

# アキシャルックス点滴静注 250 mg

## 第 2 部（モジュール 2）CTD の概要（サマリー）

### 2.5 臨床に関する概括評価

楽天メディカルジャパン株式会社

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 略語一覧

略語	説明
ADA	Anti-Drug Antibody (抗薬物抗体)
AE	Adverse Event (有害事象)
ALP	Alkaline Phosphatase (アルカリホスファターゼ)
ALT	Alanine Aminotransferase (アラニンアミノトランスフェラーゼ)
ASP-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate (セツキシマブ-IR700 複合体)
AST	Aspartate Transaminase (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ)
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve (血中又は血清中薬物濃度時間曲線下面積)
AUC <sub>0-t</sub>	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to the last measurable concentration (投与後 0~t 時間までの血清中薬物濃度時間曲線下面積)
AUC <sub>0-∞</sub>	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to infinity (投与後 0~無限大までの血清中薬物濃度時間曲線下面積)
AUC <sub>0-26</sub>	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to 26 (投与後 0~26 時間までの血清中薬物濃度時間曲線下面積)
BSA	Body Surface Area (体表面積)
CBC	Complete Blood Count (全血球数)
CI	Confidence Interval (信頼区間)
CL	Clearance (クリアランス)
C <sub>max</sub>	Maximum Serum Concentration (最高血清中濃度)
CR	Complete Response (完全奏効)
CSR	Clinical Study Report (総括報告書)
CT	Computerized Tomography (コンピュータ断層撮影)
DLT	Dose-Limiting Toxicities (用量制限毒性)
DOR	Duration of Objective Response (客観的抗腫瘍効果の持続期間)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東部癌共同研究グループ)
eCRF	Electrical Case Report Form (電子症例報告書)
EFS	Event Free Survival
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)
EKG	Electrocardiogram (心電図)
ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay (酵素結合免疫吸着測定法)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
FCBP	Females of Childbearing Potential (妊娠可能性のある女性)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
GCP	Good Clinical Practice (医薬品の臨床試験の実施の基準)
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography (高速液体クロマトグラフィー)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
IND	Investigational New Drug Application
IR700	IRDye <sup>®</sup> 700DX, a component of the investigational drug Cetuximab-IR700 (治験薬セツキシマブ-IR700 の成分である IRDye <sup>®</sup> 700DX)
ITT	Intent-To-Treat (Treated 集団)

## 2.5 臨床に関する概括評価

略語	説明
IV	Intravenous(ly) [静脈内 (の)]
LLOQ	Lower Limit of Quantification (定量下限)
MED	Minimal Erythema Dose (最小紅斑用量)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH 国際医薬用語集)
MFD	Maximum feasible dose (投与可能な最大用量)
ML7710	ML7710-690-ASP レーザ装置を用いたレーザシステム
MRI	Magnetic Resonance Imaging (核磁気共鳴画像法)
NA	Not Applicable (該当なし)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	Overall Response Rate (全奏効率)
OS	Overall Survival (全生存期間)
PA	Physician's Assistant
PD	Progressive Disease (病勢進行)
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression-Free Survival (無増悪生存期間)
PIT	Photoimmunotherapy (光免疫療法)
PIT690	PIT690.4-2500 レーザ装置を用いたレーザシステム
PK	Pharmacokinetic(s) (薬物動態)
PR	Partial Response (部分奏効)
PS	Performance Status (一般状態)
PT	Preferred Term (基本語)
QOL	Quality of Life (生活の質)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン)
RM-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate (セツキシマブ-IR700 複合体)
SAP	Statistical Analysis Plan (統計解析計画書)
SD	Standard Deviation (標準偏差)
SD	Stable Disease (安定)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SOC	System Organ Class (器官別大分類)
T <sub>1/2</sub>	half-life (消失半減期)
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (治験治療下で発現した有害事象)
T <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration (最高血中濃度到達時間)
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state (定常状態分布容積)
5-FU	5-Fluorouracil

### 目次

1.	製品開発の根拠 .....	6
1.1	薬理学的特性及び科学的背景 .....	6
1.2	頭頸部癌の臨床的／病態生理学的特性 .....	6
1.3	再発頭頸部癌の治療の現状及び問題点 .....	7
1.4	臨床開発の経緯 .....	8
1.4.1	治験薬 .....	8
1.4.2	レーザシステム .....	8
1.4.3	海外における臨床開発計画 .....	9
1.4.4	国内における臨床開発計画 .....	10
1.5	臨床データパッケージ .....	12
1.6	医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 .....	13
2.	生物薬剤学に関する概括評価 .....	14
2.1	製剤開発の経緯 .....	14
2.2	定量法 .....	15
3.	臨床薬理に関する概括評価 .....	16
3.1	薬物動態 .....	16
3.1.1	RM-1929の薬物動態 .....	16
3.1.2	IR700の薬物動態 .....	18
3.2	内因性要因の評価 .....	18
3.3	QT/QTc間隔に及ぼす影響 .....	20
3.4	免疫原性 .....	20
3.5	承認申請用量の設定根拠 .....	21
4.	有効性の概括評価 .....	22
4.1	試験デザイン .....	22
4.1.1	RM-1929-101試験 .....	22
4.1.2	RM-1929-102試験 .....	23
4.2	有効性の評価項目 .....	23

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

4.2.1	統計解析手法 .....	24
4.3	試験対象集団 .....	24
4.3.1	RM-1929-101試験 .....	24
4.3.2	RM-1929-102試験 .....	26
4.4	有効性の結果 .....	26
4.4.1	RM-1929-101試験 .....	26
4.4.2	RM-1929-102試験 .....	30
4.5	有効性の結論 .....	30
5.	安全性の概括評価 .....	32
5.1	曝露状況及び人口統計学的特性 .....	32
5.2	有害事象 .....	33
5.2.1	死亡 .....	34
5.2.2	その他の重篤な有害事象 .....	35
5.2.3	治験治療の中止に至った有害事象 .....	36
5.2.4	器官別又は症候群別有害事象 .....	37
5.3	臨床検査値 .....	40
5.4	バイタルサイン及び身体的所見 .....	40
5.5	市販後の使用経験 .....	41
5.6	安全性の結論 .....	41
6.	ベネフィットとリスクの結論 .....	42
6.1	治療の背景 .....	42
6.1.1	疾患又は症状 .....	42
6.1.2	現行の治療 .....	42
6.2	ベネフィット .....	42
6.3	リスク .....	43
6.4	ベネフィット・リスク評価 .....	44
7.	参考文献 .....	46

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 1. 製品開発の根拠

#### 1.1 薬理学的特性及び科学的背景

セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）（ASP-1929/RM-1929）（以下、本薬）は、IRDye<sup>®</sup>700DX（IR700）の色素と EGFR に対するモノクローナル抗体であるセツキシマブ（アービタックス<sup>®</sup>）との複合体であり、医療機器の BioBlade レーザシステムと併用することで腫瘍細胞を壊死させる新しい治療法に用いられる（以下、本治療）。EGFR は頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）に高発現し、セツキシマブは頭頸部癌及び結腸直腸癌の治療薬として広く臨床的に使用されている。本治療の薬理学的活性は急速な細胞壊死に特徴付けられ、標的とする腫瘍細胞上の EGFR に本薬が結合し、波長 690 nm の非熱性赤色光の照射により IR700 が励起されることで、腫瘍細胞膜を生物物理学的に破壊する。本治療は、腫瘍細胞を選択的かつ特異的に破壊し、腫瘍細胞の周囲の正常な組織の損傷を最小限に抑えることが可能な治療法である（Module 2.6.2 参照）。

#### 1.2 頭頸部癌の臨床的／病態生理学的特性

頭頸部癌は、世界で 6 番目に多い癌であり、癌による死因の第 8 位である<sup>1)</sup>。頭頸部癌全体の 90%超を扁平上皮癌が占めている<sup>2)</sup>。世界で毎年約 65 万人が新たに頭頸部癌と診断されている<sup>3)</sup>。日本における口腔・咽頭癌及び喉頭癌の罹患数及び死亡数は、男女とも増加傾向にあり、2018 年の予測ではそれぞれ 27,700 人及び 8,900 人となっている<sup>4)</sup>。

HNSCC 患者の約 3 分の 2 は、局所進行癌（ステージ III 又は IV）であり、一次治療として手術又は放射線療法が単独、あるいは薬物療法と併用して行われるが<sup>5)</sup>、これらの患者の約 20～30%は再発する<sup>6)</sup>。HNSCC では、再発の約 60%が局所再発であり<sup>7)</sup>、病勢進行に伴い遠隔転移が増加し、死亡までに患者の 10～30%で臨床的に遠隔転移が認められる<sup>2)</sup>。再発した場合の 5 年生存率は過去 30 年でわずかに改善したに過ぎず、既承認の他剤の臨床試験成績に基づく再発・転移 HNSCC 患者における全生存期間（OS）の中央値は 1 年前後と重篤な疾患である<sup>7), 8)</sup>。

SEER のデータベース及び National Cancer Data Base 研究では、TNM 分類における M1 の患者であっても、局所制御によって生存率が向上することが示されている<sup>9), 10)</sup>。局所進行は HNSCC ではよくみられる傾向であり、解剖学的に、呼吸、嚥下、発声及び脳神経機能といったヒトの重要な機能を司る器官を有しているため<sup>10)</sup>、HNSCC において局所制御は極めて重要である。

## 2.5 臨床に関する概括評価

局所進行 HNSCC に対して治療を受けた患者の無作為化試験において、局所制御の期間、EFS（局所再発、遠隔再発又は死亡）及び OS の相関関係を分析するためにメタ解析が行われている。104 試験（22,744 例の患者及び 116 の治療対照群との比較を含む）を基にした個々の患者データのメタ解析において、全体では EFS は OS と強く相関していた（ $R=0.82-0.90$ ）。放射線療法、すなわち局所治療でも、EFS は OS と非常に強く相関していた（ $R=0.98$ ）<sup>11)</sup>。これらのデータから、局所進行 HNSCC 患者における局所制御は、OS の延長に寄与することが示唆されている。

### 1.3 再発頭頸部癌の治療の現状及び問題点

再発 HNSCC に対し実施されている主な既存治療は、局所治療の適応有無で治療方針が異なる。局所治療の適応があれば（外科的切除可能）、手術、放射線療法、又は化学放射線療法（化学療法＋放射線療法）のいずれかになり、局所治療の適応がなければ（外科的切除不能）、化学放射線療法又は薬物療法のいずれかとなる。

再発 HNSCC 患者のうち切除可能な患者は 30%未満であり、広範囲の切除を要する症例では、発声、嚥下、咀嚼及び呼吸機能の障害に加え、美容的問題により、術後の生活の質（QOL）に重大な悪影響が生じる可能性がある<sup>7)</sup>。また、放射線の再照射は重大な毒性を伴い、OS の改善は期待できないことが示されている<sup>12)</sup>。

切除不能な再発 HNSCC に対する治療の主体は薬物療法であり、国内の頭頸部癌診療ガイドラインにおいて、薬物療法における一次治療としてシスプラチン＋5-FU＋セツキシマブの併用、二次治療としてニボルマブ単剤療法の実施が推奨されている<sup>13)</sup>。しかしながら、それぞれの第 III 相臨床試験で得られた成績は、シスプラチン＋5-FU＋セツキシマブ併用では、全奏効率（ORR）は 36%（95% CI：29, 42）、無増悪生存期間（PFS）の中央値は 5.6 カ月（95% CI：5.0, 6.0）、OS の中央値は 10.1 カ月（95% CI：8.6, 11.2）<sup>14)</sup>、ニボルマブ単剤療法では、ORR は 13.3%（95% CI：9.3, 18.3）、PFS の中央値は 2.0 カ月（95% CI：1.9, 2.1）、OS の中央値は 7.5 カ月（95% CI：5.5, 9.1）である<sup>15)</sup>。また、2019 年 12 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する一次治療として承認されたペムブロリズマブ＋プラチナ製剤＋5-FU の併用療法及びペムブロリズマブ単剤療法の第 III 相臨床試験の成績は、ORR が 35.6%（95% CI：30.0, 41.5）及び 16.9%（95% CI：12.9, 21.7）、PFS の中央値が 4.9 カ月（95% CI：4.7, 6.0）及び 2.3 カ月（95% CI：2.2, 3.3）、OS の中央値が 13.0 カ月（95% CI：10.9, 14.7）及び 11.6 カ月（95% CI：10.5, 13.6）であり、治療転帰は依然不良である<sup>8), 16)</sup>。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

切除不能な再発 HNSCC に対する薬物療法の治療選択肢は他にも複数あるものの<sup>17)</sup>、薬物療法における標準的な一次治療及び二次治療後、又はそれらの標準的な治療が受けられない患者に対する確立された治療法は存在しないのが実状である。

なお、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対して、局所治療であるホウ素中性子捕捉療法に用いるステボロニンが 2020 年 3 月に承認されているが<sup>21)</sup>、現時点において標準治療法として確立するまでには至っていない。

そのため、最小限の侵襲で全身性の副作用が少なく、腫瘍の縮小効果が認められ、局所病勢コントロールが可能な、OS 並びに QOL を改善する新たな治療法に対するニーズがある。

