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	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
Any Study Treatment Related Adverse Event	14 (93) 108	14 (93) 177	36 (100) 441	18 (100) 163
胃腸障害	9 (60) 22	12 (80) 33	27 (75) 75	14 (78) 37
悪心	6 (40) 7	9 (60) 14	18 (50) 25	11 (61) 12
嘔吐	2 (13) 3	5 (33) 5	8 (22) 12	6 (33) 9
下痢	1 (7) 3	4 (27) 4	8 (22) 11	4 (22) 6
便秘	3 (20) 4	2 (13) 2	6 (17) 7	2 (11) 2
腹痛	1 (7) 1	1 (7) 1	3 (8) 3	4 (22) 5
口内乾燥	0	2 (13) 2	0	1 (6) 2
消化不良	2 (13) 2	2 (13) 2	3 (8) 3	0
口内炎	0	0	5 (14) 6	1 (6) 1
腹部不快感	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
下腹部痛	1 (7) 1	0	3 (8) 3	0
直腸出血	0	0	2 (6) 2	0
上腹部痛	0	0	1 (3) 1	0
大腸炎	0	1 (7) 1	0	0
胃炎	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0
血便排泄	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0
胃腸出血	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39

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
胃腸障害				
胃食道逆流性疾患	1 (1) 1	0	0	0
吐血	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
口腔内潰瘍形成	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (1) 1	0	0	0
舌潰瘍	1 (1) 1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	113 (67) 216	12 (80) 20	28 (51) 54	10 (71) 18
鼻出血	105 (63) 129	12 (80) 12	25 (45) 37	10 (71) 12
呼吸困難	13 (8) 13	3 (20) 3	2 (4) 2	0
咳嗽	10 (6) 12	1 (7) 1	1 (2) 3	0
鼻閉	10 (6) 12	0	4 (7) 4	1 (7) 1
鼻漏	10 (6) 10	0	1 (2) 1	2 (14) 2
発声障害	8 (5) 8	1 (7) 1	2 (4) 2	1 (7) 1
口腔咽頭痛	4 (2) 5	0	1 (2) 1	0
喀血	3 (2) 4	1 (7) 1	0	0
鼻の炎症	3 (2) 3	0	0	1 (7) 1
鼻閉塞	3 (2) 3	0	0	0
労作性呼吸困難	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
鼻乾燥	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
肺出血	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
湿性咳嗽	1 (1) 2	0	0	0
カタル	1 (1) 1	0	0	0
咽喉乾燥	1 (1) 1	0	0	0

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

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 3 of 28

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	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				
胃食道逆流性疾患	0	1 (7) 1	0	0
吐血	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (3) 1	0
舌潰瘍	0	1 (7) 1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (53) 15	13 (87) 31	31 (86) 62	11 (61) 16
鼻出血	7 (47) 9	10 (67) 14	30 (83) 34	11 (61) 11
呼吸困難	0	2 (13) 2	4 (11) 4	2 (11) 2
咳嗽	1 (7) 1	4 (27) 4	2 (6) 2	1 (6) 1
鼻閉	0	1 (7) 1	4 (11) 6	0
鼻漏	0	1 (7) 1	6 (17) 6	0
発声障害	2 (13) 2	0	1 (3) 1	1 (6) 1
口腔咽頭痛	0	1 (7) 2	2 (6) 2	0
喀血	1 (7) 1	0	1 (3) 2	0
鼻の炎症	1 (7) 1	1 (7) 1	0	0
鼻閉塞	0	0	3 (8) 3	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0
鼻乾燥	0	0	1 (3) 1	0
肺出血	0	1 (7) 1	0	0
湿性咳嗽	0	1 (7) 2	0	0
カタル	0	1 (7) 1	0	0
咽喉乾燥	0	1 (7) 1	0	0

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	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 4 of 28

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
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
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
鼻痂皮	1 (1) 1	0	0	0
肺塞栓症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
リバウンド鼻閉	1 (1) 1	0	0	0
くしゃみ	1 (1) 1	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	110 (65) 183	6 (40) 16	31 (56) 52	12 (86) 23
脱毛症	67 (40) 67	3 (20) 3	20 (36) 20	8 (57) 8
発疹	24 (14) 26	1 (7) 2	6 (11) 6	4 (29) 4
そう痒症	23 (14) 28	3 (20) 5	8 (15) 9	2 (14) 2
皮膚乾燥	13 (8) 15	1 (7) 2	3 (5) 3	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
ざ瘡様皮膚炎	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
紅斑	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
爪の障害	2 (1) 2	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (1) 2	0	0	0
斑状皮疹	1 (1) 2	0	0	0
皮膚炎	1 (1) 1	0	0	0
多汗症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0

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

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 5 of 28

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	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				
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
鼻痂皮	1 (7) 1	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
リバウンド鼻閉	0	0	1 (3) 1	0
くしゃみ	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) 48	12 (67) 18
脱毛症	4 (27) 4	7 (47) 7	19 (53) 19	6 (33) 6
発疹	1 (7) 1	2 (13) 2	6 (17) 6	4 (22) 5
そう痒症	2 (13) 3	1 (7) 1	6 (17) 7	1 (6) 1
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
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0
紅斑	0	0	0	0
爪の障害	0	0	2 (6) 2	0
紅斑性皮疹	0	0	1 (3) 2	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (6) 2
皮膚炎	0	0	0	1 (6) 1
多汗症	0	0	0	0

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	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 6 of 28

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
皮膚および皮下組織障害				
網状皮斑	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
爪線状隆起	1 (1) 1	0	0	0
寝汗	1 (1) 1	0	1 (2) 1	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
皮膚刺激	1 (1) 1	0	1 (2) 1	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
一般・全身障害および投与部位の状態	104 (62) 170	8 (53) 12	28 (51) 48	10 (71) 19
疲労	87 (52) 100	8 (53) 8	24 (44) 29	10 (71) 11
粘膜の炎症	12 (7) 12	1 (7) 1	5 (9) 5	1 (7) 1
発熱	11 (7) 15	1 (7) 1	4 (7) 6	1 (7) 1
倦怠感	7 (4) 9	0	1 (2) 1	1 (7) 1
無力症	6 (4) 8	0	1 (2) 1	1 (7) 1
悪寒	5 (3) 6	1 (7) 2	3 (5) 3	1 (7) 1
末梢性浮腫	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0

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

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 7 of 28

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	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				
網状皮斑	0	0	0	0
爪線状隆起	0	0	0	1 (6) 1
寝汗	0	0	0	0
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
皮膚刺激	0	0	0	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
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (53) 12	10 (67) 19	25 (69) 42	15 (83) 18
疲労	8 (53) 8	8 (53) 11	15 (42) 18	14 (78) 15
粘膜の炎症	0	2 (13) 2	2 (6) 2	1 (6) 1
発熱	1 (7) 2	0	4 (11) 5	0
倦怠感	0	0	5 (14) 7	0
無力症	1 (7) 1	0	3 (8) 5	0
悪寒	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (7) 1	2 (6) 2	1 (6) 1

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	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 8 of 28

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
一般・全身障害および投与部位の状態				
疼痛	3 (2) 3	0	0	0
胸痛	2 (1) 2	0	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
胸部不快感	1 (1) 1	0	0	0
顔面浮腫	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
歩行障害	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
全身健康状態悪化	1 (1) 1	0	0	0
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
浮腫	1 (1) 1	0	0	0
腫脹	1 (1) 1	0	0	0
神経系障害	92 (55) 157	9 (60) 16	26 (47) 43	10 (71) 20
末梢性ニューロパチー	44 (26) 50	6 (40) 7	15 (27) 18	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	14 (8) 17	0	3 (5) 4	2 (14) 2
嗜眠	9 (5) 10	1 (7) 1	2 (4) 2	1 (7) 1
味覚異常	8 (5) 9	0	2 (4) 2	1 (7) 1
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
浮動性めまい	3 (2) 4	0	0	1 (7) 2
味覚障害	3 (2) 3	0	0	0

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

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 9 of 28

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	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				
疼痛	0	1 (7) 1	1 (3) 1	1 (6) 1
胸痛	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0
胸部不快感	0	1 (7) 1	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0
歩行障害	0	0	0	0
全身健康状態悪化	1 (7) 1	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
浮腫	0	0	1 (3) 1	0
腫脹	0	1 (7) 1	0	0
神経系障害	6 (40) 8	7 (47) 14	24 (67) 43	10 (56) 13
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	2 (11) 2
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
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
浮動性めまい	0	1 (7) 1	0	1 (6) 1
味覚障害	1 (7) 1	1 (7) 1	1 (3) 1	0

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	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 10 of 28

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
神経系障害				
平衡障害	2 (1) 3	1 (7) 2	0	0
片頭痛	2 (1) 3	1 (7) 1	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
下肢静止不能症候群	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
手根管症候群	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
過眠症	1 (1) 1	0	0	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
胸髄神経根障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
振戦	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 11 of 28

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	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				
平衡障害	0	0	1 (3) 1	0
片頭痛	1 (7) 2	0	0	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
下肢静止不能症候群	0	0	1 (3) 1	0
手根管症候群	0	0	1 (3) 1	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
過眠症	0	0	1 (3) 1	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
胸髄神経根障害	0	0	0	0
振戦	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 12 of 28

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
感染症および寄生虫症	81 (48) 118	9 (60) 13	25 (45) 42	6 (43) 9
結膜炎	69 (41) 91	7 (47) 9	23 (42) 36	5 (36) 7
上咽頭炎	3 (2) 3	0	0	0
膿疱性皮疹	3 (2) 3	3 (20) 3	0	0
尿路感染	3 (2) 3	0	3 (5) 3	0
インフルエンザ	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
下気道感染	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
口腔カンジダ症	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
口腔ヘルペス	2 (1) 2	0	0	0
副鼻腔炎	2 (1) 2	0	0	0
上気道感染	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
眼感染	1 (1) 1	0	0	0
歯肉炎	1 (1) 1	1 (7) 1	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
好中球減少性敗血症	1 (1) 1	0	0	0
眼障害	74 (44) 165	5 (33) 13	24 (44) 45	6 (43) 9
ドライアイ	37 (22) 38	2 (13) 2	14 (25) 14	5 (36) 5
流涙増加	11 (7) 12	0	1 (2) 1	1 (7) 1
霧視	11 (7) 11	1 (7) 1	2 (4) 2	0
眼瞼炎	10 (6) 10	0	4 (7) 4	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 13 of 28

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	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	5 (33) 5	7 (47) 9	19 (53) 29	10 (56) 11
結膜炎	4 (27) 4	6 (40) 7	15 (42) 19	9 (50) 9
上咽頭炎	0	0	2 (6) 2	1 (6) 1
膿疱性皮疹	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1 (3) 1	0
下気道感染	1 (7) 1	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	1 (3) 1	0
口腔ヘルペス	0	0	2 (6) 2	0
副鼻腔炎	0	0	2 (6) 2	0
上気道感染	0	1 (7) 1	0	0
眼感染	0	1 (7) 1	0	0
歯肉炎	0	0	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
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (6) 1
眼障害	7 (47) 11	9 (60) 20	21 (58) 63	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	4 (11) 4	0
霧視	1 (7) 1	1 (7) 1	6 (17) 6	0
眼瞼炎	0	0	5 (14) 5	1 (6) 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 14 of 28

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
眼障害				
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
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
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
点状角膜炎	2 (1) 2	0	0	0
複視	1 (1) 2	0	1 (2) 2	0
白内障	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

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

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	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
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
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
点状角膜炎	0	0	2 (6) 2	0
複視	0	0	0	0
白内障	0	0	0	1 (6) 1
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

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 16 of 28

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
眼障害				
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
眼窩周囲浮腫	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
代謝および栄養障害	65 (39) 93	4 (27) 5	19 (35) 32	5 (36) 6
食欲減退	52 (31) 59	1 (7) 1	16 (29) 18	5 (36) 6
低カリウム血症	9 (5) 12	1 (7) 1	4 (7) 6	0
脱水	5 (3) 7	1 (7) 1	2 (4) 4	0
低マグネシウム血症	5 (3) 5	0	1 (2) 1	0
低ナトリウム血症	5 (3) 5	2 (13) 2	0	0
高血糖	2 (1) 2	0	0	0
高カリウム血症	1 (1) 2	0	1 (2) 2	0
低アルブミン血症	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 17 of 28

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	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
眼障害				
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
眼窩周囲浮腫	0	1 (7) 1	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
代謝および栄養障害	6 (40) 8	6 (40) 7	14 (39) 16	11 (61) 19
食欲減退	5 (33) 5	5 (33) 5	10 (28) 10	10 (56) 14
低カリウム血症	0	0	3 (8) 3	1 (6) 2
脱水	1 (7) 1	0	0	1 (6) 1
低マグネシウム血症	1 (7) 1	0	2 (6) 2	1 (6) 1
低ナトリウム血症	0	1 (7) 1	1 (3) 1	1 (6) 1
高血糖	1 (7) 1	1 (7) 1	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0
低アルブミン血症	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 18 of 28

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
臨床検査	52 (31) 101	4 (27) 6	20 (36) 37	7 (50) 23
体重減少	20 (12) 20	3 (20) 3	5 (9) 5	2 (14) 2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (8) 18	1 (7) 1	5 (9) 7	3 (21) 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (7) 11	0	6 (11) 6	3 (21) 3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (4) 6	0	2 (4) 2	3 (21) 3
リンパ球数減少	4 (2) 5	0	2 (4) 2	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (2) 4	0	2 (4) 2	0
血中クレアチニン増加	4 (2) 4	1 (7) 1	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
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2) 4	0	1 (2) 1	1 (7) 2
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
血中ビリルビン増加	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血中リン減少	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血中尿素増加	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
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

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 19 of 28

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	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	3 (20) 4	4 (27) 9	8 (22) 13	6 (33) 9
体重減少	2 (13) 2	2 (13) 2	1 (3) 1	5 (28) 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (13) 2	2 (6) 2	1 (6) 1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7) 1	0	1 (6) 1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (6) 1
リンパ球数減少	1 (7) 2	0	1 (3) 1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
血中クレアチニン増加	0	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
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (7) 1	0	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
血中ビリルビン増加	0	0	0	0
血中リン減少	0	0	0	0
血中尿素増加	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

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 20 of 28

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
臨床検査				
プロトロンビン時間延長	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1) 1	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	50 (30) 77	4 (27) 4	11 (20) 19	4 (29) 4
筋肉痛	23 (14) 24	3 (20) 3	5 (9) 6	0
関節痛	14 (8) 14	1 (7) 1	3 (5) 3	1 (7) 1
四肢痛	8 (5) 12	0	2 (4) 4	0
筋力低下	6 (4) 7	0	1 (2) 1	1 (7) 1
筋骨格系胸痛	4 (2) 5	0	0	0
背部痛	4 (2) 4	0	1 (2) 1	0
四肢不快感	2 (1) 3	0	1 (2) 2	0
筋痙縮	2 (1) 3	0	0	0
骨痛	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
単径部痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
筋萎縮	1 (1) 1	0	0	0
筋骨格痛	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
筋骨格硬直	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
血液およびリンパ系障害	27 (16) 30	2 (13) 2	12 (22) 14	0
貧血	18 (11) 21	1 (7) 1	10 (18) 12	0
好中球減少症	7 (4) 7	0	2 (4) 2	0
発熱性好中球減少症	2 (1) 2	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 21 of 28

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	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				
プロトロンビン時間延長	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3) 1	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (20) 5	4 (27) 10	16 (44) 24	8 (44) 11
筋肉痛	2 (13) 2	1 (7) 1	8 (22) 8	4 (22) 4
関節痛	0	2 (13) 2	5 (14) 5	2 (11) 2
四肢痛	0	1 (7) 2	4 (11) 5	1 (6) 1
筋力低下	1 (7) 1	1 (7) 2	1 (3) 1	1 (6) 1
筋骨格系胸痛	1 (7) 2	0	2 (6) 2	1 (6) 1
背部痛	0	0	1 (3) 1	2 (11) 2
四肢不快感	0	0	1 (3) 1	0
筋痙縮	0	1 (7) 2	1 (3) 1	0
骨痛	0	0	0	0
単径部痛	0	0	0	0
筋萎縮	0	1 (7) 1	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	4 (27) 4	3 (20) 3	4 (11) 4	2 (11) 3
貧血	3 (20) 3	2 (13) 2	1 (3) 1	1 (6) 2
好中球減少症	0	1 (7) 1	3 (8) 3	1 (6) 1
発熱性好中球減少症	1 (7) 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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 22 of 28

