

tisotumab vedotin（genetical recombination）（JAN）

チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）

抗悪性腫瘍剤/組織因子標的抗体微小管阻害薬複合体

429

【基本電子添文】 テブダック点滴静注用2025年3月作成

【製品】 規制等：[生物] [劇] [処方] 《テブダック点滴静注用40mg 2025.03.27承認》
テブダック Tivdak 点滴静注用40mg（ジェンマブ）

【組成】〔注射用〕：1バイアル中40mg。（注射用水4.0mLで溶解時）pH：5.8～6.2 浸透圧比：約1
本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される

【効能・効果】 がん化学療法後に増悪した進行又は再発の子宮頸癌

効能関連注意 ①本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない ②本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない

【用法・用量】 チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）として1回2mg/kg（体重）を30分以上かけて、3週間間隔で点滴静注。ただし、1回量として200mgを超えない。なお、患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない ②本剤投与に伴う眼障害軽減のため、副腎皮質ステロイド点眼剤を本剤の投与の24時間前から4日間、血管収縮点眼剤を本剤投与前に1回、ドライアイ治療用点眼剤を本剤投与開始日から投与終了後30日目まで投与する。使用する血管収縮点眼剤はプリモニジン酒石酸塩点眼液0.1%とし、本剤投与直前に1～3滴点眼する（警告②、重要な基本的注意①、重大な副作用④参照） ③本剤により副作用が現れた場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止する

減量段階	投与量
通常投与量	2mg/kg（最大200mg）
1段階減量	1.3mg/kg（最大130mg）
2段階減量	0.9mg/kg（最大90mg）
3段階減量	中止

副作用	程度※	処置
角膜炎	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 3又は4	中止
結膜潰瘍	Grade 1又は2	臨床的に安定するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 3又は4	中止
結膜瘢痕、角膜瘢痕又は瞼球癒着	全Grade	中止

結膜炎及びその他の眼障害	Grade 1	臨床的に安定するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 2	・ Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・ 再発した場合は、Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる ・ 3回目の発現時には、中止
	Grade 3又は4	中止
末梢神経障害	Grade 2又は3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる
	Grade 4	中止
重度の皮膚障害	疑い	休薬
	確定	中止
中枢神経系又は気道の出血	全Grade	中止
その他の出血	Grade 3	・ 回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・ 再発した場合は、中止
	Grade 4	中止
好中球減少症	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる
	Grade 4	・ Grade 2以下に回復するまで休薬し、その後、同一用量で再開できる ・ 再発した場合は、中止、又はGrade 2以下に回復するまで休薬し、その後、1段階減量して再開できる

※：GradeはNCI-CTCAE ver 5.0に準じる

【警告】 ①本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する ②視力低下を伴う眼障害が現れ、失明に至る可能性があることから、眼科医との連携の下で使用し、投与開始前に眼科医による診察を実施する。また、投与中は定期的に眼の異常の有無の確認（問診、視診、眼球運動の評価等）を行い、患者の状態を十分に観察する。異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うとともに、眼科医による評価を行う（用法関連注意②、重要な基本的注意①、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照）

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①眼障害が現れることがあるので、投与にあたっては、次の事項に注意する（警告②、用法関連注意②、特定背景関連注意①④、重大な副作用④参照） ④投与開始前に眼科医による診察を実施する。投与中は定期的に眼の異常