### 1.4 臨床開発の経緯

#### 1.4.1 治験薬

ASP-1929 は、XXXXXXXXXX 社が製造する XXXX 承認のセツキシマブを用いて、色素 IR700 を結合させて製造した抗体 - 色素複合体の薬剤である。ASP-1929 は現在実施中の国際共同第 III 相試験 (ASP-1929-301 試験) 及び今後の市販製剤として使用されるものである。また、米国で実施した RM-1929-101 試験及び日本で実施した RM-1929-102 試験では、治験薬として RM-1929 を使用した。RM-1929 は ASP-1929 と同じくセツキシマブと IR700 の複合体であるが、XXXXXXXXXX 社が製造するセツキシマブを用いて製造されたものである。RM-1929 と ASP-1929 の同等性は、物理化学的試験で確立している。

#### 1.4.2 レーザシステム

本治療では本薬投与後、レーザー装置を用いて波長 690 nm の非熱性赤色光を腫瘍に照射する。照射は、腫瘍の近傍に留置したフロントアルディフューザー及び/又はニードルカテーテルを介して腫瘍に一時的に挿入したシリンドリカルディフューザーを用いて行う。各臨床試験で使用又は使用予定、及び市販予定の医療機器は、以下の表 2.5.1-1 のとおりである。



## 2.5 臨床に関する概括評価

ASP-1929-301 試験は、1 種類の全身療法を必ず含む 2 種類以上の治療で効果が不十分または進行が認められた局所再発 HNSCC 患者を対象とし、主要評価項目に PFS 及び OS、副次的評価項目に ORR、完全奏効（CR）率及び安全性等を設定した。本試験の目標症例数は約 275 例であり（うち日本人患者 15 例）、日本を含め 13 カ国以上で実施予定であり、患者登録を 2019 年の第一四半期に開始した。本試験の終了予定時期は 20 年 月、最終報告書の完成時期は 20 年第 半期の見込みである。なお、米国においては 2018 年 1 月に Fast Track の指定を受けている。

### 1.4.4 国内における臨床開発計画

Aspyrian Therapeutics 社（現 Rakuten Medical 社）は、海外で実施された臨床試験に基づき、日本人の再発 HNSCC 患者を対象に、RM-1929 を用いた本治療の安全性、PK 及び予備的な有効性等を検討することを目的とした国内第 I 相臨床試験（RM-1929-102 試験）を計画した。本試験の実施に先立ち、20 年 月 日に医薬品第 I 相試験開始前相談（オフアン以外）「#P 」を行った。本対面助言では、① 、② について相談を行った。PMDA からの見解を踏まえ、2017 年 12 月 6 日に治験計画届を提出し、医師が標準的治療として他の治療選択肢がないと判断した再発 HNSCC 患者を対象とした、RM-1929 640mg/m<sup>2</sup> を用いた本治療による単一施設、非盲検、RM-1929-102 試験を開始した。本試験は 2018 年 11 月 6 日にデータベースロックを行い、試験は完了している。

Rakuten Medical 社は、海外第 I/IIa 相臨床試験（RM-1929-101 試験）及び国内第 I 相臨床試験（RM-1929-102 試験）を臨床データパッケージとして承認申請する妥当性の検討を行うため、日本及び米国における頭頸部癌の診断、治療及び使用可能な薬剤の比較、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験間の治験実施計画書の比較（対象患者、用法・用量及び評価基準）並びに RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験から得られた日本人及び日本人以外の薬物動態パラメータの類似性を比較した。その結果、外因性民族的要因の影響はほとんどなく、薬物動態は類似していた。これらのことから、両試験から得られた臨床試験成績は限られているが、アンメットメディカルニーズに基づき、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験を臨床データパッケージとして用いることは妥当であると考えた。



## 2.5 臨床に関する概括評価

### 1.5 臨床データパッケージ

本薬の製造販売承認申請に関して、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験を評価資料とした臨床データパッケージを表2.5.1-2に示す。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

試験番号	地域	相	対象	用法・用量	症例数	主な評価項目
RM-1929-102	日本	I	再発頭頸部扁平上皮癌	RM-1929：4週間を1サイクルとして、640mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与（1サイクル実施）。  PIT690：4週間を1サイクルとして、表在性及び深在性病変について、それぞれ50 J/cm <sup>2</sup> 及び100 J/cmの固定照射（1サイクル実施）。	3例	忍容性 安全性
RM-1929-101	米国	I/IIa	再発頭頸部扁平上皮癌	<第I相パート> RM-1929：4週間を1サイクルとして、160、320、640mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与（1サイクル実施）。  ML7710：4週間を1サイクルとして、表在性及び深在性病変について、それぞれ50 J/cm <sup>2</sup> 及び100 J/cmの固定照射（1サイクル実施）。  <第IIa相パート> RM-1929：4週間を1サイクルとして、640mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与（最大4サイクル実施）。  ML7710：4週間を1サイクルとして、表在性及び深在性病変について、それぞれ50 J/cm <sup>2</sup> 及び100 J/cmの固定照射（最大4サイクル実施）。	パート1：9例 パート2：30例	有効性 安全性

PIT690：レーザー装置 PIT690.4-2500 の略称

ML7710：レーザー装置 ML7710-690-ASP の略称

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に含まれる RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験は、各国の規制要件、並びに医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6 で規定し、ヘルシンキ宣言で概説される一般的な倫理原則に準拠した GCP を遵守して実施した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 2. 生物薬剤学に関する概括評価

ASP-1929 は、モノクローナル抗体であるセツキシマブと色素である IR700 の複合体である。本薬は開発中に抗体製剤の供給元を変更した。最初に海外で実施した第 I/IIa 相臨床試験 (RM-1929-101 試験) 及び日本人患者を対象とした第 I 相臨床試験 (RM-1929-102 試験) では RM-1929 を、現在進行中の第 III 相国際共同臨床試験 (ASP-1929-301 試験) では ASP-1929 を使用した。市販製剤は ASP-1929 を使用予定である。

本薬は点滴静脈内投与製剤であることから、ヒトを対象としたバイオアベイラビリティを検討する試験、食事の影響検討試験などの生物薬剤学に関連する臨床試験は実施していない。なお、米国で承認されたセツキシマブと、欧州並びに日本で承認されたセツキシマブの *in vitro* での比較、RM-1929 と ASP-1929 の物理化学的特性及び生物活性の *in vitro* での比較の詳細は、[Module 3.2.P.2.2](#) 及び [Module 3.2.S.2.6](#) に記載している。

#### 2.1 製剤開発の経緯

臨床開発開始時は、[\[REDACTED\]](#)にて承認されている [\[REDACTED\]](#) 社のセツキシマブを用いて、モノクローナル抗体-色素複合体である RM-1929 を製造した。RM-1929 は最初の RM-1929-101 試験及び日本人での RM-1929-102 試験で安全性及び有効性を検討するために用いた。その後、本薬市販後のセツキシマブの供給を確保するために、セツキシマブの供給元を [\[REDACTED\]](#) 社から [\[REDACTED\]](#) 社に変更した。[\[REDACTED\]](#) 社のセツキシマブは [\[REDACTED\]](#) 及び [\[REDACTED\]](#) で承認されている。抗体供給元の変更と併せて [\[REDACTED\]](#) を行い、ASP-1929 を製造した ([表2.5.2-1](#))。この [\[REDACTED\]](#) には 2 つの目的があり、1 つは [\[REDACTED\]](#) ( [\[REDACTED\]](#) 及び [\[REDACTED\]](#) ) を溶液製剤に加えることにより [\[REDACTED\]](#) を改善すること、もう 1 つは [\[REDACTED\]](#) 濃度を [\[REDACTED\]](#) mg/mL から [\[REDACTED\]](#) mg/mL に増加させることにより [\[REDACTED\]](#) を低減することであった。

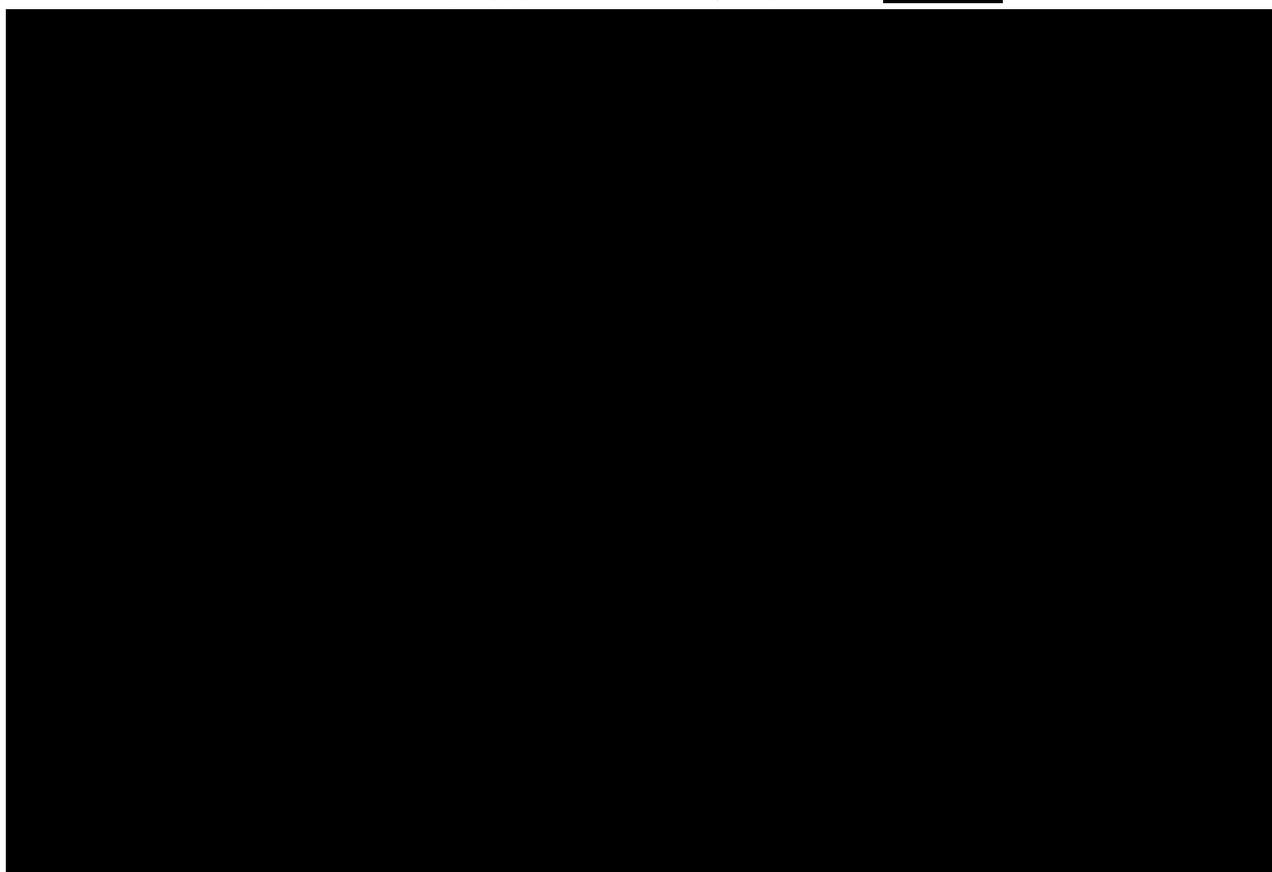
RM-1929 と ASP-1929 はいずれも抗体比 2~3 で同じ色素 (IR700) を含有している。

RM-1929 と ASP-1929 の物理化学的同等性及び同質性が品質試験並びに非臨床試験で確認されていることから、両薬剤を比較するヒトを対象とした生物薬剤学に関連した臨床試験は実施していない。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

表 2.5.2-1: 臨床開発プログラム中に行われた

A large black rectangular redaction box covers the entire content of the table, obscuring all data and text within its boundaries.

