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

2.7.3 臨床的有効性

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）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve（血清中薬物濃度時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the plasma 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）
BOR	Best Overall Response（最良総合効果）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CR	Complete Response（完全奏効）
CRR	Confirmed Response Rate（確定奏効率）
CT	Computed tomography（コンピュータ断層撮影）
DCR	Disease Control Rate（病勢コントロール率）
DLT	Dose-Limiting Toxicity（用量制限毒性）
DOR	Duration of Response（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）
EFS	Event-Free Survival（無イベント生存期間）
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor（上皮成長因子受容体）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma（頭頸部扁平上皮癌）
HNSTD	Highest Non-Severely Toxic Dose（重篤な毒性が発現しない最大投与量）
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）
ITT	Intent-to-Treat（ITT 集団）
MFD	Maximum Feasible Dose（投与可能な最大用量）
MFDL	Maximum Feasible Dose of Light（照射可能な最大の光用量）
MHLW	Ministry of Health, Labor and Welfare（厚生労働省）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（核磁気共鳴画像法）
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ORR	Objective Response Rate（客観的奏効率）
OS	Oveall Survival（全生存期間）
PD	Progressive Disease（病勢進行）
PD-1	Programmed cell death protein-1（プログラム細胞死タンパク質-1）
PERCIST	Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression-Free Survival（無増悪生存期間）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	Partial Response（部分奏効）
PS	Performance status（一般状態）
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規準）
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	Stable Disease（安定）
SOC	Standard of Care（標準治療）

目次

1. 背景及び有効性の概要 4
1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
1.2 試験デザイン 5
1.2.1 試験対象集団 5
1.2.2 治験薬投与及び根拠 6
1.2.3 盲検化及び無作為化 7
1.2.4 有効性評価項目及び根拠 7
2. 個々の試験結果の要約 11
2.1 海外第I/IIa相臨床試験（RM-1929-101試験） 11
2.1.1 RM-1929-101試験のデザイン 11
2.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性 11
2.1.3 パート1の有効性の結果 12
2.1.4 パート2の有効性の結果 14
2.2 国内第I相臨床試験（RM-1929-102試験） 19
2.2.1 日本人を対象としたRM-1929-102試験のデザイン 19
2.2.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性 20
2.2.3 有効性の結果 20
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 完了済みの全試験を通しての試験対象集団の比較 21
3.2 完了した全試験を通しての有効性の結果の比較 23
3.3 部分集団での結果の比較 26
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 26
5. 効果の持続、耐薬性 27
6. 参考文献 28

2.7.3 臨床的有効性

1. 背景及び有効性の概要

本薬の申請適応症は再発頭頸部癌であり、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）の結果が、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 試験のパート 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。

1.1 有効性評価に用いた臨床試験の概要

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験で RM-1929 を用いた本治療の有効性を評価した。RM-1929-101 試験のパート 2 において、客観的奏効率に基づく臨床的有効性の proof-of-concept を確認した。また、日本人患者を対象とした RM-1929-102 試験では、RM-1929-101 試験のパート 2 で得られた客観的奏効率の結果を支持する腫瘍縮小効果が認められた。

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を受け、担当医師により治療効果が不十分と判断された再発頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）患者を対象とする RM-1929 を用いた本治療の第 I/IIa 相、非盲検、用量漸増試験であり、米国の 7 施設で実施した。本試験はパート 1 及びパート 2 の 2 つのパートを設けた。パート 1 では患者 9 例を対象として、RM-1929 の用量を漸増し、光フルエンス（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J）は固定した。パート 2 では拡大コホートとして、RM-1929 用量（パート 1 で確立された 640 mg/m^2）及び光フルエンス（パート 1 と同じ条件）を固定し、最大 4 サイクルの反復治療を行い評価した。

日本人を対象とした 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を受け、担当医師により治療効果が不十分と判断された日本人の再発 HNSCC 患者 3 例を対象とする RM-1929 を用いた本治療の第 I 相、単一施設、非盲検試験であり、RM-1929 用量（RM-1929-101 試験で確立された 640 mg/m^2）及び光フルエンス（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J）を固定して治療を 1 サイクル行った。

なお、RM-1929 の安全性、臨床効果、及び OS 等の評価を含む、米国で実施した RM-1929-101 試験の結果に基づき、Rakuten Medical 社は、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又は進行が認められた再発 HNSCC 患者を対象とする、

2.7.3 臨床的有効性

ASP-1929 を用いた本治療の国際共同第 III 相臨床試験（ASP-1929-301 試験）を開始した。本試験は現在実施中である。

再発頭頸部癌に対する本治療の開発プログラムに含まれる完了した臨床試験及び実施中の臨床試験の概要を表2.7.3-1に示す。

表 2.7.3-1: 再発頭頸部癌に対する完了済み及び実施中の臨床試験

Study Number	Study Description	Study Status	Indication	No. of Patients	Location
RM-1929-101	Phase 1/2a, Single Arm, RM-1929	Completed	Patients with recurrent head and neck cancer, who in the opinion of the physician, cannot be satisfactorily treated with surgery, radiation or platinum chemotherapy	Part I: 9[a] Part II: 31[a]	US
RM-1929-102	Phase 1, Single Center, Open Label, RM-1929	Completed	Patients with recurrent squamous cell head and neck cancer, who in the opinion of the physician, cannot be satisfactorily treated with surgery, radiation or platinum chemotherapy	3	Japan
ASP-1929-301	A Phase 3, Randomized, Double-Arm, Open-Label, Controlled Trial of ASP-1929 Versus Physician's Choice Standard of Care	Ongoing	Patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma who have failed or progressed on or after at least 2 lines of therapy, one of which must be systemic therapy	Approximately 275 planned	Multiregion

Abbreviations: US = United States.
[a]One patient from Part I was enrolled in Part II. Results are presented separately for each study and the patient data was not merged.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.1; Module 5.3.5.2.2 Table 14.1.1; ASP-1929-301 Protocol.

1.2 試験デザイン

1.2.1 試験対象集団

完了した海外第 I/IIa 相臨床試験である 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 2 パートからなる試験であり、パート 1 には 9 例、パート 2

には 31 例の患者が登録された。パート 1 では登録された 9 例全例、パート 2 では登録された 31 例中 30 例が少なくとも 1 回以上の RM-1929 投与を受けており、これらの被験者を Treated 集団とした。有効性データの解析対象集団は Treated 集団とした。なお、本試験では、転移 HNSCC の被験者は除外せず、抗 PD-1 抗体を継続使用する被験者も除外しなかった。また、有効性データの感度分析を行う目的として、最低 1 サイクル以上の RM-1929 を用いた本治療を受けており、スクリーニング時に評価可能な病変を有し、Week 4 visit 時にベースライン後に撮影した CT 又は核磁気共鳴画像法（MRI）画像のある被験者を有効性評価可能集団とした。安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回以上の RM-1929 投与を受けたパート 1 の 9 例及びパート 2 の 30 例とした。

完了した第 I 相臨床試験である RM-1929-102 試験では、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日本人患者 5 例が登録された。登録された 5 例中 2 例が除外基準に抵触したため、3 例が RM-1929 投与を 1 回受けており、これらの被験者を ITT 集団とした。有効性データの解析対象集団は ITT 集団とした。なお、本試験では RM-1929-101 試験と同様に、転移 HNSCC の被験者は除外しなかった。安全性解析対象集団は、RM-1929 投与を 1 回受けた 3 例とした。

