アキ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）

2.7 臨床概要

2.7.2 臨床薬理試験

楽天メディカルジャパン株式会社

略語一覧

略語	説明
ASP-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate（セツキシマブ-IR700 複合体）
ADA	Anti-Drug Antibody（抗薬物抗体）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve（血清中薬物濃度時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	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）
$AUC_{0-\infty}$	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_{0-26}	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）
BLQ	Below lower limits of quantitation（定量限界未満）
BSA	Body Surface Area（体表面積）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL	Clearance（クリアランス）
C_{max}	Maximum Serum Concentration（最高血清中濃度）
DLT	Dose-Limiting Toxicities（用量制限毒性）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東部癌共同研究グループ）
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor（上皮成長因子受容体）
ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay（酸素結合免疫吸着測定法）
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Cancer（頭頸部扁平上皮癌）
IR700	IRDye® 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® 700DX）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量限界下限）
NA	Not Applicable（該当なし）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
RM-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate（セツキシマブ-IR700 複合体）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
$T_{1/2}$	half-life（消失半減期）
T_{last}	the last measurable time point（最終濃度測定可能時点）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態分布容積）

目次

1. 背景及び概観 4
1.1 ASP-1929の市販製剤 4
1.2 臨床薬理学的な開発プログラムの概要 4
1.3 臨床薬理プログラムから得られた主な所見 6
1.3.1 外国人及び日本人被験者におけるRM-1929の薬物動態 6
1.3.2 IR700の薬物動態 7
1.3.3 免疫原性 7
2. 個々の試験結果の要約 7
2.1 ヒト生体試料を用いた試験 7
2.2 臨床薬理試験 7
2.2.1 RM-1929-101試験 9
2.2.2 RM-1929-102試験 22
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 26
3.1 全試験を通してのRM-1929及びIR700のPKの比較 26
3.1.1 RM-1929 28
3.1.2 IR700 29
3.2 内因性要因 29
3.3 外因性要因 31
3.4 薬力学 31
3.5 母集団薬物動態モデリング及び投与シミュレーション 32
4. 結論 32
5. 特別な試験 33
6. 参考文献 33
7. 添付資料 33

1. 背景及び概観

本概要では、承認申請をサポートする臨床薬物動態（PK）試験の結果について記載する。成人での ASP-1929 の推奨用量は 640 mg/m^2（体表面積あたり）であり、2 時間かけて静脈内に投与される。ASP-1929 の投与から 24 時間（±4 時間）後、腫瘍部位に波長 690 nm のレーザー光を照射する。

1.1 ASP-1929 の市販製剤

ASP-1929 は、上皮成長因子受容体（EGFR）抗原を標的とするモノクローナル抗体セツキシマブと、IRDye® 700DX（IR700）からなる抗体薬物複合体による注射製剤である。EGFR は頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）で高発現する。セツキシマブは、本邦において頭頸部癌及び EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の治療薬として承認されている。ASP-1929 は全身投与によって腫瘍組織に蓄積し、腫瘍細胞に発現する EGFR に結合すると考えられる。ASP-1929 を投与した後に光を照射することで、再発 HNSCC の速やかな腫瘍壊死を誘導して局所の病勢進行をコントロールする治療効果が期待される。ASP-1929 は RM-1929 と同等であり、2 剤の主な相違点は製剤の製造に使用するセツキシマブの供給源である。最初の第 I/IIa 相及び第 I 相臨床試験（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）では、RM-1929 を用いて臨床的安全性及び有効性を評価した。現在実施中の第 III 相国際共同試験では、市販予定製剤である ASP-1929 を用いている。RM-1929 の製造には、[redacted] 社が[redacted]で製造し承認を取得しているセツキシマブ（[redacted]）を使用した。ASP-1929 の製造には、[redacted] 及び[redacted]で承認されている[redacted] 社から市販されているセツキシマブを使用した。Rakuten Medical 社は、[redacted]で承認されているセツキシマブと[redacted]／[redacted]で承認されているセツキシマブ、及び RM-1929 と ASP-1929 の物理化学的、分析的、生物学的な同等性評価に基づき、ASP-1929 を ASP-1929-301 試験に導入した。

ASP-1929 の開発プログラムでは、臨床薬理試験 2 試験が完了している。これらの試験では、外国人及び日本人の再発 HNSCC 患者を対象として、単回及び／又は反復投与時の RM-1929 の安全性、忍容性、PK、及び薬力学（PD）を評価した。

1.2 臨床薬理学的な開発プログラムの概要

RM-1929 及び IR700 の PK 及び PD は、米国で実施された第 I/IIa 相試験（RM-1929-101 試験）及び日本で実施された第 I 相試験（RM-1929-102 試験）の 2 試験で評価された。

検討された RM-1929 の用量範囲は、単回投与試験で 160～640 mg/m^2、反復投与試験で 640 mg/m^2 であった。

RM-1929-101 試験は、担当医師により手術、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と判断された再発 HNSCC 患者を対象とした、米国で実施された RM-1929 を用いた本治療による第 I/IIa 相、非盲検、用量漸増試験である。本試験は 2 つのパートから構成された。パート 1 では、9 例の被験者に対して RM-1929 を用量漸増し、固定フルエンスでの光照射を行った。パート 2 では、忍容性を示し、かつ初回の治療で部分的な治療効果が認められた患者を対象として、RM-1929 の固定用量（パート 1 で確立された 640 mg/m^2）と固定フルエンスでの光照射（表在性病変：50 J/cm^2、深在性病変：100 J/cm ファイバー長）を最大 4 サイクルまで実施した。本試験のいずれのパートでも、有効性結果、安全性プロファイル、RM-1929 及び IR700 の PK、及び免疫原性反応を評価した。

RM-1929-102 試験は、日本人の再発 HNSCC 患者を対象とした、RM-1929 を用いた本治療による第 I 相、単一施設、非盲検試験である。被験者は RM-1929 の固定用量（RM-1929-101 試験で確立された 640 mg/m^2）を単回投与され、固定フルエンスでの光照射（表在性病変：50 J/cm^2、深在性病変：100 J/cm ファイバー長）を実施された。本試験では、有効性結果、安全性プロファイル、RM-1929 及び IR700 の PK、及び免疫原性反応を評価した。

ASP-1929 は、モノクローナル抗体であるセツキシマブと IR700 を結合させた抗体薬物複合体である。セツキシマブは、一般的なタンパク質分解プロセスによってアミノ酸に異化されるため、阻害又は誘導の観点から薬物代謝酵素又はトランスポーターに影響を与える可能性は低く、そのクリアランスは腎機能障害又は肝機能障害による影響を受けにくい。ラットを用いた試験では、IR700 のカルボン酸塩（IRDye® 700DX-CO2）（Pharmacokinetics Written Summary, Section 3.1.1, Study No. EB10-039-016C/MC13B-0228 参照）は短い消失半減期（約 1 時間）で急速に腎臓から排泄されることが明らかとなった。さらに、RM-1929 投与を行った臨床試験では、RM-1929 の遊離色素への代謝が最小限であることが示唆された。したがって、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者における薬物代謝酵素又はトランスポーター、若しくは薬物クリアランスに対する影響をさらに評価するための試験は不要である。

RM-1929 と ASP-1929 は、詳細な物理化学的、分析的、及び生物学的特性に基づいて、有効性、安全性、PK、及び PD が同等であると予想されている（Module 3.2.P.2.2 及び

Module 3.2.S.2.6）。このため、ASP-1929 の PK 及び PD を特徴付けるための追加の臨床薬理試験は行われていない。

これらの臨床薬理試験 2 試験では、RM-1929 及び IR700 の血清中濃度の PK 解析を実施した。PK パラメータとして、最高血清中濃度（C_{max}）、消失半減期（$T_{1/2}$）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、クリアランス（CL）、及び定常状態における分布容積（V_{ss}）を算出した。群間又は治療間の比較のための統計学的解析は、概して対数変換したデータに対して実施し、比とその 90%信頼区間（CI）を算出した。

1.3 臨床薬理プログラムから得られた主な所見

臨床薬理試験 2 試験から得られた結果は、本項で記載する主な所見を裏付けるものであった。

1.3.1 外国人及び日本人被験者における RM-1929 の薬物動態

- 外国人及び日本人被験者では、RM-1929（160、320、640 mg/m^2）の単回静脈内投与後（2 時間かけて投与）、血清中薬物濃度はともに 2 相性に減少した（Module 5.3.3.2.1 及び Module 5.3.3.2.2）。
- 外国人被験者における RM-1929（用量 160～640 mg/m^2）の単回静脈内投与（2 時間かけて投与）後の PK では、低い全身クリアランス（56.7～89.1 mL/hr/m^2）、広範囲な組織分布（4250～4840 mL/m^2）、及び長い消失半減期（37.8～77.5 時間）が認められた（Module 5.3.3.2.1）。
- 外国人被験者では、RM-1929 の曝露量は全般的に単回投与量とともに増加した。用量を 4 倍（160 mg/m^2 から 640 mg/m^2 まで）に変化させた結果、曝露量は C_{max} が 4.6 倍、AUC_{0-t} が 7.3 倍、$AUC_{0-\infty}$ が 7.3 倍に増加した。これらのデータから、C_{max} の増加はほぼ用量比例的であることが示唆された（Module 5.3.3.2.1 Table 2）。
- 外国人被験者における RM-1929（用量 640 mg/m^2）の約 1 ヵ月間隔の反復投与（最大 4 サイクル）後の PK は単回投与時の PK と同様であり、顕著な蓄積はみられなかった（Module 5.3.3.2.1）。
- 同様に、日本人被験者 3 例における RM-1929（用量 640 mg/m^2）の単回静脈内投与（2 時間かけて投与）後の PK では、低い全身クリアランス（43.9 mL/hr/m^2）、広範囲な組織分布（3070 mL/m^2）、及び長い消失半減期（60.5 時間）が認められた（Module 5.3.3.2.2）。

