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

2.7.4 臨床的安全性

楽天メディカルジャパン株式会社

略語一覧

略号	定義
ASP-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate（セツキシマブ-IR700 複合体）
ALP	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AST	Aspartate Aminotransferase（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）
C_{max}	Maximum Serum Concentration（最高血清中濃度）
CRF	Case Report Form（症例報告書）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
CT	Computed Tomography（コンピュータ断層撮影）
CTCAE	Common Terminology for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
DLT	Dose-Limiting Toxicity（用量制限毒性）
DVT	Deep Vein Thrombosis（深部静脈血栓症）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東部癌共同研究グループ）
eCRF	Electronic Case Report Form（電子症例報告書）
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor（上皮成長因子受容体）
ER	Emergency Room（救急治療室）
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Cancer（頭頸部扁平上皮癌）
HPV	Human Papilloma Virus（ヒトパピローマウイルス）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議）
INR	International Normalized Ratio（国際標準比）
IV	Intravenous(ly)（静脈内［の］）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬規制用語集）
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology for Adverse Events （国立がん研究所共通毒性基準）
PIT	Photoimmunotherapy（光免疫療法）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態（学的））
PT	Preferred Term（基本語）
RM-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate（セツキシマブ-IR700 複合体）

2.7.4 臨床的安全性

略号	定義
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治験薬投与後に発現した有害事象）

目次

1. 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画全般及び安全性試験の記述 6
1.1.1 臨床試験の概略 8
1.1.2 安全性解析対象集団 11
1.1.3 安全性の併合解析 11
1.1.4 解析方法 13
1.2 全般的な曝露状況 14
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性 15
1.3.2 被験者の内訳 18
2. 有害事象 19
2.1 有害事象の分析 19
2.1.1 比較的よく見られた有害事象 20
2.1.2 死亡（すべての試験） 29
2.1.3 その他の重篤な有害事象 30
2.1.4 その他の重要な有害事象（すべての試験） 33
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 34
2.2 個別有害事象の文章による説明 38
2.2.1 死亡 38
2.2.2 その他の重篤な有害事象 39
2.2.3 治験治療の中止に至った有害事象 44
3. 臨床検査値の評価 45
3.1 RM-1929-101 試験（第 I/IIa 相、米国） 45
3.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本人） 46
3.3 併合解析 46
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 46
4.1 RM-1929-101 試験（第 I/IIA 相、米国） 46
4.1.1 パート 1 46

4.1.2 パート 2 47
4.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本人） 47
4.3 併合解析 47
5. 特別な集団及び状況下における安全性 47
5.1 内因性要因 47
5.1.1 薬物-人口統計学的特性相互作用 47
5.1.2 特別な患者集団 50
5.2 外因性要因 50
5.3 薬物相互作用 50
5.4 妊娠及び授乳時の使用 50
5.5 過量投与 50
5.6 薬物乱用 50
5.7 離脱症状及び反跳現象 51
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
6. 市販後データ 51
7. 参考文献 51

2.7.4 臨床的安全性

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画全般及び安全性試験の記述

セツキシマブ　サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）（RM-1929/ASP-1929）（以下、本薬）と医療機器の BioBlade レーザシステムを併用する治療法（以下、本治療）は、局所進行又再発の頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）患者の治療を目的とした腫瘍を標的とする新規の治療法である。推奨用量は 640 mg/m^2 であり、光フルエンスは表在性病変で 50 J/cm^2、深在性病変で 100 J/cm ファイバー長である。690 nm の非熱性赤色光を本薬の投与終了から約 24 時間後に照射する。

本治療のベネフィット・リスクバランスが許容可能な範囲内に維持されるよう、臨床試験期間中の安全性を監視する包括的計画を策定した。

本薬の安全性プロファイルを確認する目的で、先ず、RM-1929 を使用して第 I/IIa 相試験（RM-1929-101：パート 1［第 I 相］、パート 2［第 IIa 相］）及び国内第 I 相試験（RM-1929-102）を実施した。RM-1929 は、[redacted]社が[redacted]で製造したセツキシマブを用いて製造された。Rakuten Medical 社は、安定供給のため[redacted]で承認を取得している[redacted]社製セツキシマブの市販製品の入手経路を確保し、このセツキシマブを用いて新たに RM-1929 に代わる抗体複合体を製造した。この新たな抗体複合体を、これまでに RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験（国内試験）で使用した RM-1929 と区別するため、「ASP-1929」と称することとした。カニクイザルを用いた RM-1929 の安全性薬理試験では、RM-1929 の単回投与後、神経行動系機能、心電図、呼吸数などの生体機能パラメータに対する投与の影響は認められなかった（Module 2.6.2 参照）。また、いずれの用量でも皮膚に対する影響は認められなかった。臨床使用では再投与は投与後 1 ヵ月（半減期［$T_{1/2}$］を最長の 57 時間と仮定して、半減期の 12.6 倍）以上経過後に行うため、反復投与毒性試験は実施しなかった。

RM-1929 を用いた本治療の安全性は、米国で実施した第 I/IIa 相臨床試験及び日本で実施した第 I 相臨床試験の 2 試験の成績でそれぞれ評価した。

- RM-1929-101 試験（39 例）：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 RM-1929 を用いた本治療の第 I/IIa 相、非盲検、用量漸増、併用試験
  - パート 1（第 I 相、9 例）は、光フルエンスを固定した RM-1929 の用量漸増パートであった。RM-1929 の開始用量は 160 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。RM-1929 は、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程度の腫瘍上皮成長因子受容体（EGFR）占有が達成されたと判断されるまで用量漸増を継続した。

– パート 2（第 IIa 相、30 例）：固定用量の RM-1929（640 mg/m^2）投与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 100 J/cm ファイバー長）による光照射を行うサイクルを、4～8 週間隔で最大 4 サイクル実施した。再投与は、初回治療に忍容性を示し、部分的なベネフィットが認められた被験者に対して実施した。パート 2 では、より包括的な安全性評価、臨床的意義のある有効性評価をするため、30 例に RM-1929 を用いた本治療を実施した。

- RM-1929-102 試験（3 例）：再発 HNSCC 患者を対象に RM-1929 を用いた本治療を実施した国内第 I 相、単一施設、非盲検試験

上記 2 試験から本承認申請並びに局所進行又は再発の HNSCC 患者への治療を目的とした、ASP-1929 を用いた本治療のさらなる開発を支持する許容可能な安全性プロファイルが示された。被験者の例数が限られているため、RM-1929-101 試験と RM-1929-102 試験の解析結果を比較表記した。