1.2.2 治験薬投与及び根拠

1.2.2.1 セツキシマブ-IR700 複合体及び光照射の用量の根拠

RM-1929-101 試験のパート 1 の開始用量は、RM-1929 による腫瘍での上皮成長因子受容体（EGFR）飽和により治療効果を発揮することが期待され、かつ安全に使用できる用量を特定することを目的として設定した。非臨床毒性試験では、重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は確定せず、試験に用いた最高用量の 80 mg/kg では毒性反応は認められなかったことから、無毒性量（NOAEL）及び HNSTD をいずれも 80 mg/kg とした。パート 1 で初めてヒトに投与する際の用量は、非臨床毒性試験における HNSTD の 1/6 相当とし、米国食品医薬品局（FDA）との協議に基づき、パート 1 での開始用量を 160 mg/m^2 とした。

標準的な 3＋3 用量設定法に従って用量を漸増した。全ての被験者は 1 サイクルのみ治療（本薬投与及び固定フルエンスの光照射による治療）を受けた。本試験のパート 1 では、用量制限毒性（DLT）が認められるまで用量漸増を継続した。報告されている飽和時のセツキシマブの曝露量に基づき、おおよそ血清中セツキシマブ濃度時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）= 12,000 μg·h/mL に達した時点で EGFR 飽和が達成されることが予測される[1)]。

2.7.3 臨床的有効性

RM-1929-101 試験のパート 1 で光照射のフルエンスを固定して本薬の最適用量を検討した結果、RM-1929 の用量は 640 mg/m^2 となり、非熱性赤色光（波長 690 nm）の固定フルエンスは 50 J/cm^2 又はファイバー長 1 cm あたり 100 J であった。投与量 640 mg/m^2 では治験実施計画書で規定した DLT は認められず、RM-1929 の投与を受けた 3 例中 1 例で本治療により完全奏効（CR）が達成された。PM-1929 640 mg/m^2 投与時の平均 $AUC_{0-\infty}$ は 13,400 μg·h/mL であった。これらの知見に基づき、パート 2 の推奨用量は 640 mg/m^2 に決定した。本推奨用量は日本人を対象とした RM-1929-102 試験でも用いている。

1.2.2.2　投与期間の根拠

RM-1929-101 試験のパート 2 では、RM-1929 を用いた本治療の忍容性が良好であり、初回の本治療で部分的なベネフィットを示した患者を対象として、4～8 週ごとに最大 4 サイクルまで本治療を反復することとした。

本薬の反復投与は、初回投与後 1 ヵ月［半減期（$T_{1/2}$）を最長の 57 時間（サルにおける単回投与（GLP 試験）、試験番号：11286）と仮定すると、半減期の 12.6 倍］時点、すなわち全身に残存する RM-1929 がほとんどない又は全くないと予想される時点を過ぎて行われるため、本治療の反復治療を 4 週間間隔で行うことは妥当と考えられる。パート 2 の主要目的は最大 4 サイクル（すなわち約 6 ヵ月間）の反復治療での安全性プロファイルを評価することである。この期間は、試験対象集団である進行癌患者において安全性評価に要する期間と、初回治療後も残存する癌細胞を死滅させるための追加サイクル（局所治療）の評価に要する期間とのバランスをとったものである。

1.2.3　盲検化及び無作為化

RM-1929-101 試験は第 I/IIa 相臨床試験（proof of concept 試験）、RM-1929-102 試験は第 I 相臨床試験であるため、いずれも盲検化及び無作為化は行わなかった。

1.2.4　有効性評価項目及び根拠

1.2.4.1　主要有効性評価項目

RM-1929-101 試験及び日本人を対象とした RM-1929-102 試験では、有効性を主要評価項目に設定しなかった。

1.2.4.2　副次的有効性評価項目

RM-1929-101 試験のパート 1 の副次的有効性評価項目

2.7.3 臨床的有効性

・ 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）ver. 1.1（治験担当医師）及び modified RECIST ver. 1.1（中央判定機関）を用いて評価した腫瘍縮小効果（Choi 基準による腫瘍体積の評価を含む）

RM-1929-101 試験のパート 2 の副次的有効性評価項目

・ RECIST ver. 1.1（治験担当医師）及び modified RECIST ver. 1.1（中央判定機関）を用いて評価した腫瘍縮小効果（Choi 基準による腫瘍体積の評価を含む）

・ Positron Emission Tomography（PET） Response Criteria in Solid Tumors（PERCIST）を用いて評価した腫瘍縮小効果

・ CT（コンピュータ断層撮影）スキャン、臨床測定、医学写真、生検、症状軽減、及び米国東部癌共同研究グループ（ECOG）一般状態（PS）により評価した臨床反応

・ 最終用量の投与を受けた患者集団での長期評価（OS）

RM-1929-102 試験の副次的有効性評価項目

・ RECIST ver. 1.1（治験担当医師）及び modified RECIST ver. 1.1（中央判定機関）を用いて評価した腫瘍縮小効果（Choi 基準による腫瘍体積の評価を含む）

・ PERCIST を用いて評価した腫瘍縮小効果

・ 臨床測定、医学写真、生検、症状軽減、及び ECOG PS により評価した臨床反応

1.2.4.3 統計解析手法

事前に計画した統計解析の詳細は各試験の統計解析計画書（SAP）である RM-1929-101 SAP 及び RM-1929-102 SAP に規定した。解析計画の要約は表2.7.3-2に示す（RM-1929-101 試験で実施した追加の感度分析を含む）。

RM-1929-101 試験では Treated 集団、日本人を対象とした RM-1929-102 試験では Intent-to-Treat（ITT）集団を解析に用いた。

主要な被験者の腫瘍縮小効果は modified RECIST ver.1.1 に基づいて評価した。変更点の詳細は各試験の Imaging Charter（Module 5.3.5.2.1 及び Module 5.3.5.2.2 参照）に示した。

