (1.8)	1 (7.1)	2 (2.5)
腹部不快感	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
下腹部痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
急性腎障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
血中尿酸増加	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
骨痛	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
悪寒	2 (0.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
結膜充血	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
結膜潰瘍	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
脱水	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	1 (7.1)	0
労作性呼吸困難	2 (0.8)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
眼瞼内反	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼感染	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼刺激	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	2 (0.8)	10 (4.2)	1 (5.3)	3 (17.6)	0	2 (14.3)	4 (5.0)
側腹部痛	2 (0.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
歩行障害	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.8)	4 (1.7)	0	2 (11.8)	1 (0.9)	0	1 (1.3)
胃炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
胃腸毒性	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血便排泄	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
高血圧	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
低リン血症	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
リンパ球数減少	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	0	1 (7.1)	2 (2.5)
リンパ球減少症	2 (0.8)	7 (2.9)	0	1 (5.9)	4 (3.7)	0	2 (2.5)
睫毛眉毛脱落症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
神経痛	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	2 (0.8)	20 (8.4)	2 (10.5)	1 (5.9)	11 (10.1)	3 (21.4)	3 (3.8)
末梢性浮腫	2 (0.8)	7 (2.9)	0	0	3 (2.8)	0	4 (5.0)
疼痛	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
眼窩周囲浮腫	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
瞼球癒着	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
視力低下	2 (0.8)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
関節炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	4 (1.7)	0	2 (11.8)	1 (0.9)	0	1 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
血中尿素増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
白内障	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
胸部不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
結膜瘢痕	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
角膜変性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜ジストロフィー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜上皮小嚢胞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜びらん	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜混濁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (0.4)	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
放射線性膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
毛包虫眼瞼炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
水疱性皮膚炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
びまん性脱毛症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
呼吸困難	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
排尿困難	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
眼瞼湿疹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼機能障害	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
眼瞼縁痂皮	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
微細運動機能障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
潮紅	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
消化管運動障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
糸球体濾過率減少	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
吐血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
喀血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
肝炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
高血糖	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
高体温症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
国際標準比増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腹腔内出血	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
関節硬直	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
角膜症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
大腸閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
口腔腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
爪毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
鼻閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
眼嚢胞	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
口腔内痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
聴器毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
直腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
湿性咳嗽	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
小水疱性皮疹	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
網状赤血球数増加	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
唾液管の炎症	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
唾液腺障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
強膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
変色痰	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
睫毛乱生	1 (0.4)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
膣分泌物	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
黒色表皮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
抱合ビリルビン増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
結膜弛緩症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
膀胱炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
深部静脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
薬疹	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
歯肉潰瘍	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
ほてり	0	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
高カルシウム血症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
低アルブミン血症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
低カルシウム血症	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
味覚減退	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
イレウス	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
注入部位溢出	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
リンパ節炎	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
リンパ節症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
口腔内潰瘍形成	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
浮腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
顎痛	0	2 (0.8)	0	2 (11.8)	0	0	0
汎血球減少症	0	4 (1.7)	1 (5.3)	0	0	0	3 (3.8)
骨盤痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
咽頭炎	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
血小板数減少	0	12 (5.0)	1 (5.3)	0	7 (6.4)	0	4 (5.0)
胸水	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
肺炎	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
総蛋白減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
蛋白尿	0	2 (0.8)	0	1 (5.9)	0	0	1 (1.3)
肺動脈血栓症	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
丘疹性皮疹	0	4 (1.7)	0	0	0	0	4 (5.0)
腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
腎機能障害	0	1 (0.4)	1 (5.3)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy: Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy: Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy: Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy: Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy: Pemetrexed (N=80) n (%)
腎尿細管障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
痂皮	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚色素過剰	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
皮膚毒性	0	3 (1.3)	0	0	0	0	3 (3.8)
頻脈	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
血小板減少症	0	13 (5.4)	0	0	9 (8.3)	0	4 (5.0)
真菌性舌感染	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
毛舌症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
上気道感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
尿失禁	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
血管痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
外陰腟そう痒症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
眼球乾燥症	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-pt.sas Output: t14-05-01-24-ae-pt-tem-rel-safs.rtf (30OCT23:14:42)　Data: adsl, adae

Source: SGNTV-003 safety_ctd Table 14.5.1.24

Table 5　重篤な有害事象（SGNTV-003 試験）

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
Subjects with any event	82 (32.8)	94 (39.3)	11 (57.9)	5 (29.4)	38 (34.9)	5 (35.7)	35 (43.8)
血液およびリンパ系障害	7 (2.8)	24 (10.0)	4 (21.1)	3 (17.6)	5 (4.6)	2 (14.3)	10 (12.5)
貧血	2 (0.8)	10 (4.2)	2 (10.5)	1 (5.9)	5 (4.6)	0	2 (2.5)
好中球減少症	2 (0.8)	4 (1.7)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	2 (2.5)
播種性血管内凝固	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.4)	8 (3.3)	2 (10.5)	1 (5.9)	0	2 (14.3)	3 (3.8)
リンパ節痛	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
有熱性骨髄無形成	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
汎血球減少症	0	4 (1.7)	1 (5.3)	0	0	0	3 (3.8)
血小板減少症	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
心臓障害	0	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
心タンポナーデ	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
動悸	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
心嚢液貯留	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	28 (11.2)	23 (9.6)	4 (21.1)	2 (11.8)	7 (6.4)	1 (7.1)	9 (11.3)
小腸閉塞	6 (2.4)	1 (0.4)	0	1 (5.9)	0	0	0
腹痛	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
嘔吐	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	28 (11.2)	23 (9.6)	4 (21.1)	2 (11.8)	7 (6.4)	1 (7.1)	9 (11.3)
便秘	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	2 (0.8)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
腹部膨満	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腹水	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
小腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胃腸毒性	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (5.3)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	28 (11.2)	23 (9.6)	4 (21.1)	2 (11.8)	7 (6.4)	1 (7.1)	9 (11.3)
イレウス	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
大腸閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
悪性消化管閉塞	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
急性膵炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
直腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
小腸穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
大腸炎	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
十二指腸閉塞	0	1 (0.4)	1 (5.3)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
胃腸障害 (cont'd)	28 (11.2)	23 (9.6)	4 (21.1)	2 (11.8)	7 (6.4)	1 (7.1)	9 (11.3)
胃腸出血	0	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
吐血	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
大腸穿孔	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
悪心	0	3 (1.3)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
直腸出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
直腸脱	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
口内炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
腹腔動脈血栓	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (4.8)	10 (4.2)	3 (15.8)	1 (5.9)	5 (4.6)	0	1 (1.3)
発熱	4 (1.6)	4 (1.7)	2 (10.5)	1 (5.9)	1 (0.9)	0	0
疲労	3 (1.2)	4 (1.7)	1 (5.3)	0	3 (2.8)	0	0
非心臓性胸痛	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
歩行障害	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
末梢性浮腫	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
肝胆道系障害	3 (1.2)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
胆管炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肝損傷	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
胆道閉塞	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
感染症および寄生虫症	27 (10.8)	34 (14.2)	2 (10.5)	1 (5.9)	16 (14.7)	2 (14.3)	13 (16.3)
尿路感染	10 (4.0)	17 (7.1)	1 (5.3)	0	10 (9.2)	1 (7.1)	5 (6.3)
敗血症	5 (2.0)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
肺炎	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	2 (1.8)	0	1 (1.3)
急性腎盂腎炎	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	27 (10.8)	34 (14.2)	2 (10.5)	1 (5.9)	16 (14.7)	2 (14.3)	13 (16.3)
結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.4)	2 (0.8)	2 (10.5)	0	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
丹毒	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
膿尿	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
副鼻腔炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.4)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
感染症および寄生虫症 (cont'd)	27 (10.8)	34 (14.2)	2 (10.5)	1 (5.9)	16 (14.7)	2 (14.3)	13 (16.3)
外陰部膿瘍	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
蜂巣炎	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
膀胱炎	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
骨盤内感染	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
皮膚感染	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (7.1)	0
細菌性尿路感染	0	1 (0.4)	0	1 (5.9)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (1.6)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
放射線性膀胱炎	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
消化管ストーマ合併症	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
ストーマ部不快感	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
尿路ストーマ合併症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
臨床検査	2 (0.8)	3 (1.3)	0	0	1 (0.9)	0	2 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	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 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
好中球数減少	0	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
血小板数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
白血球数減少	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

			Chemotherapy				
System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
代謝および栄養障害	4 (1.6)	6 (2.5)	0	0	3 (2.8)	1 (7.1)	2 (2.5)
低ナトリウム血症	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
低カリウム血症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	0	0	2 (2.5)
食欲減退	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
脱水	0	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	1 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2)	3 (1.3)	2 (10.5)	0	1 (0.9)	0	0
背部痛	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
筋力低下	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (5.3)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
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）	0	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
癌疼痛	0	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
神経系障害	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
脊髄圧迫	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
痙攣発作	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
傾眠	0	1 (0.4)	1 (5.3)	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 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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
製品の問題	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
医療機器閉塞	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
幻覚	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
腎および尿路障害	8 (3.2)	17 (7.1)	1 (5.3)	1 (5.9)	6 (5.5)	0	9 (11.3)
急性腎障害	3 (1.2)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	3 (3.8)
水腎症	2 (0.8)	7 (2.9)	1 (5.3)	0	5 (4.6)	0	1 (1.3)
尿路閉塞	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
膀胱穿孔	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
腎および尿路障害 (cont'd)	8 (3.2)	17 (7.1)	1 (5.3)	1 (5.9)	6 (5.5)	0	9 (11.3)
腎不全	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
腎尿細管障害	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
尿生殖器瘻	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
膀胱瘻	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	6 (2.4)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	3 (3.8)
膣出血	4 (1.6)	3 (1.3)	0	1 (5.9)	0	0	2 (2.5)
骨盤痛	3 (1.2)	0	0	0	0	0	0
女性生殖器瘻	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
月経中間期出血	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Chemotherapy Vinorelbine (N=17) n (%)	Chemotherapy Gemcitabine (N=109) n (%)	Chemotherapy Irinotecan (N=14) n (%)	Chemotherapy Pemetrexed (N=80) n (%)
生殖系および乳房障害 (cont'd)	6 (2.4)	5 (2.1)	0	1 (5.9)	1 (0.9)	0	3 (3.8)
卵巣嚢胞捻転	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (2.0)	7 (2.9)	2 (10.5)	0	3 (2.8)	0	2 (2.5)
胸水	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
呼吸困難	1 (0.4)	2 (0.8)	1 (5.3)	0	0	0	1 (1.3)
労作性呼吸困難	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4)	2 (0.8)	0	0	1 (0.9)	0	1 (1.3)
低酸素症	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (cont'd)	5 (2.0)	7 (2.9)	2 (10.5)	0	3 (2.8)	0	2 (2.5)
肺臓炎	0	2 (0.8)	1 (5.3)	0	1 (0.9)	0	0
呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (5.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.2)	2 (0.8)	0	0	2 (1.8)	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	1 (0.9)	0	0
紅斑	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.4)	0	0	0	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	1 (0.9)	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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)

Data: adsl, adae

System Organ Class Preferred Term	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy (N=239) n (%)	Chemotherapy Topotecan (N=19) n (%)	Vinorelbine (N=17) n (%)	Gemcitabine (N=109) n (%)	Irinotecan (N=14) n (%)	Pemetrexed (N=80) n (%)
血管障害	2 (0.8)	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)
血液量減少性ショック	2 (0.8)	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	0	1 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.3)

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

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

Source: O:¥Projects¥SGN-TV¥SGNTV-003¥2023_ia_csr¥production¥outputs¥tlfs¥pgms¥t-ae-tem-soc-pt.sas Output: t14-05-01-09-ae-soc-pt-tem-ser-safs.rtf (30OCT23:14:42)
Data: adsl, adae

Source: SGNTV-003 safety_ctd Table 14.5.1.9

2. GCT1015-06 試験（5.3.5.2-1）

試験の標題

Open Label Phase 1/2 Trial of Tisotumab Vedotin in Japanese Subjects with Advanced Solid Malignancies

2.1　試験計画

実施医療機関

用量漸増パート：2 施設（日本）
拡大パート：8 施設（日本）

試験期間

試験開始日（最初の被験者の同意取得日）

- 用量漸増パート：2019 年 2 月 27 日
- 拡大パート：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

試験完了日：2021 年 10 月 30 日（データベースに記録された最後の被験者の最終観察日）
データカットオフ日：

- 主要解析：2020 年 8 月 14 日［CSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）］
- 最終解析：2021 年 10 月 30 日［CSR 補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）］

開発相

第 I/II 相

2.1.1　目的

主要目的

- 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。
- 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）を決定すること。
- チソツマブ　ベドチンの薬物動態（pharmacokinetics、PK）及び免疫原性を評価すること。

副次目的

- チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性を評価すること。

2.1.2　試験方法

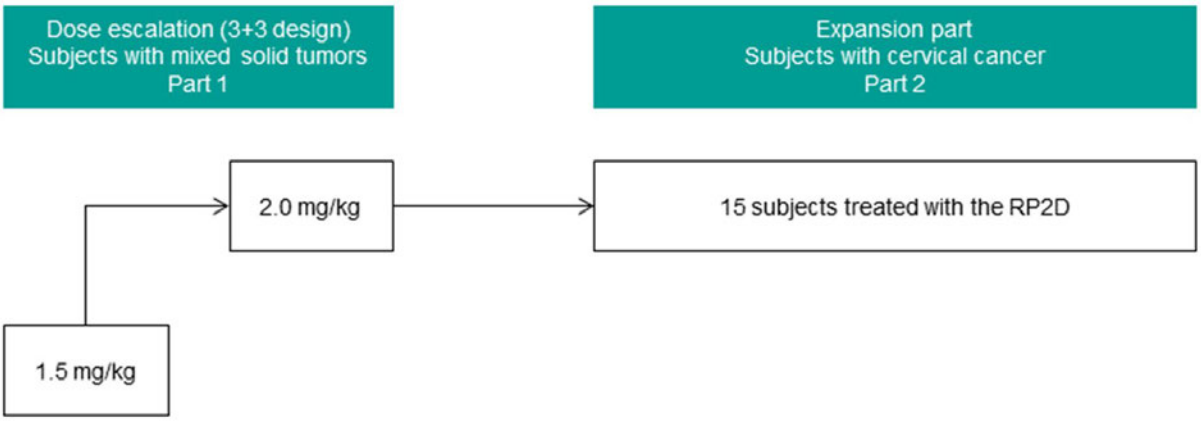
本試験は、日本人被験者を対象としてチソツマブ　ベドチンを静脈内投与する非盲検、第 I/II 相試験であった。本試験は、進行性又は遠隔転移性の固形癌を有する患者集団を対象とした用量漸増パート、並びに治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象とした拡大パー

トの 2 つのパートで構成された（Figure 1）。病勢増悪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 3 週間に 1 回（once every three weeks、1Q3W）、30 分かけて静脈内投与した。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチンを 1.5 及び 2.0 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。用量漸増パートの最初に、1 コホートに 3 名を組み入れた。用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）が認められない場合、データモニタリング委員会及び治験依頼者による審査後に次のコホートで投与量を増量した。DLT が認められた場合、用量漸増パートは 3 名から 6 名に拡大した。なお、DLT は認められず、2 用量レベルの 6 名が用量漸増パートに含まれ、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された RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W）を被験者に静脈内投与し、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。ベースライン及び試験期間中での測定可能病変の画像評価は、治験担当医師及び独立画像評価委員会（independent imaging review、IIR）によって実施された。

Figure 1　試験デザイン



Source: GCT1015-06 CSR Figure 1

用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも、抗腫瘍効果、病勢増悪、及び被験者の生存状況に基づき有効性を評価した。画像［CT 若しくは磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）］評価は、最初の 30 週間は 6 週間ごと、その後は 12 週間ごとに治験担当医師により病勢増悪が確認されるまで、又は、被験者が新たな抗癌治療を開始、試験を中止若しくは死亡するまで実施した。画像評価は、用量漸増パート及び拡大パートのいずれも、治験担当医師が評価した。さらに拡大パートでは、全ての検査画像に対して IIR による画像評価が 1 回実施された。拡大パートでは、IIR 判定結果の解析を有効性の主要解析とみなした。生存状況は、チソツマブ　ベドチンの最終投与後 60 日ごとに評価した。

安全性及び忍容性は、試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event）、用量漸増パートの DLT 評価期間中（Cycle 1）での DLT、臨床的安全性［身体的所見、バイタルサイン、心電図、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）、治験担当医師による眼科検査、及び眼科医による眼科学的評価］、PK、臨床検査値、及び免疫原性により

評価した。試験治療下で発現した有害事象は、治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した又は重症度が増悪した有害事象と定義し、特に記載のない限り試験治療下で発現した有害事象を有害事象として示した。有害事象及び臨床検査値の重症度は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）5.0 版の最大 Grade に基づき集計した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）23.1 版を用いて分類し集計した。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。

チソツマブ　ベドチンに関連する特に注目すべき有害事象として、眼関連事象、末梢性ニューロパチー関連事象、及び出血関連事象を特定した。治験実施計画書の緩和計画では、眼関連事象、出血関連事象、注入に伴う反応、肝パラメーター上昇、粘膜炎、好中球減少症、及び末梢性ニューロパチー関連事象を含む特定の有害事象に関して、投与休止、減量又は投与中止するように治験担当医師に求めた。

チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルを評価するため、チソツマブ　ベドチン、チソツマブ、及び遊離型モノメチルアウリスタチン E（monomethyl auristatin E、MMAE）の PK 評価用血液検体を採取した。