また、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験では、RM-1929 及び IR700 の薬物動態及び薬力学（免疫原性等）を評価した（Module 2.7.2 項）。

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 の薬物動態（PK）、及び免疫原性に顕著な差異は認められなかった。RM-1929 の単回静脈内投与後（約 2 時間かけて投与）、血清中薬物濃度は二相性に減少した。RM-1929 の薬物動態は、少ない全身クリアランス、広範囲な組織分布、及び長い消失半減期が特徴であった。外国人被験者では、RM-1929 の曝露量は全般的に単回投与量の増量とともに増加したが、RM-1929（用量 640 mg/m^2）の反復投与後の PK に顕著な蓄積はみられなかった。外国人被験者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されている値に基づくとおおよその $AUC_{0-\infty}$ = 12,000 μg· h/mL[2)]）。外国人被験者及び日本人被験者における RM-1929 投与後の IR700 の血清中濃度は極めて低く（モル換算した C_{max} の平均値の比（IR700／RM-1929）は、3%未満）、一過性であり、主に RM-1929 の C_{max} 近辺でのみ認められた。全般的に、抗薬物抗体により測定された免疫原性は、外国人被験者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。

1.1.1 臨床試験の概略

米国で実施した第 I/IIa 相臨床試験（RM-1929-101）及び日本で実施した第 I 相臨床試験（RM-1929-102）の 2 試験は完了し、ASP-1929-301 試験は国際共同試験として実施中である。完了及び実施中の試験の要約を表 2.7.4-1-1 に示す。

表 2.7.4-1-1　完了及び実施中の臨床試験の概要

Study Number Study Phase Site Location	Study Design	Number of Patients in the Safety Population (M/F)	Mean Age (range)	Dosagea & Dosage Regimen	Study Status	Report Status
RM-1929-101 Phase 1/2a United States	MC, OL, DE, PK	Part I: 9 (7/2) Part II: 30 (24/6) Total: 38 (31/7)	64.7 (3[redacted]–8[redacted])	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	Completed	Final
RM-1929-102 Phase 1 Japan	OL, PK	3 (0/3)	65.0 (5[redacted]–7[redacted])	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	Completed	Final
ASP-1929-301 Phase 3 Globalb	MC, R, OL, CT	Approximately 275 patients planned	NA	ASP-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; Physician's Choice SOC, docetaxel or cetuximab or methotrexate or paclitaxel, IV	Ongoing	NA

Abbreviations: CT = controlled trial; DE = dose escalation; MC = multi-center; OL = open label; PK = pharmacokinetic; R = randomized; SOC = standard of care.
[a] At the beginning of each infusion day of each treatment cycle, each patient is to receive pre-medications to limit the risk of hypersensitivity to the RM-1929/ASP-1929 infusion. Patient pre-treatment is comprised of diphenhydramine or other antihistamine and a corticosteroid.
[b] Approximately 15 countries, including United States, 10 countries in the European Union, and 3 countries in the Asia-Pacific region
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.4.1; Module 5.3.5.2.2 Table 14.1.3; ASP-1929-301 Protocol.

1.1.1.1 RM-1929-101 試験（第 I/IIa 相、米国）

本試験は、担当医によって手術、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 つのパートで構成される第 I/IIa 相試験である。無作為化は実施せず、また対照群は置かなかった。

パート 1 では合計 9 例を組み入れた。パート 1 では、腫瘍で十分な EGFR 占有率を安全に達成できる用量を決定することを目的とし、光フルエンスは固定した 690 nm の赤色光照射を用いた。治験薬の用量は、DLT が認められるまで又は奏効を得るために十分 EGFR の占有が達成されたと判断されるまで、160、320、640 mg/m^2 と漸増した。

パート 1 では、いずれの用量（160、320、640 mg/m^2）でも DLT が認められなかった。この結果を踏まえて、パート 2 での RM-1929 を用いた本治療の用量は、RM-1929（640 mg/m^2）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 100 J/cm）が選択された。

パート 2 には合計 31 例が組み入れられ、そのうち 30 例に RM-1929 を用いた本治療が施行された（1 例は試験投与されたセツキシマブに対して過敏反応が見られたため、治験治療を中止した）。パート 2 では、上記の固定用量で RM-1929 を用いた本治療を 4 週以上の間隔で最大 4 サイクル実施した。

RM-1929-101 試験のパート 1 及びパート 2 全体で、RM-1929 を用いた本治療後に発現したすべての原因による重篤な有害事象の発現率は 50%を下回っており、安全性プロファイルは忍容性があり管理可能であった。

1.1.1.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本）

本試験は、担当医により手術、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の再発 HNSCC 患者を対象に、RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル行ったときの安全性、薬物動態プロファイル及び予備的な有効性を評価した第 I 相、単一施設、非盲検試験である。全例に RM-1929（640 mg/m^2）を投与し、光照射（表在性病変では 50 J/cm^2、深在性病変では 100 J/cm）を実施した。

本試験には組み入れた 5 例のうち 3 例に RM-1929 を用いた本治療を実施し、3 例とも試験を完了した。

全体的に、日本人における RM-1929 を用いた本治療の安全性プロファイルは良好であった。治験治療を受けた 3 例全例（100%）で少なくとも 1 件の有害事象が発現し、合

計 17 件の有害事象が報告された。有害事象の大部分はグレード 1 又は 2 であったが、1 例（33%）にグレード 3 の有害事象（適用部位疼痛）が認められた。治験治療と関連のある有害事象は 3 例全例（100%）に認められた。合計 17 件の有害事象のうち、13 件は治験担当医師により治験治療と関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと判定された。重篤な有害事象、死亡、治験治療の中断又は中止、試験中止に至った有害事象は見られなかった。

1.1.1.3 ASP-1929-301 試験（第 III 相、国際共同）

本試験は、1 種類の全身療法を必ず含む 2 種類以上の治療で効果不十分又は進行が認められた再発 HNSCC 患者を対象として、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、比較対照試験である。

ASP-1929-301 試験は約 15 ヵ国（米国、欧州の 10 ヵ国、アジア太平洋地域の 3 ヵ国）の約 75 施設で実施中の国際共同試験である。本試験への組み入れは、現在も実施中である。

1.1.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団には、登録されたすべての被験者のうち、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^2）とパート 2 の両方に組み入れられた［パート 1：被験者 03-102、パート 2：被験者 03-803］。当該被験者のデータは、各パートの個別の結果と両パートの併合結果を示した。人口統計学的特性及びベースライン特性の解析には、RM-1929-101 試験のパート 1 のデータを用いた。また、併合解析には、被験者 03-102 と被験者 03-803 のデータを併合して用いた。