両試験の間で治療レジメンが異なるため、有効性統合解析は実施しなかった。

表 2.7.3-2: 海外 RM-1929-101 試験及び国内 RM-1929-102 試験の統計解析手法

評価項目	統計解析手法
最良総合効果（BOR）	BOR は、サイクル 1 の Day 1 から病勢進行（PD）、死亡、又は本治療開始後の最終の画像評価日までの間に、CR 又は部分奏効（PR）がみられた（確定及び確定していない CR 又は PR を含む）被験者の割合で評価した。 病勢コントロール率（DCR）は、サイクル 1 の Day 1 から PD、死亡、又は本治療開始後の最終の画像評価日までの間に、CR、PR、又は安定（SD）であった被験者の割合とした。 BOR（CR 及び PR）並びに DCR の頻度及び割合は、RM-1929-101 試験の Treated 集団及び RM-1929-102 試験の ITT 集団の用量群ごとに要約した。
全生存期間（OS）	本評価項目は、RM-1929-101 試験のパート 2 でのみ解析した。 各被験者の生存期間データを用いて、Treated 集団のみを対象に解析した。生存期間は、初回投与日から死亡日までとした。死亡日のデータがない場合、最後に当該被験者の生存が確認された日を打切り日とした。この日付は、3 ヵ月間の追跡調査期間中で最後に連絡が取れた日に基づき、追跡調査が行われなかった場合は試験終了日とした。Kaplan-Meier 解析では、イベントが発現した被験者数（%）、打切り例数、中央値及びその 95%信頼区間（CI）、最小値、並びに最大値を算出した。
無増悪生存期間（PFS）	本評価項目は、RM-1929-101 試験のパート 2 でのみ解析した。 中央判定機関が modified RECIST ver. 1.1 で評価した結果に基づき、各被験者の初回投与日から PD までの期間を用いて、Treated 集団及び有効性評価可能集団を対象に解析した。PD が報告されずに死亡した被験者については、死亡日を PD として扱った。PD 及び死亡が報告されなかった被験者については、本治療開始後に実施した最終の画像評価日を打切り日とした。本治療開始後の画像評価が行われず、かつ死亡しなかった被験者については、初回投与日を打切り日とした（PFS を 1 日間とした）。Kaplan-Meier 解析では、イベントが発現した被験者数（%）、打切り例数、中央値及びその 95% CI、最小値、並びに最大値を算出した。
感度分析：PFS	RM-1929-101 試験では、PD が報告されなかったが新たな抗癌治療を開始した被験者について、本治療開始後に実施した最終の画像評価日及び新たな抗癌治療の報告日を打切り日とした追加の感度分析を実施した。Kaplan-Meier 解析では、イベントが発現した被験者数（%）、打切り例数、中央値及びその 95% CI、最小値、並びに最大値を算出した。
感度分析： 確定奏効率（CRR）	本評価項目は、RM-1929-101 試験のパート 2 でのみ解析した。 CRR は、サイクル 1 の Day 1 から PD、死亡、又は本治療開始後の最終の画像評価日までの間に、初回評価後に実施した 2 回目の画像評価により BOR として CR 又は PR が繰り返し報告された被験者の割合とした。 頻度及び割合、並びに要約統計量（中央値及びその 95% CI、最小値、並びに最大値）を算出した。
探索的解析：効果	本評価項目は、RM-1929-101 試験のパート 2 でのみ解析した。DOR

2.7.3 臨床的有効性

評価項目	統計解析手法
持続期間（DOR）	は、奏効した被験者を対象に、最初に CR 又は PR が報告された日（いずれか早い日）から最初に PD 又は死亡が報告された日までの期間を用いて解析した。PD 又は死亡が報告されなかった場合は、本治療開始後に実施した最終の画像評価日を打切り日とした。PD が報告されなかったが新たな抗癌治療を開始した被験者について、本治療開始後に実施した最終の画像評価日及び新たな抗癌治療の報告日を打切り日とした追加の感度分析を実施した。Kaplan-Meier 解析では、イベントが発現した被験者数（%）、打切り例数、中央値及びその 95%CI、最小値、並びに最大値を算出した。

Abbreviations: BOR = best overall response; CR = complete response; DCR = disease control rate; DOR = duration of response; ITT = Intent-to-Treat; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PR = partial response; SD = stable disease

2. 個々の試験結果の要約

2.1 海外第 I/IIa 相臨床試験（RM-1929-101 試験）

2.1.1 RM-1929-101 試験のデザイン

本試験は、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、2 つのパートからなる第 I/IIa 相臨床試験であった。

本試験のパート 1 では、腫瘍での EGFR 飽和を安全に達成できる用量の決定を目的として、固定したフルエンスでの光照射の条件下で、RM-1929 の用量を漸増した。パート 2 では、腫瘍縮小効果が不十分であった患者を対象として、RM-1929 の用量及び光フルエンスを固定して4～8週ごとに最大4サイクルまで反復治療を行ったときの安全性及び有効性を探索的に評価した。

2.1.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

パート 1 の被験者の年齢の中央値は、160 mg/m^2 群、320 mg/m^2 群及び 640 mg/m^2 群でそれぞれ 5[redacted]、6[redacted]、及び 5[redacted] 歳であった。パート 2 の被験者の年齢の中央値は 68.5 歳であった。対象集団全体（パート 1 及び 2）の年齢の中央値は 66 歳であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.4.1）。

被験者の性別は、パート 1 の 160 mg/m^2 群では女性 2 例（66.7%）及び男性 1 例（33.3%）であった。320 mg/m^2 群及び 640 mg/m^2 群では全例が男性であった。パート 2 では、女性 6 例（20.0%）及び男性 24 例（80.0%）であった。対象集団全体でみると、女性 7 例（18.4%）及び男性 31 例（81.6%）であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.4.1）。女性 1 例は本試験の両方のパートに組み入れられた。

パート 1 では全例が白人であった。パート 2 では、24 例（80.0%）が白人、4 例（13.3%）がその他の人種、2 例（6.7%）がアジア系、1 例（3.3%）がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であった。パート 1 の 320 mg/m^2 群の 2 例、並びにパート 1 の 160 mg/m^2 群及び 640 mg/m^2 群の全例が非ヒスパニック及び非ラテン系であった。パート 1 の 320 mg/m^2 群の 1 例がヒスパニック又はラテン系であった。パート 2 では、28 例（93.3%）が非ヒスパニック及び非ラテン系、1 例（3.3%）がヒスパニック又はラテン系であり、1 例（3.3%）は民族の情報を入手できなかった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.4.1）。

被験者集団は再発 HNSCC であり、全例が前治療歴を有していた。パート 2 の被験者のうち、被験者 3 例（10.0%）が 1 種類、16 例（53.3%）が 2 種類、7 例（23.3%）が 3 種類、及び 4 例（13.3%）が 4 種類以上の前治療歴があった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.6）。さらに、10 例（33.3%）はペムブロリズマブ又はニボルマブによる抗 PD-1 抗体の前治療歴があり（Module 5.3.5.2.1 Listing 16.2.4.8）、4 例（13.3%）は抗 PD-1 抗体を継続使用した（Module 5.3.5.2.1 Listing 16.2.4.8 及び Listing 16.2.4.9）。被験者 8 例（パート 1：1 例、パート 2：7 例）は遠隔転移を有する HNSCC であった（5 例は皮膚転移、3 例は肺転移）。12 ヵ月間無治療であったパート 1 の被験者 1 例がパート 2 にも組み入れられた。

2.1.3 パート 1 の有効性の結果

RM-1929 を用いた本治療の有効性は modified RECIST ver.1.1 に従って中央判定機関が CT 又は MRI により評価した客観的腫瘍縮小効果を用いて判定した（Module 5.3.5.2.1）。CT 又は MRI による画像も Choi 基準に従って中央判定機関が評価した。ECOG PS はベースライン時、Day 2、4、7、14、及び Week 4 に評価した。

2.1.3.1 中央判定によるパート 1 の腫瘍縮小効果（Treated 集団）

160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2 の 3 用量群各 3 例が単回の本治療を受けた。8 例が本治療後の画像検査を実施した。640 mg/m^2 群の 1 例は本治療後の画像検査を実施する前に死亡した。640 mg/m^2 群では CR が 1 例認められた（表2.7.3-3）。治験実施計画書では、画像検査による CR 又は PR の確定を規定しなかったため、CR は確定していない。160 mg/m^2 及び 320 mg/m^2 群では客観的腫瘍縮小効果は認められなかった。病勢コントロール（いずれかの期間で CR、PR、又は SD）は 160 mg/m^2 群で 3 例（100%）、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2 群で各 2 例（66.7%）に認められた（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6a）。