2.1.3　被験者数（計画時）

本試験では、約 25 名（拡大パートで約 15 名）を組み入れる予定であった。

2.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

主な選択基準

- 20 歳以上で、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
- 臓器機能、血液学的検査の結果、及び凝固状態が許容可能な範囲（治験実施計画書に規定）である患者
- 用量漸増パート：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患者
- 拡大パート：
  - 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）との併用療法を受けている期間中又は投与後に病勢増悪を認めた、骨盤外転移又は再発子宮頸癌（扁平上皮癌、腺癌、又は腺扁平上皮癌の組織型を有する）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）
  - 根治療法の対象とならない患者

主な除外基準

- 凝固異常の合併又は既往を有する患者
- 大量出血が認められる患者
- 組入れ対象のがん以外の悪性腫瘍を有する患者［ただし、非侵襲性基底細胞若しくは扁平上皮細胞の皮膚癌、非浸潤性の表在性膀胱癌、又は完全奏効（complete response、CR）が 5 年を超える治癒可能ながんについては組入れ可能とした］
- 活動性の眼表面疾患を有する患者
- Grade 2 以上の末梢神経ニューロパチーを有する患者
- 拡大パート：再発若しく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 3 以上である、又は臨床的に意義のある両側水腎症を有する患者

2.1.5　治験薬、用法及び用量、投与期間

用法及び用量

チソツマブ　ベドチンは凍結乾燥粉末製剤として提供され、注射用水で溶解し、生理食塩水で希釈したのちに 30 分かけて静脈内投与した。1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチンを投与した。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン用量を 1.5 及び 2.0 mg/kg で評価することを目的として標準的な 3+3 デザインを用いた。拡大パートでは用量漸増パートで決定された RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W）でチソツマブ　ベドチンを静脈内投与した。

投与期間

病勢増悪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。投与を中止した被験者は、試験を中止又は死亡するまで生存追跡調査が継続された。

2.1.6　評価項目

主要評価項目

安全性

- 有害事象
- DLT
- チソツマブ　ベドチンの免疫原性［抗薬物抗体（anti-drug antibody、ADA）］

薬物動態

- チソツマブ　ベドチンの PK パラメーター［AUC、C_{max}、C_{trough}、クリアランス、消失半減期（elimination half-life、$t_{1/2}$）等］

副次評価項目

有効性

- 治験担当医師判定（用量漸増パート）又はIIR判定（拡大パート）によるRECIST 1.1版に基づく評価
  - 確定奏効率（objective response rate、ORR）
  - 奏効期間（duration of response、DOR）
  - 奏効までの期間（time to response、TTR）

2.1.7　統計解析方法

解析対象集団

最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）及び安全性解析対象集団は、チソツマブ　ベドチンを1回以上投与された全ての被験者と定義した。FASを対象に、被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性、既往歴及び手術歴、抗癌前治療薬及び併用薬、過去の手技、前治療薬及び併用薬、有効性、並びに免疫原性を解析した。安全性解析対象集団を対象に、曝露量、有害事象、臨床検査値、その他の安全性データ（免疫原性を除く）、及びバイオマーカーを解析した。

PK解析対象集団は、チソツマブ　ベドチンの投与を受け、PKを評価するデータが1つ以上得られた被験者と定義し、PK解析を実施した。

統計解析

統計的検定は実施しなかった。信頼区間（confidence interval、CI）は、両側95%CIを示した。

2.2　試験結果

2.2.1　被験者の内訳及び特性

用量漸増パート

用量漸増パートで、種々の固形癌を有する被験者6名を組み入れ、チソツマブ　ベドチンを1.5又は2.0 mg/kgで1Q3W静脈内投与した。これら全6名をFAS及び安全性解析対象集団に含めた。年齢の中央値（範囲）は49歳（31～71歳）で、4名（66.7%）が男性であった。チソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（範囲）は3.0ヵ月（1～6ヵ月）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は100.7%（72%～104%）であり、2つの用量レベルを通じて、中央値（範囲）として4回（1～9回）の投与が行われた。データカットオフ時点（2020年8月14日）で、全ての被験者が投与を中止し、4名（66.7%）は生存追跡調査中であった。追跡期間の中央値（範囲）は14.0ヵ月（2～17ヵ月）であった。全ての被験者は、CT又はMRI検査に基づく病勢増悪のため投与を中止した。

拡大パート

拡大パートで、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　ベドチンを 2.0 mg/kg で 1Q3W 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。年齢の中央値（範囲）は 47 歳（33～66 歳）であった。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、中央値（範囲）として 5 回（1～15 回）の投与が行われた。データカットオフ時点（2020 年 8 月 14 日）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。追跡期間の中央値（範囲）は 6.3 ヵ月（1～12 ヵ月）であった。大部分の被験者（13 名、76.5%）は、CT 又は MRI 検査に基づく病勢増悪のため投与を中止した。1 名（5.9%）は、出血関連の有害事象により投与を中止した。

2.2.2　有効性の結果

用量漸増パート

治験担当医師判定による確定奏効率

治験担当医師判定による確定 ORR（95%CI）は 0%（0.0%～45.9%）であり、CR 及び部分奏効（partial response、PR）のいずれも到達した被験者はいなかった。3 名に安定（stable disease、SD）が認められ、1.5 mg/kg 群の胞巣状軟部肉腫 1 名及び 2.0 mg/kg 群の子宮頸部扁平上皮癌 1 名では 3 ヵ月以上、2.0 mg/kg 群の卵巣顆粒膜細胞腫 1 名では 2 ヵ月以上 SD が持続した。治験担当医師判定による確定病勢コントロール率［disease control rate、DCR（CR + PR + SD）］（95%CI）は、50.0%（11.8%～88.2%）であった。

拡大パート

IIR 判定による確定奏効率

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、CR 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。

IIR 判定による奏効期間及び奏効までの期間

チソツマブ　ベドチンの奏効は持続的で、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。

治験担当医師判定による有効性評価

治験担当医師による有効性評価で、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）、TTR の中央値（範囲）は 1.2 ヵ月（1.2～5.5 ヵ月）であった。

2.2.3　薬物動態

投与完了後、チソツマブ　ベドチン濃度は多指数関数的に減少した。チソツマブ　ベドチンは投与完了後、速やかに C_{max} に到達し、遊離型 MMAE 濃度は、投与の約 3 日後にピークに達した。

用量漸増パート（サイクル 1）の 2.0 mg/kg 群で、チソツマブ　ベドチンの $t_{1/2}$ の中央値は 2.03 日、MMAE の $t_{1/2}$ の中央値は 3.02 日と推定された。

拡大パートで、チソツマブ　ベドチンの $t_{1/2}$ の中央値は 2.05 日、MMAE の $t_{1/2}$ の中央値は 2.80 日と推定された。

いずれのパートでも、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未満となり、反復投与による明らかな蓄積はないことが示唆された。同様に、遊離型 MMAE 濃度にも反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

2.2.4　安全性の結果

用量漸増パート

用量制限毒性

チソツマブ　ベドチン 1.5 mg/kg 又は 2.0 mg/kg の用量レベルで、DLT を発現せず、MTD に到達しなかった。

有害事象

用量漸増パートでは、全ての被験者（6 名）で有害事象が発現した。Grade 4 の非重篤な有害事象 1 件（高カルシウム血症）が 1.5 mg/kg 群の 1 名に、Grade 3 の非重篤な有害事象 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少）が 2.0 mg/kg 群の 1 名に認められた。Grade 5 の有害事象を発現した被験者はいなかった。全ての被験者で治験薬と関連のある有害事象が発現した。治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象（疾患進行を除く）は認められなかった。

最も多く認められた有害事象は悪心［5 名（83.3%）］であり、次いで鼻出血［3 名（50.0%）］であった。ほとんどの有害事象が Grade 2 以下であった。

死亡

死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の最終投与後 30 日を超えて、病勢増悪（原疾患の増悪）により 2 名（1.5 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群の各 1 名）が死亡した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 2.0 mg/kg 群の 1 名（16.7%）に認められた。本事象は Grade 2 の蜂巣炎であり、治験薬と関連なしと判断された。本被験者は、試験期間中に本事象により治験薬の投与を 1 回休止した。

投与中止、休止、減量に至った有害事象

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。

治験薬の投与休止に至った有害事象が、2 名（33.3%）に認められた。内訳は、1.5 mg/kg 群の 1 名で発現した Grade 4 の非重篤な高カルシウム血症、及び 2.0 mg/kg 群の 1 名で発現した Grade 2 の重篤な蜂巣炎であった。

治験薬の減量に至った有害事象が、2.0 mg/kg 群の 1 名（16.7%）に認められた。本被験者は Grade 3 の非重篤な有害事象を 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び好中球数減少）発現し、試験期間中に治験薬の投与を 1 回減量した。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 2.0 mg/kg 群の 2 名に認められた。内訳は、1 名に Grade 2 の結膜炎が 1 件、1 名に Grade 1 のマイボーム腺機能不全が 2 件発現した。全ての眼関連の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象として、Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチーが 2.0 mg/kg 群の 1 名に認められ、治験薬と関連ありと判断された。

出血関連の有害事象が 4 名に認められた。内訳は、3 名（1.5 mg/kg 群 2 名及び 2.0 mg/kg 群 1 名）に Grade 1 の鼻出血が、1 名（2.0 mg/kg 群）に Grade 1 の肛門出血が発現した。3 名に発現した鼻出血は治験薬と関連ありと判断された。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

血液凝固パラメーター及びバイタルサインのベースラインからベースライン後までに臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。

ベースラインで、中央判定により、2 名（1.5 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群の各 1 名）に心電図異常が認められた。ベースライン後の来院で、2 名はいずれもベースラインからの QT 延長が 30 ms 超であり、2.0 mg/kg 群の 1 名は最大 Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）が 450 ms 超であった。チソツマブ　ベドチンの曝露による補正 QT 間隔（corrected QT interval、QTc）の延長は認められなかった。

免疫原性

ベースライン時に結合活性を有する ADA 陽性の被験者は認められず、治験薬投与後も結合活性を有する ADA 陽性の被験者は認められなかった。

拡大パート

有害事象

拡大パートでは、全ての被験者（17 名）で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象が 14 名（82.4%）に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は貧血［6 名（35.3%）］であり、次いで腫瘍出血及び白血球数減少［各 2 名（11.8%）］であった。Grade 4 の腎不全が 1 名（5.9%）に認められ、治験薬と関連なしと判断された。Grade 5 の有害事象を発現した被験者はいなかった。

最も多く認められた有害事象は貧血及び悪心［各 10 名（58.8%）］であり、次いで脱毛症及び鼻出血［各 8 名（47.1%）］、並びに下痢［6 名（35.3%）］であった。

全ての被験者で治験薬と関連のある有害事象が発現した。最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は脱毛症及び鼻出血［各 8 名（47.1%）］であり、次いで悪心［7 名（41.2%）］、並びに貧血及び下痢［各 6 名（35.3%）］であった。

死亡

死亡に至った有害事象（疾患進行を除く）は認められなかった。Day 21 に死亡に至った病勢増悪が 1 名に認められ、治験薬と関連なしと判断された。治験薬の最終投与後 30 日を超えて、病勢増悪により 6 名（35.3%）が死亡した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 8 名（47.1%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は腫瘍出血［2 名（11.8%）］であり、その他の重篤な有害事象はいずれも 1 名に発現した。重篤な有害事象のほとんどが Grade 3［7 名（41.2%）］であった。

治験薬と関連のある重篤な有害事象（疲労、発熱性好中球減少症、下部消化管出血、及び倦怠感が各 1 名）が 4 名（23.5%）に認められ、全てが Grade 3 であった。

投与中止、休止、減量に至った有害事象

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

治験薬の投与休止に至った有害事象が 2 名（11.8%）に認められ、いずれの被験者も試験期間中に治験薬の投与を 1 回休止した。内訳は、Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び Grade 3 の腫瘍出血であった。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。

治験薬の減量に至った有害事象が 3 名（17.6%）に認められ、いずれの被験者も試験期間中に治験薬の投与を 1 回減量した。内訳は、Grade 2 の強膜炎が 1 名、Grade 2 の結膜炎が 1 名、並びに Grade 3 の食欲減退及び Grade 3 の重篤な疲労が 1 名であった。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 6 名（35.3%）に認められた。最も多く認められた眼関連の有害事象は結膜炎［3 名（17.6%）］であった。全ての眼関連の有害事象は Grade 2 以下であった。内訳は、Grade 1 が 3 名（結膜炎、麦粒腫、及び霧視が各 1 名）及び Grade 2 が 3 名（結膜炎及び強膜炎が 1 名、並びに結膜炎及びアレルギー性結膜炎が各 1 名）に発現した。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象として、Grade 1 の末梢性感覚ニューロパチーが 3 名（17.6%）に認められた。

出血関連の有害事象が 13 名（76.5%）に認められた。最も多く認められた出血関連の有害事象は鼻出血［8 名（47.1%）］であり、次いで下部消化管出血［3 名（17.6%）］、並びに性器出血及び腫瘍出血［各 2 名（11.8%）］であった。ほとんどの出血関連の有害事象［8 名（47.1%）］は Grade 1 であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

臨床検査値及びバイタルサインに、臨床的に意味のある経時的な変化は認められなかった。

ベースライン時に、2 名（11.8%）に臨床的に重要ではない心電図異常が認められた。ベースライン後の来院で、臨床的に重要な異常が認められた被験者はいなかった。チソツマブ　ベドチンの曝露による QTc の延長は認められなかった。

免疫原性

ベースライン時に結合活性を有する ADA 陽性の被験者は認められなかった。1 名（5.9%）でチソツマブ　ベドチンを 6 回投与後に ADA 陽性が認められ、最大力価は 4.0 であった。本被験者では、最良総合評価は IIR 判定による PR であり、ADA の一次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。

本試験でチソツマブ　ベドチンに対する免疫原性の発現割合は非常に低かった。ADA 陽性であった被験者が少数であり、ADA が PK、安全性、又は有効性に与える影響を結論付けることは困難であった。

2.3　最終解析時の試験結果（データカットオフ日：2021 年 10 月 30 日）

本項では、主要解析データカットオフ時点（2020 年 8 月 14 日）から最終解析データカットオフ時点（2021 年 10 月 30 日）までに更新されたデータについて示す。最終解析データカットオフ時点では、全ての被験者が試験を中止し、生存追跡調査中の被験者はいなかった。

2.3.1　被験者の内訳及び特性

用量漸増パート

最終解析時点で、全ての被験者（6 名）が試験を中止した。試験中止理由は死亡が 5 名、治験依頼者の判断が 1 名であった。

拡大パート

最終解析時点で、全ての被験者（17 名）が試験を中止した。試験中止理由は死亡が 16 名、同意の撤回が 1 名であった。

2.3.2　有効性

全生存期間

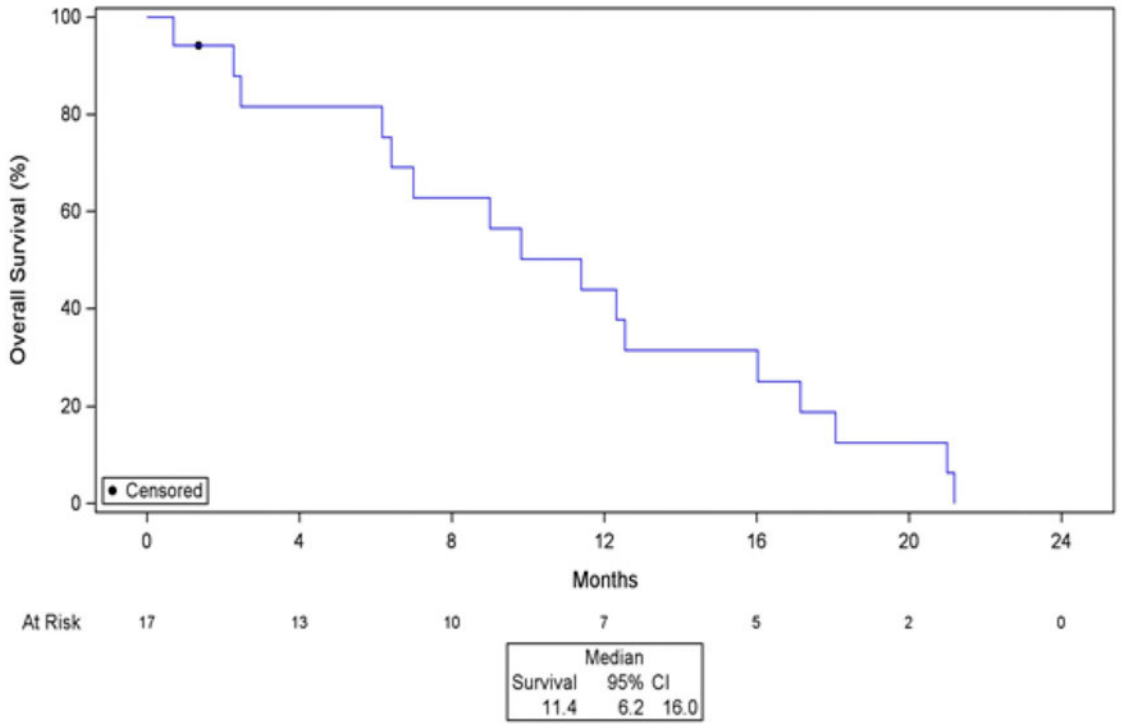
用量漸増パート

最終解析時点で死亡は 5 名であった。OS の中央値（95%CI）は 25.8 ヵ月（2.3 ヵ月～推定不能）であった。追跡調査期間の中央値（範囲）は、2 つの用量レベルを通じて、25.8 ヵ月（2～29 ヵ月）で、OS が 12 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 66.7%（19.5%～90.4%）、24 ヵ月以上である被験者の割合（95% CI）は 50.0%（11.1%～80.4%）であった。

拡大パート

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（Figure 2）。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。

Figure 2　OS の Kaplan-Meier 曲線（拡大パート）



Source: GCT1015-06 final CSR Graph 14.02.03.b

2.3.3　安全性

死亡

用量漸増パート

死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の最終投与後 30 日を超えて、病勢増悪（原疾患の増悪）により 5 名が死亡した。