- RM-1929（用量 640 mg/m^2）が投与された外国人被験者と日本人被験者の比較では、RM-1929 又は IR700 の PK、及び免疫原性に顕著な差異は認められなかった（Module 5.3.3.2.1 及び Module 5.3.3.2.2）。
- 外国人及び日本人被験者では、RM-1929 の推奨用量である 640 mg/m^2 の投与により、EGFR を飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達した（EGFR 飽和時のセツキシマブに関する報告に基づくと $AUC_{0-\infty}$=約 12000 μg· hr/mL[1)]）（Module 5.3.3.2.1 及び Module 5.3.3.2.2）。

1.3.2 IR700 の薬物動態

外国人被験者（Module 5.3.3.2.1）及び日本人被験者（Module 5.3.3.2.2）における RM-1929 投与後の IR700 の血清中濃度は極めて低く、主に RM-1929 の C_{max} 近辺で一過性に認められた（C_{max} の平均値：0.0342～0.0629 μg/mL）。高用量 2 用量及び 4 サイクルを通して、モル換算した C_{max} の平均値の比（IR700/RM-1929）は、外国人被験者（Module 5.3.3.2.1）で 0.95～2.4%、日本人被験者（Module 5.3.3.2.2）で 0.7%であり、血中での RM-1929 から遊離型 IR700 への分解は限定的であることが示唆された。

1.3.3 免疫原性

全般的に、抗薬物抗体（ADA）により測定された免疫原性は、外国人及び日本人被験者における単回及び／又は反復投与時の PK に影響を与えなかった（Module 5.3.3.2.1 及び Module 5.3.3.2.2）。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 非臨床試験は実施していない。

2.2 臨床薬理試験

RM-1929-101 及び RM-1929-102 試験の 2 試験における副次的目的として、RM-1929 の臨床薬理評価が行われている。完了した臨床薬理試験の概要を表2.7.2-1に示す。本項の後半にて、各臨床試験のデザイン及び結果について概説する。

表 2.7.2-1: 完了した臨床薬理試験の概要

Study Number; Phase; Country	Objective(s) of the Study	Study Design	Test Product(s); Dosage Regimen; Route of Administration	Number of Subjects Treated	Diagnosis of Patients	Duration of Treatment	Study Status; Type of Report
RM-1929-101 Phase 1/2a United States	Recommended dose, safety, and optimal light fluence	MC, OL, DE, PK	RM-1929, 160–640 mg/m^2 (Part I), 640 mg/m^2 (Part II), IV Light Treatment, 50 J/cm^2 for superficial lesions and 100 J/cm for interstitial lesions, 690 nm laser	Part I: 9 Part II: 30 Total: 39	Recurrent HNSCC	Part I/Phase 1 portion of study: One dose per cycle; Part II/Phase 2a portion of study: up to 4 cycles (every 4 to 8 weeks)	Dosing Complete; CSR Final
RM-1929-102 Phase 1 Japan	Safety and preliminary efficacy	OL, PK	RM-1929, 640 mg/m^2, IV; Light Treatment, 50 J/cm^2 for superficial lesions and 100 J/cm for interstitial lesions, 690 nm laser	3	Recurrent HNSCC	Single dose, 1 cycle	Dosing Complete; CSR Final

Abbreviations: CSR= clinical study report; DE = dose escalation; HNSCC = head and neck squamous cell carcinoma; IV = intravenous; MC = multi-center; OL = open label; PK = pharmacokinetics
Source: Module 5.3.3.2.1 Table 14.1.1; Module 5.3.3.2.2 Table 14.1.1.

2.7.2 臨床薬理試験

2.2.1 RM-1929-101 試験

表題：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ると判断された再発 HNSCC 患者を対象とした RM-1929 を用いた光免疫療法の第 I/IIa 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

目的：

パート 1

- パート 2 で使用する治験薬の推奨用量を決定し、関連する安全性プロファイルを明らかにすること。

パート 2

主要目的は以下の 2 つである。

- パート 1 で決定した RM-1929 の用量を用いた光免疫療法における、許容可能な安全性プロファイルで臨床効果が得られる至適光フルエンスを決定すること。
- 最大 4 サイクルまでの反復治療を行ったときの安全性プロファイルを確認すること。

方法：本試験は再発 HNSCC 患者を対象として RM-1929 を用いた本治療の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学作用を評価することを目的とした第 I/IIa 相非盲検用量漸増試験であった。治験治療前に前投薬として、アービタックス®（セツキシマブ）を 30 分間かけて静脈内投与した。被験者に注目すべき注入反応が認められなかった場合、アービタックス®投与 30～90 分後に RM-1929 を投与する適格被験者と判断した。

本試験のパート 1 では、用量漸増法により 3 用量の単回投与の評価を行った。用量 160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2（各用量あたり 3 例）の RM-1929 を約 2 時間かけて静脈内投与した。光照射は、レーザ装置（ML7710-690-ASP）を用いて薬物投与から約 24 時間後に実施した。用量漸増は、用量制限毒性（DLT）が決定されるまで、又は腫瘍の EGFR が有効な反応を得るうえで十分占有されたと判断されるまで継続することとした。本試験のパート 1 には、被験者 9 例（各用量 3 例）を登録した。

パート 2 では、サイクル 1～4 の Day 1 に RM-1929（用量 640 mg/m^2）を約 2 時間かけて静脈内投与した。各サイクルの開始時に体表面積（BSA、単位 m^2）及び総投与量の再評価を行った。光照射は、レーザ装置（ML7710-690-ASP）を用いて薬物投与 24 時間後に実施した。本試験のパート 2 には被験者 31 例を登録した。

サイクル 1 における RM-1929 及び IR700 の PK 解析用の血清検体は、以下の時点で採取することとした：RM-1929 の投与開始 10（±2）分前、投与後 5（±2）分、1 時間（±10 分）、2 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、Day 2 の光照射前 21（±3）時間、光照射後 1 時間（±10 分）、2 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、退院直前、投与終了後 4 日目（±1 日：改訂前の治験実施計画書のみ）、Day 5（±1 日）、Day 7（±1 日）、及び／又は Day 14（±1 日）。

改訂した治験実施計画書では、サイクル 2～4 について以下の時点で PK 解析用検体を採取することとした：RM-1929 の投与開始 10（±2）分前、投与後 5（±2）分、2 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、Day 2 の光照射前（検体採取時期及び時間枠の規定なし）、光照射後 1 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、投与終了後 5 日目（±1 日）及び／又は 14 日目（±1 日）。

標準的なノンコンパートメント解析法を用いて、RM-1929 曝露に関する PK パラメータ、すなわち、C_{max}、$T_{1/2}$、AUC、CL 及び V_{ss} を算出した。

免疫原性について、パート 1 では Day 1 及び Day 28 の ADA を評価した。パート 2 では、免疫原性の検体が得られたすべての被験者を対象として、サイクル 1 の Day 1 及び Day 28、並びに以降のサイクルでは Day 28 の ADA について評価した。ADA の解析は、バリデートされたブリッジング ELISA 法（Method Number CA17849-01）を用いて実施した。スクリーニング ADA アッセイの結果が陽性であった場合、抗体価及び確認分析に関する追加検査を実施することとした（Module 5.3.3.2.1 参照）。

結果：

RM-1929 の薬物動態（パート 1）：

RM-1929-101 試験のパート 1 で得られた RM-1929 の PK パラメータを表2.7.2-2に、対応する平均濃度-時間推移を図2.7.2-1に示す。また、曝露量と用量関係のプロットを図2.7.2-2に示す。

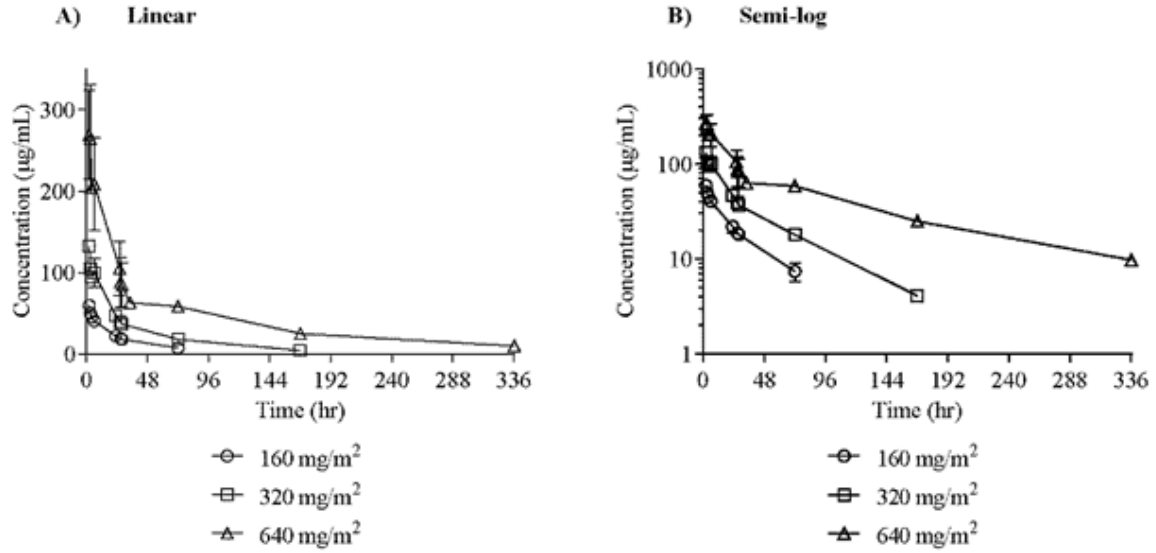
RM-1929（160、320、640 mg/m^2）の単回静脈内投与後（2 時間かけて投与）、血清中薬物濃度は 2 相性に減少した。RM-1929 の単回静脈内投与後の PK では、低い全身クリアランス（56.7～89.1 mL/hr/m^2）、広範囲な組織分布（4250～4840 mL/m^2）、及び長い消失半減期（37.8～77.5 時間）が認められた（RM-1929-101 試験）。V_{ss} の推定値は用量非依存的であったが、CL 及び $T_{1/2}$ は用量依存的であった。CL 及び $T_{1/2}$ における用量依存性は、定量限界下限（LLOQ=2.00 µg/mL）のため、投与群間で PK 測定可能期間が異なったことによる可能性が考えられた。