表 2.7.3-3: 中央判定によるパート 1 の最良総合効果及び病勢コントロールの要約（Treated 集団）

Response Categories	RM-1929 160 mg/m^2 N = 3 n (%)	95% CI on % Response[c]	RM-1929 320 mg/m^2 N = 3 n (%)	95% CI on % Response[c]	RM-1929 640 mg/m^2 N = 3 n (%)	95% CI on % Response[c]
Best Overall Response[a]	0	(0.00, 70.76)	0	(0.00, 70.76)	1 (33.3)	(0.84, 90.57)
Complete Response	0	(0.00, 70.76)	0	(0.00, 70.76)	1 (33.3)	(0.84, 90.57)
Partial Response	0	(0.00, 70.76)	0	(0.00, 70.76)	0	(0.00, 70.76)
Disease Control (CR or PR or SD)[b]	3 (100)	(29.24, 100.00)	2 (66.7)	(9.43, 99.16)	2 (66.7)	(9.43, 99.16)

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.
[a]The percentage of patients with the best overall response of CR or PR. Includes confirmed and unconfirmed responses.
[b]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.
[c]Confidence intervals (CI) are based on exact (Clopper-Pearson) two-sided 95% CIs for the proportions.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6a

2.1.3.2 中央判定によるパート 1 の Choi 基準に基づく腫瘍縮小効果（Treated 集団）

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^2 群では CR が 1 例及び PR が 1 例であった。PR は 160 mg/m^2 及び 320 mg/m^2 群でも認められた（表 2.7.3-4、Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.16）。

表 2.7.3-4: 中央判定による Choi 基準に基づくパート 1 の最良総合効果の要約（Treated 集団）

Best Choi Overall Response	RM-1929 160 mg/m^2 N (%)	RM-1929 320 mg/m^2 N (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N (%)
Number of Patients with Assessment	3	3	2
Complete Response	0	0	1 (50.0)
Partial Response	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (50.0)
Stable Disease	0	0	0
Progressive Disease	0	1 (33.3)	0

Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.16

2.1.3.3 パート 1 の ECOG PS

全ての被験者のベースライン時の ECOG スコアは 2 以下であった。治療期間中、Treated 集団では ECOG スコア 3 が 2 例で認められ、1 例（33.3%）は 320 mg/m^2 群の Day 4、もう 1 例（33.3%）は 640 mg/m^2 群の Week 4 での評価であった。160 mg/m^2 群で ECOG ス

コアが 3 の被験者はいなかった。また、どの用量レベルでも ECOG スコアが 4 の被験者はいなかった（Module 5.3.5.2.1 Listing 16.2.6.13）。

2.1.3.4　パート 1 の有効性の結果の要約

パート 1 では、標準治療後に再発が認められた HNSCC 患者に対して行った RM-1929 を用いた本治療は 1 回のみであった。パート 1 で RM-1929 を用いた本治療を受けたこれらの患者の HNSCC は進行性であったにもかかわらず、治療期間中に病勢コントロールは 9 例中 7 例で認められ、640 mg/m^2 群では RECIST ver1.1 に従って中央判定により CR が 1 例に認められた（表2.7.3-3、Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6a）。これらの所見は Choi 基準による評価でも裏付けられた。これにより、治験実施計画書を改訂し、病勢コントロール及び腫瘍縮小効果の達成率を高めるため、前回治療後に残存病変が認められた場合は複数サイクルにわたる RM-1929 を用いた本治療を受けることができるようにした。

2.1.4　パート 2 の有効性の結果

パート 2 では治療可能な残存病変がある場合に、追加のサイクル（4～8 週間の間隔を空ける）を実施した。治療サイクル数の中央値は 2 サイクルで、1 サイクルが 36.7%、2 サイクルが 23.3%、3 サイクルが 26.7%、及び 4 サイクルが 13.3%であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.1b）。各治療サイクルの Day 28 に画像評価を実施した。最終の本治療後 28 日を超えての画像評価は、臨床的に必要な場合に実施した。全 31 例をパート 2 に組み入れたが、RM-1929 の投与を受けた 30 例のみを Treated 集団とした（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.1）。

パート 1 と同様に、RM-1929 を用いた本治療の有効性は modified RECIST ver1.1 に従って中央判定機関が CT 又は MRI により評価した客観的な腫瘍縮小効果を用いて判定した。また、臨床での腫瘍縮小効果は、RECIST ver.1.1 に基づき治験担当医師が評価した。CT 又は MRI スキャンは Choi 基準及び PERCIST に従い中央判定機関が評価した。ECOG PS の評価はサイクル 1 の Day 2、7、14 及び Week 4 とサイクル 2～4 の Day 1、2、14 及び Week 4 に行った。

本試験は元々、RM-1929 を用いた本治療の安全性を評価することを主要目的とした第 I/IIa 相臨床試験としてデザインされたため、有効性解析を実施するには収集したデータに限界がある。すなわち、最終の本治療後 28 日を超えた追跡期間中の画像検査の実施は規定していなかったことから、確定のための画像検査及び病勢進行の有無を確認するた

めの定期的な画像検査の実施は規定しなかった。そのため、追加の感度分析を実施し、治験実施方法とデータ収集の影響をできる限り評価した。

2.1.4.1 中央判定によるパート 2 の腫瘍縮小効果（Treated 集団）

RM-1929 の投与を受けた 30 例の被験者のうち、13 例（43.3%、95% CI：25.46, 62.57）で客観的奏効が認められた。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。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期間中の画像検査の実施は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。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（表2.7.3-5及び Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6b）。

13 例の奏効例のうち、8 例は最初の CR 又は PR を確認した後、次の CT 又は MRI スキャンの評価で CR 又は PR が確定したため、CRR は 26.7%（95% CI：12.28, 45.89）であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.11b.v1.2）。被験者 1 例は本治療開始後の最初の画像検査で PR を達成したが、次の画像検査で新病変による進行が認められたため、確定していない PR と判定された。治験実施計画書では、後続サイクルでの本治療を受けなかった患者に対して、CR 又は PR を確定するための画像検査の実施を規定しなかった。本治療を 1 サイクルしか受けなかった奏効例 4 例は CR 又は PR の奏効を確認した後、確定のための画像検査を実施しなかった（Module 5.3.5.2.1）。CR 又は PR が確定した被験者（8 例）の DOR は、新たな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切り日とした場合に 2.1 ヵ月～12.2 ヵ月、新たな抗癌治療の報告日を打切り日とした場合に 3.9～22.4 ヵ月の範囲であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.5.2.v1.5 及び Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.5.2.v1.6）。

表 2.7.3-5: 中央判定によるパート 2 の最良総合効果及び病勢コントロールの要約（Treated 集団）

Response Categories	RM-1929 640 mg/m^2 N=30 n (%)	95% CI on % Response[c]
Best Overall Response[a]	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)[b]	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.
[a]The percentage of patients with the best overall response of CR or PR. Includes confirmed and unconfirmed responses.
[b]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.
[c]Confidence intervals (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

2.1.4.2　中央判定によるパート 2 の腫瘍縮小効果（有効性評価可能集団）

被験者 1 例は単回の RM-1929 を用いた本治療を受けたが、本治療開始後の画像検査を実施しなかった。そのため、本被験者は有効性評価可能としなかった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.1）。

有効性評価可能集団において、中央判定による BOR が CR 又は PR であった症例は合計 13 例（44.8%、95% CI : 26.45, 64.31）に認められ、このうち CR が 4 例（13.8%、95% CI : 3.89, 31.66）、PR が 9 例（31.0%、95% CI : 15.28, 50.83）であった。病勢コントロールは 24 例（82.8%、95% CI: 64.23, 94.15）に認められた（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.7b）。