### 2.2 定量法

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験におけるヒト血清中 RM-1929 濃度及び IR700 濃度の定量は、 及び  を用いてバリデートされた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法にて行われた（ Validation Study CA15331-01 及び CA15331 02）。また、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験における抗 RM-1929 抗体（ADA）の定量並びに測定は、バリデートされた酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）（ Validation Study CA17849-01）にて行われた。これらの血清中濃度測定法は薬物濃度測定を必要とする RM-1929/ASP-1929 の臨床試験において用いられている。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 3. 臨床薬理に関する概括評価

RM-1929 の臨床薬理は、再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした海外第 I/IIa 相臨床試験 (RM-1929-101 試験) 及び日本人の再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第 I 相臨床試験 (RM-1929-102 試験) の 2 試験より、外国人 39 例 (RM-1929-101 試験)、日本人 3 例 (RM-1929-102 試験) のデータを用いて血清中の RM-1929 と IR700 の体内動態を評価した。また、これら 2 試験で抗 RM-1929 抗体 (ADA) を測定し、免疫原性を評価した。ASP-1929 を投与している第 III 相国際共同臨床試験 (ASP-1929-301 試験) において薬物動態を検討する予定である。ASP-1929 を用いた臨床薬理試験は現時点では実施していない。

#### 3.1 薬物動態

##### 3.1.1 RM-1929 の薬物動態

RM-1929-101 試験は 2 つのパートから成り、パート 1 では RM-1929 (160、320 及び 640 mg/m<sup>2</sup>) を 2 時間単回点滴静脈内投与し、血清中 RM-1929 濃度及び血清中遊離 IR700 濃度を測定した。パート 2 では、RM-1929 640mg/m<sup>2</sup> を 4~8 週ごとに最大 4 回までの治療サイクルで 2 時間の反復点滴静脈内投与を行い、それぞれの血清中濃度を測定した (Module 2.7.2.2.1)。なお、いずれの試験でも投与終了約 24 時間後に固定フルエンスで治療部位に光照射 (690 nm の赤色光で表在性病変 : 50 J/cm<sup>2</sup> 又は深在性病変 : 100 J/cm<sup>2</sup> ファイバー長) を行った。

パート 1 の単回静脈内投与後の血清中 RM-1929 濃度推移、及びパート 2 の 640 mg/m<sup>2</sup> を最大 4 サイクルまで反復点滴静脈内投与したときの血清中 RM-1929 濃度推移を [図 2.5.3-1](#) に示した。

外国人被験者に RM-1929 を 160 mg/m<sup>2</sup> から 640 mg/m<sup>2</sup> の用量で単回静脈内投与したとき、いずれの用量においても 2 相性の消失を示した。C<sub>max</sub> はほとんどの被験者で静脈内投与終了直後に測定された。クリアランス (CL) は 56.7~89.1 mL/hr/m<sup>2</sup> (平均値、以下同様) と小さく、定常状態における分布容積 (V<sub>ss</sub>) は 4250~4840 mL/m<sup>2</sup>、消失半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 37.8~77.5 時間であった。単回静脈内投与後の RM-1929 の曝露量はほぼ用量依存的に増加した ([表 2.5.3-1](#))。160 mg/m<sup>2</sup> から 640 mg/m<sup>2</sup> まで用量が 4 倍変化したとき、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はそれぞれ 4.6 倍、7.3 倍及び 7.3 倍となった。用量比例性については統計学的に結論づけることはできなかったが、これはいずれの用量も被験者数が

## 2.5 臨床に関する概括評価

3例と少なく、一番高い用量の  $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の変動係数 (CV%) がそれぞれ 61% 及び 56% と大きかったことによると考えられる。

外国人被験者に RM-1929  $640 \text{ mg/m}^2$  をほぼ 1 ヶ月間隔で最大 4 サイクルまで反復点滴静脈内投与したとき、血清中 RM-1929 濃度推移はサイクル 1 とほぼ同様のプロファイルを示し、累積性はみられなかった。

図 2.5.3-1 : 外国人に単回点滴静脈内投与したとき (左 : パート 1) 及び反復点滴静脈内投与したとき (右 : パート 2) の血清中 RM-1929 濃度-時間推移 (平均値  $\pm$  SD ; パート 1 : N=3、パート 2 : N=2~30) (RM-1929-101 試験)

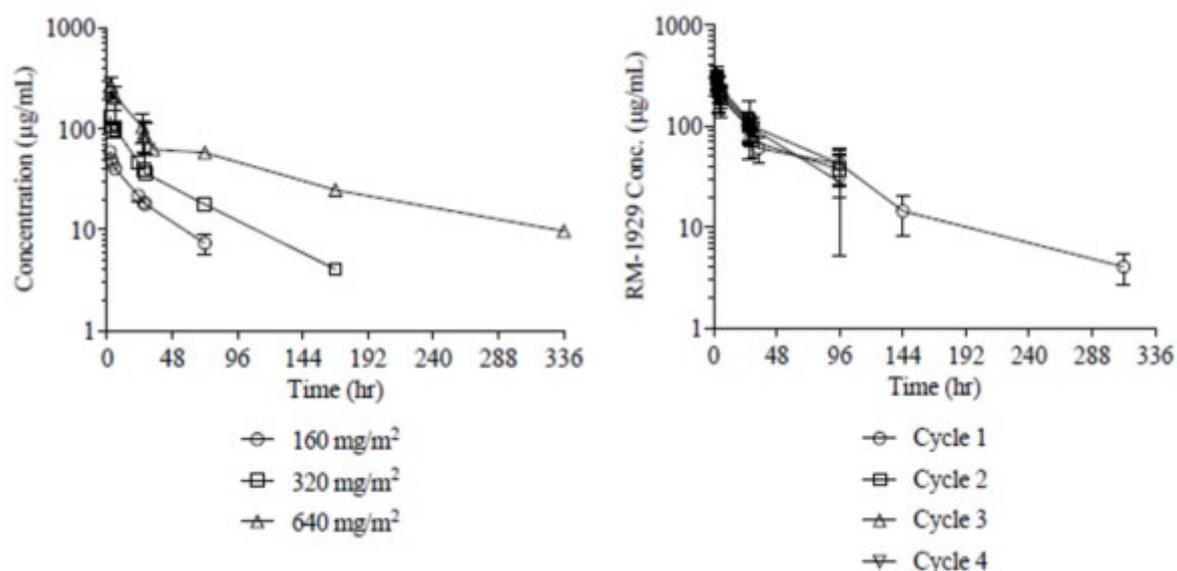


表 2.5.3-1 : 外国人に RM-1929 を単回点滴静脈内投与したときの血清中 RM-1929 の PK パラメータ (RM-1929-101 試験 パート 1)

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (hr·µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>2</sup> (hr·µg/mL)	CL <sup>2</sup> (mL/hr/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> <sup>2</sup> (mL/m <sup>2</sup> )
160	59.5 ± 5.15	2.10 (2.08, 2.18)	1580 ±425	37.8 ± 12.0	1840 ±377	89.1 ± 16.4	4250 ± 493
320	130 ± 15.3	2.07 (2.00, 2.12)	4070 ±134	48.6 ± 2.50	4350 ±124	73.7 ± 2.13	4440 ± 432
640	271 ± 56.7	3.17 (2.17, 4.15)	11500 ±6980	77.5 ± 34.8	13400 ±7480	56.7 ± 23.9	4840 ± 958

N=3, Mean  $\pm$  SD

1:Median and range (Min, Max) presented, relative to start of infusion

2:Using predicted  $AUC_{0-\infty}$ , CL and V<sub>ss</sub>

## 2.5 臨床に関する概括評価

日本人被験者 3 例に RM-1929 640 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間単回点滴静脈内投与したとき、外国人患者と同様に血清中 RMP-1929 濃度は 2 相性の消失を示した。C<sub>max</sub> は 370 µg/mL (平均値、以下同様)、CL は 43.9 mL/hr/m<sup>2</sup> と小さく、V<sub>ss</sub> は 3070 mL/m<sup>2</sup>、T<sub>1/2</sub> は 60.5 時間であった (表 2.5.3-2)。また、AUC<sub>0-∞</sub> は 14700 hr·µg/mL であり、EGFR レセプターが飽和すると予測されるセツキシマブの曝露量 (AUC<sub>0-∞</sub> が 12000 hr·µg/mL) に日本人被験者でも達した。

表 2.5.3-2 : 日本人に RM-1929 を単回点滴静脈内投与したときの血清中 RM-1929 の PK パラメータ (RM-1929-102 試験)

Dose (mg/m <sup>2</sup> )	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> <sup>1</sup> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (hr·µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>2</sup> (hr·µg/mL)	CL <sup>2</sup> (mL/hr/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> <sup>2</sup> (mL/m <sup>2</sup> )
640	370±17.2	2.22 (2.17, 2.28)	14300 ±1490	60.5±9.94	14700 ±1790	43.9±5.26	3070±223

N=3, Mean±SD

1:Median and range (Min, Max) presented, relative to start of infusion

2:Using predicted AUC<sub>0-∞</sub>, CL and V<sub>ss</sub>

### 3.1.2 IR700 の薬物動態

RM-1929 を外国人被験者及び日本人被験者に点滴静脈内投与したとき、血清中 IR700 濃度は極めて低く、RM-1929 の C<sub>max</sub> 付近で定量されたのみであった。モル換算した C<sub>max</sub> 平均値の比 (IR700/RM-1929) は、外国人で約 0.95~2.4% (160 mg/m<sup>2</sup> 投与時を除く)、日本人で約 0.7% であり、RM-1929 から遊離 IR700 への分解は限定的であることが示された。

## 3.2 内因性要因の評価

RM-1929 はセツキシマブを基本とした抗体-色素複合体であることから、抗体薬としての一般的なクリアランス経路 (組織細胞への特異的及び非特異的飲作用に続く細胞内での蛋白分解) により体内から消失すると考えられる。したがって、チトクロム P450 など一般的な代謝酵素による代謝は受けないと考えられることから、併用薬物との薬物動態における薬物間相互作用の可能性は低いと考えられた。また、消失過程に肝臓や腎臓が関与していないと考えられることから、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。

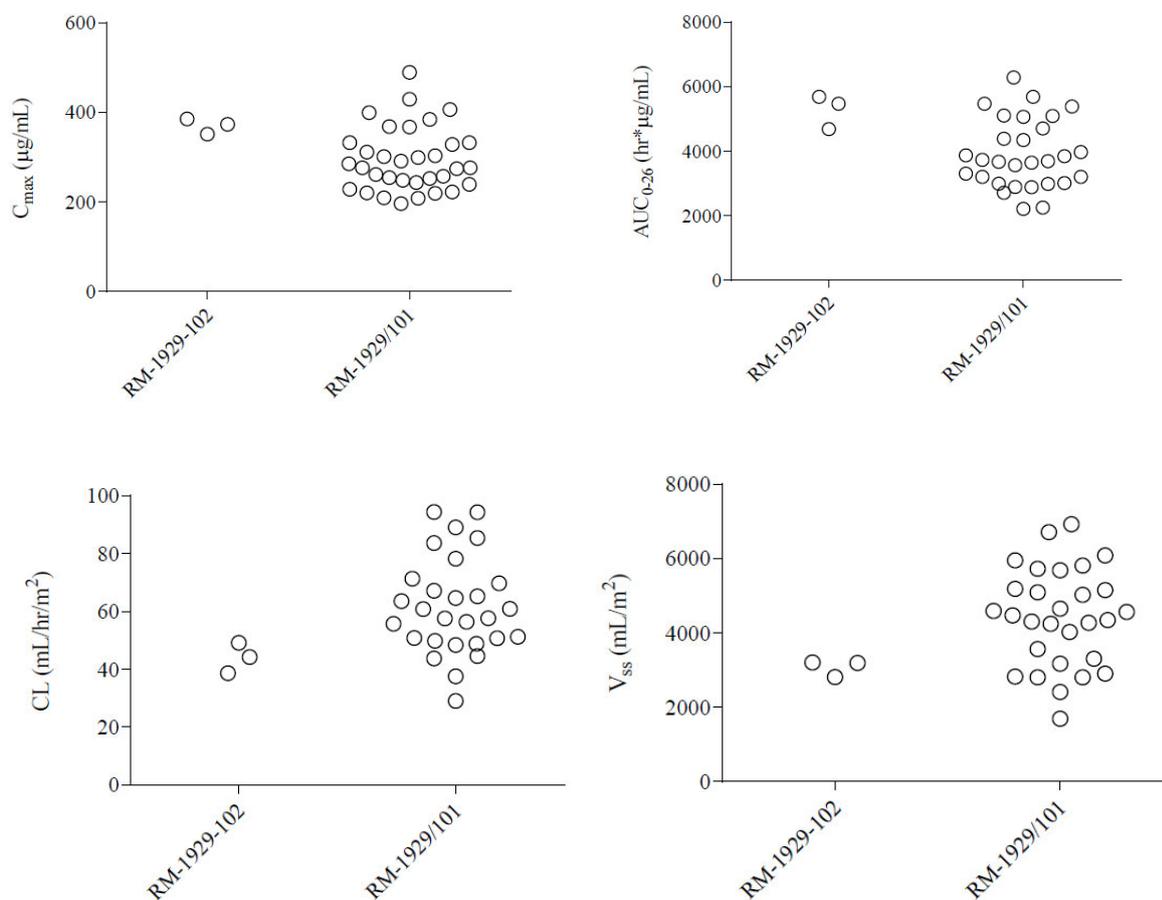
人種差に関しては、外国人患者を対象とした RM-1929-101 試験と、日本人患者を対象とした RM-1929-102 試験で得られた薬物動態パラメータを比較することにより、外国人と日本人の薬物動態の差異を評価した。図 2.5.3-2 に両試験の RM-1929 の PK パラメータ

## 2.5 臨床に関する概括評価

( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-26}$ 、 $CL$  及び  $V_{ss}$ ) の個別値をプロットした。なお、RM-1929-101 試験は、パート 1 とパート 2 のサイクル 1 の個別データを用いた。

被験者の有効性及び安全性に最も関連する、曝露を示す  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-26}$  に関して、日本人の値は外国人の値の範囲内であった。日本人の  $CL$  及び  $V_{ss}$  は、外国人の値より低値を示す傾向がみられたが、いずれも外国人の値の範囲内であった。 $T_{1/2}$  は日本人 ( $60.5 \pm 9.9$  時間：平均値  $\pm$  SD、以下同様) と外国人 ( $56.0 \pm 19.5$  時間) で同程度であった。

図 2.5.3-2 : RM-1929 640 mg/m<sup>2</sup> を単回点滴静脈内投与したときの日本人 (RM-1929-102 試験) と外国人 (RM-1929-101 試験) の PK パラメータ ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-26}$ 、 $CL$ 、 $V_{ss}$ ) 比較