全体的に、単回投与後の曝露量は用量増加に伴って増加した。RM-1929-101 試験のパート 1 で用量が 4 倍変化したとき（160～640 mg/m^2）、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$にそれぞれ、4.6 倍、7.3 倍及び 7.3 倍の増加が認められた。正式な統計解析ではいずれの曝露パラメータについても用量比例性を結論付けられないことが示された。しかし、各用量レベル 3 例の被験者で実施された試験において、最高用量（640 mg/m^2）の AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）に有意な被験者間変動（変動係数はそれぞれ約 61%及び 56%）が認められたことは注目すべきである（RM-1929-101 試験、表2.7.2-2）。

RM-1929（用量 640 mg/m^2）での曝露量範囲は、RM-1929-101 試験のパート 1 と RM-1929-101 試験のパート 2 のサイクル 1 で重複していた。T_{max} の中央値は投与終了後（投与後約 1 時間）であったが、例外として高用量の 2 例では T_{max} が遅延し 3.17 及び 4.15 時間であった。

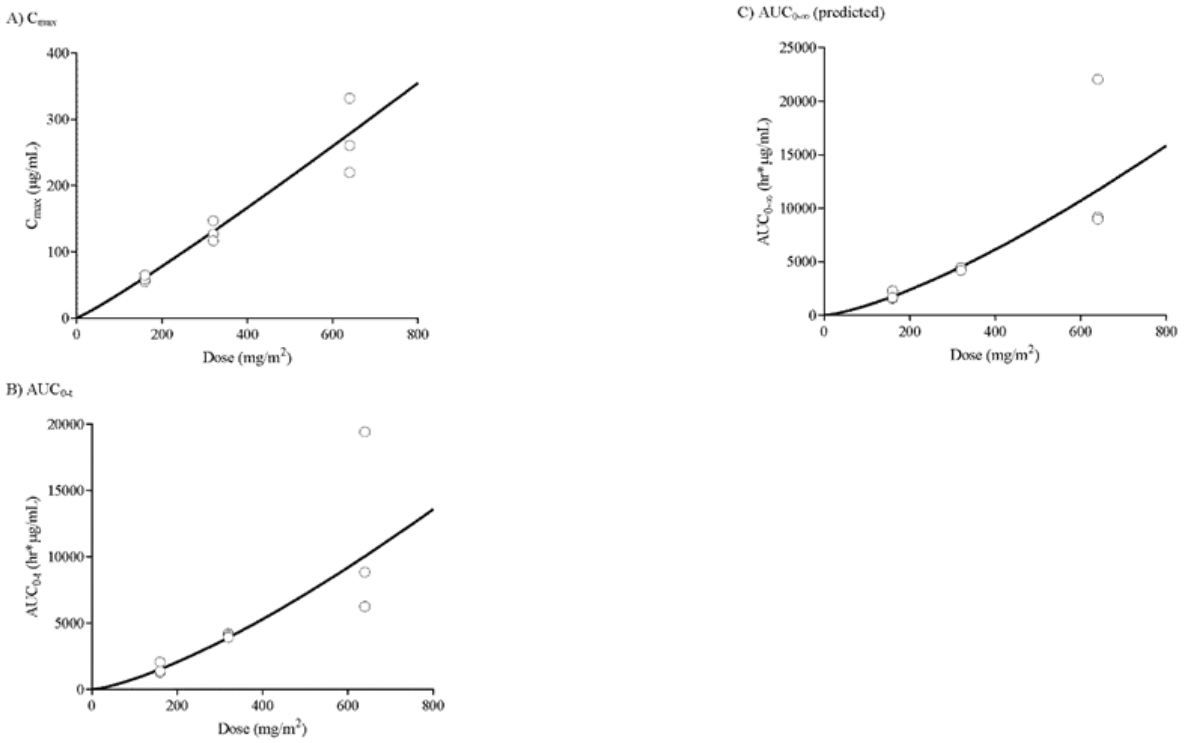
RM-1929 の推奨用量である 640 mg/m^2 の投与により、EGFR を飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達した（EGFR 飽和時のセツキシマブに関する報告に基づくと $AUC_{0-\infty}$=約 12000 μg·hr/mL[1)]）（Module 5.3.3.2.1）。

図 2.7.2-1: 外国人被験者に RM-1929 を単回静脈内投与したときの RM-1929 の血清中濃度-時間推移（平均値±SD）（RM-1929-101 試験：パート 1）



Source: Module 5.3.3.2.1 Figure 1.

図 2.7.2-2: 外国人被験者に RM-1929 を単回静脈内投与したときの各被験者における RM-1929 の用量と PK 曝露プロファイル（RM-1929-101 試験：パート 1）



Source: Module 5.3.3.2.1 Figure 5.

表 2.7.2-2: 外国人被験者に RM-1929 を単回静脈内投与したときの RM-1929 の PK パラメータ（RM-1929-101 試験：パート 1）

Dose (mg/m^2)	Stat. Param.	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max}[1] (hr)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	AUC_{0-26}[2,3] (hr·µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$[4] (hr·µg/mL)	CL[4] ($mL/hr/m^2$)	V_{ss}[4] (mL/m^2)
160	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	37.8	2.10	59.5	1580	810	1840	89.1	4250
	SD	12.0	2.08, 2.18	5.15	425	51.4	377	16.4	493
	CV%	31.7	NA	8.7	26.9	6.3	20.4	18.4	11.6
320	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	48.6	2.07	130	4070	1790	4350	73.7	4440
	SD	2.50	2.00, 2.12	15.3	134	170	124	2.13	432
	CV%	5.1	NA	11.7	3.3	9.5	2.9	2.9	9.7
640	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	77.5	3.17	271	11500	3910	13400	56.7	4840
	SD	34.8	2.17, 4.15	56.7	6980	1090	7480	23.9	958
	CV%	44.9	NA	20.9	60.6	27.8	55.8	42.2	19.8

Abbreviations: NA = not applicable; SD = standard deviation
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
[3] Through 24 hours after nominal end of infusion (2 hr)
[4] Predicted (vs. observed) parameters.
Source: Module 5.3.3.2.1 Table 2.

RM-1929 の薬物動態（パート 2）：

RM-1929-101 試験のパート 2 で得られた RM-1929（用量 640 mg/m^2）の中間解析での PK パラメータを表2.7.2-3に示す。また、RM-1929-101 試験のパート 2 の被験者でサイクル 1～4 に認められた平均濃度-時間推移を図2.7.2-3に示す。

投与前に採取した検体中の RM-1929 濃度は、予想通りいずれも定量限界未満（BLQ）であった。

サイクル 1 において RM-1929 640 mg/m^2 を単回静脈内投与（N=30）したときの CL（平均値±SD）は、71.2±47.8 mL/hr/m^2 であった（表2.7.2-3）。V_{ss}（平均値±SD）は 4370 ±1370 mL/m^2 であり（表2.7.2-3）、ヒトの血清量（体重 70 kg の被験者で 1590 mL/m^2）に比べて大きいと考えられた。各被験者の $T_{1/2}$ は広範囲にわたり（3.85～99.6 時間）、その平均値（±SD）は 56.0±19.5 時間であった（表2.7.2-3）。検体採取日時データの欠測により終末相の評価に影響が生じ、特に被験者 06-851、06-852 及び 06-856 では PK パラメータ解析における最終濃度測定可能時点（T_{last}）が約 5 時間であった。

RM-1929-101 試験のパート 2 のその後のサイクルでの平均 CL は、サイクル 1 での平均 CL と同程度であると考えられたが、以降の各サイクル（サイクル 2～4）では評価可能な被験者数が少なかったことに注意する必要がある。平均 V_{ss} 推定値は引き続きヒト血清量（体重 70 kg の被験者で 1590 mL/m^2）と同等以上であった。結果として、以降のサイクルの $T_{1/2}$ 推定値もサイクル 1 と同程度であった。サイクル 2、3 及び 4 における RM-1929 640 mg/m^2 投与時の曝露量（C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}26}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$）の個別値及び平均値の多くは、サイクル 1 で認められた範囲内（平均値±SD）に収まっていた。

図 2.7.2-3: RM-1929（用量 640 mg/m^2）を静脈内投与したときの
RM-1929 の血中濃度-時間推移（平均値±SD）
（RM-1929-101 試験：パート 2、サイクル 1～4）