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
精神障害	18 (11) 18	1 (7) 1	5 (9) 5	3 (21) 3
不眠症	10 (6) 10	1 (7) 1	4 (7) 4	2 (14) 2
不安	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
うつ病	2 (1) 2	0	0	0
睡眠障害	2 (1) 2	0	0	0
錯乱状態	1 (1) 1	0	0	0
抑うつ気分	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
傷害、中毒および処置合併症	14 (8) 14	0	6 (11) 6	2 (14) 2
結膜瘢痕	5 (3) 5	0	1 (2) 1	1 (7) 1
挫傷	3 (2) 3	0	2 (4) 2	0
転倒	2 (1) 2	0	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
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
生殖系および乳房障害	13 (8) 15	0	9 (16) 10	1 (7) 1
腟出血	8 (5) 9	0	6 (11) 7	0
性器出血	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
骨盤痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
精巣痛	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 23 of 28

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	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
精神障害	0	1 (7) 1	7 (19) 7	1 (6) 1
不眠症	0	0	2 (6) 2	1 (6) 1
不安	0	0	1 (3) 1	0
うつ病	0	0	2 (6) 2	0
睡眠障害	0	1 (7) 1	1 (3) 1	0
錯乱状態	0	0	1 (3) 1	0
抑うつ気分	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (13) 2	0	3 (8) 3	1 (6) 1
結膜瘢痕	1 (7) 1	0	2 (6) 2	0
挫傷	1 (7) 1	0	0	0
転倒	0	0	0	1 (6) 1
角膜擦過傷	0	0	1 (3) 1	0
眼瞼挫傷	0	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0
ストーマ部出血	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	2 (6) 3	1 (6) 1
腟出血	0	0	2 (6) 2	0
性器出血	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0
精巣痛	0	0	0	1 (6) 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 24 of 28

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
生殖系および乳房障害				
外陰腟そう痒症	1 (1) 1	0	0	0
血管障害	11 (7) 12	2 (13) 2	3 (5) 3	1 (7) 1
潮紅	6 (4) 7	1 (7) 1	1 (2) 1	0
高血圧	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
ほてり	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
低血圧	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
間欠性跛行	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
腎および尿路障害	6 (4) 8	3 (20) 3	2 (4) 3	1 (7) 2
血尿	5 (3) 7	2 (13) 2	2 (4) 3	1 (7) 2
水腎症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
心臓障害	4 (2) 5	0	2 (4) 3	0
洞性頻脈	2 (1) 3	0	2 (4) 3	0
心房細動	1 (1) 1	0	0	0
動悸	1 (1) 1	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2) 5	0	1 (2) 1	1 (7) 1
回転性めまい	2 (1) 2	0	1 (2) 1	0
耳閉	1 (1) 1	0	0	0
耳痛	1 (1) 1	0	0	0
聴力低下	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 25 of 28

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	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
生殖系および乳房障害				
外陰腟そう痒症	0	0	1 (3) 1	0
血管障害	1 (7) 1	0	4 (11) 5	0
潮紅	0	0	4 (11) 5	0
高血圧	1 (7) 1	0	0	0
ほてり	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0
間欠性跛行	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0
水腎症	0	0	0	0
心臓障害	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
洞性頻脈	0	0	0	0
心房細動	1 (7) 1	0	0	0
動悸	0	0	1 (3) 1	0
耳および迷路障害	0	1 (7) 3	0	0
回転性めまい	0	1 (7) 1	0	0
耳閉	0	1 (7) 1	0	0
耳痛	0	1 (7) 1	0	0
聴力低下	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 26 of 28

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
肝胆道系障害	3 (2) 3	0	1 (2) 1	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
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 (2) 3	1 (7) 1	0	1 (7) 1
腫瘍疼痛	2 (1) 2	1 (7) 1	0	1 (7) 1
癌疼痛	1 (1) 1	0	0	0
免疫系障害	2 (1) 2	0	0	0
過敏症	2 (1) 2	0	0	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39

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	Esophagus (N=15) n (%) E	Lung (NSCLC) (N=15) n (%) E	Ovary (N=36) n (%) E	Prostate (N=18) n (%) E
肝胆道系障害	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
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
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	1 (3) 1	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0
癌疼痛	0	0	1 (3) 1	0
免疫系障害	0	2 (13) 2	0	0
過敏症	0	2 (13) 2	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 16.2.7.3, Dataset: [ADAES], Program:t_ae.sas, Output:T14_03_01_08_B_trel_ae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:39
Page 28 of 28

Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.8-B

Table 6　重篤な有害事象（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 Serious Adverse Event	71 (42) 126	7 (47) 8	26 (47) 48	5 (36) 6
胃腸障害	25 (15) 31	1 (7) 1	9 (16) 13	1 (7) 1
嘔吐	6 (4) 6	0	4 (7) 4	0
腹痛	5 (3) 5	0	2 (4) 2	0
便秘	4 (2) 4	0	2 (4) 2	0
下痢	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
嚥下障害	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
大腸炎	2 (1) 2	1 (7) 1	0	0
悪心	2 (1) 2	0	2 (4) 2	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
大腸閉塞	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
食道穿孔	1 (1) 1	0	0	0
小腸閉塞	1 (1) 1	0	0	0
亜イレウス	1 (1) 1	0	0	0
感染症および寄生虫症	22 (13) 27	0	7 (13) 9	2 (14) 2
尿路感染	4 (2) 5	0	2 (4) 3	0
感染	3 (2) 3	0	1 (2) 1	0
結膜炎	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
下気道感染	2 (1) 2	0	0	1 (7) 1
敗血症	2 (1) 2	0	0	0
上気道感染	1 (1) 2	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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 1 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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 Serious Adverse Event	8 (53) 17	6 (40) 8	13 (36) 27	6 (33) 12
胃腸障害	5 (33) 5	1 (7) 1	7 (19) 9	1 (6) 1
嘔吐	0	0	2 (6) 2	0
腹痛	0	0	2 (6) 2	1 (6) 1
便秘	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
下痢	0	0	2 (6) 2	0
嚥下障害	2 (13) 2	0	0	0
大腸炎	0	1 (7) 1	0	0
悪心	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
大腸閉塞	0	0	0	0
食道穿孔	1 (7) 1	0	0	0
小腸閉塞	0	0	1 (3) 1	0
亜イレウス	0	0	1 (3) 1	0
感染症および寄生虫症	2 (13) 2	3 (20) 4	6 (17) 8	2 (11) 2
尿路感染	0	0	2 (6) 2	0
感染	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
結膜炎	0	0	1 (3) 1	0
下気道感染	1 (7) 1	0	0	0
敗血症	0	0	1 (3) 1	1 (6) 1
上気道感染	0	1 (7) 2	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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38

Table 6　重篤な有害事象（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				
細菌性敗血症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	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
医療機器関連感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
腎感染	1 (1) 1	0	0	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
ブドウ球菌感染	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
尿路性敗血症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5) 12	0	3 (5) 4	0
倦怠感	3 (2) 4	0	1 (2) 1	0
発熱	3 (2) 4	0	2 (4) 2	0
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
粘膜の炎症	1 (1) 1	0	0	0
神経系障害	8 (5) 8	2 (13) 2	3 (5) 3	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
脳血管発作	1 (1) 1	0	0	0
ギラン・バレー症候群	1 (1) 1	0	0	0
頭痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0

Table 6　重篤な有害事象（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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 3 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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				
細菌性敗血症	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
医療機器関連感染	0	0	0	0
腎感染	0	0	1 (3) 1	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
ブドウ球菌感染	0	0	0	0
尿路性敗血症	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (13) 3	0	3 (8) 4	1 (6) 1
倦怠感	0	0	2 (6) 3	0
発熱	1 (7) 2	0	0	0
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
粘膜の炎症	0	0	0	1 (6) 1
神経系障害	0	0	3 (8) 3	0
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	1 (3) 1	0
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (3) 1	0
頭痛	0	0	0	0

Table 6　重篤な有害事象（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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 4 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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				
虚血性脳卒中	1 (1) 1	0	0	0
嗜眠	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
末梢性ニューロパチー	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
代謝および栄養障害	7 (4) 8	1 (7) 1	1 (2) 1	1 (7) 1
低ナトリウム血症	3 (2) 3	1 (7) 1	0	0
低カリウム血症	2 (1) 2	0	1 (2) 1	1 (7) 1
コントロール不良の糖尿病	1 (1) 1	0	0	0
高血糖	1 (1) 1	0	0	0
低血糖	1 (1) 1	0	0	0
血液およびリンパ系障害	7 (4) 7	1 (7) 1	2 (4) 2	0
貧血	4 (2) 4	0	2 (4) 2	0
発熱性好中球減少症	2 (1) 2	1 (7) 1	0	0
好中球減少症	1 (1) 1	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2) 5	0	2 (4) 2	0
血尿	3 (2) 4	0	1 (2) 1	0
尿路閉塞	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (2) 4	0	1 (2) 1	1 (7) 1
背部痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
筋力低下	1 (1) 1	0	0	0
筋骨格痛	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
四肢痛	1 (1) 1	0	0	0

Table 6　重篤な有害事象（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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 5 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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				
虚血性脳卒中	0	0	1 (3) 1	0
嗜眠	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (7) 1	1 (7) 2	0	2 (11) 2
低ナトリウム血症	0	1 (7) 1	0	1 (6) 1
低カリウム血症	0	0	0	0
コントロール不良の糖尿病	1 (7) 1	0	0	0
高血糖	0	1 (7) 1	0	0
低血糖	0	0	0	1 (6) 1
血液およびリンパ系障害	2 (13) 2	0	2 (6) 2	0
貧血	1 (7) 1	0	1 (3) 1	0
発熱性好中球減少症	1 (7) 1	0	0	0
好中球減少症	0	0	1 (3) 1	0
腎および尿路障害	0	0	0	2 (11) 3
血尿	0	0	0	2 (11) 3
尿路閉塞	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (7) 1	0	0	1 (6) 1
背部痛	0	0	0	0
筋力低下	1 (7) 1	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	1 (6) 1

Table 6　重篤な有害事象（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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 6 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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）	4 (2) 4	0	3 (5) 3	0
悪性新生物進行	2 (1) 2	0	2 (4) 2	0
遠隔転移を伴う食道癌	1 (1) 1	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
生殖系および乳房障害	3 (2) 4	0	3 (5) 4	0
腟出血	2 (1) 3	0	2 (4) 3	0
女性生殖器瘻	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2) 4	1 (7) 1	1 (2) 2	0
呼吸困難	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
鼻出血	1 (1) 1	0	0	0
低酸素症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
肺塞栓症	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
臨床検査	2 (1) 2	1 (7) 1	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1) 1	1 (7) 1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1) 1	0	0	0
精神障害	2 (1) 2	1 (7) 1	1 (2) 1	0
不安	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
不眠症	1 (1) 1	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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 7 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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	0	0
悪性新生物進行	0	0	0	0
遠隔転移を伴う食道癌	1 (7) 1	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0
腟出血	0	0	0	0
女性生殖器瘻	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7) 1	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0
鼻出血	1 (7) 1	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (3) 1	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (3) 1	0
精神障害	0	0	0	0
不安	0	0	0	0
不眠症	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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 8 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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
心臓障害	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
上室性期外収縮	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
耳および迷路障害	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
聴力低下	1 (1) 1	0	0	1 (7) 1
肝胆道系障害	1 (1) 1	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (1) 1	0	0	0
免疫系障害	1 (1) 1	0	0	0
過敏症	1 (1) 1	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ストレス骨折	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
製品の問題	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
ステント機能不良	1 (1) 1	0	1 (2) 1	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 1	0	0	0
発疹	1 (1) 1	0	0	0
血管障害	1 (1) 1	0	0	0
出血	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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 9 of 10

Table 6　重篤な有害事象（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
心臓障害	0	0	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0
聴力低下	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (6) 1
高ビリルビン血症	0	0	0	1 (6) 1
免疫系障害	0	1 (7) 1	0	0
過敏症	0	1 (7) 1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0
ストレス骨折	0	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0
ステント機能不良	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (6) 1
発疹	0	0	0	1 (6) 1
血管障害	1 (7) 1	0	0	0
出血	1 (7) 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_05_B_sae.rtf, Generated on [redacted]20[redacted] 06:38
Page 10 of 10

Source: GEN701 safety_ctd Table 14.3.1.5-B

4.　GCT1015-04 試験（5.3.5.2-3）

試験の標題

A Single-arm, Multicenter, International Trial of Tisotumab Vedotin in Previously Treated, Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

4.1　試験計画

実施医療機関

欧州（ベルギー9 施設、チェコ共和国 3 施設、ドイツ 3 施設、デンマーク 2 施設、スペイン 4 施設、イタリア 5 施設、スウェーデン 1 施設）及び米国（9 施設）

試験期間

試験開始日：2018 年 6 月 6 日（最初の被験者の同意取得日）
試験完了日：2022 年 5 月 24 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：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［CSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）］
- 最終解析：2022 年 5 月 24 日［CSR 補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）］

開発相

第 II 相

4.1.1　目的

主要目的

- 子宮頸癌患者に対する抗腫瘍効果を確認すること。

副次目的

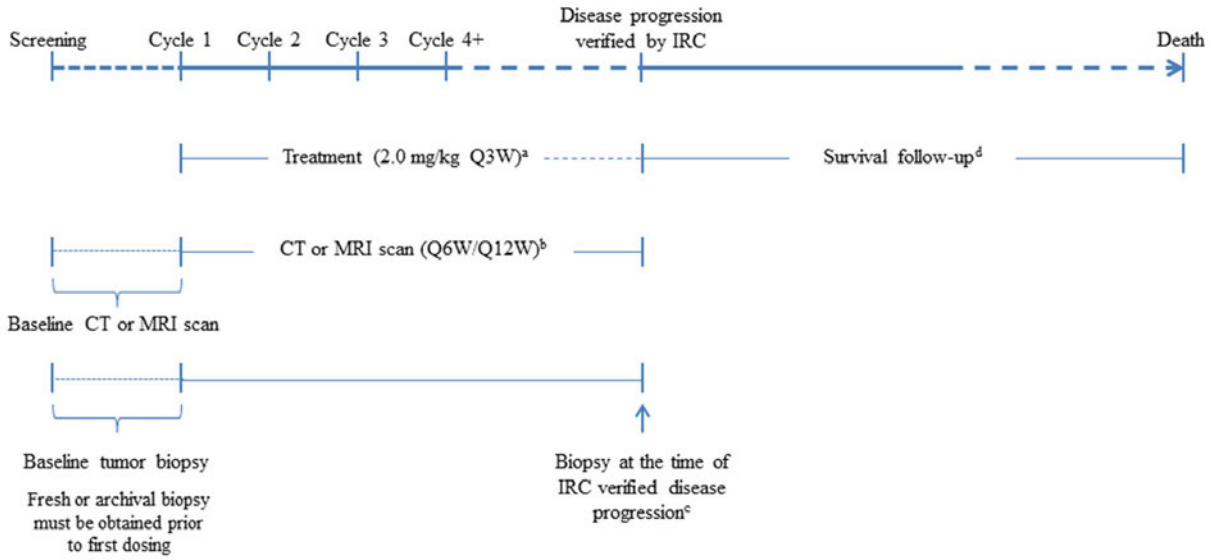
- 持続的な効果を評価すること。
- 臨床効果を評価すること。
- 安全性及び忍容性を評価すること。

4.1.2　試験方法

本試験は、治療歴のある再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者を対象としたチソツマブ　ベドチンの単群、多施設共同、海外試験である（Figure 1）。パクリタキセル+白金製剤又はパクリタキセル+トポテカンとベバシズマブ（ベバシズマブの投与が適格な場合）併用期間中又は投与後に病勢が増悪し、再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下の被験者を適格とした。

適格と判断された被験者に対して、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 3 週間に 1 回、30 分以上かけて静脈内投与した。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、独立審査委員会（independent review committee、IRC）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。チソツマブ　ベドチンの最終投与後の生存状況は 60 日ごとに評価した。

Figure 1　試験デザイン



a: Administration of tisotumab vedotin 2.0 mg/kg on day 1 of each cycle. Each treatment cycle is 3 weeks (Q3W).
b: CT or MRI scan every 6 weeks (±7 days) for the first 30 weeks and every 12 weeks (±7 days) thereafter.
c: Optional
d: Survival status assessed every 60 days (±7 days), beginning from the day of the last tisotumab vedotin dose.