1.1.3 安全性の併合解析

人口統計学的特性、TEAE、臨床検査値の変化及びバイタルサインの変化は、試験別及びすべ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（登録されたすべての被験者のうち、RM-1929 の投与を 1 回以上受けた被験者）を用いた。

2.7.4 臨床的安全性

安全性データの収集方法を表 2.7.4-1-2 に要約する。特に明記しない限り、完了及び実施中のすべての臨床試験で以下の方法を用いた。

表 2.7.4-1-2　安全性データの収集方法

項目	データ収集方法
有害事象の定義及び収集手順	有害事象は各評価時点又は被験者からの申告を受けた時点で記録した。有害事象とは、治験薬との因果関係に関わらず、薬剤の使用によって生じるあらゆる好ましくない医療上の出来事を指す。有害事象（治験薬の投与後に発現した有害事象）は、治験治療と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査異常所見を含む）、症状、又は疾患（新たに発症又は悪化）と定義した。 有害事象には、以下のものが該当する。 • 臨床検査値異常（血液学的検査、生化学的検査）、又はその他の安全性評価項目（心電図、放射線画像、バイタルサインなど）の異常のために治験中止に至った、治験治療の変更／中断を要した、ベースラインから悪化した、若しくは治験担当医師によって医学的又は科学的に臨床的に意義があると判断されたもの（すなわち、原疾患の進行とは関連がないもの） • 慢性又は一過性の併存疾患の悪化（頻度の増加又は症状の重症度の悪化を含む） • 治験治療後に新たに検出又は診断された症状（試験開始前から存在していた可能性がある場合を含む） • 薬物間相互作用が疑われる徴候、症状、又は臨床的続発症 • 治験薬又は併用薬の過量投与が疑われる徴候、症状、又は臨床的後遺症。過量投与それ自体は、自殺又は故意の自傷行為の可能性がある企図的過量投与の場合を除き、個々の有害事象又は重篤な有害事象として報告されない。後遺症の有無によらず、過量投与は報告することとした。 • すべての試験で、治験薬の初回投与開始時から最終来院時までの有害事象を収集した。早期に治験治療を中止したが試験参加は継続した被験者の場合、追跡期間の完了又は治験薬の最終投与後 28 日までの有害事象を収集した。治験担当医師は、すべての有害事象及び重篤な有害事象を評価し、CRF、eCRF、又は重篤な有害事象に関する報告書で個々の事象を適切に報告することとした。
有害事象の重症度	治験担当医師は、試験期間中に報告された有害事象及び重篤な有害事象を評価し、CTCAE（Version 4.0.3）の判定基準に基づき、重症度（グレード）を判定した（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）。 NCI-CTCAE に該当のない有害事象の場合は、以下の重症度分類でグレードを判定した（各重症度の説明は、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の治験実施計画書を参照）。 • グレード 1 – 軽度 • グレード 2 – 中等度 • グレード 3 – 重度 • グレード 4 – 生命を脅かす • グレード 5 – 死亡
因果関係の評価	治験担当医師は、RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験のそれぞれの治験実施計画書に示した方法に基づき、すべての有害事象（重篤及び非重篤）に対して治験治療との因果関係を評価した。 因果関係評価では、有害事象が治験治療によって又はそれが一因となって発現したと考えるのが合理的であるか否かを判定した。 治験薬の毒性を示す根拠なしに有害事象とされた臨床的治療症状は、治験

項目	データ収集方法
	治療との因果関係は「関連なし」と判定することとした。 適切な臨床的判断に加えて、上記に示した基準を因果性評価決定のガイドとして用いた。治験治療との因果関係を「関連なし」と判定した場合は、その他の理由を提示することとした。
死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象	重篤、生命を脅かす、又は予測できない有害事象の定義は、米国連邦規則集（第 12 編 312.32 条）又は ICH ガイドライン E2A「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」に準じた。 これらの事象は、有害事象 CRF を用いて収集した。
バイタルサイン	スクリーニング時及び試験期間中の規定の評価日に、以下のバイタルサインを測定した：体温、心拍数、呼吸数、及び収縮期／拡張期血圧。
心電図	スクリーニング時及び試験期間中の規定の評価日に、心電図検査を実施した。臨床的に意義のある所見は、病歴又は有害事象として記録した。
臨床検査項目	スクリーニング時及び試験期間中の規定の評価日に、以下の臨床検査を実施した：血液学的検査、生化学的検査、妊娠検査（女性のみ）。 また、スクリーニング時及び試験期間中の規定の評価日に腫瘍生検を実施し、HPV 感染及び p16 発現の有無を評価した。

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology for Adverse Events; eCRF = electronic case report form; HPV = human papilloma virus; ICH = International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; NCI-CTCAE = National Cancer Institute-Common Terminology for Adverse Events.

1.1.4 解析方法

解析方法の詳細は、RM-1929-101 試験、RM-1929-102 試験、及び併合解析のそれぞれの統計解析計画書に示す。

安全性の統計解析方法を表 2.7.4-1-3 に要約する。特に明記しない限り、完了及び実施中のすべての臨床試験で以下の方法を用いた。

表 2.7.4-1-3　安全性の統計解析方法

項目	統計解析の方法／説明
解析の定義	安全性解析対象集団には、登録したすべての被験者のうち、治験治療を 1 回以上受けた被験者を含めた。安全性の解析はすべて安全性解析対象集団を用いて行い、その結果は投与群（用量別のコホート）ごとに示した。 安全性の解析には、治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた。データは、投与群別に要約した。 連続変数の要約統計量には、被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値が含まれた。カテゴリー変数の要約統計量には、被験者数及びその割合が含まれた。
被験者の内訳	被験者の内訳（解析集団の割付状況、登録、完了及び中止状況、主な中止理由など）は、被験者数及びその割合で示した。治療期間を終了した被験者は、試験完了とみなした。
人口統計学的特性及びベースライン特性	被験者の年齢、身長、体重、ベースライン時の疾患的特徴は、要約統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）で示した。性別、人種などのカテゴリー変数は、被験者数及びその割合で示した。
曝露状況	治験薬の全投与回数及び投与の延期を表又は一覧表で示した。