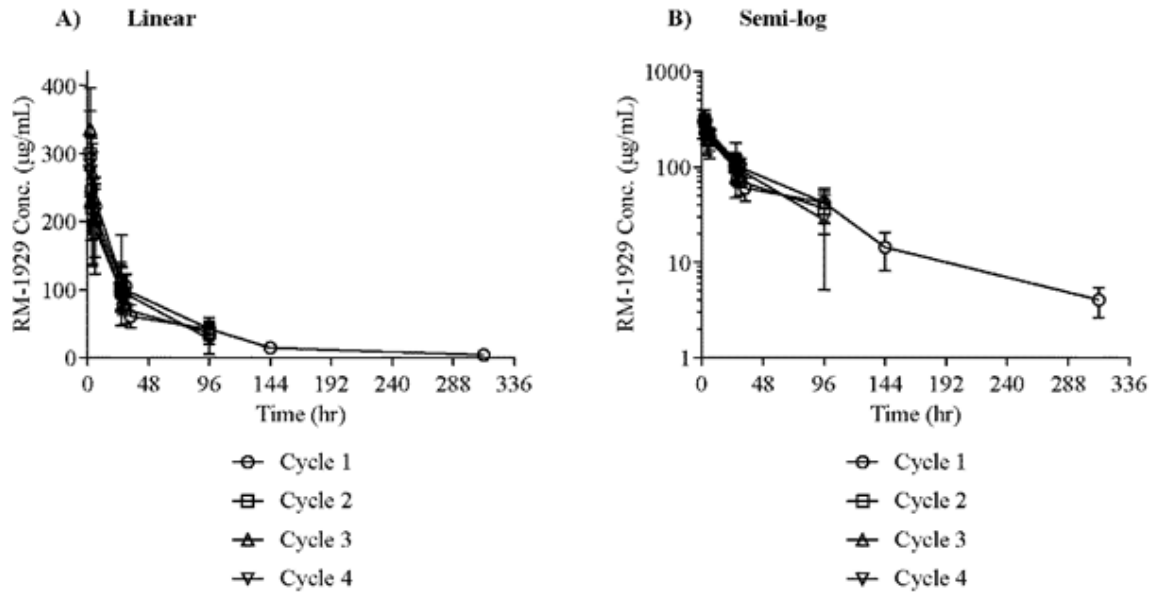


表 2.7.2-3: RM-1929（用量 640 mg/m^2）を静脈内投与したときの RM-1929 の PK パラメータ（RM-1929-101 試験：パート 2）

Cycle	Stat. Param.	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max}[1,2] (hr)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	AUC_{0-26}[2,3] (hr·µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$[4] (hr·µg/mL)	CL[4] (mL/hr/m^2)	V_{ss}[4] (mL/m^2)
1	N	26	30	30	28	26	26	26	26
	Mean	56.0	2.23	296	9300	3900	10600	71.2	4370
	SD	19.5	2.05, 4.00	73.0	3920	1090	3120	47.8	1370
	CV%	34.7	NA	24.6	42.1	27.9	29.5	67.1	31.3
2	N	7	9	9	8	8	7	7	7
	Mean	51.8	2.18	300	9190	4090	11100	65.1	4200
	SD	16.9	1.67, 3.25	63.2	4550	1270	3680	25.8	1690
	CV%	32.6	NA	21.1	49.5	31.2	33.3	39.7	40.3
3	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	35.1	2.23	334	7180	4480	9350	71.7	3020
	SD	19.8	2.02, 2.43	65.7	3270	665	2320	15.8	1120
	CV%	56.4	NA	19.7	45.6	14.8	24.8	22.1	37.1
4	N	2	4	4	4	2	2	2	2
	Mean	55.0	2.21	283	6050	4930	13300	49.3	3330
	SD	NR	2.17, 3.17	52.2	6390	NR	NR	NR	NR
	CV%	NR	NA	18.5	106	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: NA = not applicable; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
[3] Through 24 hours after nominal end of infusion (2 hr)
[4] Predicted (vs. observed) parameters
Source: Module 5.3.3.2.1 Table 3.

IR700 の薬物動態（パート 1）：

パート 1 における IR700 の平均 PK パラメータを表2.7.2-4に、対応する平均血清中濃度-時間推移を図2.7.2-4に示す。

RM-1929 の投与前に採取した試料中の IR700 濃度は、予想された通りいずれも BLQ であった。

RM-1929（用量範囲 160～640 mg/m^2）を単回静脈内投与したとき、IR700 は高用量 2 用量で短時間のみ測定可能であった（図2.7.2-4）。したがって、PK パラメータは 320 及び 640 mg/m^2 投与群のみで算出可能であった（表2.7.2-4）。T_{max}（中央値）は 2.07～2.37 時間、C_{max}（平均値）は 0.0407～0.0629 µg/mL、AUC_{0-t}（平均値）は 0.105～0.947 hr·µg/mL の範囲であった。RM-1929 及び IR700 の分子量をそれぞれ、150000 及び 1950 g/mol と仮定すると、RM-1929-101 試験のパート 1 で RM-1929 320～640 mg/m^2 を投与したときのモル換算した AUC_{0-t} 平均値の比（IR700/RM-1929）は各用量で 0.2～0.6%と算出され、血中に存在する遊離型 IR700 は RM-1929 投与量の 1%未満であることが示唆された。

図 2.7.2-4: RM-1929 を単回静脈内投与したときの IR700 の血清中濃度-時間推移（平均値±SD）（RM-1929-101 試験：パート 1）

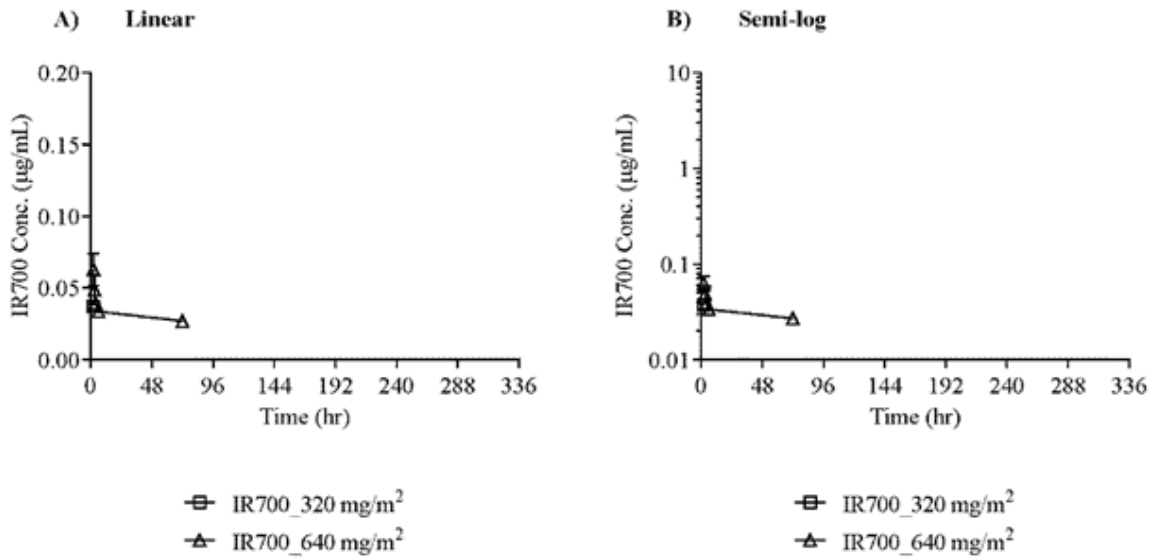


表 2.7.2-4: RM-1929 を単回静脈内投与したときの IR700 の PK パラメータ

Dose (mg/m^2)	Stat. Param.	T_{max}[1,2] (hr)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hr·µg/mL)
160	N	0	0	0
	Mean	ND	ND	ND
	SD	ND	ND	ND
	CV%	NA	ND	ND
320	N	3	3	1
	Mean	2.07	0.0407	0.105
	SD	2.00, 2.12	0.00664	NR
	CV%	NA	16.3	NR
640	N	3	3	3
	Mean	2.37	0.0629	0.947
	SD	2.17, 3.27	0.0113	1.27
	CV%	NA	18.0	134

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
Source: Module 5.3.3.2.1 Table 4.