2.1.4.3　中央判定によるパート 2 の Choi 基準に基づく腫瘍縮小効果（Treated 集団）

Choi 基準に従い腫瘍縮小効果を評価した結果、Treated 集団では CR が 4 例（14.3%）、PR が 16 例（57.1%）であった。SD は 1 例（3.6%）、PD として評価された被験者は 4 例（14.3%）、評価不能例は 3 例（10.7%）であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.16）。

2.1.4.4　中央判定によるパート 2 の PERCIST に基づく腫瘍縮小効果（Treated 集団）

Treated 集団の 10 例が PERCIST により評価された。metabolic CR は 2 例（20.0%）及び metabolic PR は 2 例（20.0%）に認められた。metabolic SD は 4 例（40.0%）、metabolic PD は 2 例（20.0%）であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.14）。

2.1.4.5　中央判定によるパート 2 の PFS（Treated 集団）

中央判定の評価に基づく PFS の中央値は、Treated 集団で 5.16 ヵ月（95% CI: 2.10, 5.52）であった（表2.7.3-6、Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.2.9）。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、本解析では、追加の画像検査結果がない被験者の死亡日を PD が認められた日として取り扱った。また、治験実施計画書におけるデータの採用要件に限界があったため、新たな抗癌治療が報告された日を打切り日とした解析、本治療開始後の評価可能な最終の画像評価時点を打切り日とした解析、有効性評価可能集団［最低 1 サイクル以上の RM-1929 を用いた本治療を受けており、スクリーニング時に評価可能な病変を有し、Week 4 visit 時にベースライン後に撮影した CT（又は MRI）画像のある被験者と定義］を使用した解析など、複数の感度分析を追加で実施した。これらの感度分析に基づく結果は以下のとおりである。

- 新たな抗癌治療が報告された日を打切り日とした場合、PFS の中央値は 5.49 ヵ月（95% CI: 2.10, 12.16）であった。

- 本治療開始後の評価可能な最終の画像評価日を打切り日とした場合、PFS の中央値は 4.86 ヵ月（95% CI: 1.94, 5.52）であった。
- 有効性評価可能集団の PFS の中央値は 5.03 ヵ月（95% CI: 2.30, 5.95）であった（中央判定の評価）。

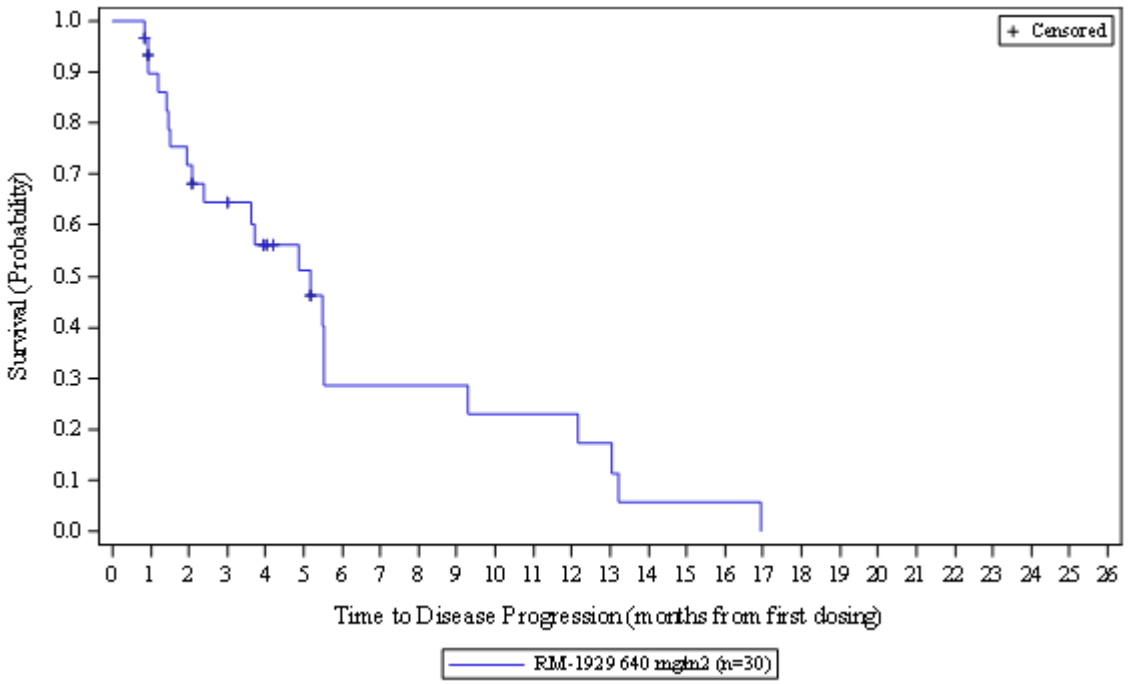
PFS について、これらの感度分析の結果は、当初の解析結果と同様であり、結果が再確認されたといえる。しかし、対照群がなく、データ収集に限界があることを考慮すると、RM-1929 を用いた本治療を受けたこれらの被験者での推定 PFS について、これ以上結論付けることはできない。

表 2.7.3-6: 中央判定によるパート 2 の PFS（Treated 集団）

	Overall Response (Treated Population)[a] N=30	Sensitivity Analysis Based on New Anti-cancer Therapy (Treated Population)[b] N=30	Sensitivity Analysis Based on Last Evaluable Tumor Assessment (Treated Population)[c] N=30	Sensitivity Analysis Based on Documented Progression (Efficacy Evaluable Population) N=29
Events, n (%)	22 (73.3)	18 (60.0)	18 (60.0)	21 (72.4)
Censored, n (%)	8 (26.7)	12 (40.0)	12 (40.0)	8 (27.6)
Median (95% CI)	5.16 (2.10, 5.52)	5.49 (2.10, 12.16)	4.86 (1.94, 5.52)	5.03 (2.30, 5.95)
Min, Max	0.9, 16.9	0.5, 22.4	0.5, 12.2	0.9, 17.2

[a] Patients who do not progress or die were censored on the date of their last evaluable post baseline tumor assessment.[b] Patients who did not have progressive disease but did receive new therapy were censored on the date of contact at which the new therapy was reported.
[c] Patients who did not progress or die or receive new therapy were censored on the date of their last evaluable post baseline tumor assessment.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.2.9, 14.2.2.2.9.v1.2, 14.2.2.2.9.v1.1, 14.2.2.2.12