拡大パート

死亡に至った有害事象（疾患進行を除く）は認められなかったが、Day 21 に死亡に至った病勢増悪が 1 名に認められ、治験薬と関連なしと判断された。また、その他に、治験薬の最終投与後 30 日を超えて、病勢増悪により 15 名が死亡した。

2.4　付録

2.4.1　有害事象の一覧

Table 1　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GCT1015-06 試験）（最終解析）

Table 2　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GCT1015-06 試験）（最終解析）

Table 3　有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（GCT1015-06 試験）（最終解析）

Table 4　重篤な有害事象（拡大パート）（GCT1015-06 試験）（最終解析）

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
Subjects with at least one TEAE	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)
胃腸障害	3 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
悪心	3 (100%)	3 (100%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
便秘	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0
腹痛	1 (33.3%)	0	0	0
肛門出血	0	0	1 (33.3%)	0
下痢	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
嘔吐	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
臨床検査	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
好中球数減少	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
白血球数減少	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
血中クレアチニン増加	1 (33.3%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
リンパ球数減少	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
血小板数減少	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
代謝および栄養障害	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)
食欲減退	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
高カルシウム血症	1 (33.3%)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	1 (33.3%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
発熱	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
浮腫	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
鼻出血	2 (66.7%)	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)
脱毛症	0	0	2 (66.7%)	2 (66.7%)
皮膚乾燥	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
発疹	0	0	1 (33.3%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
貧血	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)
蜂巣炎	0	0	1 (33.3%)	0
結膜炎	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
眼障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
マイボーム腺機能不全	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
関節痛	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
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 (33.3%)	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (33.3%)	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
頭痛	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02a.sas
Output: t14_03_05_06_02a.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 1 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)		Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)	
System Organ Class/ Preferred Term	All	Related	All	Related
精神障害	1 (33.3%)	0	0	0
不眠症	1 (33.3%)	0	0	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Table 2 重篤な有害事象（用量漸増パート）（GCT1015-06試験）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 1.5 mg/kg (N=3)	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=3)
Subjects with at least one Serious TEAE	0	1 (33.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3%)
蜂巣炎	0	1 (33.3%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) Related
Subjects with at least one TEAE	17 (100%)	17 (100%)
胃腸障害	15 (88.2%)	11 (64.7%)
悪心	10 (58.8%)	7 (41.2%)
下痢	6 (35.3%)	6 (35.3%)
上腹部痛	4 (23.5%)	1 (5.9%)
下部消化管出血	3 (17.6%)	2 (11.8%)
嘔吐	3 (17.6%)	3 (17.6%)
口内炎	2 (11.8%)	1 (5.9%)
肛門出血	1 (5.9%)	0
消化器痛	1 (5.9%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
血便排泄	1 (5.9%)	0
痔核	1 (5.9%)	0
イレウス	1 (5.9%)	0
亜イレウス	1 (5.9%)	0
血液およびリンパ系障害	11 (64.7%)	7 (41.2%)
貧血	10 (58.8%)	6 (35.3%)
発熱性好中球減少症	1 (5.9%)	1 (5.9%)
リンパ節炎	1 (5.9%)	0
臨床検査	9 (52.9%)	9 (52.9%)
白血球数減少	4 (23.5%)	4 (23.5%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) Related
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (17.6%)	3 (17.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (17.6%)	3 (17.6%)
好中球数減少	3 (17.6%)	3 (17.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8%)	2 (11.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8%)	2 (11.8%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (5.9%)	0
血中ビリルビン増加	1 (5.9%)	0
血中クレアチニン増加	1 (5.9%)	1 (5.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.9%)	1 (5.9%)
心電図ＱＴ延長	1 (5.9%)	1 (5.9%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
血小板数減少	1 (5.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	9 (52.9%)	9 (52.9%)
脱毛症	8 (47.1%)	8 (47.1%)
発疹	2 (11.8%)	2 (11.8%)
褥瘡性潰瘍	1 (5.9%)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (5.9%)	0
水疱性皮膚炎	1 (5.9%)	0
薬疹	1 (5.9%)	1 (5.9%)
紅斑	1 (5.9%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (5.9%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) Related
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (47.1%)	8 (47.1%)
鼻出血	8 (47.1%)	8 (47.1%)
呼吸困難	1 (5.9%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (41.2%)	6 (35.3%)
発熱	3 (17.6%)	2 (11.8%)
倦怠感	2 (11.8%)	2 (11.8%)
末梢性浮腫	2 (11.8%)	1 (5.9%)
顔面浮腫	1 (5.9%)	0
疲労	1 (5.9%)	1 (5.9%)
疼痛	1 (5.9%)	1 (5.9%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
感染症および寄生虫症	6 (35.3%)	3 (17.6%)
結膜炎	3 (17.6%)	3 (17.6%)
蜂巣炎	1 (5.9%)	0
膀胱炎	1 (5.9%)	0
医療機器関連感染	1 (5.9%)	0
麦粒腫	1 (5.9%)	0
上咽頭炎	1 (5.9%)	0
爪囲炎	1 (5.9%)	0
腎盂腎炎	1 (5.9%)	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）	6 (35.3%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
腫瘍出血	2 (11.8%)	0
癌疲労	1 (5.9%)	0
癌疼痛	1 (5.9%)	0
腫瘍熱	1 (5.9%)	0
腫瘍疼痛	1 (5.9%)	0
神経系障害	6 (35.3%)	3 (17.6%)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (17.6%)	2 (11.8%)
浮動性めまい	1 (5.9%)	0
味覚不全	1 (5.9%)	1 (5.9%)
頭痛	1 (5.9%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
傾眠	1 (5.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (23.5%)	2 (11.8%)
背部痛	2 (11.8%)	0
筋肉痛	2 (11.8%)	2 (11.8%)
関節痛	1 (5.9%)	1 (5.9%)
精神障害	4 (23.5%)	0
不安	2 (11.8%)	0
不眠症	2 (11.8%)	0
譫妄	1 (5.9%)	0
眼障害	3 (17.6%)	2 (11.8%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
アレルギー性結膜炎	1 (5.9%)	0
強膜炎	1 (5.9%)	1 (5.9%)
霧視	1 (5.9%)	1 (5.9%)
生殖系および乳房障害	3 (17.6%)	0
性器出血	2 (11.8%)	0
腟出血	1 (5.9%)	0
代謝および栄養障害	2 (11.8%)	2 (11.8%)
食欲減退	2 (11.8%)	2 (11.8%)
血管障害	2 (11.8%)	1 (5.9%)
高血圧	1 (5.9%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_05_06_02b.sas
Output: t14_03_05_06_02b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 17:31)

Table 3 有害事象及び治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（**GCT1015-06試験**）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17) All	Related
起立性低血圧	1 (5.9%)	1 (5.9%)
肝胆道系障害	1 (5.9%)	0
悪性胆管閉塞	1 (5.9%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9%)	0
尿路ストーマ合併症	1 (5.9%)	0
腎および尿路障害	1 (5.9%)	0
腎不全	1 (5.9%)	0

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Table 4 重篤な有害事象（拡大パート）（GCT1015-06試験）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)
Subjects with at least one Serious TEAE	8 (47.1%)
胃腸障害	3 (17.6%)
イレウス	1 (5.9%)
下部消化管出血	1 (5.9%)
悪心	1 (5.9%)
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）	3 (17.6%)
腫瘍出血	2 (11.8%)
腫瘍熱	1 (5.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8%)
疲労	1 (5.9%)
倦怠感	1 (5.9%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

Data Cutoff Date: [redacted]20[redacted]
Source: S:¥_GENMAB_¥GCT1015¥GCT1015-06¥STAT1¥PRG¥STAT¥MAIN¥t14_03_10_02_01b.sas
Output: t14_03_10_02_01b.rtf (20[redacted]/[redacted]/[redacted] 10:49)

Table 4 重篤な有害事象（拡大パート）（GCT1015-06試験）（最終解析）

System Organ Class/ Preferred Term	Tisotumab Vedotin 2.0 mg/kg (N=17)
感染症および寄生虫症	2 (11.8%)
蜂巣炎	1 (5.9%)
医療機器関連感染	1 (5.9%)
腎盂腎炎	1 (5.9%)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9%)
発熱性好中球減少症	1 (5.9%)
肝胆道系障害	1 (5.9%)
悪性胆管閉塞	1 (5.9%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.9%)
尿路ストーマ合併症	1 (5.9%)

Percentages are based on N.
TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event = AE that started or worsened compared to latest toxicity before C1D1 during the on-treatment period.
SOC = System Organ Class. PT = Preferred Term.
Note: Multiple adverse events with the same preferred term are counted only once for each subject. The worst grade per subject, system organ class and preferred term is used.
Excludes AEs of cancer progression event (malignant neoplasm progression).
MedDRA version 23.1.

3. GEN701 試験（5.3.5.2-2）

試験の標題

First-In-Human, Dose Escalating Safety Study of Tissue Factor Specific Antibody-Drug Conjugate Tisotumab Vedotin (Humax®-TF-ADC) in Patients with Locally Advanced and/or Metastatic Solid Tumors Known to Express Tissue Factor

3.1　試験計画

実施医療機関

用量漸増パート：3 施設（デンマーク 1 施設、英国 1 施設、米国 1 施設）
拡大パート：21 施設（ベルギー6 施設、デンマーク 2 施設、スウェーデン 1 施設、英国 9 施設、米国 3 施設）

試験期間

2013 年 12 月 2 日（最初の被験者の同意取得日）～2019 年 5 月 2 日（データベースに記録された最後の被験者の最終観察日）

開発相

第 I/II 相

3.1.1　目的

主要目的

- 種々の固形癌を有する被験者集団でのチソツマブ　ベドチンの忍容性を確立すること。

副次目的

- 種々の固形癌を有する被験者集団でのチソツマブ　ベドチンの長期投与の忍容性を確立すること。
- 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）を決定すること。
- 単回点滴投与後及び反復点滴投与後のチソツマブ　ベドチンの薬物動態（pharmacokinetics、PK）プロファイルを確認すること。
- 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。

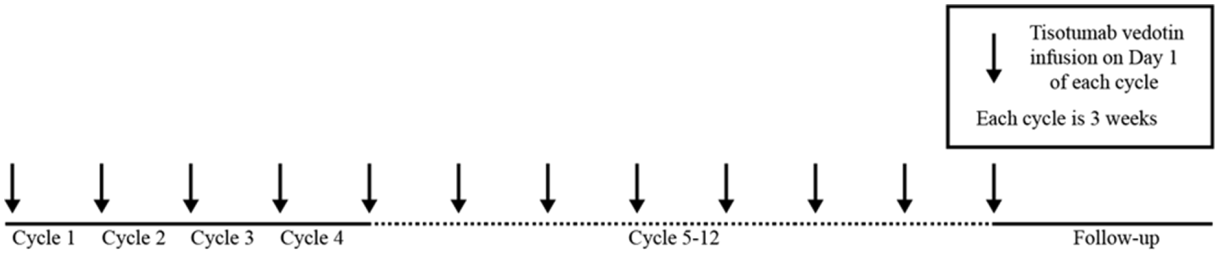
3.1.2　試験方法

本試験は、種々の固形癌を有する被験者集団を対象としてチソツマブ　ベドチンを 3 週間に 1 回（dosed once every 3 weeks、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。用量漸増パートはヒト初回投与試験であり、拡大パートは第 II 相試験であった。チソツマブ　ベドチンは、1 サイクル 21 日間として各サイクルの Day 1 に用量漸増パートでは 1 時間以上、拡大パートでは 30 分以上かけて静脈内投与した（Figure 1）。

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。MTD は、1 コホートの被験者 6 名で 2 名以上の用量制限毒性（dose limiting toxicity、DLT）が発現した用量の 1 レベル下の用量と定義した。2.2 mg/kg で 3 名が各 1 件の DLT を発現した。治験実施計画書で中間の用量レベルが評価可能であると規定していたことから、データモニタリング委員会は治験実施計画書で計画していなかった用量の 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 の投与を受け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。

拡大パートの目的は、並行する癌種別のコホートで、用量漸増パートで決定された RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W）を被験者に投与することにより、チソツマブ　ベドチンの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性についてさらにデータを得ることであった。

Figure 1　試験デザイン



Twelve cycles were expected to correspond to 36 weeks if no dose delays occurred.
Source: GEN701 CSR Figure 1

全ての被験者に対し、スクリーニング時に胸部、腹部及び骨盤の CT スキャン［又は磁気共鳴映像法（magnetic resonance imaging、MRI）］を実施した。試験期間中の腫瘍の画像検査は 6 週間（2 サイクル）ごとに実施した。RECIST 1.1 版に基づき奏効が認められた場合、奏効を確定するため、4 週間以上経過後に再検査を実施した。用量漸増パートでは、腫瘍の画像評価は全て実施医療機関の放射線科医により実施された。拡大パートでは、腫瘍の画像評価は実施医療機関の放射線科医に加え独立審査委員会（independent review committee、IRC）によっても実施された。

安全性及び忍容性は、試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、TEAE）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、眼科検査、身体的所見、PK、及び免疫原性により評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、

MedDRA）22.0 版を用いて分類し集計した。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。有害事象及び臨床検査値の重症度は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）4.03 版の最大 Grade に基づき集計した。有害事象は、治験薬との因果関係を問わず、治験薬を投与した被験者に発現したあらゆる医学的に好ましくない事象と定義した。TEAE は治験薬の初回投与から最終投与 30 日後までに発現した又は重症度が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。スクリーニング時からチソツマブ　ベドチンの初回投与までに発現した非重篤な有害事象は既往歴として報告することとした。重篤な有害事象の報告期間は、被験者の同意から最終来院又は治験薬の最終投与 30 日後までとした。また、臨床試験データに基づき、眼関連事象、末梢性ニューロパチー関連事象及び出血関連事象を特に注目すべき有害事象として特定した。本試験の拡大パートで眼関連事象（特に結膜炎）に関する化合物特異的なリスクが特定されたため、試験期間中に、治験実施計画書に規定された眼関連事象のリスク緩和計画を実施することとした。

3.1.3　被験者数（計画時）

計画した用量漸増パートの組入れ被験者数は、8 つの用量レベルに各 3～6 名、全体で最大 48 名であった。

計画した拡大パートの組入れ被験者数は、子宮頸癌及び子宮内膜癌の各コホートで 14～30 名、卵巣癌、膀胱癌、去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer、CRPC）、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、NSCLC）、食道癌及び頭頸部扁平上皮癌（squamous cell carcinoma of the head and neck、SCCHN）の各コホートで 10～14 名であった。

3.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上で、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
- 臓器機能、血液学的検査及び血液凝固検査の結果が許容可能な範囲（治験実施計画書に規定）である患者
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status が 0 又は 1 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。なお、臨床的に難治性又はホルモン療法抵抗性（病勢増悪が確認された）の CRPC 患者は、骨転移又は前立腺特異抗原（prostate-specific antigen、PSA）の状態に基づいて組入れを可能とした。

主な除外基準

- 凝固異常の合併又は既往を有する患者
- 大量出血が認められる患者
- 臨床的に重要な心疾患を有する患者

- チソツマブ　ベドチン投与前 6 週間以内に大手術を受けた又は本試験の投与期間中に大手術が予定されている患者
- アウリスタチン誘導体による前治療歴を有する患者
- チソツマブ　ベドチン初回投与前 12 週間以内にベバシズマブを投与した患者

3.1.5　治験薬、用法及び用量、投与期間

用法及び用量

チソツマブ　ベドチンは凍結乾燥粉末製剤として提供され、注射用水で溶解し、生理食塩水で希釈したのちに、用量漸増パートでは 1 時間以上、拡大パートでは 30 分以上かけて静脈内投与した。1 サイクルを 21 日間とし、各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチンを投与した。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチン用量を 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 デザインを用いた。拡大パートでは用量漸増パートで決定された RP2D（2.0 mg/kg 1Q3W）でチソツマブ　ベドチンを投与した。

投与期間

用量漸増パート及び拡大パートのいずれも、治験薬を投与中止した場合を除き被験者に 4 サイクル投与した。臨床的ベネフィット［安定（stable disease、SD）以上と定義］が認められる被験者は、最大 8 サイクルの追加投与を可とした（合計で最大 12 サイクル）。追加投与期間の終了時に、治験依頼者は、臨床的ベネフィットが認められる被験者に対して、許容できない毒性又は病勢進行（progressive disease、PD）が認められるまでの間、継続投与試験（GCT1015-03 試験）の一部として、治験薬の投与を継続することを可とした。

3.1.6　評価項目

主要評価項目

安全性

有害事象の評価を主要評価項目とした。本試験中に発現した有害事象について、有害事象の発現割合、重篤な有害事象、注入に伴う反応（infusion related reactions、IRR）、CTCAE の重症度が Grade 3 以上の有害事象、及び治験薬と関連のある有害事象を評価した。

副次評価項目

有効性

- RECIST 1.1 版に基づき評価する奏効［完全奏効（complete response、CR）又は部分奏効（partial response：PR）］、Week 6、12、24 及び 36 の病勢コントロール（CR、PR 又は SD）、無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）、及び奏効期間（duration of response、DOR）

- 画像判定に基づく腫瘍縮小を指標とした抗腫瘍活性の測定。なお、CRPC 患者では PSA のベースラインからの変化量を、卵巣癌患者及び子宮内膜癌患者では CA125 のベースラインからの変化量を指標に含めた。

薬物動態

- PK パラメーター［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）のクリアランス、分布容積、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}inf}$、C_{max}、t_{max}、投与前値及び半減期］

安全性

- 臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、凝固因子検査及びフローサイトメトリー）
- 皮膚障害
- 出血関連事象
- ニューロパチー
- チソツマブ　ベドチンの免疫原性［抗薬物抗体（ADA）］