2.7.4 臨床的安全性

項目	統計解析の方法／説明
有害事象	有害事象は、RM-1929-101 試験では MedDRA Version 18.0（日本語訳は MedDRA/J Version 18.0）、RM-1929-102 試験及び併合解析では MedDRA Version 21.0（日本語訳は MedDRA/J Version 21.0）の SOC 又は PT を用いてコード化した。 有害事象のサマリーテーブルでは、有害事象、重篤な有害事象、治験治療と関連のある有害事象、及び治験治療／試験中止に至った有害事象をそれぞれ要約した。 また、「SOC 別及び PT 別」、「SOC 別、PT 別及び最大重症度別」、並びに「SOC 別、PT 別及び治験治療との因果関係評価別」に、有害事象の発現被験者数及びその割合を要約した。 重篤な有害事象の発現状況を要約した。 同一被験者で同一の MedDRA PT の有害事象が複数見られた場合は、最も高いグレードで 1 回のみカウントした。 すべての有害事象は、CTCAE Version 4.03 に準じた一覧表で示した。
死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象	死亡、重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象は、投与群別及び被験者別に示した（該当する場合）。
バイタルサイン	バイタルサインは、低値、基準範囲、高値で区分したクロス表で、ベースラインからの変化（治療期間中の最悪値）を示した。 測定値及びベースラインからの変化量は、要約統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）で示した。
臨床検査項目	血液学的検査及び生化学的検査の、ベースラインからの変化をシフト表で示した。

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = Preferred Term; SD = standard deviation; SOC = standard of care.

1.2 全般的な曝露状況

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験での RM-1929 の全曝露状況を表 2.7.4-1-4 に示す。全体で、RM-1929 の投与を 1 回以上受けた被験者は合計 41 例であった。すべての試験で、RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた被験者は 22 例、2 サイクル受けた被験者は 7 例、3 サイクル受けた被験者は 8 例、4 サイクル受けた被験者は 4 例であった。

表 2.7.4-1-4　試験別の RM-1929 の曝露状況

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

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

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

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

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びベースライン特性

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-1-5 に示す。

41 例の平均年齢は約 65 歳（範囲：3[redacted]～8[redacted] 歳）、平均体表面積は 1.8 m^2（範囲：1.31～2.33）で、大部分が男性（76.6%）であった。65 歳未満が 19 例（46.3%）、65 歳以上が 22 例（53.7%）であり、白人が 32 例（78.0%）と大半を占め、アジア系は 5 例（12.2%）であった。ベースライン時点で、被験者の大部分が米国東部癌共同研究グループ（ECOG）スコア 1 以下と比較的良好な健康状態を示し、7 例（17.1%）が ECOG スコア 2 であった。原発部位は頭頸部の様々な部位に存在し、最も多かったのは口腔及び中咽頭（各 22.0%、9/41 例）であった。その他（29.3%、12/41 例）は、左前額、声門、扁桃腺、左舌外側、皮膚（右下頬）、左扁桃腺、左中隔粘膜、左鼻甲介・副鼻腔・鼻粘膜、口腔底、額、上頸部及び耳下腺、皮膚、鼻、頭皮、頸の皮膚、及び外耳道であった。

表 2.7.4-1-5　人口統計学的及びベースライン特性（Treated／ITT 集団）

	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	Total (Any Dose) N=41[a]
	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	RM-1929 640 mg/m² N=3	
Age (years)						
Mean (SD)	59.3 (7.57)	61.3 (8.33)	65.7 (17.79)	65.6 (10.77)	65.0 (10.82)	64.7 (10.74)
Median	5[redacted].0	6[redacted].0	5[redacted].0	68.5	6[redacted].0	67.0
Min, Max	5[redacted], 6[redacted]	52, 6[redacted]	5[redacted], 8[redacted]	3[redacted], 8[redacted]	5[redacted], 7[redacted]	3[redacted], 8[redacted]
Age (<65 vs ≥65; n [%])						
< 65 years	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (66.7)	12 (40.0)	1 (33.3)	19 (46.3)
≥ 65 years	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	18 (60.0)	2 (66.7)	22 (53.7)
Sex (n [%])						
Female	2 (66.7)	0	0	6 (20.0)	3 (100)	10 (24.4)
Male	1 (33.3)	3 (100)	3 (100)	24 (80.0)	0	31 (75.6)
Race (n [%])						
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
Asian	0	0	0	2 (6.7)	3 (100)	5 (12.2)
White	3 (100)	3 (100)	3 (100)	24 (80.0)	0	32 (78.0)
Other[b]	0	0	0	4 (13.3)	0	4 (9.8)
Ethnicity (n [%])						
Hispanic or Latino	0	1 (33.3)	0	1 (3.3)	0	2 (4.9)
Not Hispanic and Not Latino	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	28 (93.3)	3 (100)	38 (92.7)
Not Reported	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
BSA (m²)[c]						
Mean (SD)	1.64 (0.21)	1.85 (0.09)	1.97 (0.13)	1.83 (0.22)	1.44 (0.11)	1.80 (0.23)*
Median	1.56	1.84	2.04	1.80	1.48	1.81*
Min, Max	1.49, 1.88	1.76, 1.94	1.82, 2.05	1.45, 2.33	1.31, 1.52	1.31, 2.33*
Height (cm)						
Mean (SD)	163.6 (3.6)	171.6 (3.7)	179.3 (5.2)	172.9 (7.4)	149.5 (6.4)	171.1 (9.4)*
Median	16[redacted].6	17[redacted].3	18[redacted].6	173.0	15[redacted].0	172.7*
Min, Max	16[redacted].7, 16[redacted].6	16[redacted].6, 17[redacted].8	17[redacted].4, 18[redacted].9	15[redacted].5, 18[redacted].0	14[redacted].1, 15[redacted].5	14[redacted].1, 18[redacted].0*
Weight (kg)						
Mean (SD)	59.7 (14.3)	71.6 (8.4)	77.8 (8.1)	70.0 (14.8)	48.7 (6.2)	68.8 (14.7)*
Median	5[redacted].2	7[redacted].2	8[redacted].1	66.8	4[redacted].4	67.6*
Min, Max	4[redacted].9, 7[redacted].9	6[redacted].0, 8[redacted].6	6[redacted].4, 8[redacted].8	4[redacted].1, 10[redacted].0	4[redacted].1, 5[redacted].5	4[redacted].1, 10[redacted].0*
ECOG[d]						
0	0	0	1 (33.3)	8 (26.7)	2 (66.7)	10 (24.4)
1	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	17 (56.7)	1 (33.3)	24 (58.5)
2	0	1 (33.3)	1 (33.3)	5 (16.7)	0	7 (17.1)

2.7.4 臨床的安全性

	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	Total (Any Dose) N=41[a]
	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	RM-1929 640 mg/m^2 N=3	
Primary Tumour Location[e] (n [%])						
Hypopharynx	1 (33.3)	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
Oral Cavity	1 (33.3)	1 (33.3)	0	7 (23.3)	0	9 (22.0)
Larynx	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
Oropharynx	0	0	2 (66.7)	6 (20.0)	1 (33.3)	9 (22.0)
Nasopharynx	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
Base of tongue	0	1 (33.3)	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
Neck	0	0	0	0	0	0
Gums	0	0	0	0	1 (33.3)	1 (2.4)
Other[f]	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	8 (26.7)	1 (33.3)	12 (29.3)

Abbreviations: BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation

*n = 40.