の有無の確認（問診，視診，眼球運動の評価等）を行い，患者の状態を十分に観察する。また，眼の異常が認められた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導し，眼科医による評価を行う ⑥投与中はコンタクトレンズの装着を避けるよう患者に指導する ②重度の皮膚障害が現れることがあるので，必要に応じて医療機関を受診するよう患者に指導する（重大な副作用③参照） ③発熱性好中球減少症，好中球減少症等が現れることがあるので，投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察する（重大な副作用③参照） 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ④活動性の眼表面疾患，瘢痕性結膜炎の既往歴若しくは素因，又は眼の徴候・症状を伴うStevens-Johnson症候群の既往歴若しくは素因のある患者：眼障害の発現又は増悪リスクが高まるおそれがある。臨床試験では，当該患者は除外された（警告②，重要な基本的注意①，重大な副作用③参照） ⑤出血素因や凝固系異常のある患者：出血が現れるおそれがある。臨床試験では，出血リスクの増加につながる凝固異常を有する患者は除外された（重大な副作用③参照） ②肝機能障害患者：本剤を構成するモノメチルアウリスタチンE（MMAE）は主に肝代謝により消失することから，肝機能障害のある患者ではMMAEの血中濃度が上昇する可能性がある。なお，肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性には，投与中及び最終投与後2ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④，その他の注意②参照） ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。動物試験（ラット）において，妊娠6日目及び13日目にMMAEを投与したところ，胚・胎児毒性及び催奇形性が報告されている（特定背景関連注意③参照） ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁中移行に関するデータはないが，ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 MMAEは主にCYP3A4で代謝される（薬物動態③参照）

併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 ・イトラコナゾール ・リトナビル ・クラリスロマイシン等 （薬物動態⑤③参照）	副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分に注意する	強いCYP3A阻害剤との併用により，MMAEの代謝が阻害され，MMAEの血中濃度が上昇する可能性がある

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④眼障害：結膜炎（30.8%），角膜炎（18.8%），潰瘍性角膜炎（0.8%），瞼球癒着（0.8%）等が現れることがある（警告②，用法関連注意②，重要な基本的注意①，特定背景関連注意①③参照） ⑥末梢神経障害：ギラン・バレー症候群（頻度不明），末梢性感覚ニューロパチー（26.8%），末梢性感覚運動ニューロパチー（2.4%）等が現れることがある ③重度の皮膚障害：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.8%）等が現れることがある（重要な基本的注意②参照） ④出血：消化管出血（1.2%）等が現れることがある（特定背景関連注意①③参照） ⑤好中球減少症：発熱性好中球減少症（0.8%），好中球減少症（7.2%）

が現れることがある（重要な基本的注意③参照） ①陽炎（1.2%），腸閉塞（0.4%） ⑧間質性肺疾患（頻度不明）

②その他の副作用

	20%以上	10以上20%未満	10%未満
胃腸障害	悪心	下痢，便秘，嘔吐	腹痛（上腹部痛，下腹部痛，腹痛を含む），腹部不快感
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労，発熱，無力症	
代謝及び栄養障害		食欲減退	
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	鼻出血		
皮膚及び皮下組織障害	脱毛症		痒疹症，痒疹様皮膚炎，皮膚炎
感染症及び寄生虫症			膿疱性皮疹，尿路感染
肝胆道系障害			高トランスアミナーゼ血症
臨床検査			ALT上昇，AST上昇