図 2.7.3-1: 中央判定によるパート 2 の PFS のカプラン・マイヤー曲線（Treated 集団）

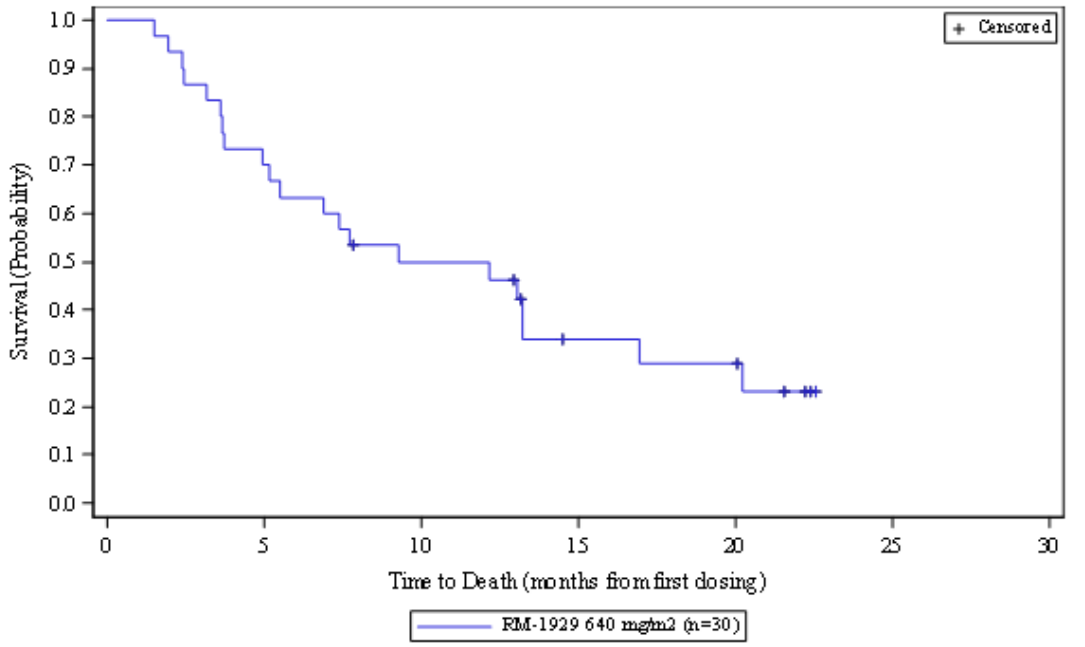


For patients without imaging beyond 28 days after last this treatment, progressive disease was date of death.
Source: Module 5.3.5.2.1 Figure 14.2.2.2.9

2.1.4.6 パート 2 の OS（Treated 集団）

Treated 集団での OS の中央値は 9.30 ヵ月（95% CI：5.16, 16.92）であった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.1.1）。なお、19 例は 6 ヵ月以上、14 例は 12 ヵ月以上、6 例は 18 か月以上生存していた（図2.7.3-2）。

図 2.7.3-2: パート 2 の OS のカプラン・マイヤー曲線（Treated 集団）



Source: Module 5.3.5.2.1 Figure 14.2.2.1.1

2.1.4.7　パート 2 の ECOG PS

Treated 集団において、ベースライン評価の ECOG PS は全ての被験者で良好であり、0 が 8 例（26.7%）、1 が 17 例（56.7%）、2 が 5 例（16.7%）であった。1 例（3.3%）のサイクル 1 の Day 7 における ECOG PS が 3 であり、3 例（10.0%）のサイクル 1 の Week 4 における ECOG PS が 3 であった。ECOG PS が 4 の患者は認められなかった。RM-1929 を用いた本治療の反復治療を受けた被験者では、2～4 サイクルの ECOG スコアが 3 又は 4 の被験者はいなかった（Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.3.1b 及び Listing 16.2.6.13）。

2.2　国内第 I 相臨床試験（RM-1929-102 試験）

2.2.1　日本人を対象とした RM-1929-102 試験のデザイン

RM-1929-102 試験は、日本人の再発 HNSCC 患者を対象として実施した RM-1929 を用いた本治療の第 I 相、単一施設、非盲検試験である。3 例の被験者に固定用量（640 mg/m^2）の RM-1929 及び固定した光フルエンス（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J）による単回治療を行う計画とした。最初に 1 例に本治療を行い、DLT の評価を行った。最初の被験者の DLT 評価が完了した後に、2 例目及び 3 例目の被験者を登録した。DLT の発現が 3 例中 1 例であった場合には 3 例の被験者を追加

する計画であったが、最初の3例にDLTが認められなかったため、被験者を追加しなかった。

本試験は、スクリーニング期間（Day 1 前 28 日以内）、本治療前（Day 1）、本治療期間（Day 1～Day 2）及び本治療後の追跡調査（Day 5、7、14 及び点滴静注の 4 週間後）で構成された。

副次目的として有効性を評価した。

2.2.2 人口統計学的及びその他のベースライン特性

ITT 集団の 3 例全例が日本人女性であり、年齢の中央値は 6[redacted] 歳（範囲：5[redacted]～7[redacted] 歳）であった。各患者のベースライン時の評価で良好な PS が認められ、ベースライン時の ECOG PS は、0 が 2 例、1 が 1 例であった（Module 5.3.5.2.2 Table 14.1.3）。HNSCC の原発部位は患者ごとに異なり、被験者 001、002 及び 005 の原発部位は、それぞれ歯肉、外耳道及び中咽頭であった（Module 5.3.5.2.2 Listing 16.2.4.3.1）。3 例全例が放射線療法及び化学療法による前治療歴があり、1 例は手術を受けていた（Module 5.3.5.2.2 Listing 16.2.4.5、Listing 16.2.4.6、及び Listing 16.2.4.7）。前治療の種類は 3 種類が 1 例、4 種類以上が 2 例であった（Module 5.3.5.2.2 Table 14.1.5）。3 例全てがニボルマブによる前治療歴があった（Module 5.3.5.2.2 Listing 16.2.4.8）。1 例が遠隔転移（肺転移）を有していた。

2.2.3 有効性の結果

日本人を対象とした RM-1929-102 試験の副次目的は、本治療の予備的有効性を、画像評価及び直接的な臨床評価により測定される抗腫瘍臨床反応に基づき評価することであった。中央判定機関及び治験担当医師が、標的病変、非標的病変及び全ての新病変を対象として、modified RECIST ver.1.1 の効果判定基準に基づき判定し、ベースライン時と本治療開始後の CT 又は MRI スキャンの比較により腫瘍縮小効果を評価した。ベースライン時の CT 又は MRI スキャンは Day 1 の RM-1929 点滴静注前 4 週間以内に実施し、本治療開始後のスキャンは本治療終了後 4 週間（±2 日）以内に実施した。

2.2.3.1 中央判定による腫瘍縮小効果（ITT 集団）

中央判定による最良総合効果は、3 例中 2 例が PR であった（Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.2.1）。治験実施計画書では、画像評価による CR 又は PR を確定するための検査の実施を規定しなかったため、これらの PR は確定していない。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 が認められた。被験者 002 で

は、標的病変に進行が認められた（Module 5.3.5.2.2 Listing 16.2.6.4.2.1 及び Listing 16.2.6.4.2.2）。

2.2.3.2　治験担当医師判定による腫瘍縮小効果（ITT 集団）

治験担当医師の評価では、3 例中 1 例が CR と判定された。当該被験者の臨床評価では残存病変が認められず、腫瘍生検では陰性が報告された（Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.1）。

本治療を受けた 3 例中 2 例が病勢コントロールを達成した。1 例で CR が報告され、もう 1 例では非標的病変の悪化により最良総合効果は PD であったが、標的病変における 22%の径和の腫瘍縮小が認められた（Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.3.2、Listing 16.2.6.1 及び Listing 16.2.6.4.1）。

2.2.3.3　ECOG PS

この試験対象集団では、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（Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.4）。

2.2.3.4　有効性の結果の要約

RM-1929 を用いた本治療 1 サイクルで腫瘍縮小効果が認められた。中央判定では、3 例中 2 例が PR であった。治験担当医師による判定では、3 例中 1 例が CR であった。残りの 2 例は PD であったが、1 例で標的病変における 22%の腫瘍縮小が認められた。

3.　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 完了済みの全試験を通しての試験対象集団の比較

完了した RM-1929-101 試験及び日本人を対象とした RM-1929-102 試験では、治験担当医師の推定による生命予後を RM-1929-101 試験では「6 ヵ月超」、RM-1929-102 試験では「4 ヵ月超」と規定した点を除き、組入れ基準は同一であった。試験間の被験者集団のレビューから、被験者集団は類似していることが示された（表2.7.3-7）。