3.1.7　統計解析方法

解析対象集団

PK 解析を除く全ての解析を、最大の解析対象集団（full analysis set、FAS）を対象として実施した。FAS は試験の各パートでチソツマブ　ベドチン投与を受けた被験者と定義した。

PK データの全ての解析を、PK 解析対象集団を対象として実施した。PK 解析対象集団は、試験の各パートでチソツマブ　ベドチン投与を受け、治験薬初回投与後に PK を評価するデータが 1 つ以上得られた被験者と定義した。

統計解析

統計的検定は実施しなかった。必要に応じて追加解析を実施することとした。

3.2　試験結果

3.2.1　被験者の内訳及び特性

用量漸増パート

用量漸増パートでは、種々の固形癌を有する被験者 27 名を組み入れ、チソツマブ　ベドチンを 0.3～2.2 mg/kg の範囲で 1Q3W 投与した。2 名（7%）が 12 サイクルを完了し、25 名（93%）が 12 サイクル完了前に治験薬の投与を中止した。最も多かった治験薬の投与中止理由は病勢増悪［19 名（70%）］であった。用量漸増パートの被験者に、継続試験（GCT1015-03 試験）で治療を継続した被験者はいなかった。被験者は女性（67%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は

62 歳（43～73 歳）であった。全ての被験者が白人であった。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 22 日間（1～249 日間）であった。

拡大パート

拡大パートでは、種々の固形癌を有する被験者 168 名を組み入れ、チソツマブ　ベドチンを 2.0 mg/kg 1Q3W 投与した。5 名（3%）が 12 サイクルの治験薬投与を完了し、163 名（97%）が 12 サイクルの完了前に治験薬の投与を中止した。最も多かった治験薬の投与中止理由は病勢増悪［92 名（55%)］であり、次いで有害事象［35 名（21%)］であった。拡大パートの被験者のうち 4 名（2%）が継続試験（GCT1015-03 試験）で治療を継続した。

被験者は女性（73%）が多かった。年齢の中央値（範囲）は子宮頸癌の被験者［46 歳（21～73 歳)］で最も低く、CRPC の被験者［71.5 歳（56～79 歳)］で最も高かった。被験者の大部分が白人（92%）であった。治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 50.5 日間（1～325 日間）であり、相対用量強度の中央値は 100%であった。

3.2.2　有効性の結果

用量漸増パート

用量制限毒性、最大耐量及び第 II 相試験推奨用量

2.2 mg/kg の用量レベルで 3 名が各 1 件の DLT を発現した。MTD 及び RP2D を 2.0 mg/kg 1Q3W と決定した。

拡大パート

奏効率

拡大パート（全コホート、168 名）の IRC 判定による確定奏効率（objective response rate、ORR）［95%信頼区間（confidence interval、CI)］は 15%（10%～21%）であった。子宮頸癌コホート（55 名）の IRC 判定による確定 ORR（95%CI）は 22%（12%～35%）であった。子宮頸癌コホートの被験者のうち、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する全身療法歴のある被験者（50 名）を対象に追加解析を実施した結果、IRC 判定による確定 ORR（95%CI）は 22%（12%～36%）であった。子宮頸癌コホートでベバシズマブによる前治療歴を有する被験者（40 名）の IRC 判定による確定 ORR は 20%であり、全コホートの ORR と一貫していた。

奏効期間

拡大パート（全コホート、168 名）の IRC 判定による DOR の中央値（95%CI）は 23.0 週間（18.4～32.0 週間）であった。DOR が 24 週間以上であった被験者は、IRC 判定による確定奏効例の 48%と推定された。子宮頸癌コホート（55 名）の IRC 判定による DOR の中央値（95%CI）は、24.3 週間（13.1～42.1 週間）であった。本コホートで DOR が 24 週間以上であった被験者は、IRC 判定による確定奏効例の 51%と推定された。

子宮頸癌コホートの被験者のうち、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する全身療法歴のある被験者（50 名）を対象に追加解析を実施した結果、IRC 判定による DOR の中央値（95%CI）は 22.1 週間（13.1～42.1 週間）であった。本集団で DOR が 24 週間以上であった被験者は、IRC 判定による確定奏効例の 45%と推定された。

無増悪生存期間

拡大パート（全コホート、168 名）のうち、98 名（58%）に IRC 判定による PFS イベント（PD 又は死亡）が認められた。IRC 判定による PFS の中央値（95%CI）は、13.1 週間（12.0～17.1 週間）であった。IRC 判定による Week 12 及び Week 24 の PFS 率は、それぞれ 59%及び 31%と推定された。子宮頸癌コホート（55 名）の IRC 判定による PFS の中央値（95%CI）は、18.0 週間（7.3～28.7 週間）であった。本コホートでの Week 12 及び Week 24 の IRC 判定による PFS 率は、それぞれ 60%及び 42%と推定された。子宮頸癌コホートの被験者のうち、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する全身療法歴のある被験者（50 名）を対象に追加解析を実施した結果、IRC 判定による PFS の中央値（95%CI）は、18.0 週間（7.3～24.0 週間）であった。本集団での IRC 判定による Week 12 及び Week 24 の PFS 率は、それぞれ 59%及び 38%と推定された。

3.2.3　薬物動態

用量漸増パート

チソツマブ　ベドチンは投与完了後、速やかに C_{max} に到達した。

投与完了後、チソツマブ　ベドチン濃度は多相性に減少した。チソツマブ　ベドチン濃度はその後の点滴投与開始前に定量下限未満となり、反復投与による明らかな蓄積はないことが示唆された。同様に、遊離型 MMAE 濃度にも反復投与による蓄積は認められなかった。

チソツマブ　ベドチンの初回投与後、0.3～2.2 mg/kg の用量範囲で、チソツマブ　ベドチンの C_{max} は用量に比例して増加し、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量比を上回って増加した。MMAE 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は用量に比例して増加した。

拡大パート

チソツマブ　ベドチンは、点滴投与完了後、速やかに C_{max} に到達した。サイクル 1 で、チソツマブ　ベドチンの C_{max} の幾何平均値（CV%）は 29.1 μg/mL（34.1%）であった。チソツマブ　ベドチン及び遊離型 MMAE 濃度に、反復投与による明らかな蓄積は認められなかった。

3.2.4　　安全性の結果

用量漸増パート

用量制限毒性

チソツマブ　ベドチン 2.2 mg/kg の用量レベルで 3 名が各 1 件の DLT を発現した。発現した DLT は 2 型糖尿病、粘膜の炎症、及び発熱性好中球減少症であり、いずれも Grade 3 であった。

- 2 型糖尿病：被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、NSCLC 患者であった。重大な既往歴として側腹部痛（Day -80～1、継続中）があった。本試験組入れの数週間前から多飲症及び多尿を発現していた。糖尿病又は高血糖の既往はなかった。Day 1 にチソツマブ　ベドチンの投与を開始し、本被験者の受けた治験薬投与はこの 1 回のみであった。Day 8 に被験者は糖尿病と診断され、治験薬の投与を中止した。
- 粘膜の炎症：被験者は 6[redacted] 歳の女性であり、子宮内膜癌患者であった。Day 1 にチソツマブ ベドチンの投与を開始した。Day 7 に被験者は腹痛（Grade 2）及び粘膜の炎症（Grade 3）を発現し、後に入院に至ったため重篤と判断された。Day 15 に診察で口腔粘膜の乾燥、並びに口腔内及び咽頭の複数のびらんが認められた。同日、被験者は PD のために治験薬の投与を中止した。Day 60 に粘膜の炎症（Grade 3）は回復した。
- 発熱性好中球減少症：被験者は 5[redacted] 歳の女性であり、卵巣癌患者であった。Day 1 にチソツマブ　ベドチンの投与を開始した。Day 22 に被験者は発熱性好中球減少症（Grade 3）を発現し、PD の診断所見に基づいて試験の中止を決定した。

有害事象

用量漸増パートでは、全ての被験者（27 名）で有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象が 15 名（56%）に認められた。Grade 4 の有害事象を発現した被験者はいなかった。治験薬と関連があると判断された有害事象が 26 名（96%）に発現した。死亡に至った有害事象が 3 名（11%）、重篤な有害事象が 15 名（56%）、治験薬の投与中止に至った有害事象が 4 名（15%）に発現した。

用量漸増パートで認められた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を Table 1 及び Table 2 に示した。

最も多く認められた有害事象は鼻出血及び疲労［各 14 名（52%）］であり、次いで貧血［12 名（44%）］であった。これらの有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。最も多く認められた Grade 3 の有害事象は貧血及び疲労［各 4 名（15%）］であり、次いで腹痛［3 名（11%）］、腹水、低ナトリウム血症及び腸閉塞［各 2 名（7%）］であった。

最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻出血［14 名（52%）］であり、次いで疲労［11 名（41%）］及び脱毛症［8 名（30%）］であった。

IRR は、プログラム検索式により全ての用量を通じて 7 名（26%）に該当した。当該被験者を臨床レビューした結果、1 名（1/27 名、4%）に IRR の可能性のある事象が確認された。

死亡

死亡に至った有害事象が 3 名（11%）に 3 件認められた。2 件は悪性新生物進行であり、治験薬と関連なしと判断された。1 件は咽頭出血（咽頭腫瘍出血）であり、治験薬と関連ありと判断された。これらの死亡に至った有害事象の詳細を GEN701 CSR に示した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 15 名（56%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は腹痛［4 名（15%）］であり、次いで呼吸困難、低ナトリウム血症、腸閉塞及び悪性新生物進行［各 2 名（7%）］であった。

治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 7 名（26%）に認められ、2 名以上に発現した事象はなかった。

全ての重篤な有害事象を Table 3 に、重篤な有害事象の詳細を GEN701 CSR に示した。

投与中止、休止、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 4 名（15%）に認められた。内訳は、Grade 1 の非重篤な肺臓炎が 1 名、Grade 3 の重篤な疲労が 1 名、Grade 3 の重篤なギラン・バレー症候群（薬剤誘発性の末梢性ニューロパチーと医学的に判断）が 1 名、及び Grade 3 の重篤な糖尿病が 1 名であった。

治験薬の休止に至った有害事象は、Grade 2 の重篤な腹痛が 1 名（4%）に認められた。

治験薬の減量に至った有害事象は 4 名（15%）に認められ、全て非重篤であった。内訳は、Grade 1 の体重減少が 2 名、Grade 2 の胃炎が 1 名、及び Grade 2 の眼の炎症が 1 名であった。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 10 名（37%）に認められた。最も多く認められた眼関連の有害事象は霧視［4 名（15%）］であり、次いで結膜出血及び結膜炎［各 3 名（11%）］、並びに流涙増加［2 名（7%）］であった。眼関連の有害事象は全て Grade 1 又は 2 であった。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象が 7 名（26%）に認められた。末梢性ニューロパチー［3 名（11%）］が最も多く、次いで歩行障害、ギラン・バレー症候群（薬剤誘発性の末梢性ニューロパチーと医学的に判断）、錯感覚、及び末梢性感覚ニューロパチー［各 1 名（4%）］であった。ギラン・バレー症候群（Grade 3）を除いて、末梢性ニューロパチー関連の有害事象は全て Grade 1 又は 2 であった。

出血関連の有害事象が 17 名（63%）に認められた。最も多く認められた出血関連の有害事象は鼻出血［14 名（52%）］であり、次いで結膜出血及び血尿［各 3 名（11%）］であった。咽頭出血による死亡の 1 名を除き Grade 3 以上の報告はなく、出血関連の有害事象のほとんどは Grade 1 であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

臨床検査値の経時変化に意味のある変動は認められなかった。臨床検査値のベースラインからベースライン後最悪値までの推移は、これまでの傾向と変わらなかった。

バイタルサイン及び身体的所見の臨床的に重要な異常は有害事象として報告された。

心電図の異常所見が認められた被験者はいなかった。

免疫原性

治験薬投与後の ADA 陽性の定義は、ベースライン時に ADA 陰性でありベースライン後に ADA 陽性が 1 回以上認められること、又はベースライン時に ADA 陽性でありベースライン後にベースライン時より抗体価の高い ADA 陽性が 1 回以上認められることとした。治験薬投与後の ADA 陽性に該当した被験者は認められなかった。ベースライン時に ADA が認められた 1 名では、チソツマブ　ベドチン投与後は ADA 陰性であった。チソツマブ　ベドチンの免疫原性は低かった。

拡大パート

有害事象

拡大パートでは、全ての被験者（168 名）で有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象が 79 名（47%）に認められた。Grade 4 の有害事象が 9 名（5%）に認められた。治験薬と関連があると判断された有害事象が 164 名（98%）に発現した。死亡に至った有害事象が 4 名（2%）に、重篤な有害事象が 71 名（42%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象が 49 名（29%）に発現した。

拡大パートで認められた有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を Table 4 及び Table 5 に示した。

最も多く認められた有害事象は鼻出血［113 名（67%）］であり、次いで疲労［95 名（57%）］、悪心［88 名（52%）］、結膜炎［70 名（42%）］及び脱毛症［69 名（41%）］であった。これらの有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。最も多く認められた Grade 3 の有害事象は疲労［14 名（8%）］であり、次いで貧血［12 名（7%）］、腹痛及び低カリウム血症［各 6 名（4%）］、並びに結膜炎及び嘔吐［各 5 名（3%）］であった。Grade 4 の有害事象のうち、発熱性好中球減少症及び低ナトリウム血症は各 2 名（1%）で報告された。これらの事象を除き、2 名以上に発現した Grade 4 の有害事象はなかった。

最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は鼻出血［105 名（63%）］であり、次いで疲労［87 名（52%）］、悪心［75 名（45%）］、結膜炎［69 名（41%）］、脱毛症［67 名（40%）］及び食欲減退［52 名（31%）］であった。

IRR について、プログラム検索式を用いて、拡大パート全体で 66 名（39%）を特定した。これらの特定された被験者の臨床レビュー後、6 名（3%）が IRR の可能性のある事象を発現したと評価された。これらの事象はいずれも呼吸器不全又は血流不全ではなく、また生命を脅かす事象ではなかった。

死亡

死亡に至った有害事象が 4 名（2%）に 4 件認められ、全て治験薬と関連なしと判断された。2 件は悪性新生物進行、1 件は遠隔転移を伴う食道癌、1 件は全身健康状態悪化であった。

また、他に 3 名（2%）が治験薬最終投与後 30 日以降に発現した有害事象（中枢神経系転移、全身健康状態悪化及び肺炎、各 1 名）により死亡した。肺炎は治験薬と関連ありと判断された。

これら 7 件の死亡に至った有害事象を GEN701 CSR に示した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 71 名（42%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は嘔吐［6 名（4%）］であり、次いで腹痛［5 名（3%）］、並びに貧血、便秘及び尿路感染［各 4 名（2%）］であった。治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は 41 名（24%）に認められた。最も多く認められた治験薬と関連のある重篤な有害事象は腹痛［5 名（3%）］であり、次いで貧血、低ナトリウム血症、倦怠感及び嘔吐［各 3 名（2%）］であった。

全ての重篤な有害事象を Table 6 に、重篤な有害事象の詳細を GEN701 CSR に示した。

投与中止、休止、減量に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 49 名（29%）に認められた。最も多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は結膜炎［8 名（5%）、Grade 2：4 名、Grade 3：4 名］及び末梢性ニューロパチー［8 名（5%）、Grade 1：1 名、Grade 2：5 名、Grade 3：2 名］であり、次いで末梢性感覚ニューロパチー［6 名（4%）、Grade 1：1 名、Grade 2：1 名、Grade 3：4 名］であった。

治験薬の休止（点滴投与中の中断及び次回治験薬投与の遅延）に至った有害事象は 22 名（13%）に認められた。2 名以上に発現した治験薬の休止に至った有害事象は、末梢性ニューロパチー［3 名（2%）、全て Grade 2］及び角膜生体染色陽性［2 名（1%）、全て Grade 1］であった。

治験薬の減量に至った有害事象は 22 名（13%）に認められた。2 名以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は、結膜炎［6 名（4%）］、結膜潰瘍［3 名（2%）］、並びに疲労及び潰瘍性角膜炎［各 2 名（1%）］であり、全て Grade 2 の事象であった。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 113 名（67%）に認められた。最も多く認められた眼関連の有害事象は結膜炎［70 名（42%）］であり、次いでドライアイ［38 名（23%）］であった。最も多く認められた治験薬と関連のある眼関連の有害事象は結膜炎［69 名（41%）］であった。なお、チソツマブ　ベドチンの初回投与を眼関連の有害事象のリスク緩和計画の実行以前に受けた被験者は 77 名（46%）であり、リスク緩和計画の実行以降に受けた被験者は 91 名（54%）であった。結膜炎の発現例数は、チソツマブ　ベドチンの初回投与をリスク緩和計画の実行以前に受けた被験者で

43 名（56%）、リスク緩和計画の実行以降に受けた被験者で 27 名（30%）であった。眼関連の有害事象のリスク緩和計画を実行したことにより結膜炎の発現割合は半減した。眼関連の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象が 77 名（46%）に認められた。最も多く認められた末梢性ニューロパチー関連の有害事象は末梢性ニューロパチー［45 名（27%）］であり、次いで末梢性感覚ニューロパチー［19 名（11%）］、筋力低下［11 名（7%）］、及び末梢性運動ニューロパチー［6 名（4%）］であった。末梢性ニューロパチー関連の有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。

出血関連の有害事象が 134 名（80%）に認められた。最も多く認められた出血関連の有害事象は鼻出血［113 名（67%）］であり、次いで血尿［12 名（7%）］、膣出血［9 名（5%）］、並びに喀血及び直腸出血［各 6 名（4%）］であった。出血関連の有害事象のほとんどは Grade 1 であった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及びその他の安全性に関連する所見