【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ④溶解 ⑦注射用水 4.0mLで溶解し，10mg/mLとする ④内容物が完全に溶解するまで，各バイアルをゆっくりと回転させる。溶解したバイアル内の液体が落ち着くまで，静置する。バイアルを振とうしない。直射日光を避ける ⑤粒子状物質及び変色がないか目視で確認する。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し，無色～帯褐黄色で，粒子を認めない。粒子や変色が認められたバイアルは使用しない ⑥本剤は保存剤を含まない。直ちに希釈しない場合，凍結を避け，2～8℃では24時間，9～25℃では8時間以内に使用する。本剤のバイアルは1回使い切りである。未使用残液は適切に廃棄する ⑥希釈 ⑦必要量の溶解液をバイアルから抜き取り，最終濃度が0.7～2.4mg/mLとなるように5%ブドウ糖注射液，生理食塩液又はL-乳酸ナトリウムリンゲル液の輸液バッグに加える。希釈液を静かに転倒混和する。輸液バッグは振とうしない。直射日光を避ける ④輸液バッグに粒子や変色がないか目視で確認する。溶解液は澄明～わずかに乳白光を呈し，無色～帯褐黄色で，粒子を認めない。粒子や変色が認められた場合は，輸液バッグを使用しない ⑤調製後，希釈した液は速やかに使用する。なお，やむを得ず希釈した液を保存する場合は，凍結を避け，次の条件に従って保存する。希釈後点滴溶液の冷蔵保存条件（投与時間を含む）：希釈液が生理食塩液の場合は2～8℃で18時間以内，5%ブドウ糖注射液の場合は2～8℃で24時間以内，L-乳酸ナトリウムリンゲル液の場合は2～8℃で12時間以内。保存後は，4時間以内に投与を完了する。未使用残液は適切に廃棄する ②薬剤投与時の注意 ④0.2μmのインラインフィルターを通して投与する ⑥同一の点滴ラインを使用して他の薬剤との同時投与は行わない 【その他の注意】 ①臨床使用に基づく情報：臨床試験において，本剤に対する抗体の産生が報告されている ②非臨床試験に基づく情報：本剤の構成成分であるMMAEはin vivoラット骨髄小核試験において遺伝毒性（異数性誘発作用）を示した（特定背景関連注意③参照） 【取扱い上の注意】 個装箱開封後は遮光保存する 【保存等】 2～8℃で保存。有効期間：60ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 単回及び反復投与：日本人の進行又は再発の子宮頸癌患者に，2mg/kgを3週間に1回点滴静注時

の、サイクル1及び2における本剤及びMMAEの血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態（PK）パラメータを次に示す。本剤及びMMAEの血漿中濃度に明らかな蓄積性は示されなかった

	本剤：サイク ル1（17例）	本剤：サイク ル2（15例）	MMAE：サイ クル1（17例）	MMAE：サイ クル2 （15例）
C _{max} ^{*1}	28.6 μg/mL (32.5%)	26.3 μg/mL (26.0%)	5.3ng/mL (59.8%)	4.3ng/mL (59.3%)
AUC _{0-t} ^{*1, *3}	47.5 μg · day/mL (28.0%)	46.5 μg · day/mL (26.7%)	42.4ng · day/mL (71.1%)	34.7ng · day/mL (74.8%)
t _{max} ^{*2} (hr)	0.82 (0.62, 2.62)	0.77 (0.58, 2.83)	70.6 (25.1, 168)	69.8 (23.9, 167)
t _{1/2} ^{*2} (day)	2.05 (1.72, 2.52)	2.17 (1.37, 2.72)	2.80 (1.65, 4.29) ^{*4}	3.05 (2.25, 4.15)

^{*1}：幾何平均値（変動係数%）。^{*2}：中央値（最小値，最大値）。^{*3}：0時間から最終定量可能時点までの薬物濃度-時間曲線下面積。^{*4}：15例