IR700 について、モル換算した  $C_{max}$  平均値の比 (IR700/RM-1929) は日本人で 1%未満、外国人で 3%未満であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

以上のことから、RM-1929 及び IR700 の薬物動態プロファイルは外国人と日本人との間で顕著な差はないと考えられた。

### 3.3 QT/QTc 間隔に及ぼす影響

これまでにヒトを対象とした QT/QTc 間隔に及ぼす影響を詳細に検討する試験を実施していない。一方、カニクイザルにおける単回投与毒性試験で、QT/QTc 間隔への影響を検討した。ICH E14 ガイドラインを参考に評価した結果、QT/QTc 間隔に延長などの影響はみられず、雌と雄動物との間に性差もみられなかった。ASP-1929 の抗体薬成分であるセツキシマブでも、進行固形癌患者に投与したとき、QT/QTc 間隔を含めた心電図パラメータに臨床的に問題となる影響は認められず、安全に投与できるとの報告がある<sup>18)</sup>。また、これまでに終了した RM-1929 の臨床試験での心電図データから、心電図異常、及び臨床的に問題となる不整脈や突然死などの有害事象は報告されていない。以上のことから、ASP-1929 も QT/QTc 間隔に重要な影響を及ぼさないと考えられた。

### 3.4 免疫原性

RM-1929 の免疫原性を評価するため、ADA を測定した。外国人を対象とした RM-1929-101 試験のパート 1 では、投与 1 日目にスクリーニングアッセイで ADA 陽性と判定された被験者はいなかった。28 日目には、被験者 8 例中 2 例でスクリーニングアッセイで陽性と判定されたが、2 例とも中和抗体としては陰性であった。その 2 例の血清中 RM-1929 濃度推移と、同じ用量の他の被験者の濃度推移の間に差異は認められなかった。パート 2 では、30 例中 1 例で投与前に ADA 陽性が認められ、他の 1 例で反復投与時（サイクル 2 と 3）に ADA 陽性が認められた。投与後に ADA 陽性であった被験者では、中和抗体として陽性であった。治験担当医師の判断により、当該被験者ではサイクル 4 の投与を中止したが、その血清中濃度推移に中和抗体による影響はみられなかった。

日本人を対象とした RM-1929-102 試験では被験者 3 例全員から血液検体を採取し、ADA を測定したが、スクリーニングアッセイで抗体が陽性となった被験者はなく、追加の確認アッセイは実施しなかった。

全体として、投与後 28 日目（反復投与では投与毎）に ADA を測定した結果、外国人被験者、日本人被験者いずれにおいても、RM-1929 の単回及び反復投与時の血清中薬物濃度推移に抗体産生による顕著な影響は認められなかった。RM-1929 と ASP-1929 について、物理化学的な特性及び生物活性から製剤の同等性及び同質性が確認されており、ASP-1929 の免疫原性にも人種差はないと考えられた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 3.5 承認申請用量の設定根拠

ASP-1929 の臨床用量は、標的部位がほぼ飽和する曝露量を目安として設定した。セツキシマブが EGFR レセプターと飽和すると予測される曝露量は、 $AUC_{0-\infty}$  が約 12,000  $hr \cdot \mu g/mL$  と報告されている<sup>19)</sup>。今回、投与した用量 (160~640  $mg/m^2$ ) において、外国人及び日本人いずれも 640  $mg/m^2$  を投与したとき、血清中濃度の曝露量が  $AUC_{0-\infty}$  として予測された 12,000  $hr \cdot \mu g/mL$  に達したことから、640  $mg/m^2$  を臨床推奨用量と判断した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 4. 有効性の概括評価

再発頭頸部癌患者に対する本治療の有効性を、米国で実施した第 I/IIa 相臨床試験 (RM-1929-101 試験) 及び日本で実施した第 I 相臨床試験 (RM-1929-102 試験) の結果に基づき評価した。上記 2 試験から得られた結果は、申請適応症の有効性を裏付ける主な根拠となる。しかし、許容される治療サイクル数が各試験及び RM-1929-101 試験の各パートで異なるため (すなわち、RM-1929-101 試験のパート 1 及び RM-1929-102 試験では本治療を 1 サイクル、RM-1929-101 試験パート 2 では本治療を最大 4 サイクル)、これら 2 試験の結果を集積した有効性統合解析は適切ではないと考える。そのため、これら 2 試験及び RM-1929-101 試験の各パートの有効性結果は別々に示すこととした。

#### 4.1 試験デザイン

##### 4.1.1 RM-1929-101 試験

RM-1929-101 試験は、手術、放射線療法又はプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分であった再発頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 患者を対象とした第 I/IIa 相、非盲検用量漸増試験である。RM-1929-101 試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 では、非熱性赤色光 (波長 690 nm) を固定したフルエンスで照射し、パート 2 で用いる推奨用量の決定及びその用量での安全性プロファイルを評価することを目的とした。パート 2 では、パート 1 で決定した RM-1929 の推奨用量及び固定したフルエンスでの光照射を用いて、最大 4 サイクルまで反復治療したときの安全性及び有効性を評価することを目的とした。なお、各治療サイクルは 4 週間以上の間隔をあけることとした。

パート 1 の RM-1929 の開始用量を  $160 \text{ mg/m}^2$  とし、標準的な 3+3 用量設定法に従って用量を漸増した。用量制限毒性 (DLT) が認められるまで又は奏効を得るために十分な上皮成長因子受容体 (EGFR) 飽和が達成されたと判断されるまで用量漸増を続けた。RM-1929 点滴静注完了の約 24 時間後に、表在性病変に対しては  $50 \text{ J/cm}^2$ 、深在性病変に対しては  $100 \text{ J/cm}$  ファイバー長のフルエンスで光照射した。なお、RM-1929 の開始用量及び用量漸増スキームは、RM-1929 に関する非臨床試験で得られた毒性データ及び薬物動態 (PK) データに基づき設定された。パート 2 の RM-1929 用量は、パート 1 で DLT が認められず、かつ腫瘍に対する臨床効果が認められた用量である  $640 \text{ mg/m}^2$  とした (パート 2 で用いる光フルエンスはパート 1 と同じとした)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 4.1.2 RM-1929-102 試験

RM-1929-102 試験は、手術、放射線療法又はプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分であった再発 HNSCC を有する日本人患者を対象とした第 I 相、非盲検試験である。安全性評価を主要目的とし、PK 及び有効性の評価を副次的目的とした。

RM-1929-102 試験の用法及び用量は、RM-1929-101 試験の結果に基づき設定された。すなわち、RM-1929 を 640 mg/m<sup>2</sup> 点滴静注し、点滴静注完了の約 24 時間後に、表在性病変に対しては 50 J/cm<sup>2</sup>、深在性病変に対しては 100 J/cm<sup>2</sup> ファイバー長のフルエンスで光照射した。

## 4.2 有効性の評価項目

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験では、有効性を主要評価項目としなかった。

主要な副次的評価項目は、両試験で規定した modified RECIST ver.1.1 に従って中央判定機関がコンピュータ断層撮影 (CT) 及び核磁気共鳴画像法 (MRI) により評価した客観的奏効率 (ORR) とし、その評価を裏付けるその他の副次的評価項目として、治験担当医師による ORR の評価などを含めた。RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験ともに、中央判定機関は modified RECIST ver.1.1、治験担当医師は RECIST ver.1.1 に基づき、腫瘍縮小効果を評価した。ORR 以外の有効性評価項目として、CT 及び MRI に基づく Choi 基準による腫瘍体積の評価、Positron Emission Tomography (PET) Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) を用いた腫瘍代謝の評価、並びに抗腫瘍効果の持続期間 (DOR) (RM-1929-101 試験のみ)、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) (いずれも RM-1929-101 試験のみ) を含めた。また、治療期間を通して米国東部癌共同研究グループ (ECOG) 一般状態 (PS) を評価したが、ECOG PS による有効性評価には、治験治療中に被験者に発現した有害事象が交絡する可能性があった。

両試験で用いた中央判定による ORR の評価は、対照群のない単群試験における適切な有効性評価指標であり、抗腫瘍活性の評価項目として十分に受け入れられている。また、腫瘍の減少によって生体構造に対する構造的圧迫及び正常機能に対する物理的障害からの即時解放が得られることから、ORR の評価は被験者が享受し得る臨床的ベネフィットを示すものと考えられる。このことは、頭頸部癌という疾患では、局所コントロールの可否が患者の生存に大きく影響を及ぼすことから裏付けられる。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 4.2.1 統計解析手法

腫瘍縮小効果の客観的評価には、両試験で規定した modified RECIST ver.1.1 に基づく中央判定結果を用いた。modified RECIST ver.1.1 における病変の評価方法は RECIST ver.1.1 に準拠しており、本治療が局所治療であることから、標的病変の選択方法にのみ変更が適用された。RECIST ver.1.1 からの変更点を以下に示す。

#### 【modified RECIST ver.1.1 (RECIST ver.1.1 からの変更点)】

- レーザ光を照射した病変を標的病変、レーザー光を照射しなかった病変を非標的病変とする。
- レーザ光を照射した病変は全て標的病変として選択することとし、RECIST ver.1.1 の標的病変の基準（標的病変として選択する病変の数は1臓器あたり最大2病変かつ合計最大5病変、標的病変の大きさはリンパ節以外の病変で長径10 mm以上、リンパ節の短径で15 mm以上）は適用しない。
- 各評価時点の腫瘍縮小効果は、標的病変（レーザー光を照射した病変）、非標的病変（レーザー光を照射しなかった病変）及び新病変の有無の評価に基づき総合的に判定する。
- 標的病変の腫瘍縮小効果はレーザー光を照射した病変の腫瘍縮小効果とする。

なお、最終の本治療後28日を超えた追跡調査期間中の画像検査の実施は、治験実施計画書で規定していなかった。

## 4.3 試験対象集団

### 4.3.1 RM-1929-101 試験

パート1では、RM-1929の3用量（160 mg/m<sup>2</sup>、320 mg/m<sup>2</sup>及び640 mg/m<sup>2</sup>）に各3例、合計9例が組み入れられた。本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた9例全例をTreated集団とした。同意撤回により治験を中止した640 mg/m<sup>2</sup>群の1例を除き、160 mg/m<sup>2</sup>、320 mg/m<sup>2</sup>及び640 mg/m<sup>2</sup>群の8例が治験を完了した。

パート1のTreated集団の年齢の中央値〔範囲〕は、160 mg/m<sup>2</sup>群で5〔5～6〕歳、320 mg/m<sup>2</sup>群で6〔5～6〕歳及び640 mg/m<sup>2</sup>群で5〔5～8〕歳であった。Treated集団9例の性別の内訳は男性7例、女性2例と男性が多く、9例全例が白人であった。ECOG PSはPS1が6例と最も多かった。原発部位は、160 mg/m<sup>2</sup>群で下咽頭、口腔及びその他

## 2.5 臨床に関する概括評価

(扁桃) が各 1 例、320 mg/m<sup>2</sup> 群で口腔、舌根部及びその他 (左側面の舌部) が各 1 例、640 mg/m<sup>2</sup> 群で中咽頭が 2 例及びその他 (頬右下部の皮膚) が 1 例と様々であった。全例が放射線療法による前治療を受けており、いずれの用量群においても、3 例のうち 2 例又は 3 例が手術又は化学療法による前治療を受けていた。加えて、前治療として 9 例中 5 例 (55.6%) がセツキシマブ、3 例 (33.3%) がニボルマブ又は治験薬 BKM120 (ホスホイノシチド 3-キナーゼ阻害薬) の治療を受けていた。

パート 2 には 31 例が組み入れられ、このうち 3 例が治験を完了し、28 例が中止した。中止理由は病勢進行が 17 例、その他が 5 例、死亡が 3 例、同意撤回、治験担当医師の判断及び有害事象が各 1 例であった。なお、パート 1 の 160 mg/m<sup>2</sup> 群に組み入れられた後、12 ヶ月間無治療であった女性被験者 1 例がパート 2 にも組み入れられた。本試験に組み入れられた 31 例のうち、治験薬の投与を受けた 30 例を Treated 集団とした。11 例 (36.7%) が 1 サイクル、7 例 (23.3%) が 2 サイクル、8 例 (26.7%) が 3 サイクル、4 例 (13.3%) が 4 サイクルの RM-1929 の投与及び光照射を受けた。

Treated 集団 30 例の年齢の中央値 [範囲] は 68.5 [3~8] 歳、男性が 24 例 (80%) 及び女性が 6 例 (20%) であり、人種は白人が 24 例 (80%) と最も多く、アジア人は 2 例 (6.7%) であった。ECOG PS は PS 0 が 8 例 (26.7%)、PS 1 が 17 例 (56.7%) 及び PS 2 が 5 例 (16.7%) と PS 1 が最も多かった。原発部位は口腔が 7 例 (23.3%)、次いで中咽頭が 6 例 (20%)、舌根部が 4 例 (13.3%)、下咽頭及び喉頭がそれぞれ 2 例 (6.7%)、上咽頭が 1 例 (3.3%) 及びその他が 8 例 (26.7%) と様々であった。前治療数は、手術、放射線療法、化学療法、免疫/ホルモン/生物学的製剤などによる治療の種類合計とし、2 種類が 53.3%、3 種類が 23.3%、4 種類以上が 13.3% で 2 種類以上が 90% を占めていた。前治療内容は、手術及び放射線療法は全例で実施されており、化学療法が 70.0%、免疫/ホルモン/生物学的製剤による治療を含むその他の治療が 53.3% であった。このうち 10 例 (33.3%) は抗 PD-1 抗体、7 例 (23.3%) はセツキシマブ、その他、各 1 例 (3.3%) は治験薬 MEDI0562 (OX40 アゴニスト抗体)、RM-1929 (パート 1 に登録) 及びリツキシマブ投与の前治療歴があった。なお、抗 PD-1 抗体の前治療を受けていた 10 例のうち 4 例 (13.3%) は、本試験参加後も抗 PD-1 抗体の治療を継続した。また、組み入れ時点で 7 例は転移性 HNSCC であった (4 例は皮膚転移、3 例は肺転移)。RM-1929-101 試験の被験者の内訳及び特性の詳細については RM-1929-101 試験総括報告書 (Module 5.3.5.2.1) を参照のこと。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 4.3.2 RM-1929-102 試験