表 2.7.3-7: RM-1929-101 及び RM-1929-102 試験の患者集団のベースライン特性

	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	Total (I + II)	RM-1929-102
	RM-1929 160 mg/m² N=3	RM-1929 320 mg/m² N=3	RM-1929 640 mg/m² N=3	RM-1929 640 mg/m² N=30	Total N=38[a]	RM-1929 640 mg/m² N=3
Age (years)						
N	3	3	3	30	38	3
Mean (SD)	59.3 (7.57)	61.3 (8.33)	65.7 (17.79)	65.6 (10.77)	64.7 (10.88)	65.0 (10.82)
Median	5[redacted].0	6[redacted].0	5[redacted].0	68.5	66.0	6[redacted].0
Min, Max	5[redacted], 6[redacted]	5[redacted], 6[redacted]	5[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	5[redacted], 7[redacted]
Sex: n (%)						
N	3	3	3	30	38	3
Female	2 (66.7)	0	0	6 (20.0)	7 (18.4)	3 (100.0)
Male	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (80.0)	31 (81.6)	0
Race: n (%)						
N	3	3	3	30	38	3
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.6)	0
Asian	0	0	0	2 (6.7)	2 (5.3)	3 (100.0)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0	0	0	0
White	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)	24 (80.0)	32 (84.2)	0
Other[b]	0	0	0	4 (13.3)	4 (10.5)	0
Ethnicity: n (%)						
N	3	3	3	30	38	3
Hispanic or Latino	0	1 (33.3)	0	1 (3.3)	2 (5.3)	0
Not Hispanic and Not Latino	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)	28 (93.3)	35 (92.1)	3 (100.0)
Not Reported	0	0	0	1 (3.3)	1 (2.6)	0
Unknown	0	0	0	0	0	0
ECOG Performance Status: n (%)						
N	3	3	3	30	38	3
0	0	0	1 (33.3)	8 (26.7)	8 (21.1)	2 (66.7)
1	3 (100.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	17 (56.7)	23 (60.5)	1 (33.3)
2	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (16.7)	7 (18.4)	0
Prior Therapy: n (%)						
N	NA	NA	NA	30	-	3
One Line	NA	NA	NA	3 (10.0)	-	0

2.7.3 臨床的有効性

	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	Total (I + II)	RM-1929-102
	RM-1929 160 mg/m^2 N=3	RM-1929 320 mg/m^2 N=3	RM-1929 640 mg/m^2 N=3	RM-1929 640 mg/m^2 N=30	Total N=38[a]	RM-1929 640 mg/m^2 N=3
Two Lines	NA	NA	NA	16 (53.3)	-	0
Three Lines	NA	NA	NA	7 (23.3)	-	1 (33.3)
Four or More Lines	NA	NA	NA	4 (13.3)	-	2 (66.7)
Prior Therapy Related to Head and Neck Cancer: n (%)						
Surgery	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	30 (100)	37 (97.4)	1 (33.3)
Radiotherapy	3 (100)	3 (100)	3 (100)	30 (100)	38 (100)	3 (100.0)
Chemotherapy	2 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)	21 (70.0)	28 (73.7)	3 (100.0)
Immuno/Hormonal/Biological/Other	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (53.3)	20 (52.6)	3 (100.0)

Abbreviations: NA = not available
Note: Percentages are based on the number of patients in the treatment group.
[a] One patient participated in both Parts and is summarized in each Part I and Part II, and only once in Total using the Part I values if different.
[b] Other: Includes races not specified on eCRF. Multiple races are counted in each relevant race category, therefore percentages may exceed 100%.
Source: Module 5.3.5.2.1 Tables 14.1.4.1, 14.1.6, 14.2.3.1a/b; Module 5.3.5.2.2 Tables 14.1.3, 14.1.5

3.2 完了した全試験を通しての有効性の結果の比較

本申請には RM-1929-101 及び RM-1929-102 試験の結果を含むが、治療可能な治療サイクル数が異なるため、有効性統合解析は実施しなかった（RM-1929-101 試験のパート 1 及び RM-1929-102 試験：本治療を 1 サイクル、RM-1929-101 試験のパート 2：本治療を最大 4 サイクル）。本項では、単回の本治療を受けた患者の臨床的有効性を要約し、複数回の本治療を受けた患者について説明する。

単回の本治療が行われた RM-1929-101 試験パート 1 の RM-1929 640 mg/m^2 群では、3 例中 1 例で CR が認められた。同様に、RM-1929 640 mg/m^2 で単回の本治療が行われた RM-1929-102 試験では、3 例中 2 例で PR が認められた。被験者数は少なかったものの、両試験において RM-1929 640 mg/m^2 で単回の本治療による臨床的有効性が確認された（表2.7.3-8）。

表 2.7.3-8: RM-1929-101 及び RM-1929-102 試験の最良総合効果及び病勢コントロールの要約（中央判定、用量及び治療サイクル数別）

	Patients with 1 treatment cycle allowed				Patients with up to 4 treatment cycles
Response Categories	Study RM-1929-101 Part I 160 mg/m^2 N = 3 n (%)	Study RM-1929-101 Part I 320 mg/m^2 N = 3 n (%)	Study RM-1929-101 Part I 640 mg/m^2 N = 3 n (%)	Study RM-1929-102 640 mg/m^2 N = 3 n (%)	Study RM-1929-101 640 mg/m^2 N = 30 n (%)
Objective Response Rate[a]	0	0	1 (33.3)	2 (66.7%)	13 (43.3%)
Complete Response	0	0	1 (33.3)	0	4 (13.3%)
Partial Response	0	0	0	2 (66.7%)	9 (30.0%)
Disease Control (CR or PR or SD)[b]	3 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7%)	24 (80.0%)

Abbreviations: CR = complete response; PR = partial response, SD = stable disease.
[a] The objective response rate is the proportion of patients with the overall response of CR or PR. RM-1929-101 used the terminology best overall response which is equivalent to ORR.
[b] Disease control is the number of patients who reported either CR, PR, or SD.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.2.2.3.6a, 14.2.2.3.6b; Module 5.3.5.2.2 Table 14.2.2.1

30 例を対象に RM-1929 640 mg/m^2 で最大 4 サイクルの RM-1929 を用いた本治療が行われた RM-1929-101 試験のパート 2 では、modified RECIST ver.1.1 に従って中央判定機関が評価した客観的奏効率（ORR）は 43.3%（13/30 例、95% CI：25.46, 62.57%）であった。これらには、確定した CR 又は PR 及び確定していない CR 又は PR の両方が含まれる。CR 又は PR が認められた 13 例のうち、8 例が中央判定により確定した CR 又は PR と評価され、ORR は 26.7%（95% CI：12.28, 45.89）であった。CR 又は PR が確定した被験者（n=8）における DOR の範囲は、新たな抗癌治療を受けた被験者について、本治療開始後に実施した評価可能な最終の画像評価日を打切り日とした場合に 2.1～12.2 ヵ月であり、新たな抗癌治療が報告された時点を打切り日とした場合の感度分析では 3.9～22.4 ヵ月であった。各試験の最良総合効果及び病勢コントロールの要約を表2.7.3-8に示す。また、様々な前治療を受けたこれらの患者集団において、奏効期間の持続が認められた。さらに、RM-1929-101 試験のパート 2 では腫瘍体積及び代謝に基づく Choi 基準及び PERCIST による評価においても腫瘍縮小効果が認められた。Choi 基準に従い評価