IR700 の薬物動態（パート 2）：

パート 2 における IR700 の平均 PK パラメータを表2.7.2-5に示すとともに、対応する平均血清中濃度-時間推移を図2.7.2-5に示す。

RM-1929 の投与前に採取した検体中の IR700 濃度は、予想された通りいずれも BLQ であった。

パート 2 のサイクル 1～4 に RM-1929（用量 640 mg/m^2）を単回静脈内投与したときに検出された IR700 濃度は低かった（図2.7.2-5）。C_{max} の平均値は 4 サイクルを通して比較的一定していると考えられたが、AUC_{0-t} の平均値はこれよりばらついていた（表2.7.2-5）。

T_{max} の中央値は 2.08～2.21 時間、C_{max} 平均値は 0.0414～0.0591 µg/mL、AUC_{0-t} 平均値は 0.165～0.618 hr·µg/mL の範囲であった。RM-1929-101 試験のパート 2 の結果に RM-1929 及び IR700 の同じモル比を適用した場合、パート 2 の 4 サイクルを通してモル換算した AUC_{0-t} 平均値の比（IR700/RM-1929）は 0.2～0.5%と算出され、この場合も、血中に存在する遊離型 IR700 は RM-1929 投与量の 1%未満であることが示唆された。これらのデータについて検討した結果、データは投与サイクルを通して同等であるとともに、パート 1 の結果とパート 2 の結果も同等であることが示された。

パート 1 及びパート 2 両方の非結合型 IR700 の薬物動態解析の結果は、投与サイクル数に関係なく、血中の遊離型 IR700 濃度が極めて低いという結論を支持するものであった。これらのデータから、RM-1929 製剤からの IR700 の遊離はごくわずかであることが示唆された（RM-1929 投与量の 1%未満）。非結合型 IR700 の薬物動態に関する完全な要約については、Module 5.3.3.2.1 に記載する。

図 2.7.2-5: RM-1929（用量 640 mg/m^2）を静脈内投与したときの IR700 の血清中濃度-時間推移（平均値±SD）
（RM-1929-101 試験：パート 2、サイクル 1～4）

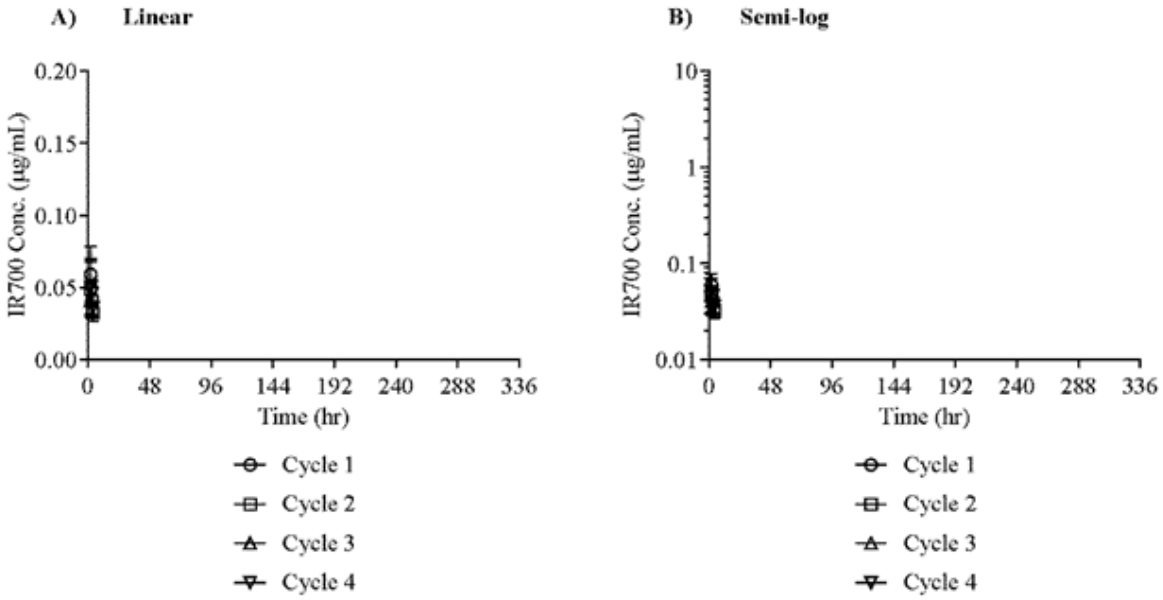


表 2.7.2-5: RM-1929（用量 640 mg/m²）を静脈内投与したときの IR700 の PK パラメータ

Cycle	Stat. Param.	T_{max}[1,2] (hr)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hr·µg/mL)
1	N	30	30	11
	Mean	2.18	0.0591	0.283
	SD	2.00, 2.83	0.0192	0.328
	CV%	NA	32.5	116
2	N	9	9	2
	Mean	2.18	0.0491	0.618
	SD	1.67, 3.25	0.0189	NR
	CV%	NA	38.5	NR
3	N	5	5	0
	Mean	2.08	0.0414	ND
	SD	2.02, 2.37	0.0126	ND
	CV%	NA	30.4	ND
4	N	4	4	2
	Mean	2.21	0.0505	0.165
	SD	2.17, 2.28	0.0194	NR
	CV%	NA	38.4	NR

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
Source: Module 5.3.3.2.1 Table 5.

免疫原性（パート 1）

評価可能なすべての被験者から採取した免疫原性評価検体を用いて、Day 1 及び Day 28 に ADA を評価した。入手したスクリーニング試験、確認試験、抗体価測定及び中和抗体試験の結果を表2.7.2-6に示す。

予想された通り、スクリーニング試験で Day 1 に陽性と判定された被験者はいなかったが、Day 28 には被験者 8 例中 2 例がスクリーニング試験で陽性と判定された（表2.7.2-6）。被験者 03-101（160 mg/m²）は RM-1929 を認識する ADA を有すると確認され、抗体価は 6.3 倍で 29.5%のシグナル阻害が認められた。中和 ADA については陽性とならなかった。被験者 03-101 の PK 濃度プロファイルと、160 mg/m² 投与群の他の被験者 2 例の PK 濃度プロファイルの間に差は認められなかった。被験者 03-202（320 mg/m²）も RM-1929 を認識する ADA を有することが確認されたが（シグナル阻害 28.7%）、抗体価測定では陰性と判定された。被験者 03-202 の場合も中和抗体試験で陽性とならず、本被験者の PK 濃度プロファイルと 320 mg/m² 投与群の他の被験者 2 例の PK 濃度プロファイルの間に差は認められなかった（Module 5.3.3.2.1 参照）。

全体として、ADA により評価される免疫原性は、本試験のパート 1 で評価した単回投与時の PK に影響を及ぼさなかった。

免疫原性（パート 2）

評価可能なすべての被験者から採取した免疫原性評価試料を用いて、サイクル 1 の Day 1 及び Day 28、並びにその後のサイクルの Day 28 に ADA を評価した。入手したスクリーニング試験、確認試験、抗体価測定及び中和抗体試験の結果を表2.7.2-6に示す。スクリーニング ADA 分析で陽性結果が得られた場合、追加で抗体価測定、確認試験及び中和抗体試験を実施した。

RM-1929 の初回投与前の時点で、被験者 06-853（640 mg/m^2）は ADA 陽性と判定された。しかし、シグナル阻害（17.1%）及び抗体価（3 倍）は低く、サイクル 2 の終了時点でこの被験者は陽性と確認されなかった。本被験者の初回 RM-1929 投与後の濃度推移は他の被験者と異なっていたが、報告された濃度から、投与 1～2 週間後の時点で RM-1929 濃度は測定可能であり、本被験者で ADA の影響はないという結論と一致していた。被験者 02-812（640 mg/m^2）はサイクル 2 及びサイクル 3 の終了時点で陽性と確認され、両時点で中和 ADA 陽性であった。サイクル 3 終了時点の抗体価は 256 倍超であり、シグナル阻害は 77.5%であった。本被験者にはサイクル 4 の投与は行われず（治験担当医師による判断で試験治療を中止）、サイクル 3 で RM-1929 濃度が急速に低下したり、CL 値が高かったり、$T_{1/2}$ 値が短かったりという特徴的な所見は認められなかった。したがって、被験者 02-812 の曝露量の指標となる PK に対する中和 ADA の顕著な影響は確認されなかった（Module 5.3.3.2.1 参照）。

全体として、ADA により評価される免疫原性は、本試験のパート 2 で評価した単回又は反復投与時の PK に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2-6: 試験のパート及び用量別に示した ADA の発現率及び保有率（RM-1929-101 試験）

Study Part	I			II
Dose	160 mg/m^2 n=3	320 mg/m^2 n=3	640 mg/m^2 n=3	640 mg/m^2 n=30
ADA Incidence[a]	1/3 (33%)	1/3 (33%)	0/2 (0%)	1/25 (4%)
Overall ADA Prevalence[b]	1/3 (33%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)	2/30 (7%)
Baseline positive patients	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/3 (0%)	1/30 (3%)
Patients with treatment-boosted ADA	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/2 (0%)	0/25 (0%)
Patients with treatment-induced ADA	1/3 (33%)	1/3 (33%)	0/2 (0%)	1/25 (4%)
Time (days) to Positive Result	29	30	NA	98
Neutralizing ADA	Negative	Negative	NA	Positive
End Point Titer	6.3	ND	NA	>256

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined (negative result with no dilution).
[a] Proportion of patients found to have seroconverted or boosted their pre-existing ADA with RM-1929 treatment
[b] Proportion of patients having drug-reactive antibodies at any point in time (including prior to any RM-1929 administration)
Source : Module 5.3.3.2.1 Table 7.