Hy’s law の基準［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼのいずれか又は両方が基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 3 倍超に上昇、かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍超に上昇］に該当しうる被験者が 1 名認められた。しかし、本被験者に胆管閉塞が認められたことから、本臨床検査値異常は Hy’s law に該当しないと判断された。その他の臨床検査値の経時変化に意味のある変動は認められなかった。臨床検査値のベースラインからベースライン後最悪値までの推移は、これまでの臨床試験で認められた傾向と変わらなかった。

バイタルサイン及び身体的所見の臨床的に重要な異常は有害事象として報告された。

心電図の異常所見が 3 名に認められた。1 名は試験終了時来院で洞性頻脈、Bazett 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Bazett's formula、QTcB）延長及び非特異的 ST-T 波異常、1 名はスクリーニング時で洞性頻脈がそれぞれ認められた。残り 1 名は、治験実施計画書の規定外の来院で洞性頻脈が認められ、試験終了時来院で洞性頻脈、右房拡大の可能性及び非特異的 ST-T 波異常が認められた。

免疫原性

治験薬投与後の ADA 陽性に該当した被験者は 6 名（4%）であった。チソツマブ　ベドチンの免疫原性は低かった。ADA を発現した被験者が少数であり、ADA が安全性又は有効性に与える影響を結論付けることは困難であった。

3.3　付録

3.3.1　有害事象の一覧

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701 試験）

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701 試験）

Table 3　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GEN701 試験）

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701 試験）

Table 5　治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（GEN701 試験）

Table 6　重篤な有害事象（拡大パート）（GEN701 試験）

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
Any Adverse Event on Treatment	27 (100) 361	3 (100) 42	3 (100) 31	3 (100) 30	3 (100) 50
胃腸障害	22 (81) 73	3 (100) 12	1 (33) 1	2 (67) 10	2 (67) 12
便秘	9 (33) 11	2 (67) 2	0	0	0
悪心	9 (33) 13	1 (33) 1	0	1 (33) 3	1 (33) 3
下痢	6 (22) 7	2 (67) 2	1 (33) 1	0	1 (33) 1
腹痛	5 (19) 7	0	0	0	1 (33) 3
嘔吐	4 (15) 6	0	0	1 (33) 3	0
腹水	3 (11) 7	2 (67) 6	0	0	1 (33) 1
口内炎	3 (11) 5	0	0	2 (67) 4	0
口内乾燥	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
消化不良	2 (7) 2	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
痔核	2 (7) 2	0	0	0	0
腸閉塞	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
上腹部痛	1 (4) 1	0	0	0	0
鼓腸	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 1 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
Any Adverse Event on Treatment	3 (100) 14	3 (100) 50	3 (100) 45	6 (100) 99
胃腸障害	2 (67) 3	3 (100) 11	3 (100) 11	6 (100) 13
便秘	1 (33) 1	2 (67) 3	1 (33) 2	3 (50) 3
悪心	0	1 (33) 1	1 (33) 1	4 (67) 4
下痢	0	0	2 (67) 3	0
腹痛	1 (33) 1	0	0	3 (50) 3
嘔吐	0	1 (33) 1	0	2 (33) 2
腹水	0	0	0	0
口内炎	0	0	1 (33) 1	0
口内乾燥	0	0	1 (33) 1	0
消化不良	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (33) 1	0	0
痔核	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
腸閉塞	0	0	1 (33) 1	0
上腹部痛	0	0	0	1 (17) 1
鼓腸	1 (33) 1	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 2 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
胃腸障害					
胃炎	1 (4) 2	0	0	0	0
流涎過多	1 (4) 1	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
舌潰瘍	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (74) 36	1 (33) 1	2 (67) 4	0	3 (100) 7
鼻出血	14 (52) 18	0	0	0	3 (100) 4
鼻閉	4 (15) 4	0	0	0	2 (67) 2
呼吸困難	3 (11) 3	0	1 (33) 1	0	0
咳嗽	2 (7) 2	0	1 (33) 1	0	0
胸水	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	1 (33) 1
発声障害	1 (4) 1	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (4) 1	0	0	0	0
副鼻腔分泌過多	1 (4) 1	0	0	0	0
咽頭出血	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
誤嚥性肺炎	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
肺臓炎	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 3 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
胃腸障害				
胃炎	0	1 (33) 2	0	0
流涎過多	0	1 (33) 1	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100) 5	3 (100) 6	3 (100) 5	5 (83) 8
鼻出血	2 (67) 3	3 (100) 4	2 (67) 2	4 (67) 5
鼻閉	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
呼吸困難	1 (33) 1	0	1 (33) 1	0
咳嗽	0	0	1 (33) 1	0
胸水	0	0	0	0
発声障害	0	1 (33) 1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (17) 1
副鼻腔分泌過多	0	0	1 (33) 1	0
咽頭出血	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	1 (17) 1

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
鼻漏	1 (4) 1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (70) 41	3 (100) 10	2 (67) 4	1 (33) 4	2 (67) 4
疲労	14 (52) 15	3 (100) 3	1 (33) 2	1 (33) 1	1 (33) 1
発熱	8 (30) 12	2 (67) 4	0	1 (33) 2	1 (33) 2
粘膜の炎症	5 (19) 5	1 (33) 1	0	1 (33) 1	0
インフルエンザ様疾患	2 (7) 2	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
末梢腫脹	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
胸痛	1 (4) 1	0	0	0	0
悪寒	1 (4) 1	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (4) 1	0	0	0	0
浮腫	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
末梢性浮腫	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
感染症および寄生虫症	15 (56) 21	2 (67) 2	0	0	2 (67) 5
尿路感染	4 (15) 6	0	0	0	1 (33) 1
結膜炎	3 (11) 3	0	0	0	0
蜂巣炎	2 (7) 2	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻漏	0	0	0	1 (17) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (100) 4	2 (67) 3	6 (100) 12
疲労	0	3 (100) 3	0	5 (83) 5
発熱	0	0	0	4 (67) 4
粘膜の炎症	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0
末梢腫脹	0	1 (33) 1	0	0
胸痛	0	0	1 (33) 1	0
悪寒	0	0	0	1 (17) 1
全身健康状態悪化	0	0	1 (33) 1	0
浮腫	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (67) 3	3 (100) 4	2 (67) 2	4 (67) 5
尿路感染	1 (33) 2	0	0	2 (33) 3
結膜炎	0	2 (67) 2	0	1 (17) 1
蜂巣炎	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
感染症および寄生虫症					
副鼻腔炎	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
上気道感染	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
膀胱炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
大腸菌性膀胱炎	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
胃腸炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
クレブシエラ感染	1 (4) 1	0	0	0	0
肺炎	1 (4) 1	0	0	0	0
尿道炎	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
代謝および栄養障害	15 (56) 24	3 (100) 3	3 (100) 3	0	0
食欲減退	7 (26) 7	1 (33) 1	0	0	0
低カリウム血症	5 (19) 5	0	2 (67) 2	0	0
脱水	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
高カリウム血症	2 (7) 2	0	1 (33) 1	0	0
低ナトリウム血症	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
糖尿病	1 (4) 1	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (4) 2	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
感染症および寄生虫症				
副鼻腔炎	0	1 (33) 1	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (17) 1
膀胱炎	0	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0
クレブシエラ感染	1 (33) 1	0	0	0
肺炎	0	0	1 (33) 1	0
尿道炎	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (33) 1	0	2 (67) 5	6 (100) 12
食欲減退	0	0	1 (33) 1	5 (83) 5
低カリウム血症	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
脱水	0	0	0	1 (17) 1
高カリウム血症	0	0	1 (33) 1	0
低ナトリウム血症	1 (33) 1	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (17) 1
高カルシウム血症	0	0	1 (33) 2	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 8 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
代謝および栄養障害					
高血糖	1 (4) 2	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (4) 1	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	14 (52) 17	1 (33) 2	3 (100) 3	1 (33) 3	2 (67) 2
貧血	12 (44) 14	1 (33) 2	3 (100) 3	1 (33) 2	2 (67) 2
発熱性好中球減少症	1 (4) 1	0	0	0	0
リンパ節症	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
好中球減少症	1 (4) 1	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (52) 27	1 (33) 4	1 (33) 1	1 (33) 1	1 (33) 3
脱毛症	8 (30) 8	0	0	0	0
そう痒症	4 (15) 4	1 (33) 1	0	0	1 (33) 1
斑状丘疹状皮疹	4 (15) 6	1 (33) 3	0	0	0
発疹	3 (11) 3	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
皮膚乾燥	1 (4) 2	0	0	0	1 (33) 2
紅斑	1 (4) 1	0	0	0	0
寝汗	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 9 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
代謝および栄養障害				
高血糖	0	0	0	1 (17) 2
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (17) 1
血液およびリンパ系障害	0	2 (67) 2	1 (33) 1	4 (67) 4
貧血	0	1 (33) 1	1 (33) 1	3 (50) 3
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (17) 1
リンパ節症	0	0	0	0
好中球減少症	0	1 (33) 1	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (67) 4	3 (100) 6	5 (83) 8
脱毛症	0	2 (67) 2	2 (67) 2	4 (67) 4
そう痒症	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
発疹	0	1 (33) 1	1 (33) 1	1 (17) 1
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (33) 1	0
寝汗	0	0	0	1 (17) 1

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 10 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
皮膚および皮下組織障害					
皮膚病変	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (48) 26	0	2 (67) 7	2 (67) 5	2 (67) 5
関節痛	5 (19) 7	0	1 (33) 3	0	2 (67) 2
背部痛	3 (11) 3	0	1 (33) 1	0	0
筋痙縮	3 (11) 3	0	2 (67) 2	1 (33) 1	0
筋骨格痛	3 (11) 3	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
四肢痛	3 (11) 3	0	0	1 (33) 1	0
筋肉痛	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
更年期関節炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
骨痛	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
関節腫脹	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
筋骨格硬直	1 (4) 1	0	0	0	0
腱炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
臨床検査	11 (41) 34	0	1 (33) 1	1 (33) 3	2 (67) 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (15) 4	0	0	1 (33) 1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (11) 3	0	0	1 (33) 1	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 11 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
皮膚病変	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33) 1	2 (67) 2	2 (67) 2	2 (33) 4
関節痛	0	0	2 (67) 2	0
背部痛	0	0	0	2 (33) 2
筋痙縮	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (17) 1
四肢痛	0	2 (67) 2	0	0
筋肉痛	1 (33) 1	0	0	0
更年期関節炎	0	0	0	0
骨痛	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (17) 1
腱炎	0	0	0	0
臨床検査	0	2 (67) 10	0	5 (83) 17
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33) 1	0	2 (33) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (33) 2

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1 有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
臨床検査					
トランスアミナーゼ上昇	3 (11) 3	0	1 (33) 1	0	1 (33) 1
体重減少	3 (11) 3	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (7) 2	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
血清フェリチン増加	2 (7) 5	0	0	0	0
白血球数減少	2 (7) 3	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4) 1	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4) 1	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4) 1	0	0	0	0
血中尿素減少	1 (4) 1	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
好中球数減少	1 (4) 1	0	0	0	0
好中球数増加	1 (4) 1	0	0	0	0
白血球数増加	1 (4) 1	0	0	0	0
神経系障害	11 (41) 18	1 (33) 2	1 (33) 5	2 (67) 3	2 (67) 3

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 13 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (17) 1
体重減少	0	2 (67) 2	0	1 (17) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (33) 1	0	1 (17) 1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (17) 1
血清フェリチン増加	0	1 (33) 4	0	1 (17) 1
白血球数減少	0	1 (33) 2	0	1 (17) 1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (17) 1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (17) 1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (17) 1
血中尿素減少	0	0	0	1 (17) 1
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	1 (17) 1
好中球数増加	0	0	0	1 (17) 1
白血球数増加	0	0	0	1 (17) 1
神経系障害	0	1 (33) 1	1 (33) 1	3 (50) 3

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 14 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
神経系障害					
浮動性めまい	3 (11) 5	1 (33) 1	1 (33) 3	0	1 (33) 1
頭痛	3 (11) 3	0	0	1 (33) 1	1 (33) 1
末梢性ニューロパチー	3 (11) 4	0	1 (33) 2	1 (33) 1	1 (33) 1
味覚異常	2 (7) 2	0	0	0	0
断端痛	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (4) 1	0	0	0	0
錯感覚	1 (4) 1	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
眼障害	9 (33) 12	0	1 (33) 1	0	1 (33) 1
霧視	4 (15) 4	0	1 (33) 1	0	1 (33) 1
結膜出血	3 (11) 4	0	0	0	0
流涙増加	2 (7) 2	0	0	0	0
眼の炎症	1 (4) 1	0	0	0	0
眼刺激	1 (4) 1	0	0	0	0
血管障害	6 (22) 8	2 (67) 3	1 (33) 1	0	1 (33) 1
低血圧	3 (11) 3	1 (33) 1	0	0	1 (33) 1

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
神経系障害				
浮動性めまい	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	1 (17) 1
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
味覚異常	0	0	1 (33) 1	1 (17) 1
断端痛	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (33) 1	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (17) 1
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0
眼障害	0	1 (33) 2	2 (67) 3	4 (67) 5
霧視	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
結膜出血	0	0	0	3 (50) 4
流涙増加	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
眼の炎症	0	0	1 (33) 1	0
眼刺激	0	0	0	1 (17) 1
血管障害	0	1 (33) 1	1 (33) 2	0
低血圧	0	0	1 (33) 1	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1 有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
血管障害					
潮紅	1 (4) 1	0	0	0	0
高血圧	1 (4) 2	1 (33) 2	0	0	0
起立性低血圧	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
静脈炎	1 (4) 1	0	0	0	0
心臓障害	4 (15) 5	0	0	0	0
頻脈	4 (15) 4	0	0	0	0
徐脈	1 (4) 1	0	0	0	0
精神障害	4 (15) 4	1 (33) 1	0	0	0
睡眠障害	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
不安	1 (4) 1	0	0	0	0
不眠症	1 (4) 1	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (15) 6	0	0	1 (33) 1	0
血尿	3 (11) 3	0	0	0	0
急性腎障害	1 (4) 1	0	0	0	0
蛋白尿	1 (4) 1	0	0	0	0
排尿躊躇	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 17 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
血管障害				
潮紅	0	1 (33) 1	0	0
高血圧	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0
静脈炎	0	0	1 (33) 1	0
心臓障害	0	1 (33) 1	1 (33) 1	2 (33) 3
頻脈	0	1 (33) 1	1 (33) 1	2 (33) 2
徐脈	0	0	0	1 (17) 1
精神障害	0	0	2 (67) 2	1 (17) 1
睡眠障害	0	0	0	1 (17) 1
不安	0	0	1 (33) 1	0
不眠症	0	0	1 (33) 1	0
腎および尿路障害	1 (33) 1	0	0	2 (33) 4
血尿	1 (33) 1	0	0	2 (33) 2
急性腎障害	0	0	0	1 (17) 1
蛋白尿	0	0	0	1 (17) 1
排尿躊躇	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
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）	3 (11) 3	2 (67) 2	0	0	1 (33) 1
悪性新生物進行	2 (7) 2	2 (67) 2	0	0	0
メラノサイト性母斑	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
生殖系および乳房障害	2 (7) 3	0	0	0	1 (33) 1
腟出血	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
外陰腟乾燥	1 (4) 1	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (4) 1	0	0	0	0
耳鳴	1 (4) 1	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
肝炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
眼部化学熱傷	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 19 of 20

Table 1　有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
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）	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (33) 2	0	0
腟出血	0	1 (33) 1	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (33) 1	0	0
耳および迷路障害	0	0	1 (33) 1	0
耳鳴	0	0	1 (33) 1	0
肝胆道系障害	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0
眼部化学熱傷	0	0	0	0

Note: Adverse events are coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_ae.sas, Output: T14_03_01_03_A_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:21
Page 20 of 20
Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.3-A

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
Any Study Treatment Related Adverse Event	26 (96) 159	3 (100) 13	3 (100) 4	2 (67) 3	3 (100) 24
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (59) 26	0	1 (33) 1	0	3 (100) 6
鼻出血	14 (52) 18	0	0	0	3 (100) 4
鼻閉	4 (15) 4	0	0	0	2 (67) 2
発声障害	1 (4) 1	0	0	0	0
呼吸困難	1 (4) 1	0	0	0	0
咽頭出血	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
肺臓炎	1 (4) 1	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (56) 23	3 (100) 6	0	0	2 (67) 4
疲労	11 (41) 11	2 (67) 2	0	0	1 (33) 1
発熱	5 (19) 7	2 (67) 3	0	0	1 (33) 2
粘膜の炎症	4 (15) 4	1 (33) 1	0	0	0
末梢腫脹	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
皮膚および皮下組織障害	11 (41) 22	1 (33) 4	0	0	1 (33) 3
脱毛症	8 (30) 8	0	0	0	0
そう痒症	4 (15) 4	1 (33) 1	0	0	1 (33) 1