RM-1929-102 試験の被験者組入れ基準は、治験担当医師による推定余命（RM-1929-101 試験では 6 ヶ月超、RM-1929-102 試験では 4 ヶ月超）を除き、RM-1929-101 試験と同一であった。

5 例にスクリーニングを行い、除外基準に抵触した 2 例を除く 3 例に RM-1929 を投与した。RM-1929 を投与した 3 例全例を Intent-To-Treat (ITT) 集団とした。また、3 例全例が治験を完了した。

3 例全例が女性であり、年齢の中央値 [範囲] は 6 [5~7] 歳であった。前治療の実施状況は全例が放射線療法、化学療法及び生物学的療法を受けており、前治療数は手術、放射線療法、化学療法、免疫/ホルモン/生物学的製剤などによる治療の種類合計とし、3 種類及び 4 種類以上の被験者がそれぞれ 1 例 (33.3%) 及び 2 例 (66.7%) であった。

RM-1929-102 試験の被験者の内訳及び特性の詳細については RM-1929-102 試験総括報告書 (Module 5.3.5.2.2) を参照のこと。

## 4.4 有効性の結果

### 4.4.1 RM-1929-101 試験

#### 4.4.1.1 パート 1

##### 腫瘍縮小効果

本試験で規定した modified RECIST ver.1.1 に従い、CT 及び MRI の中央判定結果に基づき、最良総合効果 (BOR) を評価した。640 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例中 1 例が完全奏効 (CR) であった。160 mg/m<sup>2</sup> 群及び 320 mg/m<sup>2</sup> 群で奏効例は認められなかった。なお、最終の本治療後 28 日を超えた追跡調査期間中の画像検査の実施は、治験実施計画書で規定していなかったため、CR 確定のための画像検査は実施していない。パート 1 の合計 9 例中 7 例で病勢コントロール [いずれかの期間で CR、部分奏効 (PR)、又は安定 (SD)] が得られた。各群の病勢コントロールは 160 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例全例、320 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例中 2 例、640 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例中 2 例であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

Choi 基準による評価では、全ての用量群で奏効が認められた。640 mg/m<sup>2</sup> 群では 3 例中 CR が 1 例及び PR が 1 例であった。PR は 160 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例全例及び 320 mg/m<sup>2</sup> 群で 3 例中 2 例に認められた。

RM-1929-101 試験パート 1 の有効性評価結果の詳細については [Module 2.7.3.2.1.3](#) を参照のこと。

### 4.4.1.2 パート 2

#### 腫瘍縮小効果

本試験で規定した modified RECIST ver.1.1 に従い、CT 及び MRI の中央判定結果に基づき、BOR を評価した (表 2.5.4-1)。Treated 集団 30 例の被験者のうち、13 例 [43.3%、95%信頼区間 (CI) : 25.46, 62.57] に奏効が認められた。CR は 4 例 (13.3%、95% CI : 3.76, 30.72)、PR は 9 例 (30.0%、95% CI : 14.73, 49.40) であった。病勢コントロールは 24 例 (80.0%、95% CI : 61.43, 92.29) に認められた。また、抗 PD-1 抗体の前治療を受けた被験者 10 例のうち 4 例、セツキシマブの前治療を受けた被験者 7 例のうち 2 例に奏効が認められた。

なお、最終の本治療後 28 日を超えた追跡調査期間中の画像検査の実施は、治験実施計画書で規定していなかったため、BOR には確定していない結果が含まれる。

表 2.5.4-1 中央判定による最良総合効果及び病勢コントロール  
(パート 2、Treated 集団)

Response Categories	RM-1929 640 mg/m <sup>2</sup> N=30 n (%)	95% CI on % Response <sup>c</sup>
Best Overall Response <sup>a</sup>	13 (43.3)	(25.46, 62.57)
Complete Response	4 (13.3)	(3.76, 30.72)
Partial Response	9 (30.0)	(14.73, 49.40)
Disease Control (CR or PR or SD) <sup>b</sup>	24 (80.0)	(61.43, 92.29)

Abbreviations: CI = confidence interval; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease  
Note: An Overall Response includes evaluation of target, non-target, and new lesions.

<sup>a</sup> The percentage of patients with the best overall response of CR or PR. Includes confirmed and unconfirmed responses.

<sup>b</sup> Disease control is the number of patients who reported either CR, PR, or SD of any duration between Cycle 1 Day 1 and PD or death or date of their last evaluable tumor assessment.

<sup>c</sup> CI are based on exact (Clopper-Pearson) two-sided 95% CIs for the proportions.

Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6b

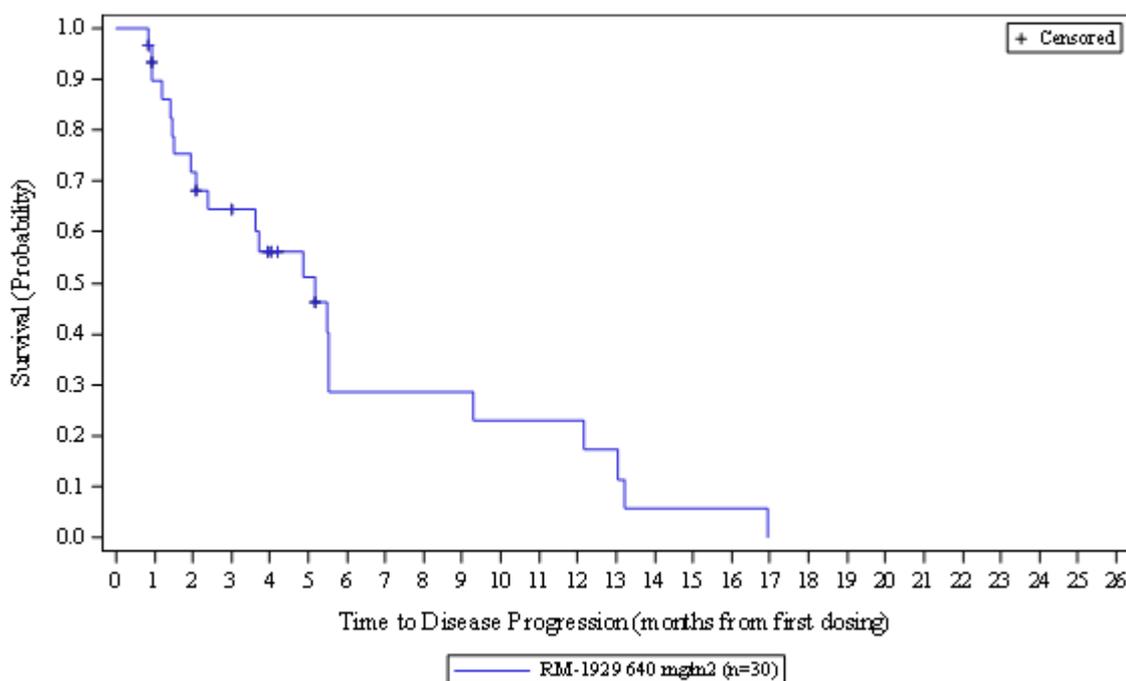
## 2.5 臨床に関する概括評価

Choi 基準に従い腫瘍縮小効果を評価した場合、Treated 集団では CR が 4 例 (14.3%)、PR が 16 例 (57.1%) であり、SD が 1 例 (3.6%)、病勢進行 (PD) が 4 例 (14.3%) であった。PERCIST により評価された 10 例では、metabolic CR が 2 例 (20.0%)、metabolic PR が 2 例 (20.0%)、metabolic SD が 4 例 (40.0%)、metabolic PD が 2 例 (20.0%) であった。CR 又は PR が確定した被験者 (8 例) の DOR は、新規抗癌治療を開始した被験者について、本治療開始後の評価可能な最終の画像評価時点を打ち切り日とした場合に 2.1~12.2 カ月、新規抗癌治療開始の報告日を打ち切り日とした場合に 3.9~22.4 カ月であった。

### 無増悪生存期間

本試験において規定した modified RECIST ver.1.1 に従い、CT 及び MRI で評価した中央判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を [図 2.5.4-1](#) に示す。Treated 集団での PFS の中央値は 5.16 カ月 (95% CI: 2.10~5.52 カ月) であった。解析対象集団及び打ち切り基準を考慮した感度分析の結果、PFS の中央値の範囲は 4.86~5.49 カ月であった ([Module 2.7.3.2.1.4.5](#))。

図 2.5.4-1 中央判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線  
(パート 2、Treated 集団)



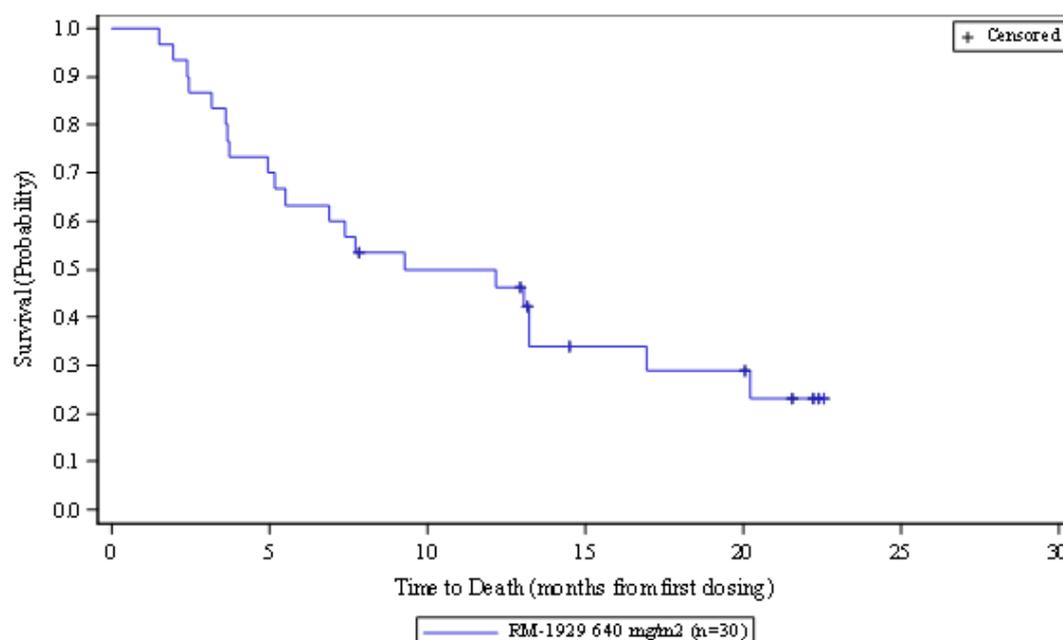
For patients without imaging beyond 28 days after last this treatment, progressive disease was date of death.  
Source: Module 5.3.5.2.1 Figure 14.2.2.2.9

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 全生存期間

OS の Kaplan-Meier 曲線を [図 2.5.4-2](#) に示す。Treated 集団の OS の中央値は 9.30 カ月 (95%CI : 5.16~16.92 カ月) であり、6 カ月時点、12 カ月時点及び 18 カ月時点で生存していた被験者数は、それぞれ 19 例 (63.3%)、14 例 (46.7%) 及び 6 例 (20.0%) であった。

図 2.5.4-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (パート 2、Treated 集団)



Source: Module 5.3.5.2.1 Figure 14.2.2.1.1

### ECOG PS

ベースライン時の ECOG PS は、Treated 集団の全ての被験者で 2 以下であった。第 1 サイクルの Day 7 に 1 例 (3.4%)、第 1 サイクルの Week 4 に 3 例 (10.3%) の ECOG PS が 3 であり、ECOG PS が 4 の被験者はいずれの評価時点でも認められなかった。

RM-1929-101 試験パート 2 の有効性評価結果の詳細については [Module 2.7.3.2.1.4](#) を参照のこと。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 4.4.2 RM-1929-102 試験

#### 腫瘍縮小効果

modified RECIST ver.1.1 に従った中央判定及び RECIST ver.1.1 に従った治験担当医師判定の結果を用いて、BOR を評価した。

中央判定では、3 例中 2 例が PR であった。最終の本治療後 28 日を超えた追跡調査期間中の画像検査の実施は、治験実施計画書で規定していなかったため、これらの PR 確定のための画像検査は実施していない。被験者 001 及び 005 では、modified RECIST ver.1.1 に基づく標的病変の縮小により PR が確認された。被験者 002 では、標的病変に進行が認められた。