2.2.2 RM-1929-102 試験

表題: 再発 HNSCC 患者を対象とした RM-1929 及び光免疫療法併用の第 I 相、単一施設、非盲検試験

目的：

- RM-1929 を用いた単回の本治療（1 サイクル）の安全性を評価すること。

副次的目的

- 日本人被験者における RM-1929 の PK プロファイルを評価すること。

臨床検査、写真撮影、生検、症状軽減及び ECOG performance などの臨床効果を含めて、客観的なエビデンスを評価することにより、予備的有効性を評価すること。

- RM-1929 に対する免疫原性反応を評価すること。

方法： 本試験は手術療法、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ると判断された再発 HNSCC 患者を対象とした第 I 相、非盲検試験であった。過敏性反応の可能性を最小限にするため、適切な前投薬を行った後、セツキシマブ 100 mg を 30 分間かけて静脈内投与し、被験者の忍容性を評価した（チャレンジ投与）。

セツキシマブのチャレンジ投与に対して忍容性を示した被験者に対して、Day 1 に治験薬である RM-1929（640 mg/m^2）を 2 時間かけて静脈内投与した。次に、RM-1929 の投与終了 24 時間（±4 時間）後、レーザ装置（PIT690.4-2500）を用いて標的病変に光照射を行った。

RM-1929 及び IR700 の PK 解析用の血清検体は、以下の時点で採取することとした：Day 1 の RM-1929 の投与開始 10（±2）分前、RM-1929 投与後 5（±2 分）、1 時間（±10 分）、2 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、Day 2 の光照射前 24（±4）時間、光照射後 1 時間（±10 分）、4 時間（±1 時間）、Day 5（±1 日）、Day 7（±1 日）、及び Day 14（±1 日）。

標準的なノンコンパートメント解析法を用いて、RM-1929 及び IR700 の曝露に関する PK パラメータ（C_{max}、$T_{1/2}$、AUC、CL 及び V_{ss}）を算出した。

また、Day 1 の投与前及び 4 週目来院時に免疫原性評価用の血液試料を採取した。ADA 試料の分析は、バリデート済みのブリッジング ELISA 法（方法番号 CA17849-01）を用いて実施した。ADA スクリーニング試験で陽性結果が得られた場合、追加で抗体価測定及び確認試験を実施することとした（Module 5.3.3.2.2 参照）。

結果：

RM-1929 の薬物動態：

RM-1929（用量 640 mg/m^2）を単回静脈内投与したとき、投与開始約 2 週間後まで、RM-1929 濃度は 2 相性に緩徐に低下した（図2.7.2-6、表2.7.2-7）。

RM-1929 の C_{max}（平均値±SD）は 370±17.2 µg/mL であり、予想通り、最高濃度到達時間 T_{max}（中央値）は静脈内投与終了直後の 2.22 時間であった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$（平均値±SD）はそれぞれ、14300±1490 hr·µg/mL 及び 14700±1790 hr·µg/mL であった。CL（平均値±SD）は 43.9±5.26 mL/hr/m^2、V_{ss}（平均値±SD）は 3070±223 mL/m^2 であり、ヒトの血清量（体重 70 kg の被験者で 1590 mL/m^2）に比べて大きいと考えられ、一部が組織に分布することが示唆された。得られた $T_{1/2}$（平均値±SD）は 60.5±9.94 時間又は約 2.5 日であった。

RM-1929 の推奨用量である 640 mg/m^2 の投与により、EGFR 受容体を飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達した（飽和状態でのセツキシマブに関する報告に基づくと $AUC_{0-\infty}$=約 12000 µg·hr/mL[1)]）（Module 5.3.3.2.2）。

図 2.7.2-6: RM-1929（用量 640 mg/m²）を単回静脈内投与したときの RM-1929 の血清中濃度-時間推移（平均値±SD）（RM-1929-102 試験）

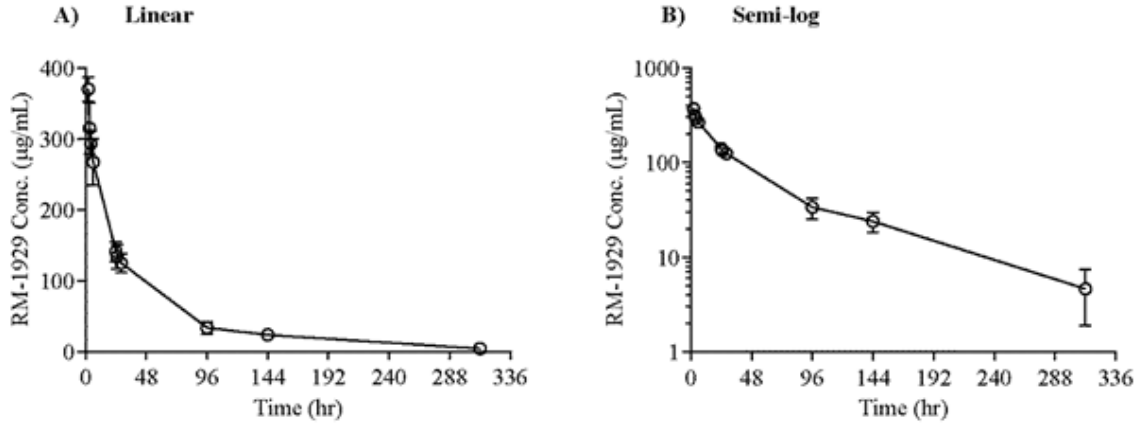


表 2.7.2-7: RM-1929（用量 640 mg/m²）を単回静脈内投与したときの RM-1929 の PK パラメータ（RM-1929-102 試験）

PK Parameter	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max}[a] (hr)	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	AUC_{0-26}[b] (hr·µg/mL)	$AUC_{0-\infty}$[c] (hr·µg/mL)	CL[c] (mL/hr/m²)	V_{ss}[c] (mL/m²)
N	3	3	3	3	3	3	3	3
Mean	60.5	2.22	370	14300	5280	14700	43.9	3070
SD	9.94	2.17, 2.28	17.2	1490	529	1790	5.26	223
CV%	16.4	NA	4.7	10.4	10.0	12.2	12.0	7.3

Abbreviations: NA = not applicable because median
[a] Median and range (Min, Max) relative to start of infusion
[b] 24 hours relative to nominal end of infusion (2 hr)
[c] Using predicted $AUC_{0-\infty}$, CL and V_{ss} (corresponding observed values can be found in RM-1929-102-PK1 Appendix 1)
Source: Module 5.3.3.2.2 Table 1.

IR700 の薬物動態：

RM-1929 の投与前に採取した試料中の IR700 濃度は、予想された通りいずれも BLQ であった。

日本人被験者に RM-1929（用量 640 mg/m^2）を単回静脈内投与したとき、IR700 は投与直後の 1 時点のみで測定可能であり、C_{max} 及び T_{max} しか算出できなかった（図2.7.2-7 及び表2.7.2-8）。C_{max}（平均値±SD）は 0.0342±0.00135 µg/mL、T_{max}（中央値）は静脈内投与終了直後の 2.22 時間であった。RM-1929 及び IR700 の分子量をそれぞれ、150000 及び 1950 g/mol と仮定すると、モル換算した C_{max} 値の比（IR700/RM-1929）は約 0.7%と算出され、血中に存在する遊離型 IR700 は RM-1929 濃度の 1%未満であることが示唆された。

図 2.7.2-7: RM-1929（用量 640 mg/m^2）を単回静脈内投与したときの IR700 の血清中濃度-時間推移（平均値±SD）（RM-1929-102 試験）

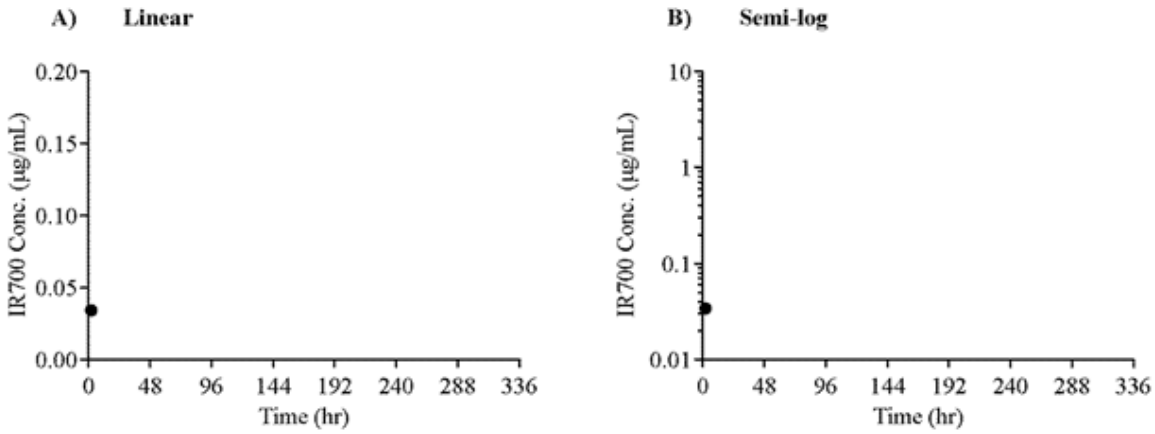


表 2.7.2-8: 日本人被験者に RM-1929（用量 640 mg/m^2）を単回静脈内投与したときの IR700 の PK パラメータ（RM-1929-102 試験）

PK Parameter	T_{max}[a] (hr[a])	C_{max} (µg/mL)
N	3	3
Mean	2.22	0.0342
SD	2.17, 2.28	0.00135
CV%	NA	4.0

Abbreviations: CV% = coefficient of variation %; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; NA = not applicable because median T_{max} reported.
[a] Median and range (Min, Max) relative to start of infusion
Source: Module 5.3.3.2.2 Table 2.