[a]One patient enrolled in Part I (03-102; received 160 mg/m^2) and Part II (03-803) of Study RM-1929-101. This patient is summarized individually in Part I and Part II, and only once in the pooled analysis (Total column). The patient's demographics and baseline characteristics are from Part I of Study RM-1929-101.

[b]Other: Includes races not specified on electronic case report forms. Multiple races are counted in each relevant race category; therefore, percentages may exceed 100%.

[c]BSA is calculated as the square root of [(weight (kg) x height (cm))/3600].

[d]ECOG: 0=fully active, 1=restricted in physically strenuous activity, 2=ambulatory and capable of all self-care.

[e]Primary tumour location at Screening.

[f]'Other' location includes left brow, glottis, tonsil, left lateral tongue, skin-lower right cheek, left tonsil, left septal mucosa, left turbinate-sinus-and nasal mucosa, floor of mouth, forehead, upper neck and parotid, skin, nose, scalp and skin of neck, and external auditory canal.

Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 3.2.1; Module 5.3.5.2.1 Listing 16.2.4.3.1; Module 5.3.5.2.2 Listing 16.2.4.3.1

1.3.2 被験者の内訳

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-1-6 に示す。

表 2.7.4-1-6 被験者の内訳及び中止状況
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：全適格例）

	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	Total N=41[a]
	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=31	RM-1929 640 mg/m^2 N=3	
Study Treatment						
Completed	3	3	2	3	3	14
Discontinued	0	0	1	28	0	29
Reason for Discontinuation from study treatment period						
Patient withdrew consent	0	0	1	1	0	2
Investigator withdrew patient	0	0	0	1	0	1
Adverse event	0	0	0	1	0	1
Death	0	0	0	3	0	3
Progressive Disease[b]	0	0	0	17	0	17
Other[c]	0	0	0	5	0	5
Study Follow Up Discontinuation						
Investigator withdrew patient	0	0	0	1	NA	1
Deaths	2	3	2	18 (3)[d]	NA	25 (3)[d]
Lost to follow up	1	0	1	9	NA	10
Study Completion[e]	3	3	3	27	NA	35

[a] One patient enrolled into both Part I (received 160 mg/m^2) and Part 2 (received 640 mg/m^2) 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.
[b] Treatment period begins from Study Day 1 to meeting the following criteria, which includes complete response, progression, patient withdrawal of consent, adverse event, or death.
[c] Other: 04-834: Patient had complete response after one cycle, 05-841: Patient had complete response after third cycle, 05-842: Patient went on hospice, 06-858: Patient had severe reactions to Erbitux, 06-861: Patient stopped study drug but agreed to continue follow up. Patient did not withdraw consent.
[d] Three patients died during treatment period.
[e] Study completion is defined as the number of patients with at least one follow-up record.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.1.1, Listing 16.2.1, Listing 16.2.6.4.1, Listing 16.2.6.7.4; Module 5.3.5.2.2 Table 14.1.1

2. 有害事象

2.1 有害事象の分析

完了した 2 試験（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）の 41 例全例を対象に RM-1929 を用いた本治療の安全性を評価した。41 例中 1 例は、RM-1929-101 試験のパート 1 及び 2 の両方に組み入れられ、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。

大部分の有害事象は転帰が回復（66.3%）であり、重症度は軽度又は中等度であった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2 及び ISS Table 2.3.2）。よく見られた有害事象の SOC は、一般・全身障害および投与部位の状態（87.8%）、胃腸障害（65.9%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（53.7%）、皮膚および皮下組織障害（53.7%）であった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.4.1）。

RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル以上受けた被験者で認められた有害事象の要約を表 2.7.4-2-1 に示す。過半数（24 例、58.5%）の被験者でグレード 3 の有害事象が認められたが、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%）で認められた（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.1.1）。グレード 5 の事象は、いずれも治験治療と関連のない有害事象と判定された。RM-1929-101 試験のパート 1、RM-1929-102 試験のいずれでも、DLT は認められなかった。全体で、重篤な有害事象は 17 例（41.5%）、治験治療と関連のある重篤な有害事象は 5 例（12.2%）、治験治療の中止に至った有害事象は 5 例（12.2%）、死亡に至った有害事象は 3 例（7.3%）で認められた。

表 2.7.4-2-1　有害事象の要約
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

Patients with at Least One AE in the Following Categories	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	All studies
	RM-1929 160 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 320 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=30 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 Any dose N=41[a] n (%)
Any TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	30 (100)	3 (100)	41 (100)
Grade 1	3 (100)	3 (100)	3 (100)	29 (96.7)	3 (100)	40 (97.6)
Grade 2	3 (100)	3 (100)	3 (100)	25 (83.3)	2 (66.7)	35 (85.4)
Grade 3	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	18 (60.0)	1 (33.3)	24 (58.5)
Grade 4	0	0	1 (33.3)	4 (13.3)	0	5 (12.2)
Grade 5	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (7.3)
Any Treatment-related TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	25 (83.3)	3 (100)	36 (87.8)
Any Serious TEAE	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	13 (43.3)	0	17 (41.5)
Any TEAE that led to discontinuation of study treatment	0	0	0	5 (16.7)	0	5 (12.2)
Any deaths	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (7.3)

Abbreviations: AE = adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a]One patient enrolled in Part I (03-102; received 160 mg/m^2) and Part II (03-803) of Study RM-1929-101. This patient is summarized individually in Part I and Part II, and only once in the pooled analysis (Total column). The patient's demographics and baseline characteristics are from Part I of Study RM-1929-101.
[b]In 1 patient, the investigator identified TEAE as the primary reason for study treatment period discontinuation. For additional discussion see Section 2.4.1.
Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.1.1