Source: GCT1015-04 CSR Figure 1

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）、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、眼科検査、身体的所見、薬物動態（pharmacokinetics、PK）、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）22.1 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、特定の有害事象に関して、投与中断、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。

4.1.3　被験者数（計画時）

本試験では、約 100 名を組み入れる予定であった。

4.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

主な選択基準

- 18 歳以上で、再発若しくは骨盤外再発、又は遠隔転移を有する子宮頸癌であり、組織型が扁平上皮癌、腺癌、又は腺扁平上皮癌の患者
- パクリタキセル+シスプラチン若しくはカルボプラチン、又はパクリタキセル+トポテカンの 2 剤併用化学療法レジメンとベバシズマブ（ベバシズマブの投与が適格な場合）との併用期間中又は投与後に病勢が増悪した患者
- 再発又は遠隔転移を有する子宮頸癌に対する過去の全身療法のレジメン数が 2 以下である患者（アジュバント療法若しくはネオアジュバント療法として投与された化学療法、又は放射線療法との併用で投与された化学療法は、過去の全身療法レジメンとはみなさない）
- IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- 臓器機能及び血液学的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（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である患者

主な除外基準

- 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 3 以上である患者
- 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 年以上であ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

4.1.5　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 30 分以上かけて静脈内投与した。

投与期間

CT 若しくは MRI 検査に基づく病勢増悪が IRC により確認された場合、許容できない有害事象により治験薬の投与中止が必要となった場合、治験薬の投与中止が被験者にとって最善の利益になると治験担当医師が判断した場合、被験者が同意を撤回した場合、又は被験者が死亡した場合には、治験薬の投与を中止した。また、被験者が同意を撤回した場合、追跡調査不能な場合、又は治験担当医師が判断した場合は、試験を中止した。

4.1.6　評価項目

主要評価項目

有効性

IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく確定奏効率（objective response rate、ORR）

副次評価項目

有効性

- IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく奏効期間（duration of response、DOR）
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく DOR
- IRC 及び治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく奏効までの期間（time to response、TTR）
- IRC 及び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（progression-free survival、PFS）
- 全生存期間（overall survival、OS）

安全性

- 有害事象及び臨床検査
- 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

- 血漿中チソツマブ、チソツマブ　ベドチン、及び MMAE の濃度

4.1.7　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、いずれもチソツマブ ベドチンを 1 回以上投与された全ての被験者とした。FAS と安全性解析対象集団は同一集団であるため、全ての安全性解析では、解析対象集団として FAS を用いた。

統計解析

全ての奏効例が初回奏効を達成してから 6 ヵ月以上追跡調査された時点をデータカットオフ日とし、本試験の主要解析を実施した。有効性の主要目的を検討するため、以下の統計学的仮説を検定した：

$$H_0: \theta \leq 11\% \text{ vs } H_A: \theta > 11\%$$

θ は ORR とする。片側有意水準 2.5%とする直接検定を実施した。FAS を対象に intention-to-treat 解析を実施し、治療効果に関する情報が欠測の場合は非奏効例とした。また、Clopper-Pearson 法を用いて ORR の正確な両側 95%信頼区間（confidence interval、CI）を算出した。

さらに、ORR の補助的な解析として、下記ベースラインの背景因子別に部分集団解析を実施した。

- 組織型（扁平上皮又は非扁平上皮）
- シスプラチン+放射線療法の治療歴の有無
- 骨盤外転移又は再発に対する過去の全身療法のレジメン数（1 又は 2）
- 本試験組入れ前の全身療法レジメンでの奏効の有無
- 一次治療として、パクリタキセル+シスプラチン若しくはカルボプラチンとベバシズマブ、又はパクリタキセル+トポテカンとベバシズマブとの併用療法歴の有無
- ECOG（0 又は 1）
- 年齢（65 歳未満、65 歳以上）
- 地域（欧州、米国）
- 内臓病変（肺又は肝臓）の有無

4.2　試験結果

4.2.1　被験者の内訳及び特性

本試験に 102 名を組み入れ、101 名にチソツマブ　ベドチンが投与された。これら全 101 名を FAS に含めた。

本試験の主要解析のデータカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）では、97 名（96.0%）が投与を中止、4 名（4.0%）が投与継続中であった。また、33 名（32.7%）が生存追跡調査中であった。

チソツマブ　ベドチンが投与された 101 名のうち、過半数（66 名、65.3%）は CT 又は MRI 検査に基づく病勢増悪のため投与を中止し、58 名（57.4%）は死亡のため試験を中止した。

年齢の中央値（範囲）は 50 歳（31～78 歳）であった。被験者の大部分が白人（95.0%）であり、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（94.1%）が最も多かった。扁平上皮癌は 69 名（68.3%）、非扁平上皮癌は 32 名（31.7%）で、95 名（94.1%）はベースライン時に遠隔転移を有していた。被験者の過半数（57 名、56.4%）では、本試験組入れ前の全身療法レジメンで奏効が認められなかった。直近の全身療法からチソツマブ　ベドチン初回投与までの期間の中央値（範囲）は、3.5 ヵ月（1～48 ヵ月）であった。

4.2.2　有効性の結果

主要解析の時点（101 名）で、追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.0 ヵ月（0.7～17.9 ヵ月）であった。チソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（範囲）は 4.2 ヵ月（1～16 ヵ月）、投与回数の中央値（範囲）は 6 回（1～21 回）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 95.9%（44%～114%）であった。なお、本試験は、対照群を置かない単群、非盲検の第 II 相試験であり、チソツマブ　ベドチンの投与が OS に及ぼす影響を完全に評価することが困難であるため、結果の解釈には注意が必要である。

IRC 判定による確定奏効率

主要評価項目である IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR（95%CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）で、内訳は CR が 7 名（6.9%）及び部分奏効（partial response、PR）が 17 名（16.8%）であった。確定奏効例（CR + PR）に加え、安定（stable disease、SD）が認められた 49 名（48.5%）を含む IRC 判定による病勢コントロール率（disease control rate、DCR）は 72.3%であった。

77/101 名（76%）で標的病変の縮小が認められた。

部分集団別の IRC 判定による確定奏効率

確定 ORR は部分集団間でおおむね一貫し、各サブグループの CI は全体集団の確定 ORR の CI と重なっていた。中でも、組織型、ベバシズマブの投与歴の有無、及び疾患部位に基づく内臓疾患（肺又は肝臓）の有無に関わらず、これらの確定 ORR は全体集団の確定 ORR と同程度であった。

IRC 判定による奏効期間

チソツマブ　ベドチンの奏効は持続的で、IRC 判定による DOR の中央値（95%CI）は 8.3 ヵ月（4.2 ヵ月～推定不能）であった。確定奏効例のうち、DOR が 6 ヵ月以上であると推定された被験者の割合（95%CI）は、62.4%（36.7%～80.1%）であった。

IRC 判定による奏効までの期間

奏効は投与初期に認められ、IRC 判定による TTR の中央値（範囲）は 1.4 ヵ月（1.1～5.1 ヵ月）であった。奏効例の大部分（19/24 名、79.2%）は、ベースライン後の初回画像評価で、放射線学的奏効が確認された。

IRC 判定による無増悪生存期間

IRC 判定による PFS イベント（増悪又は死亡）が 74 名（73.3%）に認められた。PFS の中央値（95%CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）であった。PFS が 6 ヵ月以上の被験者の割合（95%CI）は、30.2%（20.8%～40.1%）であった。

全生存期間

データカットオフ時点で 58 名（57.4%）が死亡していた。OS の中央値（95%CI）は、12.1 ヵ月（9.6～13.9 ヵ月）であった。

4.2.3　薬物動態

本試験の PK データは他試験と統合し、チソツマブ　ベドチンの PK プロファイルの特性を母集団 PK モデルで評価した。血漿中チソツマブ、チソツマブ　ベドチン及び MMAE 濃度を GCT1015-04 CSR Table 14.04.05.01～Table 14.04.05.03 に示した。

4.2.4　安全性の結果

有害事象

全ての被験者（101 名）で有害事象が発現し、そのうち治験薬と関連のある有害事象は 93 名（92.1%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象が 61 名（60.4%）に発現し、そのうち治験薬と関連のある事象は 28 名（27.7%）に認められた。重篤な有害事象が 43 名（42.6%）に発現し、そのうち治験薬と関連のある事象は 13 名（12.9%）に認められた。疾患進行を除く有害事象により 4 名（4.0%）が死亡した。そのうち 1 名に発現した死亡に至った有害事象（敗血症性ショック）は治験薬と関連ありと判断されたが、残りの 3 名に発現した死亡に至った有害事象（死亡 2 名、イレウス 1 名）は治験薬と関連なしと判断された。さらに、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）により 1 名が死亡した。本事象（心停止）は、治験薬と関連ありと判断された。

最も多く認められた有害事象は、悪心［41 名（40.6%）］であり、次いで脱毛症［39 名（38.6%）］、鼻出血［39 名（38.6%）］、疲労［35 名（34.7%）］、貧血［34 名（33.7%）］、及び結膜炎［31 名（30.7%）］であった。ほとんどの有害事象が Grade 2 以下であった。

最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は、脱毛症［38 名（37.6%）］であり、次いで鼻出血［30 名（29.7%）］、悪心［27 名（26.7%）］、結膜炎及び疲労［各 26 名（25.7%）］、並びにドライアイ［23 名（22.8%）］であった。ほとんどの治験薬と関連のある有害事象が Grade 2 以下であった。

Grade 3 の有害事象が 52 名（51.5%）に認められた。最も多く認められた Grade 3 の有害事象は、貧血［8 名（7.9%）］であり、次いで疲労［5 名（5.0%）］、肺炎［4 名（4.0%）］、並びに低カルシウム血症、好中球減少症、肺塞栓症、潰瘍性角膜炎、及び尿路閉塞［各 3 名（3.0%）］であった。

Grade 4 の有害事象が 5 名（5.0%）に 6 件認められた。内訳は、急性腎障害、低マグネシウム血症、好中球減少性敗血症、血小板数減少、腎不全、及び敗血症性ショック［各 1 名（1.0%）］であった。

死亡

疾患進行を除く有害事象により 4 名（4.0%）が死亡した。4 名に発現した死亡に至った有害事象の内訳は、死亡［2 名（2.0%）］、イレウス［1 名（1.0%）］、及び敗血症性ショック［1 名（1.0%）］であった。そのうち治験薬と関連ありと判断された死亡に至った有害事象は 1 名に発現した敗血症性ショックのみであった。死亡に至った有害事象として「死亡」が報告された 2 名はいずれも、自宅で死亡し、剖検は実施されなかった。

さらに、2 名（2.0%）が治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した有害事象（心停止及び悪性新生物進行、各 1 名）により死亡した。心停止は、治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 43 名（42.6%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎［4 名（4.0%）］であり、次いで便秘及び発熱［各 3 名（3.0%）］であった。Grade 3 及び 4 の重篤な有害事象が、それぞれ 32 名（31.7%）及び 3 名（3.0%）に発現した。

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が 13 名（12.9%）に認められた。眼関連の有害事象により 5 名（5.0%、7 件）が投与を中止した。そのうち 1 名は、Grade 1 の結膜炎に加えて Grade 2 の紅斑により投与を中止し、他の 1 名は Grade 3 の潰瘍性角膜炎に加えて治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現した Grade 2 の角膜びらんにより投与を中止した。末梢性ニューロパチー関連の有害事象により 5 名（5.0%、6 件）が投与を中止した。Grade 3 の末梢性ニューロパチーにより投与を中止した 1 名は、治験薬投与中止前に減量していた。その他の治験薬の投与中止に至った有害事象として、Grade 4 の好中球減少性敗血症及び Grade 3 の小腸閉塞が各 1 名に、Grade 2 の悪心及び嘔吐が 1 名に発現した。

治験薬の投与休止に至った有害事象が 47 名（46.5%）に認められた。内訳は、結膜炎［4 名（4.0%、いずれも Grade 2)］が最も多く、次いで貧血［3 名（3.0%、Grade 2 が 1 名及び Grade 3 が 2 名)］、ドライアイ［3 名（3.0%、Grade 1 が 1 名及び Grade 2 が 2 名)］、及び末梢性感覚運動ニューロパチー［3 名（3.0%、Grade 2 が 2 名及び Grade 3 が 1 名)］であった。

治験薬の減量に至った有害事象が 23 名（22.8%）に認められた。内訳は、結膜炎［7 名（6.9%）］が最も多く、次いで角膜炎［6 名（5.9%)］、ドライアイ［3 名（3.0%)］、並びに眼瞼炎及び点状角膜炎［各 2 名（2.0%)］であった。全ての事象は Grade 2 であった。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 55 名（54.5%）に認められた。ほとんどが眼表面の結膜及び角膜障害であり、主な眼関連の有害事象は結膜炎［31 名（30.7%)］、ドライアイ［25 名（24.8%)］、及び角膜炎［11 名（10.9%)］であった。ほとんどの眼関連の有害事象は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 は潰瘍性角膜炎［3 名（3.0%)］であった。Grade 4 又は 5 の眼関連の有害事象は認められなかった。ほとんど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が 38 名（37.6%）に認められた。主な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［13 名（12.9%）］、末梢性感覚ニューロパチー［11 名（10.9%）］、及び末梢性感覚運動ニューロパチー［6 名（5.9%）］であった。Grade 別の内訳は、Grade 1 が 19 名（18.8%）、Grade 2 が 12 名（11.9%）、Grade 3 が 7 名（6.9%）に発現した。Grade 4 又は 5 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。ほとんどの末梢性ニューロパチー関連の有害事象は治験薬と関連ありと判断された。重篤な末梢性ニューロパチー関連の有害事象は 3 件であった。

出血関連の有害事象が 57 名（56.4%）に認められた。主な出血関連の有害事象は、鼻出血［39 名（38.6%）］、膣出血［11 名（10.9%）］、血尿［9 名（8.9%）］、及び直腸出血［4 名（4.0%）］であった。ほとんどの出血関連の有害事象（46 名、45.5%）は Grade 1 であり、医学的介入を必要としなかった。Grade 2 及び 3 の出血関連の有害事象がそれぞれ 5 名（5.0%）及び 6 名（5.9%）に発現した。Grade 4 及び 5 の出血関連の有害事象は認められなかった。ほとんどの出血関連の有害事象は治験薬と関連ありと判断され、それらのほとんどが鼻出血であった。治験薬と関連ありと判断された Grade 3 の出血関連の有害事象が 2 件（直腸出血及び出血性膀胱炎）認められた。重篤な出血関連の有害事象は 5 件であった。

眼関連、末梢性ニューロパチー関連、及び出血関連の有害事象は、多くが Grade 1 及び 2 であり、治験薬の投与変更及び支持療法により適切に管理された。

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

血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固検査値、及びバイタルサインに、意味のある経時的な変化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経時変化は、これまでの傾向と変わらなかった。

ベースライン時に 24 名（23.8%）に心電図異常が認められた。投与期間中に規定を超える Fridericia 法による補正 QT 間隔（corrected QT interval by Fridericia's formula、QTcF）の延長を示した被験者は少なく、チソツマブ　ベドチンの曝露による臨床的に重要な補正 QT 間隔（corrected QT interval、QTc）の延長は認められなかった。