②分布：MMAEの*in vitro*ヒト血漿蛋白結合率は68～82% ③代謝：MMAEは*in vitro*試験により主にCYP3A4で代謝されることが示された（相互作用参照） ④排泄：ラットに放射性標識したMMAE 0.056mg/kgを単回静注時、投与672時間後までの糞中排泄率は雄及び雌でそれぞれ96.7及び102%，尿中排泄率はそれぞれ15.1及び9.4% ⑤薬物相互作用 ⑥a)ケトコナゾール：MMAEを構成成分とするプレントキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）単独投与時に対するケトコナゾール（強いCYP3A阻害剤）併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は、それぞれ1.25及び1.34（外国人データ）（相互作用参照） ⑦b)その他 ⑦c)レンツキシマブ ベドチン（遺伝子組換え）単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のMMAEのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均比は、それぞれ0.56及び0.54（外国人データ） ④MMAEは*in vitro*試験によりP-糖蛋白の基質であることが示された 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 国際共同第Ⅲ相試験〔SGNTV-003試験（innovaTV 301試験）〕：化学療法歴のある進行又は再発の子宮頸癌患者※¹502例（日本人患者101例を含む）を対象に、本剤2mg/kg 3週間間隔投与の有効性及び安全性を、治験担当医師が選択した化学療法※²と比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験を実施。※¹：ベバシズマブ（遺伝子組換え）又はプログラム細胞死-1（PD-1）/プログラム細胞死-リガンド1（PD-L1）阻害剤による治療歴の有無にかかわらず、進行又は再発の子宮頸癌に対して標準的な1つ又は2つの化学療法歴のある患者が組み入れられた。※²：ノギテカン塩酸塩、ピノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩水和物又はベメトレキセドナトリウム水和物のいずれかを選択することとされた。なお、ピノレルビン酒石酸塩、ゲムシタビン塩酸塩及びベメトレキセドナトリウム水和物は、本邦において子宮頸癌の効能又は効果では承認されていない ①主要評価項目である全生存期間（OS）は、化学療法群と比較して本剤群で統計学的に有意な延長を示した <<有効性成績（OS）>>

投与群	イベント数（%）	OS中央値 [月] (95%信頼区間)	ハザード比 (95%信頼区 間) ^{*1} 両側P値 ^{*2}
本剤群（253例）	123（48.6）	11.5（9.8，14.9）	0.70 (0.54，0.89) 0.0038
化学療法群（249例）	140（56.2）	9.5（7.9，10.7）	

^{*1}：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法群との比較。

^{*2}：層別ログランク検定，有意水準0.0226（両側）

OSのKaplan-Meier曲線は電子添文参照，at risk数は期間別（本剤群，化学療法群の順）に、0月（253，249），3月（234，212），6月（191，150），9月（109，87），12月（52，37），15月（29，19），18月（14，11），21月（4，1），24月（1，0），27月（0，0） ②本剤が投与された250例（日本人50例を含む）中219例（87.6%）に副作用が認められた。主な副作用は結膜炎（76例，30.4%），悪心（73例，29.2%），末梢性感覚ニューロパチー（67例，26.8%），脱毛症（61例，24.4%），鼻出血（57例，22.8%）（データカットオフ：2023年7月24日） 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤は，組織因子（TF）に対するヒト化モノクローナル抗体と微小管重合阻害作用を有するMMAEを，リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するTFに結合し，細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され，遊離したMMAEがアポトーシス誘導作用を示すこと等により，腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている ②抗腫瘍作用 ③a) *in vitro*試験：ヒト子宮頸癌由来細胞株（CaSki，ME-180及びSiHa）で増殖抑制作用を示した ④b) *in vivo*試験：子宮頸癌患者由来腫瘍組織片（CEXF 773等）を皮下移植したヌードマウスで腫瘍増殖抑制作用を示した

【性状】 チソツマブ ベドチン（遺伝子組換え）は，抗体薬物複合体（分子量：約153,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基に，モノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン（（3*RS*）-1-（6- {[(2*S*）-1- {[(2*S*）-5-（カルバモイルアミノ）-1- {4- {[(2*S*）-1- {[(2*S*）-1- {[(3*R*，4*S*，5*S*）-1- {（2*S*）-2- [(1*R*，2*R*）-3- {[(1*S*，2*R*）-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル] アミノ} -1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル]（メチル）アミノ} -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル] アミノ} -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]（メチル）カルバモイル} オキシ）メチル] アニリノ} -1-オキソペンタン-2-イル] アミノ} -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル] アミノ} -6-オキソヘキシル）-2，5-ジオキソピロリジン-3-イル基（C₆H₁₀N₁₁O₁₅；分子量：1,317.63）が結合している。抗体部分は，ヒト組織因子に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。蛋白質部分は，448個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖蛋白質（分子量：約147,500）である

【備考】 再審査期間中（2025年3月27日から8年）