した場合、CR が 4 例（14.3%）及び PR が 16 例（57.1%）であった。PERCIST により評価された 10 例では、metabolic CR 及び metabolic PR は各 2 例に認められた。

特に、RM-1929-101 試験のパート 2 の 30 例中 10 例は抗 PD-1 抗体のペムブロリズマブ又はニボルマブの前治療歴、7 例（23.3%）は放射線療法に加えセツキシマブの前治療歴を有していた。抗 PD-1 抗体の前治療歴を有していた 10 例中 4 例、セツキシマブの前治療歴を有していた 7 例中 2 例に奏効が認められた。

RM-1929-101 試験のパート 2 では、modified RECIST ver.1.1 基準に従って中央判定機関が評価した PFS の中央値は 5.16（95% CI : 2.10, 5.52）ヵ月であった。試験デザインとして治験実施計画書では､最終の本治療後 28 日を超えての画像評価の実施は規定していなかったため､PFS の中央値が 5.16 ヵ月であることは推定精度が高くないと考えられる。試験デザインのために PFS の標準的な解析が制限されることから、公表されている PFS に関する結果（中央値）との比較は注意して行われるべきである。

パート 2 の Treated 集団の 30 例における OS の中央値は､9.30 ヵ月（95% CI: 5.16, 16.92）であった。なお、被験者 19 例は 6 ヵ月、14 例は 12 ヵ月、6 例は 18 ヵ月を超えて生存していた。日本の頭頸部癌診療ガイドラインでは、再発頭頸部癌の二次治療において標準的に用いられる全身療法はニボルマブ単剤療法である[2)]。ニボルマブ単剤療法における OS の中央値は 7.5 ヵ月（95%信頼区間 5.5-9.1）[3)]であったことからも、標準治療後に再発が認められた頭頸部癌患者に対して有望な結果が得られたと考える。

以上をまとめると、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と判断された再発 HNSCC 患者 41 例を対象に、160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2 の用量の RM-1929 及び固定した光フルエンス（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J）による RM-1929 を用いた本治療を実施した結果、1 サイクル（RM-1929-101 試験のパート 1 及び RM-1929-102 試験）及び最大 4 サイクル（RM-1929-101 試験のパート 2）の忍容性は良好であり、客観的奏効は RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の両試験で認められた。RM-1929-101 試験パート 2 では、被験者数は限られていたものの、RM-1929 を用いた本治療による腫瘍縮小効果及び DOR は臨床的に意義のあるものであり、PFS 及び OS の結果が有望であったことからも RM-1929 を用いた本治療の有用性が支持された。頭頸部領域は、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、頭頸部癌において局所コントロールは極めて重要である。例え奏効率の改善が徐々に認められるものであったとしても、DOR 及び PFS の延長は QOL の改善に対して意義のある関連性を示す可能性がある。すなわち、本治療は手術、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と判断された再発頭頸部癌患者の有効な治療選択肢となりうる可能性がある。

3.3 部分集団での結果の比較

症例数が限られているため、部分集団での RM-1929 の有効性は評価しなかった。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

癌細胞死を誘導するセツキシマブ-IR700 の作用は、細胞表面の EGFR（抗原）へのセツキシマブ-IR700 複合体の結合及び 690 nm の光による IR700 の励起に依存する。RM-1929-101 試験では、RM-1929 の用量を 160 mg/m^2、320 mg/m^2 又は 640 mg/m^2 に漸増投与したとき、RM-1929 の血清中曝露量が用量に比例して増加することが示され、平均 $AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）はそれぞれ 1,840、4,350 及び 13,400 μg･h/mL であった。RM-1929-101 試験のパート 1 では、640 mg/m^2 の投与で DLT は認められず、薬物動態（PK）については AUC が腫瘍での最適な EGFR の飽和を達成できる範囲内にあることが示された。

参考として、ヒトにおけるアービタックス® 250 mg/m^2 単回投与時の平均 $AUC_{0-\infty}$は 11,812±3,656 μg･h/mL であり、この用量はアービタックス®が組織中の EGFR の完全な飽和を達成できる用量であると考えられる。したがって、RM-1929 160 mg/m^2 群及び 320 mg/m^2 群で得られた $AUC_{0-\infty}$は、組織中の EGFR との結合の飽和に必要なレベルを下回り、640 mg/m^2 群では組織中の EGFR との結合の飽和に十分な、又はそれを上回るレベルの RM-1929 の曝露量が得られた。

各用量群の RM-1929 の血清中濃度に基づく全身曝露量は、RM-1929 の増量に伴って増加するため、640 mg/m^2 群でのみ RM-1929 による EGFR の飽和が達成されると予測された。3 用量群のいずれにおいても、modified RECIST ver.1.1 及び Choi 基準に従った有効性評価により、有効性を示す臨床的又は画像上のエビデンスが認められた。非臨床試験で示されたとおり、RM-1929 を用いた本治療において十分な光フルエンスを腫瘍に照射した場合、癌細胞を完全に死滅させるために、癌細胞における EGFR との結合の完全占有は必ずしも必要ではない。この作用機序及び 3 用量群の全てに認められた薬力学的作用に基づき、表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J で照射すれば、飽和を達成しない用量でも十分な薬力学的効果を発揮できるという仮説が立てられた（Module 5.3.5.2.1）。

RM-1929-101 試験のパート 1 で 640 mg/m^2 群は、modified RECIST ver.1.1 及び Choi 基準による CR が認められた唯一の用量群であり、他の用量群では Choi 基準による PR が

認められた。用量段階を問わず、RM-1929 を投与した全ての患者（640 mg/m^2 の RM-1929 を投与した 3 例を含む）で本治療に関連した DLT は認められなかった。したがって、RM-1929 の投与可能な最大用量（MFD）を 640 mg/m^2 と決定した。

RM-1929-101 試験のパート 1 で用いた RM-1929 の全用量段階及び固定光フルエンス（50 J/cm^2 又は 100 J/cm）による臨床効果は、薬理学的な抗腫瘍効果を十分発揮し、安全性プロファイルも許容可能であった。パート 1 の安全性及び有効性データに基づき、照射可能な最大の光用量（MFDL）を、表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J と決定した。

RM-1929-101 試験で決定された用量（640 mg/m^2）及び光フルエンス（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変ではファイバー長 1 cm あたり 100 J）を、承認申請の根拠となる臨床試験で評価する用量とした。

5. 効果の持続、耐薬性

RM-1929-101 試験のパート 1 及び日本人を対象とした RM-1929-102 試験では、治験実施計画書で規定した画像検査の実施は、最終の本治療後約 4 週間の時点で終了とした。ただし、被験者の OS は追跡した。RM-1929-101 試験のパート 2 では、被験者の PFS 及び OS などを含む長期の評価項目を最長 2 年まで追跡した。modified RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS の中央値は 5.16 ヵ月（95% CI：2.10, 5.52）であった。Treated 集団の被験者 30 例の OS の中央値は 9.30 ヵ月（95% CI：5.16, 16.92）であった。

実施中の第 III 相臨床試験（ASP-1929-301 試験）では追加の有効性追跡調査を実施し、最大 8 サイクルまでの効果の持続を評価する予定である（評価項目には PFS、OS、ORR、DOR、及び CR 率を含む）。

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.

2) 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

3) 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.