免疫原性

93 名（92.1%）がベースライン及びベースライン後の ADA 測定値を有していた。そのうち、5 名（5.4%）で治験薬投与後に ADA が陽性であった。チソツマブ　ベドチンの免疫原性は低かった。本試験で 2 名に中和抗体が検出された。ADA 及び中和抗体が検出された被験者は少なかった。ADA 陽性被験者数が少数であり、ADA が有効性及び安全性に与える影響を結論付けることは困難であった。

4.3　最終解析時の試験結果（データカットオフ日：2022 年 5 月 24 日）

本項では、主要解析データカットオフ時点（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から最終解析データカットオフ時点（2022 年 5 月 24 日）までに更新されたデータを示す。主要解析データカットオフ時点で

4 名（4.0%）が投与継続中で、33 名（32.7%）が生存追跡調査中であったが、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た。

4.3.1　被験者の内訳及び特性

最終解析時点で、全ての被験者（101 名）が試験を中止した。主な投与中止理由は CT 又は MRI 検査に基づく病勢増悪が 68 名（67.3%）であり、次いで有害事象が 15 名（14.9%）であった。また、主な試験中止理由は、死亡が 85 名（84.2%）であった。

4.3.2　有効性の結果

最終解析時点で、追跡調査期間の中央値（範囲）は 10.9 ヵ月（0.7～47.3 ヵ月）であった。チソツマブ　ベドチンの曝露期間の中央値（範囲）は 4.2 ヵ月（1～40 ヵ月）、投与回数の中央値（範囲）は 6 回（1～56 回）であった。相対用量強度の中央値（範囲）は 95.9%（44%～114%）であった。

IRC 判定による確定奏効率

最終解析時点の IRC 判定による RECIST 1.1 版に基づく確定 ORR（95%CI）は 23.8%（15.9%～33.3%）で、主要解析時点と同様の結果であった。

IRC 判定による無増悪生存期間

IRC 判定による PFS イベント（増悪又は死亡）が 79 名（78.2%）に認められた。最終解析時点の PFS の中央値（95%CI）は 4.2 ヵ月（3.0～4.4 ヵ月）であった。PFS が 6 ヵ月以上の被験者の割合（95%CI）は 30.2%（20.8%～40.1%）であった。いずれも主要解析時点と同様の結果であった。

全生存期間

最終解析時点で、86 名（85.1%）の死亡が認められた。OS の中央値（95%CI）は、12.3 ヵ月（9.6～14.1 ヵ月）であり、主要解析時点の OS の中央値［12.1 ヵ月（95%CI：9.6～13.9 ヵ月）］と同様の結果であった。

4.3.3　安全性の結果

有害事象

全ての被験者（101 名）で有害事象が発現した。治験薬と関連のある有害事象が 93 名（92.1%）に認められ、これは主要解析時点と同様の結果であった。Grade 3 以上の有害事象が 62 名（61.4%）に発現し、そのうち治験薬と関連のある事象は 29 名（28.7%）に認められた。重篤な有害事象が 44 名（43.6%）に発現し、そのうち治験薬と関連のある事象は 14 名（13.9%）に認められた。

Grade 3 の有害事象が 52 名（51.5%）に認められ、これは主要解析時点と同様の結果であった。最も多く認められた Grade 3 の有害事象は、貧血［8 名（7.9%）］であり、次いで疲労［6 名（5.9%）］、肺炎［4 名（4.0%）］、並びに低カルシウム血症、好中球減少症、肺塞栓症、潰瘍性角膜炎、尿路感染、及び尿路閉塞［各 3 名（3.0%）］であった。最も多く認められた治験薬と関連のある Grade 3 の有害事象は、好中球減少症［3 名（3.0%）］であり、次いで疲労、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、及び潰瘍性角膜炎［各 2 名（2.0%）］であった。

Grade 4 の有害事象が 6 名（5.9%）に 7 件認められた。内訳は、急性腎障害、低マグネシウム血症、好中球減少性敗血症、血小板数減少、腎不全、敗血症性ショック、及び潰瘍性角膜炎［各 1 名（1.0%）］であった。そのうち治験薬と関連のある事象は、低マグネシウム血症、好中球減少性敗血症、血小板数減少、及び潰瘍性角膜炎［各 1 名（1.0%）］であった。

死亡

主要解析時点以降に、新たな死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 44 名（43.6%）に認められた。主要解析時点で重篤な有害事象として小腸閉塞が 1 名に認められたが、最終解析時点で本事象は悪性新生物進行に変更されたため、重篤な有害事象から除外した。また、新たに潰瘍性角膜炎及び尿路感染が各 1 名に認められた。

最も多く認められた重篤な有害事象は肺炎［4 名（4.0%）］であり、次いで便秘、発熱、及び尿路感染［各 3 名（3.0%）］であった。Grade 3 及び 4 の重篤な有害事象が、それぞれ 33 名（32.7%）及び 3 名（3.0%）に発現した。

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が 14 名（13.9%）に認められた。主要解析時点で治験薬の投与中止に至った有害事象として小腸閉塞が 1 名に認められたが、最終解析時点で本事象は悪性新生物進行に変更されたため、治験薬の投与中止に至った有害事象から除外した。主要解析時点で治験薬の投与中止に至った有害事象として 1 名に報告された末梢性ニューロパチーが、最終解析時点で末梢性感覚ニューロパチーに変更された。また、新たに末梢性感覚ニューロパチー及び潰瘍性角膜炎が各 1 名に報告された。

治験薬の投与休止に至った有害事象が 48 名（47.5%）に認められた。主要解析時点で治験薬の投与休止に至った有害事象として 1 名に報告された末梢性ニューロパチーは、最終解析時点で末梢性感覚ニューロパチーに変更された。また、主要解析時点で治験薬の投与休止に至った便秘を発現した被験者に、新たに治験薬の投与休止に至った有害事象として角膜びらんが報告された。また、新たに 1 名が血小板数減少及びコロナウイルス感染を発現し、治験薬の投与休止に至った。

治験薬の減量に至った有害事象が 23 名（22.8%）に認められた。このうち、主要解析時点で角膜炎を発現して治験薬の減量に至った被験者 1 名が、新たに潰瘍性角膜炎を発現して治験薬の減量に至った。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 56 名（55.4%）に認められた。Grade 3 以上の眼関連の有害事象として、主要解析時点以降に、新たな Grade 3 の潰瘍性角膜炎が 1 名に認められた。また、最終解析時点では、主要解析時点で 3 名に報告された Grade 3 の潰瘍性角膜炎のうち、1 名の潰瘍性角膜炎が Grade 4 に変更された。

末梢性ニューロパチー関連及び出血関連の有害事象の発現割合については、主要解析時点と同様の結果であった。

5. GEN702 試験（5.3.5.2-4）

試験の標題

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

5.1　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：10 施設（ベルギー5 施設、英国 3 施設、デンマーク 1 施設、米国 1 施設）

試験期間

用量漸増パート：2015 年 11 月 30 日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最後の被験者の最終来院日）
拡大パート：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の初回来院日）～2017 年 12 月 13 日（最後の被験者の最終来院日）

開発相

第 I/II 相

5.1.1　目的

主要目的

- 種々の固形癌を有する被験者集団を対象にチソツマブ　ベドチンを 1 サイクル 4 週間で 3 回（dosed 3 times in a 4-week cycle、3Q4W）投与したときの忍容性を確立すること。

副次目的

- チソツマブ　ベドチンを 3Q4W 投与したときの最大耐量（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　ベドチンを 3Q4W 投与したときの薬物動態（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を対象にチソツマブ　ベドチンを 3Q4W 投与したときの抗腫瘍活性を評価すること。

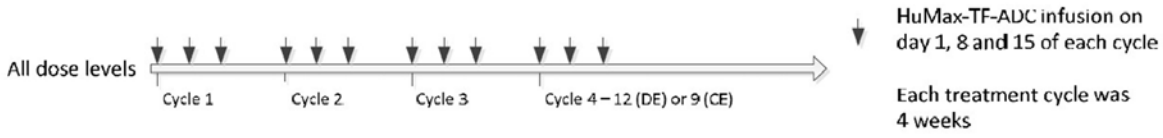
5.1.2　試験方法

本試験は、標的となる組織因子の発現が知られており、標準治療の一環として微小管阻害薬の全身投与が行われている種々の固形癌を有する被験者集団を対象に、1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの Day 1、Day 8 及び Day 15 にチソツマブ　ベドチンを 3Q4W 投与する第 I/II 相、非盲検、多施設共同、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。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチンを 0.9、1.2 及び 1.5 mg/kg（最大投与量）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。各用量コホートに登録される最初の 3 名で合計 2 種類以上の異なる癌種を有することとした。予測された用量レベルは 3 つで、1 用量レベルに組み入れる被験者を 3～6 名とし、これに加えて中間の用量レベルでの評価も可とした。治験薬の投与は、1 サイクルを 28 日間とし、最大で 12 サイクルとした（Figure 1）。

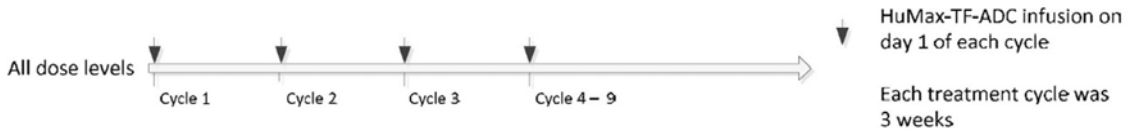
拡大パートは、用量漸増パートで決定された RP2D を被験者に投与したときのチソツマブ　ベドチンの安全性、忍容性、PK 及び抗腫瘍活性の更なるデータを取得することを目的として、治験実施計画書改訂第[redacted]版で導入された。拡大パートで対象とする疾患は、RP2D の決定後に選択することとし、2 又は 3 種類の癌種別の並行するコホートで合計 20～30 名を組み入れることとした。当初、治験薬の投与は、用量漸増パートで決定された RP2D（1.2 mg/kg 3Q4W）で、1 サイクルを 28 日間として最大で 9 サイクルとした（Figure 1）。なお、安全性のための緊急措置が導入された治験実施計画書改訂第[redacted]版の発効後は 1 サイクルを 21 日間（最大 9 サイクル）とし、各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 30 分以上かけて静脈内投与した［3 週間に 1 回（dosed once every 3 weeks、1Q3W）］（Figure 2）。

Figure 1　投与スケジュール（用量漸増及び拡大パート）



CE=Cohort Expansion; DE=Dose Escalation; HuMax-TF-ADC= tisotumab vedotin
Source: GEN702 CSR Figure 8-1

Figure 2　治験実施計画書改訂第[redacted]版以後の投与スケジュール（拡大パート）



HuMax-TF-ADC= tisotumab vedotin
Source: GEN702 CSR Figure 8-2

抗腫瘍効果は、CT 画像を用いて、RECIST 1.1 版に基づき放射線科医が評価した。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。さらに、脳に転移性腫瘍又は腫瘍の存在が疑われる場合は、組入れ前に脳の CT スキャンも実施した。試験期間中の CT 画像検査は、8 週間（2 サイクル）又は治験実施計画書改訂第 [redacted] 版の発効後は 6 週間（2 サイクル）ごとに実施した。部分奏効（partial response、PR）以上の奏効が認められた場合は、奏効を確定するため、4 週間経過後に再検査を実施した。

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、バイタルサイン、心電図、身体的所見、免疫原性及びその他の安全性に関する所見により評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）20.0 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、初めて発現した、重症度が増悪した又は治験薬との関連性が高まっ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治験薬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。また、皮疹関連事象、出血関連事象、ニューロパチー関連事象、好中球減少症関連事象、好中球減少性発熱関連事象、貧血関連事象、血小板減少症関連事象、嘔吐関連事象、下痢関連事象、注入に伴う反応（infusion related reactions、IRR）関連事象、並びに結膜炎及び角膜炎を含む眼関連事象（拡大パートのみ）を特に注目すべき有害事象と定義した。

用量漸増パートでは、各コホートのサイクル 1 完了後にデータモニタリング委員会が全ての安全性データ（有害事象、重篤な有害事象及び臨床検査値を含む）を評価することとした。拡大パートでは、当該委員会を事前に設定しなかったが、新たな安全性のシグナルが認められた場合は実施することとした。

5.1.3　被験者数（計画時）

本試験完了被験者を 32～44 名確保するために予測されるスクリーニング被験者数は、不適格患者（30%）を考慮して、約 46～63 名であった。

計画した用量漸増パートの組入れ被験者数は、3 つの用量レベルのコホート（この他に中間の用量レベルも可）に各 3～6 名、全コホートで 12～24 名であった。

計画した拡大パートの組入れ被験者数は、2 又は 3 種類の癌種コホート全体で 20～30 名であった。

5.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

用量漸増パートには、標準治療が無効であった又は標準治療の適応とならない進行性（局所進行性又は遠隔転移を有する）の卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、前立腺癌［去勢抵抗性

前立腺癌（castration-resistant prostate cancer、CRPC）］、食道癌又は肺癌［非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、NSCLC）］患者を組み入れた。

拡大パートの対象疾患は、用量漸増パートで RP2D が決定された後に選択することとした。最終的に決定した拡大パートの対象疾患は、卵巣癌及び子宮頸癌であった。

全ての適格性基準（検査値を含む）が確認されるまで、患者の組入れを不可とした。

主な選択基準

- 用量漸増パート：標準治療が無効であった又は標準治療の適応とならない、再発、進行性又は遠隔転移を有する卵巣癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌又は NSCLC 患者
- 拡大パート：拡大パートの対象疾患は、RP2D が決定された後に選択することとした。治験実施計画書改訂第 [redacted] 版での安全性のための緊急措置の適用後は、3Q4W 投与は行わず、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg を 1Q3W 投与することとした。
- 以下の抗癌治療が無効であった、再発、進行性又は遠隔転移を有する子宮頸癌患者
  - 白金製剤をベースとする治療が無効であった患者。進行性疾患に対する前治療のサイクル数が 4 以下の患者
- RECIST 1.1 版に基づく測定可能病変を有する患者
- 18 歳以上の患者
- 臓器機能（腎及び肝機能）、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

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 週間以内に大手術又は 14 日以内に直視下生検を受けた患者
- 本試験の投与期間中に大手術が予定されている患者
- 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による前治療歴を有する患者
- アウリスタチン結合型又は遊離型誘導体による前治療歴を有する患者

5.1.5　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チソツマブ　ベドチン 40 mg を含有するバイアルで提供され、4 mL の注射用水で溶解して 10 mg/mL とし、被験者が割り当てられた用量レベルに応じて 0.9% NaCl 輸液バッグで希釈することとした。

1 サイクルを 28 日間とし、各サイクルの Day 1、Day 8 及び Day 15 にチソツマブ　ベドチンを 30 分以上かけて静脈内投与した。投与量は、被験者の体重をキログラムに換算し、被験者の体重（kg）に基づき算出した。

用量漸増パートでは、チソツマブ　ベドチンを 0.9、1.2 及び 1.5 mg/kg の用量で評価することを目的とし、計画した最大投与量は 1.5 mg/kg であった。次用量への漸増は、最初のサイクル期間中（28 日間）に 3 名（+3 名）から得られた安全性データに基づき判断することとした。

拡大パートでは、用量漸増パートで決定された RP2D（1.2 mg/kg 3Q4W）でチソツマブ　ベドチンを投与することとした。チソツマブ　ベドチンの減量は、治験実施計画書に規定されたリスク緩和計画又は個々の被験者に認められた毒性プロファイル及び生活の質（quality of life、QOL）の評価に基づく担当医師の判断により、治験依頼者の医学専門家と協議し合意が得られた後に可とした。拡大パートでチソツマブ　ベドチン 1.2 mg/kg を 3Q4W 投与したときに高度の眼関連の有害事象が認められたため、治験実施計画書改訂第[redacted]版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）で定めた安全性のための緊急措置を実行した。緊急措置として、治療の中止、又は 1 サイクルを 21 日間とした各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg の投与（1Q3W 投与への切替え）のいずれかを被験者が選択できることとした。なお、本改訂時にスクリーニング中で、その後本試験に組み入れられた被験者については、チソツマブ　ベドチン 2.0 mg/kg 1Q3W 投与のみを可とした。