免疫原性

本試験の副次評価項目は、RM-1929 に対する免疫原性反応を評価することであった。Day 1（RM-1929 投与 10±2 分前）及び Day 28 の血液試料を用いて ADA のスクリーニング試験を行った。ADA スクリーニング試験で陽性結果が得られた場合、追加で抗体価測定及び確認試験を実施する予定であったが、被験者 3 例中、Day 28 のスクリーニングで ADA 陽性となった被験者はいなかったため、追加試験は実施しなかった。したがって、日本人被験者 3 例の試験において、PK は ADA の影響を受けなかった。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、RM-1929 及び IR700 の PK について記載する。

3.1 全試験を通しての RM-1929 及び IR700 の PK の比較

HNSCC 患者を対象とした RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験において、RM-1929 の単回投与後の RM-1929 及び IR700 の薬物動態を比較検討した結果を表2.7.2-9及び表2.7.2-10に示す。

表 2.7.2-9: 外国人被験者（RM-1929-101 試験：パート 1 及び 2）及び日本人被験者（RM-1929-102 試験）に RM-1929 を静脈内投与したときの RM-1929 の PK パラメータの要約

Dose (mg/m^2)	160	320	640 (Cycle 1)	640 (Cycle 2)	640 (Cycle 3)	640 (Cycle 4)
No. Subjects	3	3	36	9	6	4
C_{max} (µg/mL)	59.5 (5.15) [3]	130 (15.3) [3]	300 (71.5) [36]	300 (63.2) [9]	334 (65.7) [6]	283 (52.2) [4]
AUC_{0-26}[b] (hr·µg/mL)	810 (51.4) [3]	1790 (170) [3]	4030 (1100) [32]	4090 (1270) [8]	4480 (665) [6]	4930 (NR) [2]
$AUC_{0-\infty}$[c] (hr·µg/mL)	1840 (377) [3]	4350 (124) [3]	11200 (3690) [32]	11100 (3680) [7]	9350 (2320) [6]	13300 (NR) [2]
AUC_{0-t} (hr·µg/mL)	1580 (425) [3]	4070 (134) [3]	9930 (4240) [34]	9190 (4550) [8]	7180 (3270) [6]	6050 (6390) [4]
T_{max}[a] (h)	2.10 (2.08, 2.18) [3]	2.07 (2.00, 2.12) [3]	2.23 (2.05, 4.15) [36]	2.18 (1.67, 3.25) [9]	2.23 (2.02, 2.43) [6]	2.21 (2.17, 3.17) [4]
$T_{1/2}$ (h)	37.8 (12.0) [3]	48.6 (2.50) [3]	58.5 (20.8) [32]	51.8 (16.9) [7]	35.1 (19.8) [6]	55.0 (NR) [2]
CL[c] (mL/hr/m^2)	89.1 (16.4) [3]	73.7 (2.13) [3]	67.3 (44.2) [32]	65.1 (25.8) [7]	71.7 (15.8) [6]	49.3 (NR) [2]
V_{ss}[c] (mL/m^2)	4250 (493) [3]	4440 (432) [3]	4290 (1320) [32]	4200 (1690) [7]	3020 (1120) [6]	3330 (NR) [2]

Abbreviations: NA = not applicable; NR = not reported.
Note: Data are presented as mean and standard deviation in parentheses; Number of subjects are reported as [N].
[a] Median and range (Min, Max) relative to start of infusion
[b] 24 hours relative to nominal end of infusion (2 hr)
[c] Using predicted $AUC_{0-\infty}$, CL and V_{ss} (corresponding observed values can be found in Appendix 1)
Source: Integrated PK Memo Table 2

表 2.7.2-10: 外国人被験者（RM-1929-101 試験：パート 1 及び 2）及び日本人被験者（RM-1929-102 試験）に RM-1929 を静脈内投与したときの IR700 の PK パラメータの要約

Dose (mg/m^2)	160	320	640 (Cycle 1)	640 (Cycle 2)	640 (Cycle 3)	640 (Cycle 4)
No. Subjects	0	3	36	9	5	4
C_{max} (ng/mL)	ND (ND) [0]	40.7 (6.64) [3]	57.4 (19.1) [36]	49.1 (18.9) [9]	41.4 (12.6) [5]	50.5 (19.4) [4]
T_{max}[a] (h)	ND (ND) [0]	2.07 (2.00, 2.12) [3]	2.20 (2.00, 3.27) [30]	2.18 (1.67, 3.25) [9]	2.08 (2.02, 2.37) [5]	2.21 (2.17, 2.28) [4]
AUC_{0-t} (hr·ng/mL)	ND (ND) [0]	105 (NR) [1]	426 (642) [14]	618 (NR) [2]	ND (ND) [0]	165 (NR) [2]

ND = not detected; NR = not reported.
Note: Data are presented as mean and standard deviation in parentheses; number of subjects are reported as [N].
Source: Integrated PK Memo Table 3.

3.1.1 RM-1929

RM-1929-101 試験のパート 1（サイクル 1）及びパート 2 で検討した用量範囲全体を通して、RM-1929 を最初に静脈内投与したときの平均 CL の平均値は比較的一定していた。V_{ss} の平均値は 4250～4440 mL/m^2 の範囲であると推定された。検討した用量範囲で $T_{1/2}$ の平均値は見かけ上延長し、用量 160 mg/m^2 で 37.8 時間、640 mg/m^2 で 58.5 時間と推定された。$T_{1/2}$ における用量依存性は、定量限界下限（LLOQ=2.00 μg/mL）のため、投与群間で PK 測定期間が異なったことによる可能性が考えられた。RM-1929-102 試験の日本人被験者で推定された $T_{1/2}$、CL 及び V_{ss} 値は、RM-1929-101 試験で 640 mg/m^2 を投与された患者で認められた推定値の範囲内であった。

全体に、単回投与後の曝露量は用量増加（160～640 mg/m^2）に伴って増加した。用量が 4 倍変化したとき、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ にそれぞれ、4.6 倍、7.3 倍及び 7.3 倍の増加が認められた。これらのデータから、C_{max} の増加が用量比に最も近いことが示唆された。RM-1929-102 試験の日本人被験者で推定された C_{max} 及び AUC_{0-24} は、RM-1929-101 試験（サイクル 1；用量 640 mg/m^2）の主に非アジア人被験者で認められた推定値の範囲内であった。T_{max} 中央値は一般に投与後 5 分に認められた。

その後のサイクルにおける RM-1929 の CL、V_{ss} 及び $T_{1/2}$ 平均値は、サイクル 1 と同等であると考えられた。サイクル 2、3 及び 4 で用量 640 mg/m^2 の RM-1929 を投与したときの曝露量（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-26}、$AUC_{0-\infty}$）の個別値及び平均値は、サイクル 1 で認められた範囲（平均値±SD）内にほぼ収まっていた。

3.1.2 IR700

各サイクル及び各用量における RM-1929 投与後の遊離型 IR700 の曝露量は、外国人及び日本人被験者ともに少なかった。高用量 2 用量及び 4 サイクルを通して、モル換算した C_{max} の平均値の比（IR700/RM-1929）は約 0.95～2.4%であり、血中に存在する遊離型 IR700 は RM-1929 の 3%未満であることが示唆された。

3.2 内因性要因

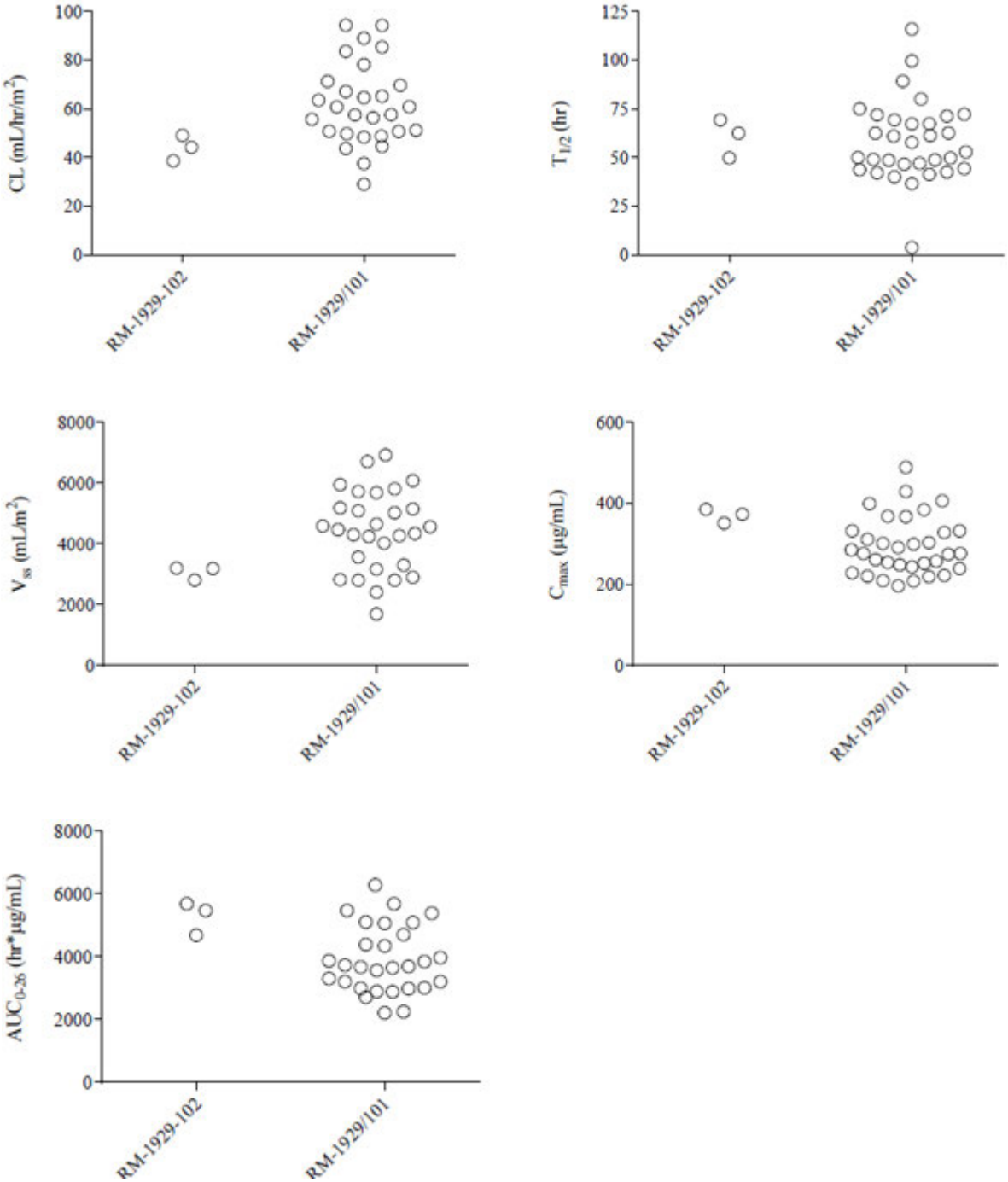
RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験から得られた PK の結果を比較することにより、日本人と日本人以外の被験者間の民族的差異を検討した。これらの 2 試験で比較した各被験者における RM-1929 の PK パラメータを図2.7.2-8に示す。