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 1 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
Any Study Treatment Related Adverse Event	3 (100) 8	3 (100) 34	3 (100) 16	6 (100) 57
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100) 5	3 (100) 6	2 (67) 2	4 (67) 6
鼻出血	2 (67) 3	3 (100) 4	2 (67) 2	4 (67) 5
鼻閉	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
発声障害	0	1 (33) 1	0	0
呼吸困難	1 (33) 1	0	0	0
咽頭出血	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	1 (17) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (100) 3	1 (33) 1	6 (100) 9
疲労	0	3 (100) 3	0	5 (83) 5
発熱	0	0	0	2 (33) 2
粘膜の炎症	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
末梢腫脹	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	2 (67) 4	2 (67) 4	5 (83) 7
脱毛症	0	2 (67) 2	2 (67) 2	4 (67) 4
そう痒症	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 2 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
皮膚および皮下組織障害					
発疹	3 (11) 3	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	3 (11) 5	1 (33) 3	0	0	0
皮膚乾燥	1 (4) 2	0	0	0	1 (33) 2
臨床検査	10 (37) 27	0	1 (33) 1	0	2 (67) 3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (11) 3	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (11) 3	0	1 (33) 1	0	1 (33) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7) 2	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (7) 2	0	0	0	0
血中フィブリノゲン増加	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
血清フェリチン増加	2 (7) 5	0	0	0	0
体重減少	2 (7) 2	0	0	0	0
白血球数減少	2 (7) 3	0	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (4) 1	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4) 1	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (4) 1	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 3 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
発疹	0	1 (33) 1	1 (33) 1	1 (17) 1
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	2 (33) 2
皮膚乾燥	0	0	0	0
臨床検査	0	2 (67) 10	0	5 (83) 13
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (33) 1	0	2 (33) 2
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (17) 1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (33) 2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (33) 1	0	1 (17) 1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (17) 1
血清フェリチン増加	0	1 (33) 4	0	1 (17) 1
体重減少	0	2 (67) 2	0	0
白血球数減少	0	1 (33) 2	0	1 (17) 1
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	1 (17) 1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (17) 1
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (17) 1
フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 4 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
臨床検査					
好中球数減少	1 (4) 1	0	0	0	0
胃腸障害	9 (33) 14	0	0	1 (33) 1	1 (33) 2
悪心	3 (11) 3	0	0	0	0
便秘	2 (7) 2	0	0	0	0
口内炎	2 (7) 2	0	0	1 (33) 1	0
嘔吐	2 (7) 2	0	0	0	0
下痢	1 (4) 1	0	0	0	0
口内乾燥	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
胃炎	1 (4) 2	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
眼障害	7 (26) 9	0	0	0	0
結膜出血	3 (11) 4	0	0	0	0
流涙増加	2 (7) 2	0	0	0	0
眼の炎症	1 (4) 1	0	0	0	0
眼刺激	1 (4) 1	0	0	0	0
霧視	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 5 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
臨床検査				
好中球数減少	0	0	0	1 (17) 1
胃腸障害	0	2 (67) 4	2 (67) 2	3 (50) 5
悪心	0	0	0	3 (50) 3
便秘	0	1 (33) 1	0	1 (17) 1
口内炎	0	0	1 (33) 1	0
嘔吐	0	1 (33) 1	0	1 (17) 1
下痢	0	0	1 (33) 1	0
口内乾燥	0	0	0	0
胃炎	0	1 (33) 2	0	0
舌潰瘍	0	0	0	0
眼障害	0	1 (33) 1	2 (67) 3	4 (67) 5
結膜出血	0	0	0	3 (50) 4
流涙増加	0	1 (33) 1	1 (33) 1	0
眼の炎症	0	0	1 (33) 1	0
眼刺激	0	0	0	1 (17) 1
霧視	0	0	1 (33) 1	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 6 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
神経系障害	7 (26) 7	0	1 (33) 1	1 (33) 1	1 (33) 1
味覚異常	2 (7) 2	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	2 (7) 2	0	1 (33) 1	0	1 (33) 1
ギラン・バレー症候群	1 (4) 1	0	0	0	0
錯感覚	1 (4) 1	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
血液およびリンパ系障害	6 (22) 6	0	0	0	1 (33) 1
貧血	4 (15) 4	0	0	0	1 (33) 1
発熱性好中球減少症	1 (4) 1	0	0	0	0
好中球減少症	1 (4) 1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	5 (19) 5	1 (33) 1	0	0	0
結膜炎	3 (11) 3	0	0	0	0
尿道炎	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
尿路感染	1 (4) 1	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (19) 6	1 (33) 1	0	0	0
食欲減退	4 (15) 4	1 (33) 1	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 7 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
神経系障害	0	1 (33) 1	1 (33) 1	2 (33) 2
味覚異常	0	0	1 (33) 1	1 (17) 1
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (33) 1	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (17) 1
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (33) 1	1 (33) 1	3 (50) 3
貧血	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
発熱性好中球減少症	0	0	0	1 (17) 1
好中球減少症	0	1 (33) 1	0	0
感染症および寄生虫症	0	2 (67) 2	0	2 (33) 2
結膜炎	0	2 (67) 2	0	1 (17) 1
尿道炎	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	1 (17) 1
代謝および栄養障害	1 (33) 1	0	1 (33) 1	2 (33) 3
食欲減退	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 8 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
代謝および栄養障害					
糖尿病	1 (4) 1	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (4) 1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (15) 4	0	0	1 (33) 1	1 (33) 1
関節痛	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
筋痙縮	1 (4) 1	0	0	1 (33) 1	0
筋肉痛	1 (4) 1	0	0	0	0
四肢痛	1 (4) 1	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (7) 2	0	0	0	0
血尿	2 (7) 2	0	0	0	0
血管障害	2 (7) 2	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
高血圧	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0
起立性低血圧	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
心臓障害	1 (4) 1	0	0	0	0
頻脈	1 (4) 1	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (4) 1	0	0	0	0
耳鳴	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 9 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
代謝および栄養障害				
糖尿病	0	0	0	1 (17) 1
低ナトリウム血症	1 (33) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
関節痛	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0
筋肉痛	1 (33) 1	0	0	0
四肢痛	0	1 (33) 1	0	0
腎および尿路障害	1 (33) 1	0	0	1 (17) 1
血尿	1 (33) 1	0	0	1 (17) 1
血管障害	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	1 (17) 1
頻脈	0	0	0	1 (17) 1
耳および迷路障害	0	0	1 (33) 1	0
耳鳴	0	0	1 (33) 1	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 10 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
肝胆道系障害	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
肝炎	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
傷害、中毒および処置合併症	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
眼部化学熱傷	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
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 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
メラノサイト性母斑	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
生殖系および乳房障害	1 (4) 1	0	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 11 of 12

Table 2　治験薬と関連のある有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
肝胆道系障害	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0
眼部化学熱傷	0	0	0	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）	0	0	0	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (33) 1	0	0
外陰腟乾燥	0	1 (33) 1	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_trel_ae.sas, Output: T14_03_01_08_A_trel_ae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 12 of 12
Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.8-A

Table 3　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
Any Serious Adverse Event	15 (56) 30	2 (67) 8	1 (33) 1	0	2 (67) 4
胃腸障害	7 (26) 10	1 (33) 2	0	0	1 (33) 3
腹痛	4 (15) 4	0	0	0	1 (33) 1
腸閉塞	2 (7) 2	0	0	0	1 (33) 1
腹水	1 (4) 2	1 (33) 2	0	0	0
胃炎	1 (4) 1	0	0	0	0
小腸閉塞	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (15) 4	0	0	0	1 (33) 1
疲労	1 (4) 1	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (4) 1	0	0	0	0
粘膜の炎症	1 (4) 1	0	0	0	0
発熱	1 (4) 1	0	0	0	1 (33) 1
代謝および栄養障害	3 (11) 3	1 (33) 1	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
糖尿病	1 (4) 1	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (11) 3	0	1 (33) 1	0	0
呼吸困難	2 (7) 2	0	0	0	0
咽頭出血	1 (4) 1	0	1 (33) 1	0	0
感染症および寄生虫症	2 (7) 2	1 (33) 1	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	1 (4) 1	1 (33) 1	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_sae.sas, Output: T14_03_01_05_A_sae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 1 of 4

Table 3　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
Any Serious Adverse Event	2 (67) 5	2 (67) 3	2 (67) 3	4 (67) 6
胃腸障害	1 (33) 1	1 (33) 1	1 (33) 1	2 (33) 2
腹痛	1 (33) 1	0	0	2 (33) 2
腸閉塞	0	0	1 (33) 1	0
腹水	0	0	0	0
胃炎	0	1 (33) 1	0	0
小腸閉塞	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (33) 1	2 (33) 2
疲労	0	0	0	1 (17) 1
全身健康状態悪化	0	0	1 (33) 1	0
粘膜の炎症	0	0	0	1 (17) 1
発熱	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (33) 1	0	0	1 (17) 1
低ナトリウム血症	1 (33) 1	0	0	0
糖尿病	0	0	0	1 (17) 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33) 1	0	1 (33) 1	0
呼吸困難	1 (33) 1	0	1 (33) 1	0
咽頭出血	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (33) 1	0	0	0
大腸菌性膀胱炎	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_sae.sas, Output: T14_03_01_05_A_sae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22

Table 3　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Doses (N=27) n (%) E	0.3 mg/kg (N=3) n (%) E	0.6 mg/kg (N=3) n (%) E	0.9 mg/kg (N=3) n (%) E	1.2 mg/kg (N=3) n (%) E
感染症および寄生虫症					
クレブシエラ感染	1 (4) 1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (7) 2	0	0	0	0
筋肉痛	1 (4) 1	0	0	0	0
四肢痛	1 (4) 1	0	0	0	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）	2 (7) 2	2 (67) 2	0	0	0
悪性新生物進行	2 (7) 2	2 (67) 2	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (4) 2	1 (33) 2	0	0	0
貧血	1 (4) 2	1 (33) 2	0	0	0
神経系障害	1 (4) 1	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (4) 1	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (4) 1	0	0	0	0
急性腎障害	1 (4) 1	0	0	0	0

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_sae.sas, Output: T14_03_01_05_A_sae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22

Table 3　重篤な有害事象（用量漸増パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	1.5 mg/kg (N=3) n (%) E	1.8 mg/kg (N=3) n (%) E	2.0 mg/kg (N=3) n (%) E	2.2 mg/kg (N=6) n (%) E
感染症および寄生虫症				
クレブシエラ感染	1 (33) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (33) 1	1 (33) 1	0	0
筋肉痛	1 (33) 1	0	0	0
四肢痛	0	1 (33) 1	0	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）	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (33) 1	0	0
ギラン・バレー症候群	0	1 (33) 1	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	1 (17) 1
急性腎障害	0	0	0	1 (17) 1

Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1-A, Dataset: ADAES, Program: t_sae.sas, Output: T14_03_01_05_A_sae.rtf, Generated on: [redacted]20[redacted] 02:22
Page 4 of 4
Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.5-A

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
Any Adverse Event on Treatment	168 (100) 2448	15 (100) 196	55 (100) 796	14 (100) 222
胃腸障害	147 (88) 482	12 (80) 33	47 (85) 150	13 (93) 43
悪心	88 (52) 113	7 (47) 7	25 (45) 30	7 (50) 8
便秘	59 (35) 68	6 (40) 7	19 (35) 21	3 (21) 3
下痢	51 (30) 71	3 (20) 3	17 (31) 26	6 (43) 8
嘔吐	50 (30) 68	1 (7) 1	18 (33) 23	4 (29) 6
腹痛	35 (21) 40	2 (13) 2	15 (27) 17	1 (7) 1
消化不良	14 (8) 15	1 (7) 1	2 (4) 3	2 (14) 2
口内乾燥	11 (7) 14	0	3 (5) 4	5 (36) 6
口内炎	11 (7) 12	1 (7) 1	1 (2) 1	1 (7) 1
腹部不快感	7 (4) 9	0	3 (5) 4	1 (7) 2
直腸出血	6 (4) 8	0	3 (5) 5	0
下腹部痛	6 (4) 6	0	2 (4) 2	0
大腸炎	5 (3) 5	2 (13) 2	0	0
嚥下障害	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
上腹部痛	4 (2) 5	1 (7) 2	2 (4) 2	0
胃食道逆流性疾患	4 (2) 4	0	2 (4) 2	0
腹部膨満	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
腹水	2 (1) 3	0	0	1 (7) 1
痔出血	2 (1) 3	0	1 (2) 1	0
胃炎	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
歯肉出血	2 (1) 2	0	0	2 (14) 2