投与期間

用量漸増パートでは、4 サイクルまで又は中止基準による投与中止若しくは試験中止となるまで、治験薬を投与することとした。4 サイクル完了後に、被験者の状態に基づき治療による臨床的ベネフィット［安定（stable disease、SD）以上と定義］が認められると担当医師が判断した場合は、追加で最大 8 サイクル（32 週間）まで又は中止基準による投与中止若しくは試験中止となるまで、本試験での治験薬の投与継続を可とした。治験薬の投与期間は合計で最大 12 サイクル（48 週間）とした。

拡大パートでは、治験薬の投与期間を最大 9 サイクル（36 週間、又は 1Q3W 投与への変更後は 36 週間未満）まで又は許容できない毒性若しくは病勢増悪が認められると担当医師が判断するまでとした。

なお、用量漸増パート及び拡大パートのいずれでも、計画されたサイクル数の終了時に臨床的ベネフィットが得られた被験者は、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、治験依頼者が治験薬の投与を継続することとした。

5.1.6　評価項目

主要評価項目

安全性

本試験中に発現した有害事象の評価を主要評価項目とした。有害事象、重篤な有害事象、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の発現割合を評価した。

副次評価項目

有効性

- 客観的腫瘍縮小効果［完全奏効（complete response、CR）又は PR］、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）
- CT 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 患者では前立腺特異抗原（prostate-specific antigen、PSA）のベースラインからの変化量及び変化率を、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及び変化率を指標に含めた。

薬物動態

- PK パラメータ［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、血液生化学的検査、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（anti-drug antibody、ADA）］

5.1.7　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）を対象として、PK データを除く全ての評価項目の解析を実施した。FAS はチソツマブ　ベドチンの投与を受けた被験者と定義した。

PK 解析対象集団を対象として、PK データの全ての解析を実施した。PK 解析対象集団は、チソツマブ　ベドチンの投与を受け、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

解析結果は、用量漸増パート及び拡大パートでそれぞれ示した。統計的検定は実施せず、記述統計量を示した。また、両側 95%信頼区間（confidence interval、CI）を算出した。Kaplan-Meier 法を用いて PFS 及び DOR を推定した。

用量漸増パートでは、特記しない限り、記述統計量を全コホート及び用量別コホートごとに示し、拡大パートでは、全コホート、並びに癌種及び用法・用量別コホートごとに示した。特定の導出変数の算出を除き、欠測値の補完は行わないこととした。全てのデータを一覧表で示した。

5.2　試験結果

5.2.1　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、20 名をスクリーニングし 9 名を組み入れた。用量別の内訳は、0.9 mg/kg 3Q4W に 3 名（前立腺癌 2 名、子宮内膜癌 1 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W に 6 名（子宮頸癌 3 名、卵巣癌 1 名、膀胱癌 1 名、前立腺癌 1 名）であった。組み入れた 9 名全てを FAS 及び PK 解析対象集団とした。1.2 mg/kg 3Q4W の 2/6 名（33%）が 4 サイクルを完了したが、用量漸増パート（全コホート、9 名）で治験薬投与又は試験を完了した被験者はいなかった。最も多かった治験薬投与中止又は試験中止の理由は病勢増悪［4/9 名（44%）、0.9 mg/kg 3Q4W 及び 1.2 mg/kg 3Q4W で各 2 名］であった。

用量漸増パート（全コホート、9 名）での性別及び人種の内訳は、それぞれ女性 5/9 名（56%）及び男性 4/9 名（44%）、並びに白人 8/9 名（89%）及びアジア人 1/9 名（11%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 61.4 歳（11.15 歳）、body mass index（BMI）の平均値（標準偏差）は 25.10 kg/m^2（3.130 kg/m^2）であった。治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）は、それぞれ 67.2 日間（41.34 日間）及び 43 日間（15～147 日間）であった。

拡大パート

拡大パートでは、51 名をスクリーニングし 24 名を組み入れた。用法・用量別の内訳は、14 名（卵巣癌 11 名、子宮頸癌 3 名）が試験期間を通して 1.2 mg/kg 3Q4W 投与を維持し（以下、1.2 mg/kg 3Q4W）、6 名（卵巣癌 1 名、子宮頸癌 5 名）が 1.2 mg/kg 3Q4W 投与から 2.0 mg/kg 1Q3W 投与に切り替え（以下、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W）、4 名（卵巣癌 1 名、子宮頸癌 3 名）が 2.0 mg/kg 1Q3W で投与を開始（以下、2.0 mg/kg 1Q3W）した。組み入れた 24 名全てを FAS 及び PK 解析対象集団とした。拡大パート（全コホート、24 名）で 8/24 名（33%）が 4 サイクルを完了し、このうち 1 名（1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W の子宮頸癌を有する被験者）が試験を完了した。1.2 mg/kg 3Q4W の 14 名で、4 サイクルを完了又は治験薬投与を完了した被験者はいなかった。拡大パート（全コホート、24 名）で最も多かった治験薬投与中止の理由は、病勢増悪［12/24 名（50%）］であり、次いで有害事象［7/24 名（29%）］であった。最も多かった試験中止の理由は、病勢増悪［13/24 名（54%）］であり、次いで有害事象［7/24 名（29%）］であった。

拡大パートの対象疾患として卵巣癌及び子宮頸癌を選択したため、拡大パート（全コホート、24 名）に組み入れられた被験者は全て女性［卵巣癌 13/24 名（54%）、子宮頸癌 11/24 名（46%）］であった。人種の内訳は、白人 23/24 名（96%）及びアジア人 1/24 名（4%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 53.8 歳（8.53 歳）、BMI の平均値（標準偏差）は 25.26 kg/m^2（4.759 kg/m^2）であった。治験薬の曝露期間の平均値（標準偏差）及び中央値（範囲）は、それぞれ 58.6 日間（46.45 日間）及び 49.5 日間（1～184 日間）であった。

5.2.2　有効性の結果

用量漸増パート

抗腫瘍活性

用量漸増パート［全コホート 9 名：0.9 mg/kg 3Q4W（3 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W（6 名）］では、病変測定で 4/9 名に縮小が認められた。用量別では、0.9 mg/kg 3Q4W で 1/3 名［子宮内膜癌（1 名）］、1.2 mg/kg 3Q4W で 3/6 名［膀胱癌、前立腺癌、子宮頸癌（各 1 名）］に病変測定で縮小が認められた。1.2 mg/kg 3Q4W の 1 名（子宮頸癌）に 70%を超える病変の縮小が認められた。試験期間中に CA125 の上昇が 2 名［卵巣癌及び子宮内膜癌（各 1 名）］に認められた。用量漸増パートに組み入れられた前立腺癌を有する 3 名には、PSA に及ぼす臨床的に重要な影響は認められなかった。

客観的腫瘍縮小効果

用量漸増パート（全コホート、9 名）では、RECIST 1.1 版に基づき、CR が認められた被験者はおらず、PR が認められた被験者は 1/9 名（11%）であった。このため、奏効例は 1/9 名（11%）、非奏効例は 8/9 名（89%）であった。最良総合効果が SD の被験者は 5/9 名（56%）、PD の被験者は 2/9 名（22%）であった。また、1/9 名（11%）が評価不能であった。

前立腺癌を有する被験者を対象とした PSA による評価、及び卵巣癌又は子宮内膜癌を有する被験者を対象とした CA125 による評価では、奏効が認められた被験者はいなかった。

病勢コントロール（RECIST 1.1 版）

用量漸増パート（全コホート、9 名）では、6 週時点で病勢コントロールが 5/9 名に認められた。12 週時点以降で病勢コントロールが認められた被験者はいなかった。

無増悪生存期間（RECIST 1.1 版）

用量漸増パート（全コホート、9 名）では、PFS イベント（PD 又は死亡）が 3/9 名（33%）に認められ、6/9 名（67%）が打ち切りとなった。Kaplan-Meier 法により推定された 12 週時点の PFS 率は 60%であり、PFS の中央値（95% CI）は 15.3 週（7.1 週～推定不能）であった。

奏効期間

用量漸増パート（全コホート、9 名）では、確定奏効例（1/9 名）が毒性、又は PD 若しくは死亡以外の理由により打ち切りとなったため、DOR の推定はできなかった。

拡大パート

抗腫瘍活性

拡大パート［全コホート 24 名：1.2 mg/kg 3Q4W（14 名）、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W（6 名）、2.0 mg/kg 1Q3W（4 名）］では、全試験期間での病変の径和の最大縮小率の平均値（標準偏差）は 11.73%（43.610%）（n=22）であり、治験薬投与終了時点の病変の径和の縮小率の平均値（標準偏差）は 2.53%（45.932%）（n=19）であった。1.2 mg/kg 3Q4W では、卵巣癌を有する被験者（11/14 名）での病変の径和の最大縮小率の平均値（標準偏差）は 16.30%（38.936%）（n=9）であったが、子宮頸癌を有する被験者（3/14 名）では、−29.79%（87.442%）（n=3）で 29.79%の増加が認められた。

拡大パート（全コホート、24 名）では、試験終了時点での CA125 のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は−31.83%（33.895%）（n=9）であった。試験終了時点で、拡大パートの卵巣癌を有する被験者（13/24 名）で CA125 を指標とする奏効が 2 名（n=7）に認められ、いずれの 2 名も試験期間を通じて 1.2 mg/kg 3Q4W 投与を維持した被験者であった。

客観的腫瘍縮小効果

拡大パート（全コホート、24 名）では、CR が認められた被験者はおらず、RECIST 1.1 版に基づく最良総合効果が PR の被験者は 7/24 名で、奏効例は 7/24 名（29%）であった。癌種別の奏効例の内訳は、4 名が卵巣癌、3 名が子宮頸癌であった。確定奏効例は、4/24 名（17%）であった。最良総合効果が SD の被験者は 7/24（29%）、PD の被験者は 7/24（29%）であった。また、3/24 名（13%）が評価不能であった。

1.2 mg/kg 3Q4W の被験者［14 名（卵巣癌 11 名、子宮頸癌 3 名）］では、奏効例は、卵巣癌を有する被験者で 3/11 名（27%）、子宮頸癌を有する被験者で 1/3 名（33%）であった。最良総合効果が SD の被験者は、卵巣癌を有する被験者で 3/11 名（27%）であった。最良総合効果が PD の被験者は、卵巣癌を有する被験者で 2/11 名（18%）、子宮頸癌を有する被験者で 2/3 名（67%）であった。また、卵巣癌を有する被験者の 3/11 名（27%）が評価不能であった。

病勢コントロール（RECIST 1.1 版）

拡大パート（全コホート、24 名）では、6 週時点で病勢コントロールが半数以上の被験者［14/24 名（58%）］に認められ、このうち 7 名が 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者であった。12 週時点で病勢コントロールが 7/24 名（29%）に認められ、このうち 3 名が 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者であった。24 週時点で病勢コントロールが 1/24 名（4%）に認められたが、当該被験者は 1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W の被験者であった。拡大パート（全コホート、24 名）では、36 週時点で病勢コントロールが認められた被験者はいなかった。

無増悪生存期間（RECIST 1.1 版）

拡大パート（全コホート、24 名）では、Kaplan-Meier 法により推定された 12 及び 24 週時点の PFS 率はそれぞれ 43%及び 9%であった。PFS の中央値（95% CI）は 11.4 週（8.3～17.1 週）であった。

奏効期間

拡大パート（全コホート、24 名）では、確定奏効例（4/24 名）が毒性、又は PD 若しくは死亡以外の理由により打ち切りとなったため、DOR の推定はできなかった。

5.2.3　薬物動態

薬物動態

チソツマブ　ベドチン及び全抗体［MMAE 結合型及び非結合型のチソツマブ（total antibody、TAb）］のいずれも投与完了時（名目上 1 時間後）に t_{max} に到達した。

最初の時点での TAb の濃度は、原則、全分子が完全に結合している状態での濃度（チソツマブ　ベドチンの濃度）であるが、24 時間後までには、MMAE が分離を開始し、チソツマブ　ベドチンの濃度は TAb の濃度よりも低くなる。用量漸増パートのサイクル 1 での 3 回目投与 168 時間後までには、TAb に占めるチソツマブ　ベドチンの割合は平均で約 50%～55%であった。

MMAE の全身濃度は非常に低かった。サイクル 1 での MMAE の C_{max} の幾何平均値は、3 ng/mL（用量漸増パート）～4 ng/mL（拡大パートの 1.2 mg/kg 3Q4W）未満であった。

用量漸増パートでは、サイクル 1 での MMAE の濃度は穏やかに上昇した。MMAE の最大濃度は、平均で 3 回目投与（Day 15）約 48 時間後に到達した。

MMAE の濃度は、用量漸増パートのいずれの用量レベルでも、サイクル 1 の Day 1 からサイクル 2 の Day 1 で上昇した。取得した長期データは限定されるが、全体的に、サイクル 2 の Day 1 以降は、いずれの用量レベルでも MMAE の濃度に顕著な上昇は認められなかった。

薬力学

フローサイトメトリーのデータは、標準治療歴を有する卵巣癌及び子宮頸癌被験者で類似していた。

5.2.4　安全性の結果

用量漸増パート

用量制限毒性

用量漸増パートでは、用量制限毒性（dose-limiting toxicity、DLT）の報告はなかった。

有害事象

用量漸増パート［全コホート 9 名：0.9 mg/kg 3Q4W（3 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W（6 名）］では、全ての被験者で有害事象及び治験薬と関連のある有害事象が発現した（GEN702 CSR Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.8.1）。Grade 3 の有害事象が 4/9 名（44%）に認められ、用量別では、0.9 mg/kg 3Q4W で 1/3 名（33%）、1.2 mg/kg 3Q4W で 3/6 名（50%）であった。Grade 4 の有害事象が 1.2 mg/kg 3Q4W で 1/6 名（17%）に認められた。用量漸増パート（全コホート、9 名）で、Grade 5 の有害事象を発現した被験者はいなかった。重篤な有害事象が 3/9 名（33%）、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1/9 名（11%）に認められた。

最も多く認められた有害事象は、結膜炎［9/9 名（100%）］であり、次いで鼻出血［8/9 名（89%）：0.9 mg/kg 3Q4W で 3/3 名及び 1.2 mg/kg 3Q4W で 5/6 名、以下同順］、並びに悪心及び食欲減退［各 5/9 名（56%）：2/3 名及び 3/6 名］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、結膜炎［9/9 名（100%）］であり、次いで鼻出血［6/9 名（67%）：0.9 mg/kg 3Q4W で 3/3 名及び 1.2 mg/kg 3Q4W で 3/6 名、以下同順］及び悪心［5/9 名（56%）：2/3 名及び 3/6 名］であった。

IRR が 6/9 名（67%）に認められ、用量別では、0.9 mg/kg 3Q4W で 2/3 名（67%）、1.2 mg/kg 3Q4W で 4/6 名（67%）であった。最も多く認められた IRR は筋肉痛［3/9 名（33%）：0.9 mg/kg 3Q4W で 1/3 名及び 1.2 mg/kg 3Q4W で 2/6 名］であった。

Grade 2 以上の結膜炎が 6/9 名（67%）に認められ、用量別では、0.9 mg/kg 3Q4W で 2/3 名（67%）、1.2 mg/kg 3Q4W で 4/6 名（67%）であった。また、「眼障害（SOC）」に分類される Grade 2 以上の有害事象が 2/9 名（22%）に認められた。内訳は 0.9 mg/kg 3Q4W で瞼球癒着（1 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W で角膜炎（1 名）であった。