2.1.1　比較的よく見られた有害事象

2.1.1.1　RM-1929-101 試験（第 I/IIa 相、米国）

2.1.1.1.1　パート 1

RM-1929-101 試験のパート 1 で 2 例以上に発現した有害事象の発現割合を表 2.7.4-2-2 に示す。

全体的に高頻度で見られた有害事象（20%以上に発現）は、適用部位疼痛、咳嗽、及び口腔咽頭痛（各 33.3%、3/9 例）、潮紅、低血圧、低カリウム血症、不安、適用部位浮腫、疲労、発熱、便秘、嚥下障害、及び口腔内痛（各 22.2%、2/9 例）であった。

表 2.7.4-2-2　2 例以上で発現した有害事象
（RM-1929-101 試験パート 1：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	RM-1929 160 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 320 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	Total N=9 n (%)
Any TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (67)	3 (100)	3 (100)	8 (88.9)
適用部位疼痛	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (33.3)
適用部位浮腫	0	0	2 (66.7)	2 (22.2)
疲労	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (22.2)
発熱	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	7 (77.8)
咳嗽	0	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (33.3)
口腔咽頭痛	3 (100)	0	0	3 (33.3)
胃腸障害	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	6 (66.7)
便秘	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
嚥下障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
口腔内痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
血管障害	3 (100)	1 (33.3)	0	4 (44.4)
潮紅	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
低血圧	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	3 (33.3)
低カリウム血症	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (22.2)
精神障害	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
不安	1 (33.3)	0	1 (33.3)	2 (22.2)

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: The table is sorted by descending incidence in the system organ class, then preferred term in the Total column, then alphabetically.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 18.0.
Note: A patient is counted only once within Any TEAE, each system organ class, and each preferred term.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.1.3a

2.1.1.1.2　パート 2

RM-1929-101 試験のパート 2 で 2 例以上に発現した有害事象の発現割合を表 2.7.4-2-3 に示す。

全体的に高頻度で見られた有害事象（5 例以上に発現）は、疲労（33.3%、10/30 例）、嚥下障害が（23.3%、7/30 例）、末梢性浮腫、便秘、及び紅斑（各 20.0%、6/30 例）、顔面浮腫、発疹、脱水、及び貧血（各 16.7%、5/30 例）であった。疲労が報告された 10 例中 7 例は、サイクル 1 での発現であった。

表 2.7.4-2-3　2 例以上に発現した有害事象
（RM-1929-101 試験パート 2：安全性解析対象集団）

	RM-1929 640 mg/m^2				
System Organ Class Preferred Term	Cycle 1 N=30 n (%)	Cycle 2 N=19 n (%)	Cycle 3 N=12 n (%)	Cycle 4 N=4 n (%)	Overall N=30 n (%)
Any TEAE	30 (100)	17 (89.5)	10 (83.3)	2 (50.0)	30 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (70.0)	8 (42.1)	4 (33.3)	1 (25.0)	26 (86.7)
疲労	7 (23.3)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	10 (33.3)
末梢性浮腫	3 (10.0)	1 (5.3)	2 (16.7)	0	6 (20.0)
顔面浮腫	5 (16.7)	1 (5.3)	0	0	5 (16.7)
顔面痛	4 (13.3)	0	0	0	4 (13.3)
局所腫脹	2 (6.7)	1 (5.3)	2 (16.7)	1 (25.0)	4 (13.3)
適用部位疼痛	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
限局性浮腫	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
発熱	1 (3.3)	2 (10.5)	0	0	3 (10.0)
適用部位浮腫	0	2 (10.5)	0	0	2 (6.7)
悪寒	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
胃腸障害	18 (60.0)	7 (36.8)	3 (25.0)	0	20 (66.7)
嚥下障害	4 (13.3)	2 (10.5)	2 (16.7)	0	7 (23.3)
便秘	6 (20.0)	1 (5.3)	0	0	6 (20.0)
口腔内痛	4 (13.3)	1 (5.3)	0	0	4 (13.3)
舌浮腫	4 (13.3)	0	1 (8.3)	0	4 (13.3)
口内炎	1 (3.3)	2 (10.5)	0	0	3 (10.5)
腹痛	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
下痢	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
悪心	0	1 (5.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)
嚥下痛	0	1 (5.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)
舌腫脹	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
舌潰瘍	1 (3.3)	0	1 (8.3)	0	2 (6.7)
嘔吐	1 (3.3)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	18 (60.0)	3 (15.8)	2 (16.7)	1 (25.0)	18 (60.0)
紅斑	5 (16.7)	0	1 (8.3)	0	6 (20.0)
発疹	5 (16.7)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	5 (16.7)
ざ瘡様皮膚炎	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
皮膚乾燥	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
斑状丘疹状皮疹	1 (3.3)	1 (5.3)	0	1 (25.0)	2 (6.7)
皮膚臭異常	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
皮膚潰瘍	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (40.0)	5 (26.3)	3 (25.0)	1 (25.0)	16 (53.3)
咳嗽	4 (13.3)	0	0	0	4 (13.3)
口腔咽頭痛	2 (6.7)	2 (10.5)	0	1 (25.0)	4 (13.3)
鼻閉	2 (6.7)	0	1 (8.3)	0	3 (10.0)
鼻漏	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	3 (10.0)