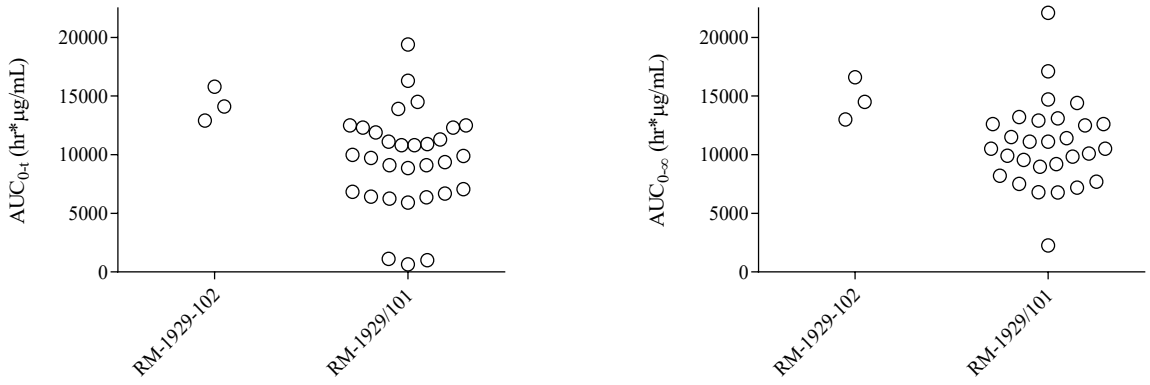
図2.7.2-8に示したとおり、日本人被験者における V_{ss} 及び CL（RM-1929-102 試験）は外国人被験者において認められた値の範囲（RM-1929-101 試験）と比較して低い傾向であったが、日本人被験者の値は外国人被験者において認められた値の範囲内であった。$T_{1/2}$ の推定値は、日本人被験者（60.5±10.0 時間、表2.7.2-7）と外国人被験者（56.0±19.5 時間、表2.7.2-3）で同程度であった。また、被験者の安全性に最も関連性のあるパラメータである C_{max}、並びに 3 つの AUC 値、すなわち $AUC_{0\text{-}26}$（投与開始からレーザー照射完了までの累積曝露）、$AUC_{0\text{-}t}$（実測された全ての累積曝露）及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（本薬のクリアランスに関連する無限大時間までの累積曝露）いずれについても、日本人被験者の値は外国人被験者において認められた値の範囲内であり、薬物動態について両群間で顕著な差は認められなかった。

外国人及び日本人被験者では、RM-1929 の推奨用量である 640 mg/m^2 の投与により、EGFR 受容体を飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達した（飽和状態でのセツキシマブに関する報告に基づくと $AUC_{0\text{-}\infty}$=約 12000 μg· hr/mL[1)] ）（表2.7.2-9）。

投与 28 日後（各サイクル）の ADA で評価した免疫原性は、これらの試験で評価した RM-1929 の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。

図 2.7.2-8: 日本人被験者（RM-1929-102 試験）と外国人被験者（RM-1929-101 試験）における RM-1929（用量 640 mg/m^2）の単回静脈内投与後の PK パラメータ（CL、$T_{1/2}$、V_{ss}、C_{max}、及び AUC_{0-26}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の比較





外国人被験者（Module 5.3.3.2.1）及び日本人被験者（Module 5.3.3.2.2）における RM-1929 静脈内投与後の IR700 の血清中濃度は極めて低く、主に RM-1929 の C_{max} 近辺で一過性に認められた（LLOQ = 0.025 µg/mL）。モル換算した C_{max} の平均値の比（IR700/RM-1929）は、日本人被験者で 1%未満、外国人被験者で 3%未満であった。

以上より、PK 及び免疫原性の観点から、RM-1929 は民族的な内因性要因に影響を受けず、用量調整も不要であることが示された。

3.3 外因性要因

外因性要因を評価する試験は実施していない。

3.4 薬力学

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験のいずれにおいても、投与 28 日後（各サイクル）の ADA により評価した免疫原性は、RM-1929 の PK に顕著な影響を及ぼさなかった。全試験を通した ADA の発現率及び保有率を用量別に表2.7.2-11に示す。

表 2.7.2-11: 外国人被験者（RM-1929-101 試験：パート 1 及び 2）及び日本人被験者（RM-1929-102 試験）における用量別の ADA 発現率及び保有率

Dose	160 mg/m^2	320 mg/m^2	640 mg/m^2
ADA Incidence[a]	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/30 (3%)
Overall ADA Prevalence[b]	1/3 (33%)	1/3 (33%)	2/36 (6%)
Baseline positive patients	0/3 (0%)	0/3 (0%)	1/36 (3%)
Patients with treatment-boosted ADA	0/3 (0%)	0/3 (0%)	0/30 (0%)
Patients with treatment-induced ADA	1/3 (33%)	1/3 (33%)	1/30 (3%)
Time (days) to Positive Result	29	30	98
Neutralizing ADA?	Negative	Negative	Negative
End Point Titer	6.3	ND	>256

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined (negative result with no dilution).
[a] Proportion of patients found to have seroconverted or boosted their pre-existing ADA with RM-1929 treatment
[b] Proportion of patients having drug-reactive antibodies at any point in time (including prior to any RM-1929 administration)
Source: RM-1929-101-102-PK1 Report Table 4

3.5 母集団薬物動態モデリング及び投与シミュレーション

母集団薬物動態解析は実施していない。

4. 結論

臨床試験 2 試験（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）を実施し、RM-1929 及び IR700 の PK 及び PD（免疫原性）を評価した。

RM-1929（160、320、640 mg/m^2）の単回静脈内投与後（2 時間かけて投与）、外国人及び日本人被験者ともに血清中薬物濃度は 2 相性に減少した。外国人被験者における RM-1929（用量 160～640 mg/m^2）の単回静脈内投与後の PK では、低い全身クリアランス（56.7～89.1 mL/hr/m^2）、広範囲な組織分布（4250～4840 mL/m^2）、及び長い消失半減期（37.8～77.5 時間）が認められた。外国人被験者では、曝露量は全般的に単回投与量とともに増加した。用量を 4 倍（160 mg/m^2 から 640 mg/m^2 まで）に変化させた結果、曝露量の増加は C_{max} で 4.6 倍、AUC_{0-t} で 7.3 倍、$AUC_{0-\infty}$ で 7.3 倍であった。これらのデータから、C_{max} の増加は用量比例性に近いことが示唆された。RM-1929 640 mg/m^2 の約 1 ヵ月間隔の反復投与（最大 4 サイクル）後、外国人被験者における PK は単回投与時の PK と同様であり、顕著な蓄積もみられなかった。

同様に、日本人被験者 3 例における RM-1929（用量 640 mg/m^2）の単回静脈内投与後（2 時間かけて投与）の PK では、低い全身クリアランス（43.9 mL/hr/m^2）、広範囲な組織分布（3070 mL/m^2）、及び長い消失半減期（60.5 時間）が認められた。外国人被験者と日本人被験者の比較では、RM-1929 又は IR700 の PK、及び免疫原性に顕著な差異は認められなかった（Module 5.3.3.2.1 及び Module 5.3.3.2.2）。

外国人及び日本人被験者では、RM-1929 の推奨用量である 640 mg/m^2 の投与により、EGFR 受容体を飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達した（飽和状態でのセツキシマブに関する報告に基づくと $AUC_{0-\infty}$=約 12000 μg· hr/mL[1)] ）。

外国人被験者（Module 5.3.3.2.1）及び日本人被験者（Module 5.3.3.2.2）に対する RM-1929 の投与後、IR700 の血清中濃度は極めて低く、主に RM-1929 の C_{max} 近辺で一過性に認められた（C_{max} の平均値：0.0342～0.0629 μg/mL）。高用量 2 用量及び 4 サイクルを通して、モル換算した平均 C_{max} 比（IR700/RM-1929）は、外国人被験者（Module 5.3.3.2.1）で 0.95～2.4%、日本人被験者（Module 5.3.3.2.2）で 0.7%であり、血中での RM-1929 から遊離型 IR700 への分解は限定的であることが示唆された。

全般的に、ADA により測定された免疫原性は、外国人及び日本人被験者における単回及び／又は反復投与時の PK に影響を与えなかった。

5. 特別な試験

特別な試験は実施していない。

6. 参考文献

1) 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.

7. 添付資料

該当なし