なお、RECIST ver.1.1 に従った治験担当医師判定では、3 例中 1 例が CR であった（CR 確定のための画像検査は未実施）。当該被験者の臨床評価では残存病変は認められず、腫瘍生検の結果は陰性であった。病勢コントロールは 3 例中 2 例で達成された。

#### ECOG PS

RM-1929-102 試験では、試験参加期間を通して ECOG PS にベースラインからの変化は認められなかった。

RM-1929-102 試験の有効性評価結果の詳細については [Module 2.7.3.2.2.3](#) を参照のこと。

## 4.5 有効性の結論

主な有効性の検討結果が得られた RM-1929-101 試験のパート 2 の Treated 集団 30 例における OS の中央値 (95%CI) は 9.30 ヶ月 (5.16, 16.92)、中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく PFS の中央値 (95%CI) は 5.16 ヶ月 (2.10, 5.52)、中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく ORR (95%CI) 及び病勢コントロール率 (95%CI) は、それぞれ 43.3% (13/30; 25.46, 62.57) 及び 80.0% (24/30; 61.43, 92.29) であり、このうち CR は 4 例 (13.3%) に認められ、高い臨床的有用性を示唆する成績が得られた。なお、Treated 集団の 30 例全例が手術及び放射線療法による前治療を受けており、化学療法を受けていた被験者は 21 例 (70%) であった。また、免疫／ホルモン／生物学的製剤などの前治療歴を有する被験者は 16 例 (53.3%) であり、このうち 10 例 (33.3%) は抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブ又はニボルマブ、7 例 (23.3%) はセツキシマブによる前治療歴を有していた。抗 PD-1 抗体の前治療を受けた 10 例の被験者のうち 4 例、セツキシマブの前治療を受けた被験者 7 例のうち 2 例に奏効が認められた。

## 2.5 臨床に関する概括評価

RM-1929-102 試験は、RM-1929-101 試験と同じく前治療の手術、放射線療法、プラチナ製剤による化学療法の治療効果が不十分と判断された日本人再発 HNSCC 患者を対象として実施した。中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく BOR は 3 例中 2 例が PR であり、奏効率及び病勢コントロール率は共に 66.7%であった。これら 3 例全例が放射線療法、化学療法及び生物学的療法の前治療歴を有しており、1 例が手術の前治療歴を有していた。前治療数が 3 種類及び 4 種類以上の患者が、それぞれ 1 例 (33.3%) 及び 2 例 (66.7%) であった。

切除不能な再発・転移頭頸部癌に対する治療の多くは薬物療法であり、国内の頭頸部癌診療ガイドラインにおいて、一次治療としてシスプラチン+5-FU+セツキシマブの併用、二次治療としてニボルマブ単剤療法の実施が推奨されている。しかしながら、それぞれの第 III 相臨床試験で得られた成績は、シスプラチン+5-FU+セツキシマブ併用では、ORR (95%CI) は 36% (29, 42)、PFS の中央値 (95%CI) は 5.6 カ月 (5.0, 6.0)、OS の中央値 (95%CI) は 10.1 カ月 (8.6, 11.2)<sup>14)</sup>、ニボルマブ単剤療法では、ORR (95%CI) は 13.3% (9.3, 18.3)、PFS の中央値 (95%CI) は 2.0 カ月 (1.9, 2.1)、OS の中央値 (95%CI) は 7.5 カ月 (5.5, 9.1) である<sup>15)</sup>。また、2019 年 12 月に再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌に対する一次治療として承認されたペムブロリズマブ+プラチナ製剤+5-FU の併用療法及びペムブロリズマブ単剤療法の第 III 相臨床試験の成績は、ORR が 35.6% (95% CI: 30.0, 41.5) 及び 16.9% (95% CI: 12.9, 21.7)、PFS の中央値が 4.9 カ月 (95% CI: 4.7, 6.0) 及び 2.3 カ月 (95%CI: 2.2, 3.3)、OS の中央値が 13.0 カ月 (95% CI: 10.9, 14.7) 及び 11.6 カ月 (95% CI: 10.5, 13.6) であり、治療転帰は依然不良である<sup>8), 16)</sup>。加えて、二次治療後に増悪した再発頭頸部癌患者に対しては、ドセタキセル水和物、パクリタキセル、フルオロウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤などによる化学療法が行われており<sup>17)</sup>、また、最近では、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対してステボロニンが承認されているものの、全生存期間の延長などが検証された既承認の標準的治療薬はなく、新たな治療薬の開発が望まれている。

このような治療の現状を踏まえ、限られた症例数ではあるが、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験から得られた試験成績に基づき、標準的治療後に再発した日本人の頭頸部癌患者に対するセツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え) を用いた本治療の有効性が期待できると考えられる。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 5. 安全性の概括評価

安全性解析対象集団には、登録された全ての被験者のうち、RM-1929 の投与を 1 回以上受けた被験者を含めた。RM-1929-101 試験のパート 1 及び 2 の結果はそれぞれ個別に示し、また RM-1929-101 試験の両パート及び RM-1929-102 試験を併合した結果も示した。RM-1929-101 試験では、1 例がパート 1 (160 mg/m<sup>2</sup>) とパート 2 (RM-1929 を用いた本治療の治療歴はパート 2 の除外基準に該当しなかった) の両方に組み入れられており、併合解析では本被験者は 1 例として扱った。

人口統計学的特性、有害事象、臨床検査値の変化及びバイタルサインの変化は、試験別及び全ての用量を併合した併合解析の結果をそれぞれ示した。

安全性の併合解析には、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の安全性解析対象集団 (登録された全ての被験者のうち、RM-1929 の投与を 1 回以上受けた被験者) を用いた。

安全性の評価に関する詳細については [Module 2.7.4.1.1](#) を参照のこと。

#### 5.1 曝露状況及び人口統計学的特性

RM-1929-101 試験又は RM-1929-102 試験で RM-1929 を投与された合計 41 例を対象に併合解析を実施した。RM-1929-101 試験のパート 1 (160 mg/m<sup>2</sup> 群) 及びパート 2 の両方に組み入れられた 1 例の被験者については、試験別の結果ではそれぞれのパートに含め、併合解析では両パートの結果を併合して 1 例として取り扱った。

41 例の曝露状況を [表 2.5.5-1](#) に示す。41 例に対して合計 77 サイクルの RM-1929 を用いた本治療が実施された。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-1 曝露状況 (RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験)

Total Treatment Cycles Received	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102
	160 mg/m <sup>2</sup> N=3 n (%)	320 mg/m <sup>2</sup> N=3 n (%)	640 mg/m <sup>2</sup> N=3 n (%)	640 mg/m <sup>2</sup> N=30 n (%)	640 mg/m <sup>2</sup> N=3 n (%)
1	3 (100)	3 (100)	3 (100)	11 (36.7)	3(100)
2	-	-	-	7 (23.3)	-
3	-	-	-	8 (26.7)	-
4	-	-	-	4 (13.3)	-
<b>Total (≥1 Cycle)</b>	3	3	3	65	3

Note: All patients received a light treatment of 50 J/cm<sup>2</sup> for superficial lesions and 100 J/cm for interstitial lesions.

One patient enrolled into both Part I (received 160 mg/m<sup>2</sup>) and Part 2 (received 640 mg/m<sup>2</sup>) in the RM-1929-101 study (Part I: Patient 03-102; Part II: Patient 03-803). Thus, the total number of patients who received at least one dose of RM-1929 is 41.

Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.1a, Table 14.2.1b, Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.1

41 例の平均年齢（範囲）は約 65（31～81）歳であり、65 歳未満が 19 例（46.3%）、65 歳以上が 22 例（53.7%）であった。男性の割合は 76.6%、白人が 32 例（78.0%）、アジア人が 5 例（12.2%）（RM-1929-102 試験に組み入れられた日本人被験者 3 例を含む）であった。ベースライン時の ECOG PS は 34 例（82.9%）が良好（0 又は 1）であり、7 例（17.1%）が 2 であった。

各試験の被験者の内訳及び人口統計学的特性の詳細については [Module 2.7.4.1.3](#) を参照のこと。

### 5.2 有害事象

治験治療開始後、41 例全例（100%）に有害事象が発現した。RM-1929-101 試験パート 1 及び RM-1929-102 試験ともに DLT は認められなかった。重篤な有害事象が 17 例（41.5%）、死亡に至った重篤な有害事象が 3 例（7.3%）、治験治療の中止に至った有害事象が 5 例（12.2%）に認められた。

発現割合が 20%以上の有害事象は、疲労（29.3%、12/41 例）、適用部位疼痛及び嚥下障害（各 22.0%、9/41 例）であった。治験治療と関連のある有害事象が 36 例（87.8%）に認められた。治験治療と関連のある有害事象で発現割合が 10%以上のものは、適用部位疼痛（22.0%、9/41 例）、顔面浮腫（17.1%、7/41 例）、嚥下障害、疲労（各 14.6%、

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

6/41 例)、適用部位浮腫、紅斑、口腔内痛、口腔咽頭痛、舌浮腫、腫瘍疼痛(各 12.2%、5/41 例)であった。

グレード 3 以上の有害事象は 26 例(63.4%)に認められた。そのうち、グレード 4 の有害事象は 5 例(12.2%)、グレード 5 の有害事象は 3 例(7.3%)であった。発現割合が 10%以上のグレード 3 以上の有害事象は、適用部位疼痛(12.2%、5/41 例)であり、RM-1929 を用いた本治療の作用機序、治療部位又は原疾患に関連すると考えられた。

年齢グループ(65 歳未満、65 歳以上)間で有害事象の種類及び発現割合に大きな差は認められなかった。

RM-1929-102 試験では、有害事象は 3 例全例(100%)に発現した。3 例全例に発現した適用部位疼痛を除き、2 例以上に発現した有害事象はなかった。治験治療と関連のある有害事象も 3 例全例(100%)に発現し、3 例全例に発現した適用部位疼痛を除き、2 例以上に発現した治験治療と関連のある有害事象はなかった。1 例に発現したグレード 3 の適用部位疼痛を除き、有害事象の重症度はいずれもグレード 1 又は 2 であった。

併合解析及び各試験で比較的良好に見られた有害事象の詳細については [Module 2.7.4.2.1.1](#) を参照のこと。年齢グループ別の有害事象の詳細については [Module 2.7.4.5.1.1.2](#) を参照のこと。

### 5.2.1 死亡

41 例中 28 例(68.3%)が死亡に至った(このうち 17 例は病勢進行による死亡であった)。24 例が治験期間終了後に死亡し、4 例が治験期間中に死亡した。死亡は RM-1929-101 試験のみで報告され、RM-1929-102 試験では試験中の死亡は認められなかった。

治験期間中の死亡を [表 2.5.5-2](#) に示す。4 例中 3 例が重篤な有害事象(腫瘍出血、動脈出血、肺炎)によって死亡した。いずれの事象も治験担当医師によって治験治療又は治験手順と関連なしと判断された。残りの 1 例は原疾患によって死亡(癌関連死)した。

## 2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.5-2 治験期間中の死亡（RM-1929-101 試験のみ）

年齢（性別） 被験者番号	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	死因 (医師記載用語)	経過
51歳（男性） 01-821 RM-1929-101 試験 パート 2	640	頸動脈破裂	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 2 サイクル受けた。 治験治療 18 日後、被験者に咳と息切れがみられ、翌朝死亡しているのを発見された。担当医師は、腫瘍床からの出血を報告した。
51歳（男性） 05-341 RM-1929-101 試験 パート 1	640	癌関連	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。 治験治療 3 日後、左顔面仮性動脈瘤が発現した。腫瘍は顔面の動脈に浸潤していた。動脈塞栓術を施行し、事象は回復と報告された。 被験者は本事象の回復後に死亡した。
51歳（女性） 06-851 RM-1929-101 試験 パート 2	640	動脈出血	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受けた。 治験治療 24 日後、敗血症及び心筋梗塞が発現したが、10 日後に消失した。しかし、まもなく被験者は動脈出血のため死亡した。
71歳（男性） 06-855 RM-1929-101 試験 パート 2	640	肺炎	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 4 サイクル受けた。 治験治療 30 日後、肺炎を発現し、悪化した。被験者は更なる治療を拒否し、ホスピスに入院後死亡した。

Source: RM-1929-101 CSR Listing 16.2.7.4

死亡に至った有害事象の叙述については [Module 2.7.4.2.2.1](#) を参照のこと。

### 5.2.2 その他の重篤な有害事象

41 例中 17 例（41.5%）に重篤な有害事象が発現した。重篤な有害事象は RM-1929-101 試験のみで報告され、RM-1929-102 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

RM-1929-101 試験パート 1 では 9 例中 4 例（44.4%）に重篤な有害事象が発現し、用量群別の内訳は 160 mg/m<sup>2</sup> 群で 1 例、320 mg/m<sup>2</sup> 群で 2 例、640 mg/m<sup>2</sup> 群で 1 例であった。パート 2 では 30 例中 13 例（43.3%）に重篤な有害事象が発現し、このうち 1 例が有害事象の発現のために治験治療を中止した。なお、パート 2 で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（3 例、10.0%）及び腫瘍出血（2 例、6.7%）であった。

重篤な有害事象の詳細については [Module 2.7.4.2.1.3](#)、叙述については [Module 2.7.4.2.2.2](#) を参照のこと。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 5.2.3 治験治療の中止に至った有害事象