2.7.4 臨床的安全性

	RM-1929 640 mg/m^2				
System Organ Class Preferred Term	**Cycle 1 N=30 n (%)**	**Cycle 2 N=19 n (%)**	**Cycle 3 N=12 n (%)**	**Cycle 4 N=4 n (%)**	**Overall N=30 n (%)**
発声障害	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
呼吸困難	1 (3.3)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)
喉頭浮腫	1 (3.3)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	9 (30.0)	4 (21.1)	1 (8.3)	1 (25.0)	14 (46.7)
肺炎	2 (6.7)	1 (5.3)	0	1 (25.0)	4 (13.3)
口腔カンジダ症	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	3 (10.0)
尿路感染	0	1 (5.3)	1 (8.3)	0	2 (6.7)
代謝および栄養障害	9 (30.0)	4 (21.1)	1 (8.3)	0	11 (36.7)
脱水	3 (10.0)	2 (10.5)	0	0	5 (16.7)
高血糖	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
低マグネシウム血症	1 (3.3)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	3 (10.0)
低ナトリウム血症	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
高カリウム血症	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	6 (20.0)	1 (5.3)	2 (16.7)	0	8 (26.7)
頚部痛	3 (10.0)	1 (5.3)	0	0	3 (10.0)
神経系障害	7 (23.3)	0	1 (8.3)	1 (25.0)	8 (26.7)
浮動性めまい	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
構語障害	1 (3.3)	0	1 (8.3)	0	2 (6.7)
血液およびリンパ系障害	3 (10.0)	3 (15.8)	1 (8.3)	1 (25.0)	7 (23.3)
貧血	3 (10.0)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	5 (16.7)
臨床検査	5 (16.7)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	7 (23.3)
体重減少	3 (10.0)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	4 (13.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (13.3)	4 (21.1)	1 (8.3)	0	7 (23.3)
腫瘍疼痛	3 (10.0)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	4 (13.3)
腫瘍出血	1 (3.3)	2 (10.5)	0	0	3 (10.0)
血管障害	4 (13.3)	0	1 (8.3)	1 (25.0)	6 (20.0)
低血圧	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
腎および尿路障害	3 (10.0)	0	1 (8.3)	0	4 (13.3)
尿閉	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Each AE is considered for counting in the cycle it started in; a cycle begins at the date of a treatment and ends before the date of the next treatment or the date of exit if no further treatment occurs. AE counts in the Overall column are by patient over the entire study such that a patient is not counted more than once.
Note: The table is sorted by descending incidence in the system organ class, then preferred term in the Overall column, then alphabetically. Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 18.0.
Note: A patient is counted only once within Any TEAE, each system organ class, and each preferred term.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.1.2b, Table 14.3.1.3b

2.1.1.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本人）

RM-1929-102 試験で発現した有害事象の発現割合を表 2.7.4-2-4 に示す。

最もよく見られた有害事象は適用部位疼痛であり、3 例全例（100%）に発現した。浮腫も 3 例全例で発現したが、発現部位により PT の事象名はそれぞれ異なった（顔面浮腫、適用部位浮腫、及び限局性浮腫）。

表 2.7.4-2-4 有害事象の発現割合（RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**RM-1929 640 mg/m²** **N=3** **n (%)**
Any TEAE	3 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100)
適用部位疼痛	3 (100)
適用部位浮腫	1 (33.3)
顔面浮腫	1 (33.3)
限局性浮腫	1 (33.3)
臨床検査	2 (66.7)
血圧上昇	1 (33.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)
白血球数減少	1 (33.3)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)
貧血	1 (33.3)
胃腸障害	1 (33.3)
舌炎	1 (33.3)
肝胆道系障害	1 (33.3)
肝機能異常	1 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)
全身性皮疹	1 (33.3)

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 21.0.
Source: Module 5.3.5.2.2 Table 14.3.1.3

2.1.1.3 有害事象の併合解析（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）

試験全体で 4 例以上に発現した有害事象を表 2.7.4-2-5 に示す。

発現割合が 20%以上の高頻度で見られた有害事象は、疲労、適用部位疼痛、及び嚥下障害であった。比較的よく見られた治験治療と関連のある有害事象（4 例以上に発現）の重症度は、大部分がグレード 1 又は 2 であった（表 2.7.4-2-6）。グレード 3 以上の有害事象の解析結果は、2.1.1.3.1 項に示す。

2.7.4 臨床的安全性

これらの有害事象を医学的に評価した結果、出血、皮膚反応、炎症、限局性疼痛、及び腫脹などの類似性のある医学的症状が特定された。RM-1929 を用いた本治療の作用機序、治療及び原疾患で多く見られる有害事象の観点から、これらの症状に注目した解析結果を 2.1.5 項に示す。

表 2.7.4-2-5　4 例以上に発現した有害事象
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	All studies RM-1929 All dose N=41[a] n (%)
	RM-1929 160 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 320 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=30 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	
Any TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	30 (100)	3 (100)	41 (100)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (66.7)	3 (100)	3 (100)	26 (86.7)	3 (100)	36 (87.8)
疲労	1 (33.3)	0	1 (33.3)	10 (33.3)	0	12 (29.3)
適用部位疼痛	0	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (10.0)	3 (100)	9 (22.0)
顔面浮腫	0	1 (33.3)	0	5 (16.7)	1 (33.3)	7 (17.1)
末梢性浮腫	0	0	0	6 (20.0)	0	6 (14.6)
適用部位浮腫	0	0	2 (66.7)	2 (6.7)	1 (33.3)	5 (12.2)
顔面痛	0	0	1 (33.3)	4 (13.3)	0	5 (12.2)
発熱	0	1 (33.3)	1 (33.3)	3 (10.0)	0	5 (12.2)
腫脹	1 (33.3)	0	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
限局性浮腫	0	0	0	3 (10.0)	1 (33.3)	4 (9.8)
胃腸障害	3 (100)	2 (66.7)	1 (33.3)	20 (66.7)	1 (33.3)	27 (65.9)
嚥下障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	7 (23.3)	0	9 (22.0)
便秘	1 (33.3)	1 (33.3)	0	6 (20.0)	0	8 (19.5)
口腔内痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	4 (13.3)	0	6 (14.6)
舌浮腫	1 (33.3)	0	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	16 (53.3)	0	22 (53.7)
咳嗽	0	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (13.3)	0	7 (17.1)
口腔咽頭痛	3 (100)	0	0	4 (13.3)	0	6 (14.6)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (100)	0	18 (60.0)	1 (33.3)	22 (53.7)
紅斑	0	1 (33.3)	0	6 (20.0)	0	7 (17.1)
発疹	0	0	0	5 (16.7)	0	5 (12.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	1 (33.3)	14 (46.7)	0	16 (39.0)
肺炎	0	0	0	4 (13.3)	0	4 (9.8)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	11 (36.7)	0	14 (34.1)

2.7.4 臨床的安全性

System Organ Class Preferred Term	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	All studies RM-1929 All dose N=41[a] n (%)
	RM-1929 160 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 320 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=30 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 N=3 n (%)	
脱水	1 (33.3)	0	0	5 (16.7)	0	6 (14.6)
低マグネシウム血症	1 (33.3)	0	0	3 (10.0)	0	4 (9.8)
臨床検査	1 (33.3)	1 (33.3)	0	7 (23.3)	2 (66.7)	11 (26.8)
体重減少	0	1 (33.3)	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
血管障害	3 (100)	1 (33.3)	0	6 (20.0)	0	10 (24.4)
低血圧	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (6.7)	0	4 (9.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	0	8 (26.7)	0	9 (22.0)
頚部痛	1 (33.3)	0	0	3 (10.0)	0	4 (9.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (23.3)	0	9 (22.0)
腫瘍疼痛	0	1 (33.3)	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
腫瘍出血	0	0	1 (33.3)	3 (10.0)	0	4 (9.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	7 (23.3)	1 (33.3)	8 (19.5)
貧血	0	0	0	5 (16.7)	1 (33.3)	6 (14.6)
腎および尿路障害	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (13.3)	0	6 (14.6)
尿閉	0	1 (33.3)	0	3 (10.0)	0	4 (9.8)