死亡

用量漸増パートでは、死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

用量漸増パート［全コホート 9 名：0.9 mg/kg 3Q4W（3 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W（6 名）］では、重篤な有害事象が 3/9 名（33%）に認められ、用量別では、0.9 mg/kg 3Q4W で 1/3 名（33%）、1.2 mg/kg 3Q4W で 2/6 名（33%）であった。内訳は、0.9 mg/kg 3Q4W の 1 名で結膜炎、1.2 mg/kg 3Q4W の 1 名で肺臓炎及び低ナトリウム血症、並びに 1.2 mg/kg 3Q4W の 1 名で悪心、嘔吐及び四肢痛であった。四肢痛を除き、重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連ありと判断された。

投与中止に至った有害事象

用量漸増パート［全コホート 9 名：0.9 mg/kg 3Q4W（3 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W（6 名）］では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 0.9 mg/kg 3Q4W で 1/3 名（33%）に認められた。当

該事象は Grade 3 の重篤な結膜炎であり、治験薬と関連ありと判断された。1.2 mg/kg 3Q4W では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象

用量漸増パート［全コホート 9 名：0.9 mg/kg 3Q4W（3 名）及び 1.2 mg/kg 3Q4W（6 名）］では、全ての被験者で特に注目すべき有害事象が発現した。最も多く認められた特に注目すべき有害事象は、鼻出血［6/9 名（67%）：0.9 mg/kg 3Q4W で 3/3 名及び 1.2 mg/kg 3Q4W で 3/6 名］であり、次いで筋肉痛及び末梢性ニューロパチー［各 3/9 名（33%）］、並びに下痢［2/9 名（22%）］であった。その他の特に注目すべき有害事象はいずれも各 1 名にのみ発現した。カテゴリー別で最も多く認められた特に注目すべき有害事象は、出血関連の有害事象［8/9 名（89%）］であり、次いで IRR 関連の有害事象［6/9 名（67%）］、並びに皮疹関連の有害事象及びニューロパチー関連の有害事象［各 4/9 名（44%）］であった。出血が最もよく認められた部位は鼻粘膜（鼻出血）であった。特に注目すべき有害事象の多くは Grade 1 であった。特に注目すべき有害事象で重篤と判断された事象は、1.2 mg/kg 3Q4W の被験者で発現した嘔吐のみであった。

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

用量漸増パートでは、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び心電図データに一定の傾向は認められなかった。

免疫原性

用量漸増パートでは、ADA 陽性が確認された被験者はいなかった。

第 II 相試験推奨用量

投与量 0.9 mg/kg 及び 1.2 mg/kg のいずれでも DLT は認められなかったが、治験実施計画書改訂第[redacted]版及び第[redacted]版で定めた緩和計画を実施したにもかかわらず、1.2 mg/kg 3Q4W 投与で眼関連の有害事象の発現が継続して認められた。したがって、治験依頼者は 1.2 mg/kg からの増量は行わず、1.2 mg/kg を RP2D として拡大パートで使用することを決定した。

拡大パート

拡大パート期間中に高度の眼関連の有害事象が認められたため、治験実施計画書改訂第[redacted]版で安全性のための緊急措置を実施した。この時点から、全ての被験者に対して、より包括的な眼関連の有害事象の緩和計画が導入され、チソツマブ　ベドチン 1.2 mg/kg 3Q4W での投与は行わず、眼関連毒性に対してより良好な忍容性プロファイルを示した GEN701 試験の拡大パートで使用された用法・用量（2.0 mg/kg 1Q3W）でチソツマブ　ベドチンの投与を継続することとした。その結果、拡大パートに組み入れられた最初の 14 名が試験期間を通して 1.2 mg/kg 3Q4W 投

与を維持し、6 名が 1.2 mg/kg 3Q4W 投与で開始し途中で 2.0 mg/kg 1Q3W 投与に切り替え、4 名が 2.0 mg/kg 1Q3W で投与を開始した。

有害事象

拡大パート［全コホート 24 名：1.2 mg/kg 3Q4W（14 名）、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W（6 名）、2.0 mg/kg 1Q3W（4 名）］では、ほとんどの被験者［23/24 名（96%）］で有害事象が発現した（GEN702 CSR Table 14.3.1.2.1-B）。Grade 3 以上の有害事象が 16/24 名（67%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 12/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 3/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 1/4 名に認められた。治験薬と関連のある有害事象が 21/24 名（88%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 12/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 6/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 3/4 名に認められた（GEN702 CSR Table 14.3.1.8-B）。死亡に至った有害事象が 1/24 名（4%）、重篤な有害事象が 14/24 名（58%）、治験薬の投与中止に至った有害事象が 8/24 名（33%）に発現した。

最も多く認められた有害事象（発現割合が 20%超）は、疲労及び鼻出血［各 14/24 名（58%）］、脱毛症［12/24 名（50%）］、結膜炎［11/24 名（46%）］、下痢［10/24 名（42%）］、便秘及び悪心［各 9/24 名（38%）］、腹痛、嘔吐及び食欲減退［各 8/24 名（33%）］、眼乾燥及び瞼球癒着［各 6/24 名（25%）］、並びに尿路感染、低カリウム血症及び貧血［各 5/24 名（21%）］であった。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象（発現割合が 20%超）は、瞼球癒着及び結膜炎［各 5/24 名（21%）］であり、1 名に認められた結膜炎を除きいずれも 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者で認められた。1 名に認められた結膜炎は 1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W の被験者での発現であったが、用法・用量の切替え前に発現した事象であった。

最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現割合が 20%超）は、鼻出血［14/24 名（58%）］、疲労［13/24 名（54%）］、脱毛症［12/24 名（50%）］、結膜炎［11/24 名（46%）］、下痢及び悪心［各 8/24 名（33%）］、食欲減退［7/24 名（29%）］、並びに眼乾燥、瞼球癒着及び嘔吐［各 6/24 名（25%）］であった。

IRR が 9/24 名（38%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 6/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 2/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 1/4 名に認められた。最も多く認められた IRR は疲労［4/24 名（17%）］であった。

死亡

拡大パートでは、1.2 mg/kg 3Q4W の卵巣癌を有する被験者（被験者番号：[redacted]）の死亡が報告された。死因は病勢増悪であった。その他の死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

拡大パート［全コホート 24 名：1.2 mg/kg 3Q4W（14 名）、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W（6 名）、2.0 mg/kg 1Q3W（4 名）］では、重篤な有害事象が 14/24 名（58%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 11/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 2/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 1/4 名に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象（発現割合 20%

超）は瞼球癒着［5/24 名（21%）］及び結膜炎［4/24 名（17%）］であり、いずれの事象も 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者での発現であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 12/24 名（50%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 9/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 2/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 1/4 名に認められた。

投与中止に至った有害事象

拡大パート（全コホート、24 名）では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 8/24 名（33%）に認められ、いずれの事象も 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者での発現であった。癌種別の内訳は、卵巣癌を有する被験者で 7/11 名（64%）、子宮頸癌を有する被験者で 1/3 名（33%）であった。

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（発現割合が 20%超）は、瞼球癒着［5/24 名（21%）］であった。治験薬の投与中止に至った結膜炎が 3/24 名（13%）に認められた。治験薬の投与中止に至ったその他の有害事象は、悪心、小腸閉塞、嘔吐及び心房粗動であった。

特に注目すべき有害事象

拡大パート［全コホート 24 名：1.2 mg/kg 3Q4W（14 名）、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W（6 名）、2.0 mg/kg 1Q3W（4 名）］では、特に注目すべき有害事象が 20/24 名（83%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 11/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 6/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 3/4 名であった。カテゴリー別で最も多く認められた特に注目すべき有害事象は、出血関連の有害事象［18/24 名（75%）］及び眼関連の有害事象［15/24 名（63%）］であった。また、ニューロパチー関連の有害事象が 7/24 名（29%）、皮疹関連の有害事象が 5/24 名（21%）に認められた。特に注目すべき有害事象で重篤と判断された事象が 8/24 名（33%）に認められ、用法・用量別では、1.2 mg/kg 3Q4W で 6/14 名、1.2 mg/kg 3Q4W→2.0 mg/kg 1Q3W で 1/6 名、2.0 mg/kg 1Q3W で 1/4 名であった。重篤と判断された特に注目すべき有害事象で最も多く認められた事象（発現割合 20%超）は、瞼球癒着［5/24 名（21%）］であった。また、重篤な結膜炎が 4/24 名（17%）に認められた。重篤と判断された瞼球癒着及び結膜炎はいずれも 1.2 mg/kg 3Q4W の被験者で発現した。

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

拡大パートでは、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び心電図データに臨床的に問題となる所見及び経時的な一定の傾向は認められなかった。

免疫原性

拡大パートでは、ADA 陽性が確認された被験者はいなかった。

6.　GCT1015-03 試験（5.3.5.2-5）

試験の標題

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

6.1　試験計画

実施医療機関

先行試験に参加した実施医療機関：英国（3 施設）及び米国（1 施設）

試験期間

2017 年 8 月 23 日（最初の被験者の組入れ日）～2019 年 1 月 10 日（最後の被験者の最終来院日）

開発相

第 II 相

6.1.1　目的

主要目的

- チソツマブ　ベドチンを投与した先行試験（GEN701 試験又は GEN702 試験）を完了又は中止（中止理由が被験者の安全性上重大で管理不可能とみなされない場合のみ）し、かつ、チソツマブ　ベドチンの投与により臨床的ベネフィットが継続して認められた、固形癌を有する被験者での長期安全性データを収集すること。

副次目的

- チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性を更に評価すること。

6.1.2　試験方法

本試験は、先行試験（GEN701 試験又は GEN702 試験）でチソツマブ　ベドチンの投与を受け、臨床的ベネフィットが得られた、固形癌を有する被験者を対象に、長期安全性及び有効性データを収集し、チソツマブ　ベドチンを継続投与する非盲検、多施設共同試験であった。本試験では、先行試験の用量・用法での投与を中止した後に、各サイクルの Day 1 にチソツマブ　ベドチンを 30 分以上かけて静脈内投与した。

治療効果及び病勢増悪は、CT 画像を用いて、RECIST 1.1 版に基づき治験担当医師がモニターし、評価した。先行試験で最後に実施した CT スキャンが本試験のスクリーニング時から 4 週間未満の場合、その結果をスクリーニング時の評価に用い、4 週間以上経過している場合はスク

リーニング時に CT スキャンを新たに実施した。試験期間中は 6 週間（2 サイクル）ごとに、病勢増悪が認められるまで又は試験終了時来院のいずれか早い時点まで、CT スキャンを実施することとしたが、実施医療機関の基準に応じて 4 週間及び 12 週間ごとでも可とした。30%以上の標的病変の縮小が認められた場合は、奏効を確定するため、4 週間経過後に再検査を実施した。本試験では、治療効果は治験担当医師が評価したが、治験実施計画書改訂第 [redacted] 版の発効後は、独立した中央画像評価も選択肢に加えた。

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、バイタルサイン、心電図及びその他の安全性に関する所見により評価した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）21.0 版を用いてコード化した。なお、有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象は、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 版を用いて重症度を評価した。臨床検査値は、それぞれの実施医療機関の基準に基づき評価した。TEAE は、治験薬の初回投与から、試験終了時来院まで、又は被験者が同意を撤回するまで若しくは次の抗癌治療を開始するまでのいずれか早い時点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。試験終了時来院は治験薬最終投与 30 日後に実施することとしたが、当該日に被験者の来院が困難な場合又は次の抗癌治療を開始する予定がある場合は、治験薬最終投与後、可能な限り早急に実施することとした。本試験の終了は、全ての被験者が治験薬の投与及び試験終了時来院を完了した時点とした。また、眼関連事象（結膜炎、潰瘍形成、角膜炎及び瞼球癒着）、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。

6.1.3　被験者数（計画時）

先行試験からの組入れ予定被験者数は、約 25 名であった。

6.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

主な選択基準

- 先行試験でチソツマブ　ベドチンの投与を受けた患者
- 先行試験を完了し、かつ安定（stable disease、SD）以上の臨床的ベネフィットが認められた患者、又は先行試験の治験実施計画書の規定に従い治験薬の投与を完了しなかったが、その中止理由が被験者の安全性上重大で管理不可能とみなされず、かつ部分奏効（partial response、PR）以上の奏効が認められた患者
- 本試験の組入れ前に他の抗癌治療を受けていない患者
- 画像判定に基づく病勢増悪及び早急な医学的介入を要する臨床徴候が認められていない患者
- 許容可能な腎機能及び肝機能を有する患者
- 許容可能な血液学的検査値及び凝固検査値を有する患者
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である患者

主な除外基準

- Grade 2 以上の末梢性ニューロパチーを有する患者
- 活性ウイルス、バクテリア又は真菌に感染し、本試験の治験薬初回投与前 2 週間未満に抗感染症薬の点滴投与による治療、又は本試験の治験薬初回投与前 1 週間未満に抗感染症薬の経口投与による治療を要する臨床的に問題となる感染症状が認められる患者。臨床的症状が認められない、予防を目的とした抗感染症薬の投与は可。
- 急性又は慢性の炎症性皮膚疾患を有する患者

6.1.5　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 分以上かけて静脈内投与した。先行試験での用量・用法に従いチソツマブ　ベドチンを投与した。治験実施計画書に規定されたリスク緩和計画又は個々の被験者に認められた毒性プロファイル及び QOL の評価に基づく担当医師の判断により、治験依頼者の医学専門家と協議し、合意が得られた後に、チソツマブ　ベドチンの減量を可とした。

本試験では、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 30 分以上かけて静脈内投与した［3 週間に 1 回（dosed once every 3 weeks、1Q3W）］。GEN702 試験を先行試験とする被験者で、治験実施計画書改訂第 [redacted] 版の発効前に規定していたチソツマブ　ベドチンの投与スケジュール［Day 1、Day 8 及び Day 15 にチソツマブ　ベドチンを 1 サイクル 4 週間で 3 回（dosed 3 times in a 4-week cycle、3Q4W）投与］で投与された被験者は、1Q3W 投与に切り替えた。そのため、本試験の全ての被験者にチソツマブ　ベドチンを 1Q3W で投与した。

投与期間

治験薬の投与は、投与によるベネフィットが得られないと治験担当医師が判断するまで（病勢増悪又は許容できない毒性が認められる）、治験依頼者が本試験を中止するまで、被験者が同意を撤回するまで、又は治験実施計画書に規定した他の理由により本試験が終了されるまで継続することとした。

6.1.6　評価項目

主要評価項目

有害事象の評価を主要評価項目とした。

副次評価項目

RECIST 1.1 版に基づく客観的腫瘍縮小効果を指標とした奏効率（objective response rate、ORR）の評価を副次評価項目とした。なお、前立腺癌患者では前立腺特異抗原（prostate-specific

antigen、PSA）のベースラインからの変化量を、卵巣癌患者ではCA125のベースラインからの変化量を指標に含めた。

6.1.7　統計解析方法

解析対象集団

組入れ集団には、同意説明文書に署名した全ての被験者を含めた。

統計解析

本試験に組み入れられる被験者数が少なく、原疾患及び先行試験での治療効果が均一でない被験者集団となることが予測されたため、統計的検定は計画しなかった。組み入れられた全ての被験者の主要及び副次評価項目の結果を一覧表で示した。

6.2　試験結果

6.2.1　被験者の内訳及び特性

本試験に、同意書に署名した6名（701試験から4名、702試験から2名）を組み入れた。このうち、702試験からの1名はスクリーニング不適格症例であった。残り5名のうち、4名は先行試験を完了、1名（被験者番号[redacted]）は、先行試験で治験薬と関連ありと判断されたGrade 3の重篤な瞼球癒着により治験薬の投与及び試験を中止したが、当該事象は本試験の組入れ前に消失しており、PRが認められた患者であった。5名のうち、4名にチソツマブ　ベドチンを2 mg/kg、1名に1.5 mg/kgをそれぞれ1Q3W投与した。治験薬の投与を受けた全ての被験者（5名）が本試験を中止した。中止理由は、4名が病勢進行（progressive disease、PD）、1名が有害事象（末梢性感覚運動ニューロパチー）であった。