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 1 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
Any Adverse Event on Treatment	15 (100) 185	15 (100) 236	36 (100) 578	18 (100) 235
胃腸障害	13 (87) 40	13 (87) 40	32 (89) 120	17 (94) 56
悪心	7 (47) 8	10 (67) 16	20 (56) 30	12 (67) 14
便秘	6 (40) 8	5 (33) 5	11 (31) 13	9 (50) 11
下痢	2 (13) 4	4 (27) 4	14 (39) 19	5 (28) 7
嘔吐	4 (27) 5	6 (40) 6	11 (31) 18	6 (33) 9
腹痛	1 (7) 1	2 (13) 2	8 (22) 9	6 (33) 8
消化不良	2 (13) 2	2 (13) 2	4 (11) 4	1 (6) 1
口内乾燥	0	2 (13) 2	0	1 (6) 2
口内炎	0	0	6 (17) 7	2 (11) 2
腹部不快感	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
直腸出血	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
下腹部痛	1 (7) 1	0	3 (8) 3	0
大腸炎	2 (13) 2	1 (7) 1	0	0
嚥下障害	4 (27) 4	0	0	0
上腹部痛	0	0	1 (3) 1	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
腹部膨満	0	0	2 (6) 2	0
腹水	0	0	1 (3) 2	0
痔出血	0	0	1 (3) 2	0
胃炎	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
胃腸障害				
血便排泄	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
痔核	2 (1) 2	0	0	0
口腔内痛	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
腹部圧痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
呼気臭	1 (1) 1	0	0	0
口唇炎	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
鼓腸	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
胃腸障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
胃腸出血	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
出血性胃腸潰瘍	1 (1) 1	0	0	0
吐血	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
大腸閉塞	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
メレナ	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
食道粘膜過形成	1 (1) 1	0	0	0
食道穿孔	1 (1) 1	0	0	0
食道炎	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1) 1	0	0	0
肛門周囲痛	1 (1) 1	0	0	0
直腸炎	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
小腸閉塞	1 (1) 1	0	0	0
亜イレウス	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 3 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
胃腸障害				
血便排泄	0	0	0	0
痔核	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
口腔内痛	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0
呼気臭	0	0	1 (3) 1	0
口唇炎	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0
出血性胃腸潰瘍	1 (7) 1	0	0	0
吐血	0	0	0	0
大腸閉塞	0	0	0	0
メレナ	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0
食道粘膜過形成	1 (7) 1	0	0	0
食道穿孔	1 (7) 1	0	0	0
食道炎	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (3) 1	0
肛門周囲痛	0	0	0	1 (6) 1
直腸炎	0	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (3) 1	0
亜イレウス	0	0	1 (3) 1	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 4 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
胃腸障害				
舌潰瘍	1 (1) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	130 (77) 272	13 (87) 23	37 (67) 75	12 (86) 24
鼻出血	113 (67) 137	13 (87) 13	28 (51) 40	11 (79) 13
呼吸困難	27 (16) 28	3 (20) 3	8 (15) 8	3 (21) 3
咳嗽	19 (11) 22	1 (7) 1	5 (9) 8	1 (7) 1
鼻閉	11 (7) 13	0	5 (9) 5	1 (7) 1
発声障害	11 (7) 11	1 (7) 1	3 (5) 3	1 (7) 1
鼻漏	11 (7) 11	0	1 (2) 1	2 (14) 2
口腔咽頭痛	6 (4) 9	0	1 (2) 1	0
喀血	6 (4) 7	3 (20) 3	0	0
労作性呼吸困難	4 (2) 4	0	2 (4) 2	1 (7) 1
鼻の炎症	3 (2) 3	0	0	1 (7) 1
鼻閉塞	3 (2) 3	0	0	0
湿性咳嗽	2 (1) 4	0	1 (2) 1	0
鼻乾燥	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
肺塞栓症	2 (1) 2	1 (7) 1	0	0
肺出血	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
カタル	1 (1) 1	0	0	0
咽喉乾燥	1 (1) 1	0	0	0
しゃっくり	1 (1) 1	0	0	0
低酸素症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
喉頭の炎症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 5 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
胃腸障害				
舌潰瘍	0	1 (7) 1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (67) 21	15 (100) 43	31 (86) 69	12 (67) 17
鼻出血	8 (53) 10	11 (73) 15	30 (83) 34	12 (67) 12
呼吸困難	2 (13) 2	3 (20) 3	6 (17) 7	2 (11) 2
咳嗽	3 (20) 3	5 (33) 5	3 (8) 3	1 (6) 1
鼻閉	0	1 (7) 1	4 (11) 6	0
発声障害	3 (20) 3	1 (7) 1	1 (3) 1	1 (6) 1
鼻漏	0	2 (13) 2	6 (17) 6	0
口腔咽頭痛	0	2 (13) 5	3 (8) 3	0
喀血	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 2	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (3) 1	0
鼻の炎症	1 (7) 1	1 (7) 1	0	0
鼻閉塞	0	0	3 (8) 3	0
湿性咳嗽	0	1 (7) 3	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (3) 1	0
肺塞栓症	0	1 (7) 1	0	0
肺出血	0	1 (7) 1	0	0
カタル	0	1 (7) 1	0	0
咽喉乾燥	0	1 (7) 1	0	0
しゃっくり	0	0	0	1 (6) 1
低酸素症	0	0	0	0
喉頭の炎症	0	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 6 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻痂皮	1 (1) 1	0	0	0
胸水	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
胸膜痛	1 (1) 1	0	0	0
ラ音	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
リバウンド鼻閉	1 (1) 1	0	0	0
副鼻腔障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
副鼻腔痛	1 (1) 1	0	0	0
くしゃみ	1 (1) 1	0	0	0
喘鳴	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	120 (71) 218	10 (67) 17	35 (64) 67	11 (79) 24
疲労	95 (57) 111	8 (53) 10	29 (53) 34	10 (71) 12
発熱	20 (12) 24	2 (13) 2	11 (20) 13	1 (7) 1
粘膜の炎症	13 (8) 13	1 (7) 1	5 (9) 5	2 (14) 2
末梢性浮腫	11 (7) 11	1 (7) 1	1 (2) 1	0
倦怠感	7 (4) 9	0	1 (2) 1	1 (7) 1
悪寒	7 (4) 8	1 (7) 2	3 (5) 3	2 (14) 2
無力症	6 (4) 8	0	1 (2) 1	1 (7) 1
胸痛	6 (4) 6	1 (7) 1	0	1 (7) 1
インフルエンザ様疾患	6 (4) 6	0	3 (5) 3	2 (14) 2
疼痛	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
末梢腫脹	4 (2) 4	0	1 (2) 1	0
歩行障害	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 7 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻痂皮	1 (7) 1	0	0	0
胸水	0	0	0	0
胸膜痛	0	0	1 (3) 1	0
ラ音	0	0	0	0
リバウンド鼻閉	0	0	1 (3) 1	0
副鼻腔障害	0	0	0	0
副鼻腔痛	0	1 (7) 1	0	0
くしゃみ	0	1 (7) 1	0	0
喘鳴	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (67) 18	11 (73) 20	27 (75) 51	16 (89) 21
疲労	10 (67) 10	8 (53) 11	15 (42) 18	15 (83) 16
発熱	2 (13) 3	0	4 (11) 5	0
粘膜の炎症	0	2 (13) 2	2 (6) 2	1 (6) 1
末梢性浮腫	1 (7) 1	2 (13) 2	5 (14) 5	1 (6) 1
倦怠感	0	0	5 (14) 7	0
悪寒	1 (7) 1	0	0	0
無力症	1 (7) 1	0	3 (8) 5	0
胸痛	0	1 (7) 1	1 (3) 1	2 (11) 2
インフルエンザ様疾患	0	0	1 (3) 1	0
疼痛	0	1 (7) 1	2 (6) 2	1 (6) 1
末梢腫脹	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
歩行障害	0	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 8 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
一般・全身障害および投与部位の状態				
全身健康状態悪化	2 (1) 2	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
胸部不快感	1 (1) 1	0	0	0
早期満腹	1 (1) 1	0	0	0
顔面浮腫	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
注入部位血管外漏出	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
注入部位反応	1 (1) 1	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
浮腫	1 (1) 1	0	0	0
腫脹	1 (1) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	114 (68) 203	7 (47) 17	34 (62) 65	12 (86) 24
脱毛症	69 (41) 69	3 (20) 3	22 (40) 22	8 (57) 8
そう痒症	25 (15) 31	3 (20) 5	10 (18) 11	2 (14) 3
発疹	25 (15) 28	1 (7) 2	7 (13) 8	4 (29) 4
皮膚乾燥	15 (9) 17	2 (13) 3	4 (7) 4	4 (29) 5
斑状丘疹状皮疹	13 (8) 14	0	4 (7) 4	0
皮膚色素過剰	4 (2) 4	0	2 (4) 2	1 (7) 1
ざ瘡	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
紅斑	3 (2) 3	1 (7) 1	1 (2) 1	0
爪の障害	3 (2) 3	0	0	0
寝汗	3 (2) 3	0	3 (5) 3	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 9 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
一般・全身障害および投与部位の状態				
全身健康状態悪化	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (7) 1	0	0
早期満腹	0	0	1 (3) 1	0
顔面浮腫	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0
注入部位反応	0	1 (7) 1	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0
浮腫	0	0	1 (3) 1	0
腫脹	0	1 (7) 1	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (47) 10	11 (73) 16	31 (86) 52	12 (67) 19
脱毛症	4 (27) 4	7 (47) 7	19 (53) 19	6 (33) 6
そう痒症	2 (13) 3	1 (7) 1	6 (17) 7	1 (6) 1
発疹	1 (7) 1	2 (13) 2	6 (17) 6	4 (22) 5
皮膚乾燥	0	2 (13) 2	2 (6) 2	1 (6) 1
斑状丘疹状皮疹	2 (13) 2	1 (7) 1	5 (14) 6	1 (6) 1
皮膚色素過剰	0	1 (7) 1	0	0
ざ瘡	0	0	2 (6) 2	0
紅斑	0	0	1 (3) 1	0
爪の障害	0	0	3 (8) 3	0
寝汗	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 10 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
紅斑性皮疹	1 (1) 2	0	0	0
斑状皮疹	1 (1) 2	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
皮膚炎	1 (1) 1	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
温熱性紅斑	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
網状皮斑	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
爪線状隆起	1 (1) 1	0	0	0
爪甲剥離症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
皮膚疼痛	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1) 1	0	0	0
点状出血	1 (1) 1	0	0	0
全身性そう痒症	1 (1) 1	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
そう痒性皮疹	1 (1) 1	0	0	0
皮膚障害	1 (1) 1	0	0	0
皮膚刺激	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
皮膚腫瘤	1 (1) 1	0	0	0
皮膚毒性	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
皮膚潰瘍	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
中毒性皮疹	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 11 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	0	0	0	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (3) 2	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (6) 2
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	1 (6) 1
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0
温熱性紅斑	0	0	0	0
網状皮斑	0	0	0	0
爪線状隆起	0	0	0	1 (6) 1
爪甲剥離症	0	0	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	1 (7) 1	0	0
点状出血	0	0	1 (3) 1	0
全身性そう痒症	0	0	1 (3) 1	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	1 (7) 1	0	0
皮膚障害	0	0	1 (3) 1	0
皮膚刺激	0	0	0	0
皮膚腫瘤	0	0	1 (3) 1	0
皮膚毒性	0	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 12 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	1 (1) 1	0	0	0
感染症および寄生虫症	110 (65) 217	13 (87) 22	36 (65) 83	8 (57) 14
結膜炎	70 (42) 94	7 (47) 9	23 (42) 37	6 (43) 8
尿路感染	19 (11) 27	2 (13) 3	11 (20) 16	0
上咽頭炎	10 (6) 10	2 (13) 2	2 (4) 2	0
上気道感染	9 (5) 11	1 (7) 1	2 (4) 2	3 (21) 3
口腔カンジダ症	7 (4) 7	1 (7) 1	3 (5) 3	0
口腔ヘルペス	7 (4) 7	0	3 (5) 3	0
下気道感染	6 (4) 6	1 (7) 1	1 (2) 1	1 (7) 1
副鼻腔炎	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
感染	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
インフルエンザ	3 (2) 3	0	0	1 (7) 1
膿疱性皮疹	3 (2) 3	3 (20) 3	0	0
気管支炎	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
膀胱炎	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
大腸菌性尿路感染	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
胃腸炎	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
敗血症	2 (1) 2	0	0	0
皮膚感染	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
ウイルス性胃腸炎	1 (1) 2	0	1 (2) 2	0
細菌性敗血症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
カンジダ感染	1 (1) 1	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 13 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
皮膚および皮下組織障害				
蕁麻疹	0	0	0	1 (6) 1
感染症および寄生虫症	7 (47) 9	11 (73) 20	23 (64) 51	12 (67) 18
結膜炎	4 (27) 5	6 (40) 7	15 (42) 19	9 (50) 9
尿路感染	1 (7) 1	0	4 (11) 6	1 (6) 1
上咽頭炎	0	1 (7) 1	3 (8) 3	2 (11) 2
上気道感染	0	1 (7) 2	2 (6) 3	0
口腔カンジダ症	0	1 (7) 1	1 (3) 1	1 (6) 1
口腔ヘルペス	0	0	4 (11) 4	0
下気道感染	1 (7) 1	2 (13) 2	0	0
副鼻腔炎	0	1 (7) 1	3 (8) 3	0
感染	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
インフルエンザ	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (6) 1
膀胱炎	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	1 (3) 1	0
胃腸炎	0	0	1 (3) 1	0
敗血症	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
皮膚感染	0	0	0	1 (6) 1
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0
細菌性敗血症	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (7) 1	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 14 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
感染症および寄生虫症				
カテーテル留置部位感染	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
蜂巣炎	1 (1) 1	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (1) 1	0	0	0
細菌性結膜炎	1 (1) 1	0	0	0
医療機器関連感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
耳感染	1 (1) 1	0	0	0
感染性小腸結腸炎	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
丹毒	1 (1) 1	0	0	0
眼感染	1 (1) 1	0	0	0
歯肉炎	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
ヘモフィルス感染	1 (1) 1	0	0	0
帯状疱疹	1 (1) 1	0	0	0
腎感染	1 (1) 1	0	0	0
肺感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
小球菌感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
好中球減少性敗血症	1 (1) 1	0	0	0
肺炎	1 (1) 1	0	0	0
気道感染	1 (1) 1	0	0	0
鼻炎	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
細菌性副鼻腔炎	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ブドウ球菌感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
歯膿瘍	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 15 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
感染症および寄生虫症				
カテーテル留置部位感染	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	1 (3) 1	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	1 (3) 1	0
細菌性結膜炎	0	0	0	1 (6) 1
医療機器関連感染	0	0	0	0
耳感染	0	0	1 (3) 1	0
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0
丹毒	0	0	1 (3) 1	0
眼感染	0	1 (7) 1	0	0
歯肉炎	0	0	0	0
ヘモフィルス感染	0	1 (7) 1	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (3) 1	0
腎感染	0	0	1 (3) 1	0
肺感染	0	0	0	0
小球菌感染	0	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (6) 1
肺炎	0	1 (7) 1	0	0
気道感染	0	1 (7) 1	0	0
鼻炎	0	0	0	0
細菌性副鼻腔炎	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0
歯膿瘍	0	1 (7) 1	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 16 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
感染症および寄生虫症				
尿路性敗血症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ウイルス性上気道感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1) 1	0	0	0
神経系障害	103 (61) 179	10 (67) 18	30 (55) 51	10 (71) 21
末梢性ニューロパチー	45 (27) 51	6 (40) 7	16 (29) 19	5 (36) 5
末梢性感覚ニューロパチー	19 (11) 22	1 (7) 3	5 (9) 5	2 (14) 3
頭痛	18 (11) 22	0	5 (9) 7	3 (21) 3
嗜眠	10 (6) 11	1 (7) 1	3 (5) 3	1 (7) 1
味覚異常	8 (5) 9	0	2 (4) 2	1 (7) 1
浮動性めまい	7 (4) 9	2 (13) 2	1 (2) 2	1 (7) 2
末梢性運動ニューロパチー	6 (4) 6	0	2 (4) 2	1 (7) 1
錯感覚	4 (2) 4	1 (7) 1	2 (4) 2	0
多発ニューロパチー	4 (2) 4	0	0	1 (7) 1
振戦	4 (2) 4	0	0	1 (7) 1
味覚障害	3 (2) 3	0	0	0
平衡障害	2 (1) 3	1 (7) 2	0	0
片頭痛	2 (1) 3	1 (7) 1	0	0
手根管症候群	2 (1) 2	0	0	0
脱髄性多発ニューロパチー	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
異常感覚	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
感覚鈍麻	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 17 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
感染症および寄生虫症				
尿路性敗血症	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (3) 1	0
神経系障害	9 (60) 11	8 (53) 17	24 (67) 45	12 (67) 16
末梢性ニューロパチー	2 (13) 2	3 (20) 3	10 (28) 12	3 (17) 3
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (7) 1	9 (25) 9	1 (6) 1
頭痛	1 (7) 1	1 (7) 2	5 (14) 6	3 (17) 3
嗜眠	1 (7) 1	1 (7) 1	2 (6) 2	1 (6) 2
味覚異常	1 (7) 1	1 (7) 1	2 (6) 3	1 (6) 1
浮動性めまい	1 (7) 1	1 (7) 1	0	1 (6) 1
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (7) 1	2 (6) 2	0
錯感覚	0	1 (7) 1	0	0
多発ニューロパチー	0	0	0	3 (17) 3
振戦	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0
味覚障害	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0
平衡障害	0	0	1 (3) 1	0
片頭痛	1 (7) 2	0	0	0
手根管症候群	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
脱髄性多発ニューロパチー	0	0	0	0
異常感覚	0	0	1 (3) 1	0
感覚鈍麻	0	0	0	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 18 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
神経系障害				
下肢静止不能症候群	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
過眠症	1 (1) 2	0	0	0
運動失調	1 (1) 1	0	0	0
脳浮腫	1 (1) 1	0	0	0
中枢痛症候群	1 (1) 1	0	0	0
脳血管発作	1 (1) 1	0	0	0
脳神経障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ギラン・バレー症候群	1 (1) 1	0	0	0
知覚過敏	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
虚血性脳卒中	1 (1) 1	0	0	0
精神的機能障害	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
ミオクローヌス	1 (1) 1	0	0	0
神経圧迫	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
坐骨神経痛	1 (1) 1	0	0	0
脊髄圧迫	1 (1) 1	0	0	0
胸髄神経根障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
筋骨格系および結合組織障害	83 (49) 135	6 (40) 9	23 (42) 37	8 (57) 8
筋肉痛	25 (15) 26	3 (20) 3	5 (9) 6	0
関節痛	21 (13) 23	1 (7) 1	6 (11) 6	2 (14) 2
背部痛	20 (12) 23	1 (7) 3	6 (11) 7	2 (14) 2
四肢痛	13 (8) 18	0	4 (7) 7	0
筋力低下	11 (7) 12	0	3 (5) 3	1 (7) 1

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 19 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
神経系障害				
下肢静止不能症候群	0	0	1 (3) 1	0
過眠症	0	0	1 (3) 2	0
運動失調	0	1 (7) 1	0	0
脳浮腫	1 (7) 1	0	0	0
中枢痛症候群	0	1 (7) 1	0	0
脳血管発作	0	0	1 (3) 1	0
脳神経障害	0	0	0	0
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (3) 1	0
知覚過敏	0	0	0	0
虚血性脳卒中	0	0	1 (3) 1	0
精神的機能障害	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	1 (7) 1	0	0
神経圧迫	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	1 (6) 1
脊髄圧迫	0	0	0	1 (6) 1
胸髄神経根障害	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (33) 8	8 (53) 18	20 (56) 33	13 (72) 22
筋肉痛	2 (13) 2	1 (7) 1	9 (25) 9	5 (28) 5
関節痛	0	2 (13) 2	6 (17) 7	4 (22) 5
背部痛	1 (7) 1	2 (13) 2	3 (8) 3	5 (28) 5
四肢痛	1 (7) 1	3 (20) 4	4 (11) 5	1 (6) 1
筋力低下	2 (13) 2	1 (7) 2	2 (6) 2	2 (11) 2