41 例中 5 例（12.2%）に治験治療の中止に至った有害事象が発現した。治験治療の中止に至った有害事象は RM-1929-101 試験のみで報告され、RM-1929-102 試験では治験治療の中止に至った有害事象は認められなかった。

治験治療の中止に至った有害事象を表2.5.5-3に示す。有害事象の種類は被験者によって異なったが、2 例が出血に関連する事象（腫瘍出血 1 例、動脈出血 1 例）のために治験治療を中止した。血中クレアチニン増加、末梢腫脹、発疹によって治験治療を中止した被験者が各 1 例認められた。

表 2.5.5-3 治験治療の中止に至った有害事象  
(RM-1929-101 試験のみ)

年齢（性別） 被験者番号	用量 (mg/m <sup>2</sup> )	有害事象 (基本語)	経過
61 歳（男性） 01-822 RM-1929-101 試験 パート 2	640	腫瘍出血	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。 サイクル 2 の RM-1929 投与後、光照射前に、腫瘍出血が認められた。被験者は病院で治療を受け、回復した。
71 歳（男性） 04-831 RM-1929-101 試験 パート 2	640	血中クレアチニン増加	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 2 サイクル受けた。 治験治療 26 日後、血清クレアチニン値が 1.86 から 1.92 に軽度増加した。粘膜炎、嘔吐、高カルシウム血症、眼乾燥の症状も見られた。被験者は治験治療を中止した。クレアチニンクリアランス増加の転帰は不明である。
71 歳（男性） 04-836 RM-1929-101 試験 パート 2	640	末梢腫脹	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。 治験治療 9 日後、誤嚥性肺炎を含む複数の有害事象が発現した。Day 14 から末梢腫脹が認められたため、治験治療は中止された。被験者は腫脹及び肺炎から回復した。
51 歳（女性） 06-851 RM-1929-101 試験 パート 2	640	動脈出血	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受けた。 治験治療 23 日後、敗血症及び心筋梗塞が発現したが、10 日後に消失した。しかし、まもなく被験者は動脈出血のため死亡した。
71 歳（男性） 07-881 RM-1929-101 試験 パート 2	640	発疹	被験者は RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受けた。 サイクル 2 の 4 日後、グレード 1 の発疹のため、被験者は治験治療を中止した。発疹は消失し、被験者はその後サイクル 3 の本治療を受けた。

Source: ISS Listing 2.6.1, Module 5.3.5.2.1

治験治療の中止に至った有害事象の詳細については [Module 2.7.4.2.1.4](#) を参照のこと。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 5.2.4 器官別又は症候群別有害事象

本治療の作用機序、治療及び原疾患で多く見られる有害事象の観点から、出血、皮膚反応、光線過敏症、炎症、限局性疼痛及び腫脹の症状に注目して検討を行った。

#### 5.2.4.1 出血

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の対象である頭頸部癌患者では出血が発現することが知られている。進行頭頸部癌患者で出血が死因の 11.6%を占めるという報告があり、また 5%の患者が頸動脈破裂によって死亡したと報告している試験もある<sup>20)</sup>。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験では、腫瘍が血管に浸潤している患者（血管塞栓術を受けている患者を除く）を対象から除外したが、腫瘍の浸潤が認められない場合でも病変周辺の組織壊死が血管に影響を及ぼす可能性がある。出血の解析対象は、基本語で動脈出血、鼻出血、出血、内出血、喉頭出血、口腔内出血、処置後出血、腫瘍出血及び創傷出血に分類された事象とした。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験で 41 例中 9 例（22.0%）に 11 件の出血関連の有害事象が発現した。腫瘍出血が最も多く 4 例（9.8%）4 件に認められ、グレード 1、グレード 3、グレード 4、グレード 5 が各 1 例であった。転帰は、2 例が回復（グレード 3 及び 4）、1 例が未回復（グレード 1）、1 例（グレード 5）が死亡であった。他のグレード 3 以上の有害事象は、グレード 3 の内出血（転帰不明）及びグレード 5 の動脈出血（転帰死亡）の各 1 例であった。腫瘍出血と動脈出血の 2 件の重篤な有害事象は治験治療中止に至った有害事象であった。動脈出血を発現した被験者は死亡に至った。出血関連の有害事象が認められたその他の被験者は、後遺症なく試験への参加を継続した（[Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.1](#)）。

#### 5.2.4.2 皮膚反応

上皮組織の細胞は EGFR を発現している。したがって、腫瘍が存在しない場合も皮膚組織に本薬が結合してしまうことが予測される。皮膚反応の解析対象は、基本語で皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、光線過敏性反応、発疹、全身性発疹、斑状丘疹状発疹、そう痒性発疹、膿疱性発疹、皮膚剥脱及び皮膚臭異常に分類された事象とした。

41 例中 21 例（51.2%）に皮膚関連有害事象が発現し、10%以上に見られた事象は紅斑 7 例（17.1%）及び発疹 5 例（12.2%）であった（[Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2](#)、[Table 3.3.2](#)）。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

グレード3以上の皮膚反応関連の有害事象は認められず、皮膚反応関連の有害事象が認められた全ての被験者が試験への参加を継続した (Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 3.5.1)。

### 5.2.4.3 光線過敏症

皮膚光線過敏症を評価するにあたり、最小紅斑量 (MED) を決定する目的で、RM-1929-101 試験パート1の9例に対して、RM-1929 投与後、健常な皮膚組織に直接擬似太陽光を照射した。光照射後に紅斑及び焼痂スコア並びに浮腫形成スコアを身体的所見に基づき評価した結果、皮膚障害は認められなかった。そのため、RM-1929-101 試験パート2ではこの評価を行わなかった。光線過敏症の解析対象は、基本語で光線過敏性反応に分類された事象とした。

RM-1929 投与によって光線過敏症が発現することが予測されたが、RM-1929-101 試験のみで2例認められた。RM-1929-101 試験パート1の320 mg/m<sup>2</sup>群の1例にグレード2の光線過敏症 (眼)、パート2 (640 mg/m<sup>2</sup>) の1例にグレード1の光線過敏症 (皮膚) が認められた。いずれの事象も回復した。グレード3以上の光線過敏症関連の有害事象は認められなかった (Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2、Table 2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.6)。

### 5.2.4.4 炎症

本治療による癌細胞の選択的破壊及び腫瘍壊死が炎症反応の誘因となる可能性がある。炎症又は炎症反応関連の有害事象に対するメディカルレビューを実施した結果、全身性の炎症反応は認められず、局所的な炎症反応のみが認められた。炎症の解析対象は、基本語で口内炎、皮膚潰瘍、舌潰瘍、口唇炎、舌炎、炎症、口唇潰瘍、粘膜の炎症、食道炎及び口腔粘膜疹に分類された事象とした。

41例中14例 (34.1%) に局所的な炎症反応関連の有害事象 (粘膜潰瘍、口内炎など) が発現した。2例以上に発現が見られた有害事象は、口内炎3例 (7.3%) 3件、皮膚潰瘍2例 (4.9%) 2件、舌潰瘍2例 (4.9%) 2件であった。各有害事象の転帰は、口内炎3件のうち2件回復及び1件未回復、皮膚潰瘍で2件全て回復、舌潰瘍で2件全て未回復であった。グレード3の事象が2例に発現したが (粘膜の炎症及び口内炎)、いずれも非重篤で、転帰は粘膜の炎症が回復、口内炎が未回復であった (Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2、Table 2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.2)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 5.2.4.5 限局性疼痛

本治療で組織内照射をするためのカテーテル挿入又は本治療による局所的な腫瘍壊死に伴い、腫瘍部位で限局性疼痛が発現する可能性がある。限局性疼痛の解析対象は、基本語で適用部位疼痛、骨痛、耳痛、顔面痛、舌痛、頸部痛、嚥下痛、口腔内痛、口腔咽頭痛、顎痛、処置による疼痛、ストーマ部疼痛、腫瘍疼痛及び鼻痛に分類された事象とした。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験では、41 例中 32 例が (78.0%) 限局性疼痛を発現し、グレード 3 以上が 12 例 (29.3%) であった。なお、発現時期は本薬の最終投与の 1~50 日目であった。4 件に認められた重篤な有害事象の限局性疼痛は、すべて治療との関連ありと判定され、適切な疼痛管理によって回復した。限局性疼痛は原疾患による可能性も除外できないが、一般的に手技に伴い発現する可能性があり、鎮痛薬の投与等により管理可能と考えられる (Module 5.3.5.3.1 ISS Table 4.4.13、Table 4.3.10、Listing 3.5.3)。

### 5.2.4.6 腫脹

限局性疼痛と同様に、本治療に伴って腫脹が発現する可能性がある。治療対象の腫瘍部位に限定せず有害事象を収集したため、限局性の腫脹及び浮腫に関連する基本語を全て解析対象とした。腫脹の解析対象は、基本語で適用部位浮腫、適用部位腫脹、顔面浮腫、喉頭浮腫、口唇腫脹、限局性浮腫、眼窩浮腫、眼窩周囲浮腫、皮膚浮腫、腫脹、舌腫脹及び舌浮腫に分類された事象とした。

腫脹は 41 例中 27 例 (65.9%) に発現した。4 例以上に認められた有害事象は、顔面浮腫 7 例 (17.1%) 8 件、適用部位浮腫 5 例 (12.2%) 5 件、腫脹 5 例 (12.2%) 7 件、舌浮腫 5 例 (12.2%) 6 件、限局性浮腫 4 例 (9.8%) 4 件であった。各事象の転帰は、顔面浮腫 8 件のうち 7 件回復及び 1 件未回復、適用部位浮腫 5 件のうち 4 件回復及び 1 件未回復、腫脹 7 件のうち 6 件回復及び 1 件不明、舌浮腫 6 件のうち 3 件回復、1 件後遺症を残して回復及び 2 件未回復、限局性浮腫 4 件のうち 3 件回復及び 1 件不明であり、ほとんどの事象で回復していた。グレード 3 の事象が見られたのは、顔面浮腫 1 件、眼窩周囲浮腫 1 件及び限局性浮腫 2 件で、転帰は、顔面浮腫 1 件、眼窩周囲浮腫 1 件及び限局性浮腫 2 件で、転帰は、顔面浮腫では 1 件未回復、限局性浮腫及び眼窩周囲浮腫ではいずれも 1 件回復、もう 1 件の限局性浮腫では不明であった (Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2、Table 2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.4)。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 5.3 臨床検査値

併合解析の結果、血液学的検査値及び血液生化学的検査値のベースラインからの変化に特定の傾向は認められなかった。

RM-1929-101 試験で一部の被験者にグレード 3 又はグレード 4 への血液学的検査値又は血液生化学的検査値の変化が認められたが、大部分が臨床的に重要な変化ではなかった。臨床的に重要な血液学的検査値の変化は、パート 1 (320 mg/m<sup>2</sup> 群) の 1 例及びパート 2 の 5 例で認められたリンパ球減少 (パート 2 の 1 例はグレード 1 からグレード 3 に変化、パート 1 の 1 例及びパート 2 の 4 例はグレード 2 からグレード 3 に変化)、並びにパート 2 の 2 例で認められたヘモグロビン値低下 (1 例がグレード 1 からグレード 3 に変化、1 例がグレード 2 からグレード 3 に変化) であった。2 例で認められたヘモグロビン値低下はいずれも有害事象 (それぞれ、貧血及び貧血の悪化) として報告された。また、臨床的に重要な血液生化学的検査値の変化は、パート 1 (160 mg/m<sup>2</sup> 群) の 1 例に認められたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (有害事象の誤嚥性肺炎が発現していた期間に、AST がベースライン時の基準範囲内からグレード 3 に変化し、感染の消失とともに回復した。アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT] 及びアルカリホスファターゼ [ALP] はグレード 3 未満であった)、及びパート 2 の 2 例に認められたナトリウム低下 (ベースライン時のグレード 1 からグレード 3 への変化) であった。

RM-1929-102 試験では血液学的検査値及び血液生化学的検査値にベースラインからの大きな変化は認められなかった。

臨床検査値の詳細については [Module 2.7.4.3](#) を参照のこと。

### 5.4 バイタルサイン及び身体的所見

RM-1929-101 試験で一部の被験者にバイタルサイン (心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧) の異常値が認められたが、臨床的に意義のある変化ではなかった。

RM-1929-102 試験では、1 例に認められたグレード 2 の血圧上昇 (Day 2 に発現し 24 時間以内に回復) を除き、臨床的に重要なバイタルサインの異常は認められなかった。

バイタルサイン及び身体的所見の詳細については [Module 2.7.4.4](#) を参照のこと。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 5.5 市販後の使用経験

本薬及び医療機器の BioBlade レーザシステムはいずれの地域でも製造販売承認を取得しておらず、市販されていない。

### 5.6 安全性の結論

米国で実施した第 I/IIa 相臨床試験 (RM-1929-101 試験) 及び日本で実施した第 I 相臨床試験 (RM-1929-102 試験) で再発 HNSCC 患者に対する RM-1929 を用いた本治療の安全性を評価した。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験で安全性評価対象となった合計 41 例全例に有害事象が認められ、そのうちグレード 3 以上の有害事象は 26 例 (63.4%) に認められた。41 例中 17 例 (41.5%) に重篤な有害事象が認められ、このうち 3 例が死亡に至った。治験治療の中止に至った有害事象の発現は限定的であった。