治験薬の投与を受けた全ての被験者が白人女性であった。年齢の範囲は33～62歳、body mass index（BMI）の範囲は18.6～43 kg/m^{2}であった。ベースライン時のECOG PSは0（2名）又は1（3名）であった。原疾患は卵巣癌及び子宮頸癌（各2名）、並びに非小細胞肺癌（1名）であった。前立腺癌患者はいなかった。

6.2.2　有効性の結果

最良総合効果

RECIST 1.1版に基づく治験担当医師判定による最良総合効果は、子宮頸癌の1名及び卵巣癌の1名がPR、非小細胞肺癌の1名及び卵巣癌の1名がSD、並びに子宮頸癌の1名がPDであったが、最終的に全ての被験者（5名）に病勢増悪が認められた。

PDまでの期間

各被験者の先行試験での治験薬初回投与からPDまでの期間は、302日間［約10ヵ月間（子宮頸癌：被験者番号[redacted]）］、330日間［約11ヵ月間（子宮頸癌：被験者番号[redacted]）］、402

日間［約 13 ヵ月間（非小細胞肺癌：被験者番号[redacted]）］、433 日間［約 14 ヵ月間（卵巣癌：被験者番号[redacted]）］及び 400 日間［約 13 ヵ月間（卵巣癌：被験者番号[redacted]）］であった。

6.2.3　安全性の結果

有害事象

本試験期間中に、治験薬の投与を受けた全ての被験者（5 名）で有害事象が発現した（GCT1015-03 CSR Listing 16.02.03.02）。Grade 3 の有害事象が 1 名に認められた。Grade 4 以上の有害事象を発現した被験者はいなかった。治験薬と関連ありと判断された有害事象が 4 名に発現した。

最も多く認められた有害事象は末梢性ニューロパチー（4 名）であり、次いで食欲減退及び口腔咽頭痛（各 2 名）であった。これらの有害事象は Grade 1 又は 2 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末梢性ニューロパチー（4 名）であり、次いで食欲減退（2 名）であった。

注入に伴う反応として 1 名に Grade 2 の関節痛が発現し、治験薬と関連ありと判断された。

死亡

治験薬の投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 1 名に認められた。当該事象は Grade 3 の末梢性感覚運動ニューロパチーであり、治験薬と関連ありと判断された。

投与中止、試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名に認められた。内訳は、Grade 3 の重篤な末梢性感覚運動ニューロパチー及び Grade 2 の非重篤な点状角膜炎（各 1 名）であり、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された。

試験中止に至った有害事象は Grade 3 の重篤な末梢性感覚運動ニューロパチー（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 2 名に 4 件認められた。内訳は、Grade 2 の点状角膜炎（1 名に 1 件）、並びに Grade 2 の眼毒性、Grade 1 の網膜滲出物及び Grade 1 の角膜菲薄化（1 名に各 1 件）であった。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象が 4 名に 6 件認められた。内訳は、Grade 1 又は 2 の非重篤な末梢性ニューロパチー（4 名に 5 件）及び Grade 3 の重篤な末梢性感覚運動ニューロパチー（1 名に 1 件）であった。

出血関連の有害事象が認められた被験者はいなかった。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図、及びその他の安全性に関連する所見

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図データに臨床的に意味のある所見は認められなかった。

7. SGNTV-001 試験（5.3.5.2-6）

試験の標題

Open Label Phase 2 Study of Tisotumab Vedotin for Locally Advanced or Metastatic Disease in Solid Tumors

7.1　試験計画

実施医療機関

北米及び欧州（22 施設）

試験期間

試験開始日：2018 年 6 月 25 日（最初の被験者の同意取得日）
試験完了日：試験継続中
中間解析（パート A のみ）のデータカットオフ日：

- 第 1 回中間解析：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［abbreviated CSR（aCSR）初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）］
- 第 2 回中間解析：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［aCSR 補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）］

開発相

第 II 相

7.1.1　目的

本試験パート A の目的を以下に示す。

主要目的

- チソツマブ　ベドチン単剤の抗腫瘍活性を評価すること*

副次目的

- チソツマブ　ベドチン単剤の安全性及び忍容性を評価すること
- チソツマブ　ベドチンの予備的な抗腫瘍活性を評価すること*
- 疾患の安定性及び管理を評価すること*
- チソツマブ　ベドチンに反応する被験者の奏効が持続する期間を評価すること*
- 奏効に至るまでの期間を評価すること*
- チソツマブ　ベドチン投与による無増悪生存期間（progression-free survival、PFS）を評価すること*
- チソツマブ　ベドチン投与による被験者の生存を評価すること*
- チソツマブ　ベドチンの薬物動態（pharmacokinetics、PK）を評価すること
- チソツマブ　ベドチンの免疫原性を評価すること

*当該項目の結果は、統計解析計画書（statistical analysis plan、SAP）に従い、aCSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）及び補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）のいずれにも含まれておらず、本個々の試験のまとめ（以下、本 2.7.6）にも含まれない。

7.1.2　試験方法

本試験は、特定の固形癌を有する患者を対象に、チソツマブ　ベドチンを単剤で投与又は他剤と併用投与したときの安全性、忍容性、及び抗腫瘍活性を評価することを目的とした、非盲検、多施設共同、海外試験である。

本試験は 7 つのパート（A～G）から構成された。パート A、B、C、及び E では、過去 1 回以上の全身療法後に病勢が増悪した固形癌患者を対象に、単剤療法としてチソツマブ　ベドチンを投与した。パート D、F、及び G では、再発若しくは遠隔転移を伴う頭頸部扁平上皮癌（squamous cell carcinoma of the head and neck、SCCHN）又は扁平上皮性非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer、NSCLC）（パート D のみ）を有する未治療患者を対象に、一次療法として白金製剤併用下又は非併用下で、ペムブロリズマブとチソツマブ　ベドチンを投与した。

なお、本試験の治験実施計画書初版は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に承認され、その後、本試験期間中に治験実施計画書が 8 回改訂された。パート B～G は治験実施計画書改訂第[redacted]～[redacted] 版で追加されたが、aCSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）及び補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）ではパート A の結果のみが含まれており、本 2.7.6 でもパート A の結果のみを示した。

パート A では、組織因子の発現が知られている癌腫（結腸・直腸癌、扁平上皮性 NSCLC、膵外分泌腺癌、及び SCCHN）別に 4 つのコホートを設け、被験者をいずれかのコホートに組み入れた（Figure 1）。

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（最大合計用量 200 mg）で 30～60 分かけて静脈内投与した。個々の被験者での用量は、試験治療下で発現した有害事象（treatment-emergent adverse event、TEAE）に基づき変更することを可能とした。

抗腫瘍効果は、最初の 6 ヵ月間は 6 週間ごと、次の 6 ヵ月間は 12 週間ごと、その後は 6 ヵ月間ごとに評価した。病勢増悪と同様に、主要及び副次評価項目の効果を RECIST 1.1 版に基づき治験担当医師が評価した。客観的腫瘍縮小効果は、奏効が初めて確認されてから 4 週間以上あけて再度実施した画像検査で確認した。

パート A では、チソツマブ　ベドチンが投与され、評価可能なベースライン後の有効性データを有する被験者が各コホートで 10 名以上となった後、コホートごとに無益性評価の中間解析を実施した。無益性の判断基準を決定するために、ベイズ予測確率アプローチを用いた。各コホートでの中間解析時に、予測される成功確率（predictive probability of success、PPoS）を算出した。PPoS、抗腫瘍活性、及び安全性データに基づき、治験依頼者が早期にコホートを中止できることとした。

抗腫瘍効果の評価は、病勢が増悪するまで、同意が撤回されるまで、他の抗癌療法が開始されるまで、治験依頼者により試験が中止されるまで、又は被験者が死亡するまでのいずれか早い時点まで、被験者を追跡して実施した。安全性の評価期間は、被験者がチソツマブ　ベドチンの投

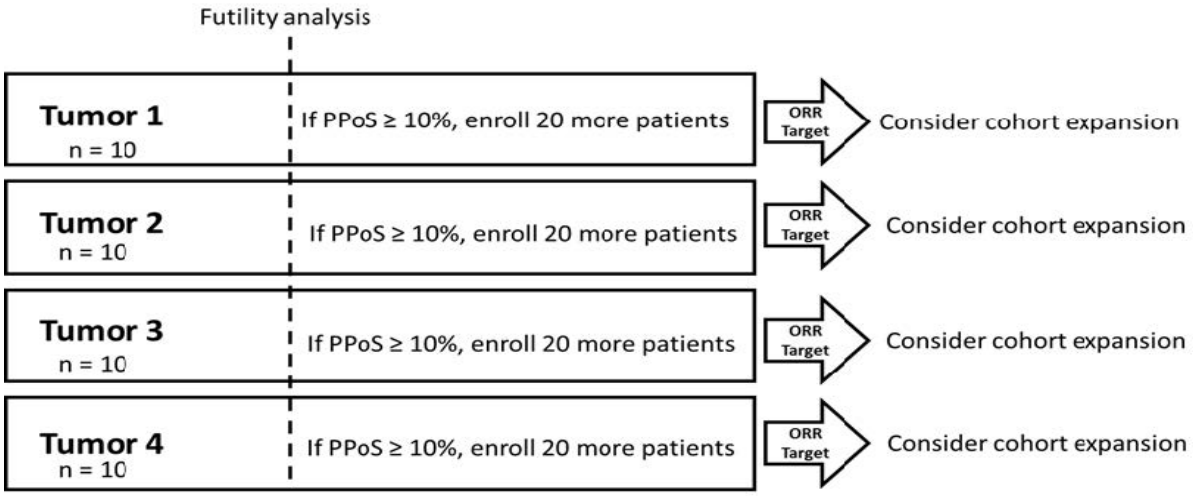
与を継続している期間とした。チソツマブ　ベドチンの投与中止後は、その後の抗癌療法及び生存について、被験者を追跡した。

安全性モニタリング委員会（Safety Monitoring Committee、SMC）は、本試験に参加した被験者の安全性を定期的にレビューし、安全性解析の結果を評価して、治験依頼者に勧告することとした。

パート B～G の試験デザインは、治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に示す。

本試験は、最後の被験者の組入れから 3 年が経過する時点又は長期追跡調査中の被験者がいなくなる時点のうち、いずれか早い時点で終了とする。なお、治験依頼者は随時試験を中止できることとした。

Figure 1　試験デザイン（パート A）



Source: SGNTV-001 CSR Figure 1

安全性の評価には、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体的所見、及び免疫原性が含まれた。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悪化した有害事象と定義し、特に記載のない限り TEAE を有害事象として示した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）22.0 版（第 1 回中間解析）又は 26.0 版（第 2 回中間解析）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。有害事象及び毒性の重症度は、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。

出血関連事象、眼関連事象、及び末梢性ニューロパチー関連事象を特に注目すべき有害事象とした。

なお、標準的な安全性評価に加え、PK 評価のための採血、腫瘍組織の特性評価、及び眼科検査を実施した。

7.1.3　被験者数（計画時）

本試験パート A～G 全体で最大約 692 名を組み入れることとした。このうち、4 つのコホートを設けたパート A では、各コホートで最大 30 名を組み入れることとしたが、チソツマブ　ベドチンの抗腫瘍活性の特性をより明確にするために、各コホートで最大 20 名を追加で組み入れるコホート拡大を実施する可能性も計画されていた。本 2.7.6 では、パート A に組み入れた被験者のデータのみを示した。

7.1.4　対象疾患及び主な組入れ基準

本試験パート A の主な組入れ基準を以下に示す。

主な選択基準

- 直近の全身療法のレジメンで効果が認められず、標準治療の適応とならない再発、局所進行、又は遠隔転移を伴う結腸・直腸癌、膵外分泌腺癌、扁平上皮性 NSCLC、又は SCCHN を有する患者
- 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
- 18 歳以上
- Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 0 又は 1 である患者
- ベースライン時の臨床検査値が以下を示す患者
  - 成長因子による支持療法後 2 週間以上経過し、好中球絶対数が 1500/μL 以上
  - 血液製剤による輸血後 2 週間以上経過し、血小板数が 100×10^9/L 以上
  - 血液製剤による輸血又は成長因子による支持療法後 2 週間以上経過し、ヘモグロビンが 5.6 mmol/L（9.0 g/dL）以上
  - 血清ビリルビンが基準値上限（upper limit of normal、ULN）の 1.5 倍以下、又はジルベール症候群と診断された患者は直接ビリルビンが ULN の 2 倍以下
  - Modification of Diet in Renal Disease（MDRD 式）による推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate、eGFR）が 50 mL/min/1.73m^2 以上 [1]
  - ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以下（肝腫瘍又は肝転移が存在する場合は ULN の 5 倍未満）
- 凝固検査結果が以下を示す患者
  - 抗凝固療法を受けていない場合、国際標準比（international normalized ratio、INR）が 1.5 以下
  - 活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time、APTT）が ULN の 1.5 倍以下
- 3 ヵ月以上の生存が期待される患者
- 患者又は代諾者は、署名した同意説明書を提供すること

[1] 本基準の eGFR 下限値は、治験実施計画書改訂第 [redacted] 版で「60 mL/min/1.73m^2 以上」から「50 mL/min/1.73m^2 以上」に修正された。

主な除外基準

- 原発性神経内分泌又は肉腫様の組織型を有する患者
- 血液学的：出血リスクの増加につながる凝固異常（合併又は既往）が判明している、血管炎によるびまん性肺胞出血を有する、出血性素因が判明している、大量出血が認められる、生命を脅かす出血リスクの増加を伴う外傷がある、又は本試験登録前 8 週間以内に重度の頭部外傷若しくは頭蓋内手術を受けた患者
- 心血管：スクリーニング前 6 ヵ月以内に不安定狭心症や急性心筋梗塞など臨床的に重要な心疾患を有する患者、又はうっ血性心不全［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］若しくは心駆出率が 45%未満に低下した病歴を有する患者
- 眼科：ベースライン時に活動性の眼表面疾患を有する患者。眼の評価は、スクリーニング時に眼科医により確認される。瘢痕性結膜炎又はスティーヴンス・ジョンソン症候群（治験担当医師による評価）の既往を有する患者。なお、白内障は活動性の眼表面疾患に該当しない。
- その他のがん：組入れ対象以外の悪性腫瘍（合併又は既往）が判明している患者。なお、非浸潤性基底細胞癌、皮膚有棘細胞癌、非浸潤性表在性膀胱癌、及び腺管上皮内癌等の遠隔転移又は死亡のリスクが低い悪性腫瘍（例：5 年全生存率 90%以上）は例外とした[1]。
- クローン病及び潰瘍性大腸炎を含む活動性炎症性腸疾患を有する患者
- 免疫抑制剤による治療又はステロイドによる全身療法の継続を要する、急性又は慢性の炎症性皮膚疾患を有する患者
- 中等度及び重度の喘息等の炎症性肺疾患を有する患者。慢性閉塞性肺疾患患者は、ステロイドによる全身療法及び長期酸素吸入を必要としない場合に限り、組入れを可能とした。
- Grade 2 以上の末梢神経ニューロパチーを有する患者
- 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を有する患者
- ヒト免疫不全ウイルスの血清検査で陽性であることが判明している患者、B 型肝炎（B 型肝炎表面抗原の検出と定義）又は活動性 C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus、HCV）（定性検査により HCV-RNA 検出と定義）感染が判明している患者。治療により C 型肝炎感染が完治した患者は、ウイルスの陰性化が持続していること。
- 活動性中枢神経系病変（軟膜・髄膜転移を含む）又は脳転移を有することが判明している患者
- チソツマブ　ベドチン製剤に含まれる賦形剤に対して過敏症を有することが判明している患者
- 原疾患と関連しない Grade 3 以上の肺疾患を有する患者

[1] 本除外基準を明確にするために、治験実施計画書改訂第[redacted]版で基準の一部が改訂された。改訂内容の詳細は治験実施計画書第[redacted]版 Appendix J に示す。

7.1.5　治験薬、用法及び用量、投与期間

用法及び用量

パート A では、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　ベドチン単剤を 2.0 mg/kg（最大合計用量 200 mg）で 30～60 分かけて静脈内投与した。