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 20 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	6 (4) 7	1 (7) 2	0	1 (7) 1
筋骨格系胸痛	5 (3) 6	0	1 (2) 1	0
筋痙縮	4 (2) 5	0	0	0
四肢不快感	2 (1) 3	0	1 (2) 2	0
骨痛	2 (1) 2	0	0	2 (14) 2
単径部痛	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
筋骨格硬直	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
頚部痛	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
側腹部痛	1 (1) 2	0	0	0
滑液包炎	1 (1) 1	0	0	0
筋萎縮	1 (1) 1	0	0	0
代謝および栄養障害	82 (49) 158	6 (40) 10	26 (47) 56	5 (36) 11
食欲減退	61 (36) 70	3 (20) 3	20 (36) 22	5 (36) 6
低カリウム血症	25 (15) 31	2 (13) 2	11 (20) 14	1 (7) 2
低マグネシウム血症	14 (8) 15	0	6 (11) 6	1 (7) 1
低ナトリウム血症	8 (5) 8	2 (13) 2	1 (2) 1	1 (7) 1
脱水	6 (4) 8	1 (7) 1	2 (4) 4	0
高血糖	5 (3) 5	0	2 (4) 2	0
低リン酸血症	4 (2) 5	1 (7) 1	2 (4) 2	0
低カルシウム血症	3 (2) 3	1 (7) 1	0	0
高カリウム血症	2 (1) 3	0	2 (4) 3	0
高カルシウム血症	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 21 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	0	1 (7) 1	2 (6) 2	1 (6) 1
筋骨格系胸痛	1 (7) 2	0	2 (6) 2	1 (6) 1
筋痙縮	0	2 (13) 3	2 (6) 2	0
四肢不快感	0	0	1 (3) 1	0
骨痛	0	0	0	0
単径部痛	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (6) 1
頚部痛	0	0	0	0
側腹部痛	0	1 (7) 2	0	0
滑液包炎	0	0	0	1 (6) 1
筋萎縮	0	1 (7) 1	0	0
代謝および栄養障害	8 (53) 19	8 (53) 10	17 (47) 29	12 (67) 23
食欲減退	6 (40) 7	5 (33) 5	12 (33) 13	10 (56) 14
低カリウム血症	2 (13) 2	2 (13) 2	5 (14) 6	2 (11) 3
低マグネシウム血症	2 (13) 3	0	4 (11) 4	1 (6) 1
低ナトリウム血症	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	1 (6) 1
脱水	2 (13) 2	0	0	1 (6) 1
高血糖	1 (7) 1	1 (7) 1	0	1 (6) 1
低リン酸血症	0	0	1 (3) 2	0
低カルシウム血症	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
高カリウム血症	0	0	0	0
高カルシウム血症	0	0	1 (3) 1	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 22 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
コントロール不良の糖尿病	1 (1) 1	0	0	0
葉酸欠乏	1 (1) 1	0	0	0
高尿酸血症	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
低血糖	1 (1) 1	0	0	0
鉄欠乏	1 (1) 1	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (1) 1	0	0	0
眼障害	78 (46) 177	6 (40) 15	25 (45) 46	7 (50) 10
ドライアイ	38 (23) 39	2 (13) 2	14 (25) 14	6 (43) 6
流涙増加	12 (7) 13	0	1 (2) 1	1 (7) 1
霧視	12 (7) 12	1 (7) 1	2 (4) 2	0
眼瞼炎	10 (6) 10	0	4 (7) 4	0
結膜潰瘍	9 (5) 9	2 (13) 2	4 (7) 4	0
瞼板腺炎	7 (4) 7	0	1 (2) 1	1 (7) 1
角膜炎	6 (4) 8	0	3 (5) 5	0
眼痛	5 (3) 8	0	1 (2) 3	1 (7) 1
眼刺激	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
眼充血	4 (2) 5	1 (7) 2	0	0
白内障	4 (2) 4	1 (7) 1	1 (2) 1	0
結膜充血	4 (2) 4	1 (7) 1	1 (2) 1	0
非感染性結膜炎	4 (2) 4	1 (7) 1	0	0
瞼球癒着	4 (2) 4	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 23 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	1 (7) 1	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (7) 1	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	1 (3) 1	0
高尿酸血症	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	1 (6) 1
鉄欠乏	0	1 (7) 1	0	0
ビタミンD欠乏	1 (7) 1	0	0	0
眼障害	7 (47) 13	10 (67) 21	21 (58) 68	2 (11) 4
ドライアイ	2 (13) 2	6 (40) 7	6 (17) 6	2 (11) 2
流涙増加	3 (20) 3	2 (13) 3	5 (14) 5	0
霧視	1 (7) 1	2 (13) 2	6 (17) 6	0
眼瞼炎	0	0	5 (14) 5	1 (6) 1
結膜潰瘍	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
瞼板腺炎	0	0	5 (14) 5	0
角膜炎	0	1 (7) 1	2 (6) 2	0
眼痛	0	2 (13) 3	1 (3) 1	0
眼刺激	1 (7) 1	1 (7) 1	2 (6) 2	0
眼充血	0	2 (13) 2	1 (3) 1	0
白内障	1 (7) 1	0	0	1 (6) 1
結膜充血	0	0	2 (6) 2	0
非感染性結膜炎	0	0	3 (8) 3	0
瞼球癒着	1 (7) 1	0	3 (8) 3	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 24 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
眼障害				
結膜出血	3 (2) 5	0	0	0
結膜障害	3 (2) 4	0	1 (2) 1	0
眼そう痒症	3 (2) 4	1 (7) 1	0	1 (7) 1
潰瘍性角膜炎	3 (2) 3	0	3 (5) 3	0
眼の異物感	2 (1) 3	1 (7) 2	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1) 2	0	0	0
点状角膜炎	2 (1) 2	0	0	0
複視	1 (1) 2	0	1 (2) 2	0
網脈絡膜症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (1) 1	0	0	0
角膜上皮欠損	1 (1) 1	0	0	0
角膜刺激	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
角膜病変	1 (1) 1	0	0	0
角膜瘢痕	1 (1) 1	0	0	0
角膜菲薄化	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
眼瞼内反	1 (1) 1	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
眼の炎症	1 (1) 1	0	0	0
眼瞼そう痒症	1 (1) 1	0	0	0
角膜症	1 (1) 1	0	0	0
輪部幹細胞欠乏	1 (1) 1	0	0	0
高眼圧症	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 25 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
眼障害				
結膜出血	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 3	0
結膜障害	0	0	2 (6) 3	0
眼そう痒症	0	0	1 (3) 2	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0
眼の異物感	1 (7) 1	0	0	0
眼窩周囲浮腫	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
点状角膜炎	0	0	2 (6) 2	0
複視	0	0	0	0
網脈絡膜症	0	0	0	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (3) 1	0
角膜上皮欠損	0	0	1 (3) 1	0
角膜刺激	0	0	0	0
角膜病変	0	0	1 (3) 1	0
角膜瘢痕	0	0	1 (3) 1	0
角膜菲薄化	0	0	0	0
眼瞼内反	0	0	1 (3) 1	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0
眼の炎症	0	0	1 (3) 1	0
眼瞼そう痒症	0	0	1 (3) 1	0
角膜症	0	0	1 (3) 1	0
輪部幹細胞欠乏	0	0	1 (3) 1	0
高眼圧症	0	0	1 (3) 1	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
眼障害				
開放隅角緑内障	1 (1) 1	0	0	0
羞明	1 (1) 1	0	0	0
後嚢部混濁	1 (1) 1	0	0	0
網膜色素上皮症	1 (1) 1	0	0	0
網膜静脈閉塞	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
睫毛乱生	1 (1) 1	0	0	0
臨床検査	70 (42) 146	7 (47) 9	26 (47) 54	8 (57) 25
体重減少	30 (18) 31	4 (27) 4	9 (16) 10	4 (29) 4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (11) 24	1 (7) 1	6 (11) 9	3 (21) 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (10) 17	0	7 (13) 8	3 (21) 3
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (5) 11	0	2 (4) 2	1 (7) 2
血中クレアチニン増加	7 (4) 9	1 (7) 1	4 (7) 5	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (4) 8	0	2 (4) 3	3 (21) 3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (3) 5	0	2 (4) 2	0
リンパ球数減少	4 (2) 5	0	2 (4) 2	0
角膜生体染色陽性	4 (2) 4	0	3 (5) 3	0
白血球数減少	3 (2) 6	0	0	1 (7) 3
血小板数減少	3 (2) 3	0	1 (2) 1	1 (7) 1
好中球数減少	2 (1) 4	0	0	1 (7) 2
ヘモグロビン減少	2 (1) 2	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 27 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
眼障害				
開放隅角緑内障	1 (7) 1	0	0	0
羞明	0	0	1 (3) 1	0
後嚢部混濁	0	0	1 (3) 1	0
網膜色素上皮症	0	0	1 (3) 1	0
網膜静脈閉塞	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	1 (3) 1	0
臨床検査	6 (40) 15	5 (33) 10	10 (28) 16	8 (44) 17
体重減少	2 (13) 2	2 (13) 2	3 (8) 3	6 (33) 6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (20) 3	2 (13) 2	2 (6) 2	2 (11) 2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (20) 3	1 (7) 1	0	2 (11) 2
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20) 3	2 (13) 2	0	1 (6) 2
血中クレアチニン増加	0	0	1 (3) 1	1 (6) 2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (7) 1	0	0	1 (6) 1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0
リンパ球数減少	1 (7) 2	0	1 (3) 1	0
角膜生体染色陽性	0	0	1 (3) 1	0
白血球数減少	0	1 (7) 2	1 (3) 1	0
血小板数減少	0	0	0	1 (6) 1
好中球数減少	0	0	1 (3) 2	0
ヘモグロビン減少	0	0	2 (6) 2	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3) 1	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 28 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
臨床検査				
血中ビリルビン増加	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血中マグネシウム減少	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
血中リン減少	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血中カリウム減少	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血中カリウム増加	1 (1) 1	0	0	0
血中尿素増加	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
尿中血陽性	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
体温上昇	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
結膜染色	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
胃内ｐＨ低下	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
眼科検査異常	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
プロトロンビン時間延長	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ビタミンＤ減少	1 (1) 1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	40 (24) 50	3 (20) 3	17 (31) 21	2 (14) 2
貧血	26 (15) 34	1 (7) 1	13 (24) 17	2 (14) 2
好中球減少症	9 (5) 9	0	3 (5) 3	0
発熱性好中球減少症	2 (1) 2	1 (7) 1	0	0
リンパ節痛	1 (1) 1	0	0	0
リンパ節症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
リンパ球減少症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
好中球増加症	1 (1) 1	0	0	0

Table 4　有害事象（第十ページ）：（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 29 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
臨床検査				
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
血中マグネシウム減少	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	1 (6) 1
血中尿素増加	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0
結膜染色	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0
胃内ｐＨ低下	0	0	0	0
眼科検査異常	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0
ビタミンＤ減少	0	0	1 (3) 1	0
血液およびリンパ系障害	6 (40) 8	3 (20) 3	5 (14) 6	4 (22) 7
貧血	3 (20) 4	2 (13) 2	2 (6) 2	3 (17) 6
好中球減少症	1 (7) 1	1 (7) 1	3 (8) 3	1 (6) 1
発熱性好中球減少症	1 (7) 1	0	0	0
リンパ節痛	1 (7) 1	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0
リンパ球減少症	0	0	0	0
好中球増加症	1 (7) 1	0	0	0

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 30 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
血液およびリンパ系障害				
脾嚢胞	1 (1) 1	0	0	0
精神障害	40 (24) 46	3 (20) 3	10 (18) 10	3 (21) 4
不眠症	23 (14) 24	2 (13) 2	6 (11) 6	2 (14) 2
不安	6 (4) 6	0	3 (5) 3	0
抑うつ気分	4 (2) 4	0	0	1 (7) 1
うつ病	3 (2) 3	0	0	0
落ち着きのなさ	3 (2) 3	1 (7) 1	1 (2) 1	0
錯乱状態	2 (1) 2	0	0	0
睡眠障害	2 (1) 2	0	0	0
気分変化	1 (1) 1	0	0	0
パニック発作	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
血管障害	28 (17) 33	4 (27) 6	12 (22) 14	2 (14) 2
潮紅	7 (4) 8	1 (7) 1	1 (2) 1	0
低血圧	7 (4) 7	0	4 (7) 4	1 (7) 1
高血圧	6 (4) 7	2 (13) 3	2 (4) 2	0
リンパ浮腫	3 (2) 4	1 (7) 1	2 (4) 3	0
ほてり	2 (1) 3	1 (7) 1	1 (2) 2	0
深部静脈血栓症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
出血	1 (1) 1	0	0	0
間欠性跛行	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
静脈瘤	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 31 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
血液およびリンパ系障害				
脾嚢胞	0	0	1 (3) 1	0
精神障害	3 (20) 4	6 (40) 9	12 (33) 13	3 (17) 3
不眠症	1 (7) 1	4 (27) 4	6 (17) 7	2 (11) 2
不安	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0
抑うつ気分	0	3 (20) 3	0	0
うつ病	0	0	2 (6) 2	1 (6) 1
落ち着きのなさ	0	0	1 (3) 1	0
錯乱状態	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
睡眠障害	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
気分変化	1 (7) 1	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0
血管障害	3 (20) 3	1 (7) 1	6 (17) 7	0
潮紅	0	0	5 (14) 6	0
低血圧	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
高血圧	1 (7) 1	1 (7) 1	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0
出血	1 (7) 1	0	0	0
間欠性跛行	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 32 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
腎および尿路障害	27 (16) 36	5 (33) 5	12 (22) 19	2 (14) 3
血尿	12 (7) 16	3 (20) 3	5 (9) 7	1 (7) 2
排尿困難	3 (2) 3	0	1 (2) 1	1 (7) 1
水腎症	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
夜間頻尿	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
頻尿	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
腎機能障害	2 (1) 2	0	0	0
尿失禁	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
下部尿路症状	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
蛋白尿	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
腎臓痛	1 (1) 1	0	0	0
尿閉	1 (1) 1	0	0	0
尿路閉塞	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
尿流量減少	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
尿生殖器瘻	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
傷害、中毒および処置合併症	25 (15) 29	1 (7) 3	12 (22) 14	2 (14) 2
転倒	7 (4) 8	0	4 (7) 5	0
結膜瘢痕	5 (3) 5	0	1 (2) 1	1 (7) 1
挫傷	4 (2) 4	0	3 (5) 3	0
皮膚裂傷	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
角膜擦過傷	1 (1) 1	0	0	0
眼瞼挫傷	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 33 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
腎および尿路障害	0	1 (7) 1	2 (6) 2	5 (28) 6
血尿	0	0	0	3 (17) 4
排尿困難	0	0	1 (3) 1	0
水腎症	0	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0
腎機能障害	0	1 (7) 1	0	1 (6) 1
尿失禁	0	0	0	0
下部尿路症状	0	0	0	0
蛋白尿	0	0	0	0
腎臓痛	0	0	0	1 (6) 1
尿閉	0	0	1 (3) 1	0
尿路閉塞	0	0	0	0
尿流量減少	0	0	0	0
尿生殖器瘻	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (20) 3	0	5 (14) 5	2 (11) 2
転倒	1 (7) 1	0	0	2 (11) 2
結膜瘢痕	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
挫傷	1 (7) 1	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0
角膜擦過傷	0	0	1 (3) 1	0
眼瞼挫傷	0	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
傷害、中毒および処置合併症				
手骨折	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
四肢損傷	1 (1) 1	0	0	0
放射線咽頭損傷	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
瘢痕	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ストーマ部出血	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ストレス骨折	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
サンバーン	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
外陰裂傷	1 (1) 1	0	0	0
生殖系および乳房障害	21 (13) 25	1 (7) 1	14 (25) 16	1 (7) 1
腟出血	9 (5) 10	0	6 (11) 7	0
性器出血	2 (1) 3	0	2 (4) 3	0
骨盤痛	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
腟分泌物	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
亀頭包皮炎	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
女性生殖器瘙	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
月経過多	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
不正子宮出血	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
性器浮腫	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
精巣痛	1 (1) 1	0	0	0
外陰腟紅斑	1 (1) 1	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 35 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
傷害、中毒および処置合併症				
手骨折	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	1 (3) 1	0
放射線咽頭損傷	0	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0
サンバーン	0	0	0	0
外陰裂傷	0	0	1 (3) 1	0
生殖系および乳房障害	0	0	4 (11) 6	1 (6) 1
腟出血	0	0	3 (8) 3	0
性器出血	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0
腟分泌物	0	0	1 (3) 1	0
亀頭包皮炎	0	0	0	0
女性生殖器瘙	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0
性器浮腫	0	0	0	0
精巣痛	0	0	0	1 (6) 1
外陰腟紅斑	0	0	1 (3) 1	0
外陰腟そう痒症	0	0	1 (3) 1	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
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）	11 (7) 12	1 (7) 1	6 (11) 6	2 (14) 3
癌疼痛	3 (2) 4	0	1 (2) 1	1 (7) 2
腫瘍疼痛	3 (2) 3	1 (7) 1	1 (2) 1	1 (7) 1
悪性新生物進行	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
眼の母斑	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
神経腫	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
遠隔転移を伴う食道癌	1 (1) 1	0	0	0
心臓障害	9 (5) 11	1 (7) 1	5 (9) 7	0
洞性頻脈	3 (2) 4	1 (7) 1	2 (4) 3	0
頻脈	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
心房細動	1 (1) 1	0	0	0
動悸	1 (1) 1	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1) 1	0	0	0
上室性期外収縮	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
上室性頻脈	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
耳および迷路障害	5 (3) 7	0	2 (4) 2	1 (7) 1
回転性めまい	3 (2) 3	0	2 (4) 2	0
聴力低下	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
耳閉	1 (1) 1	0	0	0
耳痛	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 37 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
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 (7) 1	0	1 (3) 1	0
癌疼痛	0	0	1 (3) 1	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	0
眼の母斑	0	0	0	0
神経腫	0	0	0	0
遠隔転移を伴う食道癌	1 (7) 1	0	0	0
心臓障害	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0
洞性頻脈	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0
心房細動	1 (7) 1	0	0	0
動悸	0	0	1 (3) 1	0
心嚢液貯留	0	1 (7) 1	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (7) 3	0	1 (6) 1
回転性めまい	0	1 (7) 1	0	0
聴力低下	0	0	0	1 (6) 1
耳閉	0	1 (7) 1	0	0
耳痛	0	1 (7) 1	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 38 of 40

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
免疫系障害	5 (3) 5	0	0	0
過敏症	2 (1) 2	0	0	0
季節性アレルギー	2 (1) 2	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (1) 1	0	0	0
肝胆道系障害	4 (2) 4	0	1 (2) 1	0
胆管閉塞	1 (1) 1	0	0	0
肝臓痛	1 (1) 1	0	0	0
肝腫大	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
高ビリルビン血症	1 (1) 1	0	0	0
製品の問題	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
医療機器閉塞	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ステント機能不良	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1) 1	0	0	0
睫毛重生	1 (1) 1	0	0	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 4　有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
免疫系障害	0	3 (20) 3	1 (3) 1	1 (6) 1
過敏症	0	2 (13) 2	0	0
季節性アレルギー	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
造影剤アレルギー	0	1 (7) 1	0	0
肝胆道系障害	1 (7) 1	0	1 (3) 1	1 (6) 1
胆管閉塞	1 (7) 1	0	0	0
肝臓痛	0	0	1 (3) 1	0
肝腫大	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (6) 1
製品の問題	0	0	0	0
医療機器閉塞	0	0	0	0
ステント機能不良	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (3) 1	0
睫毛重生	0	0	1 (3) 1	0

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.1, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_03_B_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 40 of 40

Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.3-B

Table 5　治験薬と関連のある有害事象（拡大パート）（GEN701試験）

System Organ Class Preferred Term	All Cancer Types (N=168) n (%) E	Bladder (N=15) n (%) E	Cervix (N=55) n (%) E	Endometrium (N=14) n (%) E
Any Study Treatment Related Adverse Event	164 (98) 1719	15 (100) 133	54 (98) 520	13 (93) 177
胃腸障害	119 (71) 323	7 (47) 19	38 (69) 102	12 (86) 35
悪心	75 (45) 94	5 (33) 5	20 (36) 24	6 (43) 7
嘔吐	38 (23) 49	1 (7) 1	13 (24) 14	3 (21) 5
下痢	36 (21) 52	1 (7) 1	14 (25) 23	4 (29) 4
便秘	25 (15) 28	2 (13) 2	8 (15) 9	2 (14) 2
腹痛	22 (13) 25	1 (7) 1	11 (20) 13	1 (7) 1
口内乾燥	11 (7) 14	0	3 (5) 4	5 (36) 6
消化不良	11 (7) 11	0	2 (4) 2	2 (14) 2
口内炎	9 (5) 10	1 (7) 1	1 (2) 1	1 (7) 1
腹部不快感	6 (4) 7	0	3 (5) 3	1 (7) 2
下腹部痛	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
直腸出血	3 (2) 5	0	1 (2) 3	0
上腹部痛	3 (2) 4	1 (7) 2	1 (2) 1	0
大腸炎	3 (2) 3	2 (13) 2	0	0
胃炎	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
歯肉出血	2 (1) 2	0	0	2 (14) 2
血便排泄	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
口腔内痛	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
口唇炎	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
胃腸障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
胃腸出血	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1

n = number of patients and E = number of events.
Note: Adverse events coded using MedDRA version 22.0. Only treatment-emergent adverse events are summarized. For each system organ class and preferred term, patients are included only once, even if they experienced multiple events in that system organ class or preferred term.

Source: Listing 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 1 of 28