日本人患者を対象とした RM-1929-102 試験で死亡、重篤な有害事象及び治験治療の中止に至った有害事象は認められず、日本人患者での RM-1929 を用いた本治療の安全性が確認された。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の安全性評価結果を総合的に勘案すると、手術、放射線療法又はプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分であり、代替治療の選択肢がない再発頭頸部癌患者に対し、RM-1929 を用いた本治療の安全性プロファイルは局所性の有害事象で管理可能なものであり、許容できるものと考えられる。

進行中の ASP-1929-301 試験で申請適応症に対する申請用法及び用量での ASP-1929 を用いた本治療の安全性を検討中である。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

### 6. ベネフィットとリスクの結論

#### 6.1 治療の背景

##### 6.1.1 疾患又は症状

頭頸部癌の臨床的／病態生理学的特性（1.2項）に記載した。

##### 6.1.2 現行の治療

再発頭頸部癌の治療の現状及び問題点（1.3項）に記載した。

#### 6.2 ベネフィット

米国で実施した第 I/IIa 相臨床試験（RM-1929-101 試験）及び日本で実施した第 I 相臨床試験（RM-1929-102 試験）の 2 つの完了した臨床試験において、手術又は放射線治療の適応とならないプラチナ製剤を用いた化学療法後の再発 HNSCC 患者に対して、RM-1929 を用いた本治療は臨床的に意義のある結果を示した。各試験で得られた主要なベネフィットを以下に示す。

##### 【RM-1929-101 試験（パート 1）】

- RM-1929（640 mg/m<sup>2</sup>）を用いた本治療を 1 サイクル実施した際の modified RECIST ver.1.1 に基づく中央判定では、3 例中 1 例が CR であり、2 例が病勢コントロールを達成した。

##### 【RM-1929-101 試験（パート 2）】

- RM-1929（640 mg/m<sup>2</sup>）を用いた本治療を最大 4 サイクル実施した際の中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく ORR は、43.3%（13/30、95% CI：25.46, 62.57）であった。奏効した 13 例の内訳は、4 例（13.3%）が CR 及び 9 例（30.0%）が PR であり、24 例（80.0%）が病勢コントロールを達成した。なお、治験実施計画書では最終の本治療後 28 日を超えた追跡調査の画像検査の実施は規定していなかったため、これらの奏効例には CR 又は PR の確定が未確認の被験者が含まれている。奏効例を CR 又は PR の確定が確認できた被験者（8 例）に限定した場合、ORR は 26.7% であり、奏効期間は 2.1 ヶ月から 12.2 ヶ月の範囲であった。
- 中央判定による Choi 基準に基づく腫瘍縮小効果を評価した結果、28 例中 4 例（14.3%）が CR 及び 16 例（57.1%）が PR であった。また、PERCIST に基づき腫瘍

## 2.5 臨床に関する概括評価

縮小効果を評価した結果、10例中2例（20.0%）が metabolic CR 及び2例（20.0%）が metabolic PR であった。Choi 基準及び PERCIST に基づくこれらの結果は、報告された modified RECIST ver.1.1 に基づく ORR の結果と一貫していた。

- 中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく標的病変（レーザー光を照射した病変）における ORR は、50.0%（15/30、95% CI：31.30, 68.70）であった。これらの奏効が認められた15例の標的病変における Time to response の中央値は1.02ヵ月（95% CI：0.89, 1.87）であり、RM-1929 を用いた本治療は、標的病変に対して速やかな腫瘍縮小効果を示した。
- 中央判定による modified RECIST ver.1.1 に基づく PFS（中央値）は5.16ヵ月であった。なお、治験実施計画書では最終の本治療後28日を超えた追加の画像検査の実施を規定しなかったため、PFSの結果の解釈には限界があるが、感度分析の結果はこの結果を支持するものであった。
- OSの中央値は9.30ヵ月であった。RM-1929 を用いた本治療開始後6ヵ月時点で19例（63.3%）、12ヵ月時点で14例（46.7%）及び18ヵ月時点で6例（20.0%）が生存していた。

### 【RM-1929-102 試験】

- 日本人患者を対象として、RM-1929（640 mg/m<sup>2</sup>）を用いた本治療を1サイクル実施した際の modified RECIST ver.1.1 に基づく中央判定では、3例中2例が PR であり、2例が病勢コントロールを達成した。

## 6.3 リスク

本治療の安全性プロファイルは、RM-1929 用量（160mg/m<sup>2</sup>、320mg/m<sup>2</sup> 及び 640 mg/m<sup>2</sup>）及び光フルエンス（表在性病変：50 J/cm<sup>2</sup>、深在性病変：100 J/cm）で治療した41例の被験者を含む、2つの臨床試験成績に基づき決定された。

全安全性解析対象集団の41例では、治験治療下で発現した有害事象（TEAE）の大半は軽度または中等度であり、管理可能かつ回復した。発現率が15%以上の比較的良好にみられた TEAE は、疲労（29.3%）、適用部位疼痛及び嚥下障害（各 22.0%）、便秘（19.5%）、並びに顔面浮腫、紅斑及び咳嗽（各 17.1%）であった。

Grade 3 以上の TEAE の内訳は、Grade 3 が24例（58.5%）、Grade 4 が5例（12.2%）及び Grade 5 が3例（7.3%）であった。

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

RM-1929 の用量を 640 mg/m<sup>2</sup> に固定し、本治療を最大 4 サイクルまで実施した RM-1929-101 試験のパート 2 において、治療期間中に認められた Grade 3 以上の TEAE は以下のとおりであった。

- 死亡に至った TEAE が 3 例に認められた：腫瘍出血（01-821）、動脈出血（06-851）及び肺炎（06-855）。いずれの TEAE も治験治療との因果関係は否定された。
- Grade 4 の TEAE は、閉塞性気道障害、低血糖、気胸、心筋梗塞、敗血症、腫瘍出血及び貧血であり、これらは全て回復した。これらの TEAE のうち、閉塞性気道障害のみ治験治療との因果関係は否定されなかったが、それ以外の TEAE は治験治療との因果関係が否定された。
- 治験治療の中止に至った TEAE は 2 例であり、Grade 3 の腫瘍出血及び Grade 5 の動脈出血であった。いずれの TEAE も治験治療との因果関係は否定された。

なお、RM-1929-102 試験の日本人患者において、死亡例はみられなかった。

本治療の作用機序及び治験手順に関連して発現することが想定される TEAE、並びに対象疾患で一般的にみられる TEAE として、実際に発現した出血、皮膚反応、光線過敏症、炎症、限局性疼痛及び腫脹について検討した。これらの TEAE は主に軽度及び中等度であり、大半は回復又は回復したが後遺症ありであった。予防措置として、抗ヒスタミン薬及びステロイドの前投薬及び腫瘍への血管浸潤を有する患者の除外（塞栓形成、ステント留置又は外科的結紮を行っている場合を除く）を含めて対応を行った。

本治療は、セツキシマブとは異なる管理可能な安全性プロファイルを有しており、現在までに RM-1929 を用いた本治療を受けた HNC 患者集団において、重大で予測できない安全性上の懸念はみられていない。また、医療機器に起因する TEAE は特に報告されていない。

## 6.4 ベネフィット・リスク評価

頭頸部領域は解剖学的に重要な機能を司る器官を有しており、腫瘍の進行により発声、嚥下、咀嚼、呼吸等に機能障害をもたらす可能性がある。頭頸部癌において局所病変のコントロールは、それらの機能が温存され、QOL の維持が期待できること、さらに OS への寄与も示唆されていることから、切除不能な局所進行・再発 HNSCC 患者において腫瘍縮小効果を含む局所病変のコントロールが得られることには臨床的意義があることが報告されている。

## 2.5 臨床に関する概括評価

頭頸部癌診療ガイドラインにおいて、現在、再発・転移頭頸部癌の初回化学療法及び二次治療として推奨されている<sup>13)</sup>、シスプラチン+5-FU+セツキシマブ及びニボルマブの第III相試験におけるORRが、それぞれ36% (95% CI: 29, 42)<sup>14)</sup>及び13.3% (95% CI: 9.3, 18.3)<sup>15)</sup>であったこと、並びに、ペムブロリズマブ+プラチナ製剤+5-FUの併用療法及びペムブロリズマブ単剤療法の第III相臨床試験におけるORRが35.6% (95% CI: 30.0, 41.5)及び16.9% (95% CI: 12.9, 21.7)であったことを考慮すると<sup>8), 16)</sup>、手術又は放射線治療の適応とならない再発HNSCC患者を対象としたRM-1929-101試験及びRM-1929-102試験で得られたORRの結果は、臨床的に意義のある結果であった。また、本治療は、治療開始後、速やかに腫瘍縮小効果が認められることが示唆されており、局所病変のコントロールをより早く実現することによって、発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能を温存し、生活の質(QOL)を維持することが期待できる。加えて、限られた症例数ではあるが、OSの延長が示唆されており、ORR、奏効期間及びPFSの結果がその裏付けとなっているものと考ええる。

本治療は、腫瘍細胞を選択的かつ特異的な標的とする治療法であり、薬物療法、手術又は放射線療法に比べて副作用が少ない、低侵襲治療という利点もある。これら2試験で認められたTEAEの多くは、局所的なものであることから十分に管理可能と考えられ、再発HNC患者に対して良好な安全性プロファイルが示された。今後、製造販売後において、通常の医薬品安全性監視活動に加え、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施する予定である (Module 1.11 参照)。また、1種類の全身療法を必ず含む2種類以上の治療で効果不十分又は進行が認められた局所再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした、ASP-1929を用いた本治療と医師が選択した標準治療を比較する第III相無作為化二群非盲検比較対照試験に基づく安全性及び有効性のデータが利用可能になる予定である。

以上より、限られた症例数ではあるが、RM-1929-101試験及びRM-1929-102試験から得られた試験成績に基づき、本治療は許容可能な安全性プロファイルと共に臨床的に意義のあるベネフィットを提供できると考える。手術、放射線療法及びプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分であった再発HNCは、生命に重大な影響を及ぼす致死的な疾患であり、これらの再発HNC患者に対して標準的な治療が確立していないことを考慮すると、本治療のベネフィットはリスクを上回っており、本治療が有効な治療選択肢になると考える。

### 7. 参考文献

- 1) Parfenov M, Pedamallu CS, Gehlenborg N, Freeman SS, Danilova L, Bristow CA, et al. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(43):15544-9.
- 2) John AR, Rane M, Miriam NL, Thomas G. Head and Neck Tumors. *Cancer network*. 2016. <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/head-and-neck-tumors/page/0/2>
- 3) Vermorken, JB, Specenier, P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 7):252-261.
- 4) 国立がん研究センターがん対策情報センター. 2018年のがん統計予測. がん情報サービス  
[https://ganjoho.jp/en/public/statistics/short\\_pred.html](https://ganjoho.jp/en/public/statistics/short_pred.html), accessed on 11-Mar-2019
- 5) Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, Schulten J, Chomette P, Castro AF, et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol*. 2017;7:72.
- 6) Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
- 7) Sacco AG, Cohen EE. Current treatment options for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3305-3313.
- 8) Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.
- 9) Patel TD, Marchiano E, Chin, OY, Kilic S, Eloy JA, Baredes S, et al. Utility of Surgery/Radiotherapy in Distant Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Approach. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):868-874.
- 10) Zumsteg ZS, Luu M, Yoshida EJ, Kim S, Tighiouart M, David JM, et al. Combined high-intensity local treatment and systemic therapy in metastatic head and neck squamous

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

- cell carcinoma: An analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017;123(23):4583-4593.
- 11) Michiels S, Le Maitre A, Buyse M, Burzykowski T, Maillard E, Bogaerts J, et al. Surrogate endpoints for overall survival in locally advanced head and neck cancer: meta-analyses of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):341-350.
- 12) Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, Palta JR, Mendenhall NP. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(4):393-8.
- 13) 日本頭頸部癌学会. 頭頸部癌診療ガイドライン 2018年版(第3版). 東京都:金原出版; 2017.
- 14) Vermorken JB, Ricard M, Fernando R, Eva R, Andrzej K, Sylvie R, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
- 15) Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
- 16) MSD 株式会社. 頭頸部癌:国際共同臨床試験成績:国際共同第Ⅲ相試験 <KEYNOTE-048 試験>. MSD connect.  
<https://www.msconnect.jp/products/keytruda/hnc-keynote-048.xhtml>
- 17) 日本臨床腫瘍学会. 頭頸部癌 薬物療法ガイドランス 第2版. 東京都:金原出版; 2018.
- 18) Deeken JF, Shimkus B, Liem A, Hill D, Gurtler J, Berghorn E, et al. Evaluation of the relationship between cetuximab therapy and corrected QT interval changes in patients with advanced malignancies from solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1473-1483
- 19) Fracasso PM, Burris H, 3rd, Arquette MA, Govindan R, Gao F, Wright LP, et al. A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res*. 2007;13(3):986-93.
- 20) British Association of Head & Neck Oncology Nurses. 2005. <https://bahnon.org.uk/>

## 2.5 臨床に関する概括評価

---

- 21) ステボロニン<sup>®</sup>点滴静注バッグ 9000 mg/300 mL (ボロファン (10B)) 添付文書 (第2版) . 5, 2020.