投与期間

チソツマブ　ベドチンの投与は、病勢が増悪するまで、許容できない毒性が認められるまで、治験担当医師により判断されるまで、同意が撤回されるまで、他の抗癌療法が開始されるまで、治験依頼者により試験が中止されるまで、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継続した。

第 2 回中間解析のデータカットオフ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、パート A の全ての被験者でチソツマブ　ベドチン投与及び安全性評価が中止されていた。

7.1.6　評価項目

本試験パート A の主な評価項目を以下に示す。

主要評価項目

有効性

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

副次評価項目

有効性

- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく確定及び未確定 ORR*
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく病勢コントロール率（disease control rate、DCR）*
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく奏効期間（duration of response、DOR）*
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく奏効までの期間（time to response、TTR）*
- 治験担当医師判定による RECIST 1.1 版に基づく PFS*
- 全生存期間（overall survival、OS）*

*当該項目の結果は aCSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）及び補遺（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）のいずれにも含まれておらず、本 2.7.6 にも含まれない。

薬物動態及び免疫原性

- チソツマブ　ベドチン、全抗体［MMAE 結合型及び非結合型のチソツマブ（総チソツマブ）（total antibody、TAb）］、及び MMAE に対する特定の PK パラメータ

- チソツマブ　ベドチンに対する抗薬物抗体（antitherapeutic antibody、ATA）の発現割合

安全性

- 有害事象の種類、発現割合、重症度、重篤度、及び因果関係

7.1.7　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、いずれも治験薬を投与された全ての被験者と定義した。全ての有効性及び安全性解析では、解析対象集団として、それぞれ FAS 及び安全性解析対象集団を用いた。PK 解析対象集団は、組入れ後に治験薬の投与を受け、1 つ以上の PK パラメータが推定できる被験者とした。ATA 評価対象集団は、ベースライン時に ATA が評価され、治験薬投与後に 1 つ以上の ATA 検体が評価された被験者とした。

統計解析

安全性データは、安全性解析対象集団を対象に記述統計量を用いて要約した。

特に記載のない限り、解析結果はコホート別及び合計で示した。記述統計量は、例数、平均値、中央値、標準偏差、連続変数の最小値と最大値、及びカテゴリカル変数の各カテゴリーでの例数と割合を含めた。

7.2　試験結果（第 1 回中間解析、パート A のみ）

本項では、第 1 回中間解析のデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点に基づき、本試験パート A の人口統計学的特性、安全性、PK、及び免疫原性のデータを示した。有効性のデータは、aCSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）に含まれておらず、本項にも含まれない。有効性の結果は CSR 最終版で示す。

7.2.1　被験者の内訳及び特性

データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、計画された 200 名に対して 79 名が本試験パート A に組み入れられた。このうち 72 名（結腸・直腸癌 29 名、膵外分泌腺癌 16 名、NSCLC 9 名、SCCHN 18 名）に治験薬（チソツマブ　ベドチン）が投与され、Day 1 に適格性基準を満たさなかった 7 名には治験薬が投与されなかった。治験薬を投与された 72 名のうち、57 名（79.2%）が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は、病勢進行［45 名（62.5%）］であり、次いで有害事象（non-TEAE を含む）［5 名（6.9%）］であった。有害事象（non-TEAE を含む）による投与中止例の内訳は、4 名（5.6%）が有害事象（TEAE）、1 名が治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現又は悪化した有害事象（non-TEAE）による投与中止であった。データカットオフ日時点で、36 名（50.0%）が試験を中止し、15 名（20.8%）が投与を継続中、21 名（29.2%）が長期追跡調査中であった。

治験薬が投与された 72 名では、年齢の中央値（範囲）は 61.5 歳（35～81 歳）であり、65 歳以上は 27 名（37.5%）であった。男性（62.5%）が過半数を占めた。大部分が白人（84.7%）であり、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（87.5%）が最も多かった。ECOG PS のデータ［0（30.6%）、1（69.4%）］から示されるように、本試験パート A に参加した被験者は歩行可能であり、介助なく日常的な活動が可能であった。

7.2.2　有効性の結果

有効性の結果は SAP に従い、aCSR 初版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付）には含まれておらず、本 2.7.6 にも含まれない。

7.2.3　薬物動態

データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、PK 解析対象集団に含めた 68 名を対象に、チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK 解析を実施した。チソツマブ　ベドチン、MMAE、及び TAb の曝露は、コホート間（膵外分泌腺癌、SCCHN、結腸・直腸癌、及び NSCLC コホート）で同程度であった。

7.2.4　安全性の結果

データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、チソツマブ　ベドチンを投与された全 72 名を安全性解析対象集団に含めた。

追跡調査期間の中央値（範囲）は 5.0 ヵ月（0.2～11.5 ヵ月）、全被験者のチソツマブ　ベドチンの投与期間の中央値（範囲）は 6.7 週（3～47 週）、各被験者のチソツマブ　ベドチンのサイクル数の中央値（範囲）は 2 サイクル（1～15 サイクル）であった。相対用量強度（relative dose intensity、RDI）の中央値（範囲）は 99.9%（63%～103%）であり、ほとんどの被験者で予定されたチソツマブ　ベドチンの全用量が投与された。投与期間の中央値は、結腸・直腸癌コホート（6.0 週）及び NSCLC コホート（6.3 週）と比較して、膵外分泌腺癌コホート（11.5 週）及び SCCHN コホート（10.3 週）で大きかった。

有害事象

有害事象が 67 名（93.1%）に発現した。最も多く認められた有害事象は、疲労［29 名（40.3%）］であり、次いで悪心及び食欲減退［各 26 名（36.1%）］であった。

治験薬と関連のある有害事象が 53 名（73.6%）に発現した。最も多く認められた事象は、疲労［21 名（29.2%）］であり、次いで脱毛症及び食欲減退［各 17 名（23.6%）］であった。

Grade 3 以上の有害事象が 37 名（51.4%）に発現した。最も多く認められた事象は、貧血［5 名（6.9%）］であり、次いで腹痛、呼吸困難、疲労、及び肺炎［各 4 名（5.6%）］であった。Grade 3 の有害事象は 31 名（43.1%）に認められ、このうち 15 名に発現した事象は治験薬と関連ありと判断された。Grade 4 の有害事象は 4 名（5.6%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。Grade 5 の有害事象［呼吸困難及び肺塞栓症（症例の叙述を SGNTV-001 CSR

14.3.3 に示す)］は 2 名（2.8%）に報告された。遠隔転移を伴う SCCHN を有していた 4[redacted] 歳男性に Grade 5 の呼吸困難が発現したが、原疾患の増悪によるものと考えられた。遠隔転移を伴う膵癌を有し、深部静脈血栓症の病歴のある 6[redacted] 歳女性に肺塞栓症が発現し死亡した。これらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断された。

死亡

27 名（37.5%）が死亡した。死因の内訳は、原疾患の増悪による死亡が 23 名（31.9%）、原因不明の死亡が 3 名（4.2%）、原疾患（遠隔転移を有する結腸・直腸癌）と関連のない死亡が 1 名（1.4%）であった。このうち 4 名（5.6%）は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 28 名（38.9%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 7 名（9.7%）に認められた。内訳は、疲労［2 名（2.8%)］、並びに食欲減退、発熱性好中球減少症、喀血、不眠症、筋力低下、悪心、処置後出血、上部消化管出血、及び嘔吐［各 1 名（1.4%)］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が 4 名（5.6%）に認められた。内訳は、末梢性感覚ニューロパチー［2 名（2.8%)］が最も多く、次いでメレナ及び肺塞栓症［各 1 名（1.4%)］であった。肺塞栓症を発現した 1 名を除く 3 名（4.2%）に認められた事象は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の投与遅延に至った有害事象が 18 名（25.0%）に認められた。2 名以上に発現した事象は、末梢性感覚ニューロパチー［4 名（5.6%)］、肺炎［3 名（4.2%)］、並びに結膜炎及び呼吸困難［各 2 名（2.8%)］であった。

治験薬の減量に至った有害事象が 6 名（8.3%）に認められた。内訳は、末梢性感覚ニューロパチー［4 名（5.6%)］が最も多く、次いで呼吸困難及び発熱性好中球減少症［各 1 名（1.4%)］であった。

治験薬の投与休止に至った有害事象は認められなかった。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 26 名（36.1%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 2 が 15 名、Grade 1 が 11 名であった。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象が 15 名（20.8%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 3 が 2 名、Grade 2 が 10 名、Grade 1 が 3 名であった。

出血関連の有害事象が 22 名（30.6%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 3 が 3 名、Grade 2 が 1 名、Grade 1 が 18 名であった。

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の変化に一定の傾向は認められなかった。

免疫原性

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、ATA 評価対象集団に含めた 56 名を対象にチソツマブ　ベドチンに対する ATA の発現割合を評価した。ATA 評価対象集団の 56 名のうち、ベースライン時に ATA 陽性が確認されたのは 8 名（14.3%）、試験治療下で ATA 陽性が確認されたのは 2 名（3.6%）であった。

7.3　試験結果（第 2 回中間解析、パート A のみ）

本項では、第 2 回中間解析のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点に基づき、本試験パート A の人口統計学的特性、安全性、PK、及び免疫原性のデータを示した。有効性のデータは、aCSR 補遺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）に含まれておらず、本項にも含まれない。有効性の結果は CSR 最終版で示す。

7.3.1　被験者の内訳及び特性

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、100 名が本試験パート A に組み入れられた。このうち 89 名（結腸・直腸癌 29 名、膵外分泌腺癌 16 名、NSCLC 13 名、SCCHN 31 名）に治験薬（チソツマブ　ベドチン）が投与され、11 名には、その他の理由（10 名）及び同意撤回（1 名）により、治験薬が投与されなかった。治験薬を投与された全 89 名が治験薬の投与を中止した。主な投与中止理由は、病勢進行［64 名（71.9%）］であり、次いで有害事象（non-TEAE を含む）［12 名（13.5%）］であった。有害事象（non-TEAE を含む）による投与中止例の内訳は、11 名（12.4%）が有害事象（TEAE）、1 名が治験薬の最終投与後 30 日を超えて発現又は悪化した有害事象（non-TEAE）による投与中止であった。データカットオフ日時点で、88 名が試験を中止し、1 名が長期追跡調査中であった。

治験薬が投与された 89 名では、年齢の中央値（範囲）は 62.0 歳（35～81 歳）であり、65 歳以上は 36 名（40.4%）であった。男性（67.4%）が過半数を占めた。大部分が白人（80.9%）であり、民族は非ヒスパニック系又は非ラテン系（87.6%）が最も多かった。

ECOG PS のデータ［0（29.2%）、1（70.8%）］から示されるように、本試験パート A に参加した被験者は歩行可能であり、介助なく日常的な活動が可能であった。

7.3.2　有効性の結果

有効性の結果は SAP に従い、aCSR 補遺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）には含まれておらず、本 2.7.6 にも含まれない。

7.3.3　薬物動態

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、PK 解析対象集団に含めた 83 名を対象に、チソツマブ　ベドチン、TAb、及び MMAE の PK 解析を実施した。チソツマブ　ベドチン、MMAE、及び TAb の曝露は、コホート間（膵外分泌腺癌、SCCHN、結腸・直腸癌、及び NSCLC コホート）で同程度であった。

7.3.4　安全性の結果

データカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で、チソツマブ　ベドチンを投与された全 89 名を安全性解析対象集団に含めた。

全被験者のチソツマブ　ベドチンの投与期間の中央値（範囲）は 2.07 ヵ月（0.3～19.5 ヵ月）、各被験者のチソツマブ　ベドチンのサイクル数の中央値（範囲）は 3 サイクル（1～27 サイクル）であった。RDI の中央値（範囲）は 99.8%（47%～103%）であり、ほとんどの被験者で予定されたチソツマブ　ベドチンの全用量が投与された。

有害事象

有害事象が 86 名（96.6%）に発現した。最も多く認められた有害事象は、便秘［33 名（37.1%）］であり、次いで食欲減退、疲労、及び悪心［各 32 名（36.0%）］であった。

治験薬と関連のある有害事象が 70 名（78.7%）に発現した。最も多く認められた事象は、疲労［24 名（27.0%）］であり、次いでドライアイ［23 名（25.8%）］及び食欲減退［21 名（23.6%）］であった。

Grade 3 以上の有害事象が 53 名（59.6%）に発現した。最も多く認められた事象は、腹痛、貧血、及び疲労［各 6 名（6.7%）］、次いで便秘［5 名（5.6%）］であった。治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は 23 名（25.8%）に認められた。Grade 4 の有害事象は 7 名（7.9%）に認められ、このうち好中球減少症及び敗血症（1 名）並びにドライアイ（1 名）は治験薬と関連ありと判断された。Grade 5 の有害事象［肺塞栓症（症例の叙述を SGNTV-001 CSR addendum 14.5.7 に示す）］は 1 名（1.1%）に報告され、治験薬と関連なしと判断された。第 1 回中間解析で Grade 5 と報告された呼吸困難は、第 2 回中間解析で Grade 3 であった。

死亡

73 名（82.0%）が死亡した。死因の内訳は、原疾患の増悪による死亡が 59 名（66.3%）、原因不明の死亡が 12 名（13.5%）、原疾患と関連のない死亡が 2 名（2.2%）であった。このうち 7 名（7.9%）は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した。

死亡に至った有害事象は肺塞栓症の 1 名（1.1%）であった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象が 39 名（43.8%）に認められた。治験薬と関連のある重篤な有害事象は 8 名（9.0%）に認められた。内訳は、疲労、発熱性好中球減少症、喀血、不眠症、筋力低下、処置後出血、敗血症、及び上部消化管出血［各 1 名（1.1%）］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が 11 名（12.4%）に認められた。内訳は、末梢性感覚ニューロパチー［4 名（4.5%）］が最も多く、次いで瞼球癒着［3 名（3.4%）］、並びに結膜炎、メレナ、肺塞栓症、及び敗血症［各 1 名（1.1%）］であった。肺塞栓症を発現した 1 名を除く 10 名（11.2%）に認められた事象は治験薬と関連ありと判断された。

治験薬の投与遅延に至った有害事象が 24 名（27.0%）に認められた。2 名以上に発現した事象は、末梢性感覚ニューロパチー［4 名（4.5%）］、ドライアイ及び肺炎［各 3 名（3.4%）］、並びに結膜炎及び呼吸困難［各 2 名（2.2%）］であった。

治験薬の減量に至った有害事象が 9 名（10.1%）に認められた。内訳は、末梢性感覚ニューロパチー［4 名（4.5%）］が最も多く、次いで関節痛、便秘、下痢、喉頭蓋炎、発熱性好中球減少症、及び末梢性運動ニューロパチー［各 1 名（1.1%）］であった。

治験薬の投与休止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の用量調整（投与中止、休止、遅延、減量）に至った有害事象のうち、治験薬と関連のある事象は 22 名（24.7%）に認められた。

特に注目すべき有害事象

眼関連の有害事象が 43 名（48.3%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 4 が 1 名、Grade 3 が 2 名、Grade 2 が 24 名、Grade 1 が 16 名であった。

末梢性ニューロパチー関連の有害事象が 21 名（23.6%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 3 が 4 名、Grade 2 が 10 名、Grade 1 が 7 名であった。

出血関連の有害事象が 32 名（36.0%）に認められた。Grade 別の内訳は、Grade 3 が 3 名、Grade 2 が 5 名、Grade 1 が 24 名であった。

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の変化に一定の傾向は認められなかった。

免疫原性

データカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、ATA 評価対象集団に含めた 72 名を対象にチソツマブ　ベドチンに対する ATA の発現割合を評価した。8 名がベースライン時に ATA 陽性であり、このうち 1 名は試験治療下でも ATA 陽性が認められた。さらに、ベースライン時に ATA 陰性であった 3 名がベースライン後に ATA 陽性を示した。ATA 評価対象集団の 72 名のうち、試験治療下で ATA 陽性が確認されたのは計 4 名であった。