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
[a] One patient enrolled in Part I (03-102; received 160 mg/m^2) and Part II (03-803) of Study RM-1929-101. This patient is summarized individually in Part I and Part II, and only once in the pooled analysis (Total column). The patient's demographics and baseline characteristics are from Part I of Study RM-1929-101.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 21.0.
Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.4.1

表 2.7.4-2-6　4 例以上に発現したグレード別の治験治療と関連のある有害事象
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

	RM-1929-101 and RM-1929-102					
System Organ Class Preferred Term Patients with at Least One AE in the Following Categories	**Grade 1 n (%)**	**Grade 2 n (%)**	**Grade 3 n (%)**	**Grade 4 n (%)**	**Grade 5 n (%)**	**Overall N=41[a] n (%)**
Any TEAE	31 (75.6)	25 (61.0)	18 (43.9)	2 (4.9)	0	36 (87.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (41.5)	13 (31.7)	9 (22.0)	0	0	27 (65.9)
適用部位疼痛	3 (7.3)	1 (2.4)	5 (12.2)	0	0	9 (22.0)
顔面浮腫	3 (7.3)	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	7 (17.1)
疲労	4 (9.8)	2 (4.9)	0	0	0	6 (14.6)
適用部位浮腫	4 (9.8)	1 (2.4)	0	0	0	5 (12.2)
顔面痛	1 (2.4)	3 (7.3)	0	0	0	4 (9.8)
限局性浮腫	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.9)	0	0	4 (9.8)
末梢性浮腫	2 (4.9)	2 (4.9)	0	0	0	4 (9.8)
腫脹	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	0	4 (9.8)
胃腸障害	9 (22.0)	8 (19.5)	6 (14.6)	0	0	16 (39.0)
嚥下障害	1 (2.4)	3 (7.3)	2 (4.9)	0	0	6 (14.6)
口腔内痛	0	1 (2.4)	4 (9.8)	0	0	5 (12.2)
舌浮腫	2 (4.9)	3 (7.3)	0	0	0	5 (12.2)
皮膚および皮下組織障害	12 (29.3)	5 (12.2)	0	0	0	15 (36.6)
紅斑	3 (7.3)	2 (4.9)	0	0	0	5 (12.2)
発疹	3 (7.3)	1 (2.4)	0	0	0	4 (9.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (26.8)	5 (12.2)	0	1 (2.4)	0	14 (34.1)
口腔咽頭痛	3 (7.3)	2 (4.9)	0	0	0	5 (12.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.3)	1 (2.4)	0	7 (17.1)
腫瘍疼痛	0	2 (4.9)	3 (7.3)	0	0	5 (12.2)

a In One patient enrolled in Part I (03-102; received 160 mg/m^2) and Part II (03-803) of Study RM-1929-101. This patient is summarized individually in Part I and Part II, and only once in the pooled analysis (Total column). The patient's demographics and baseline characteristics are from Part I of Study RM-1929-101.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 21.0.
Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.1.3

2.1.1.3.1　グレード 3 以上の有害事象の併合解析（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験）

グレード 3 以上の有害事象の発現割合を表 2.7.4-2-7 に示す。

2.7.4 臨床的安全性

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、又は原疾患との関連性が考えられた（2.1.5 項）。

表 2.7.4-2-7　グレード 3 以上の有害事象
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	RM-1929-101 Part I			RM-1929-101 Part II	RM-1929-102	All studies RM-1929 All dose N=41[a] n (%)
	RM-1929 160 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929 320 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929 640 mg/m² N=30 n (%)	RM-1929 640 mg/m² N=3 n (%)	
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (33.3)	1 (33.3)	7 (23.3)	1 (33.3)	10 (24.4)
適用部位疼痛	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (6.7)	1 (33.3)	5 (12.2)
限局性浮腫	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
顔面浮腫	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
歩行障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
粘膜の炎症	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
胃腸障害	1 (33.3)	1 (33.3)	0	5 (16.7)	0	7 (17.1)
口腔内痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (6.7)	0	4 (9.8)
嚥下障害	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
腹痛	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
舌痛	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
口内炎	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (33.3)	1 (33.3)	4 (13.3)	0	6 (14.6)
腫瘍出血	0	0	1 (33.3)	2 (7)	0	3 (7.3)
腫瘍疼痛	0	1 (33.3)	0	2 (7)	0	3 (7.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	5 (17)	0	5 (12.2)
肺炎	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
壊疽	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
限局性感染	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
敗血症	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
尿路感染	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (33)	0	0	4 (13.3)	0	5 (12.2)
低ナトリウム血症	0	0	0	2 (6.7)	0	2 (4.9)
異常体重減少	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
脱水	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
低血糖	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (7.3)
貧血	0	0	0	3 (10.0)	0	3 (7.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	0	2 (6.7)	0	3 (7.3)

System Organ Class Preferred Term	RM-1929-101 Part I RM-1929 160 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929-101 Part I RM-1929 320 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929-101 Part I RM-1929 640 mg/m² N=3 n (%)	RM-1929-101 Part II RM-1929 640 mg/m² N=30 n (%)	RM-1929-102 RM-1929 640 mg/m² N=3 n (%)	All studies RM-1929 All dose N=41[a] n (%)
誤嚥性肺炎	1 (33.3)	0	0	1 (3.3)	0	2 (4.9)
低酸素症	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
閉塞性気道障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
気胸	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
血管障害	1 (33.3)	0	0	2 (6.7)	0	3 (7.3)
動脈出血	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
低血圧	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
内出血	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
臨床検査	1 (33.3)	0	0	1 (3.3)	0	2 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
国際標準比増加	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
神経系障害	1 (33.3)	0	0	1 (3.3)	0	2 (4.9)
意識レベルの低下	1 (33.3)	0	0	0	0	1 (2.4)
失神	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
心臓障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
心筋梗塞	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
眼障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
筋骨格痛	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)
尿路閉塞	0	0	0	1 (3.3)	0	1 (2.4)

[a] One patient enrolled in Part I (03-102; received 160 mg/m²) and Part II (03-803) of Study RM-1929-101. This patient is summarized individually in Part I and Part II, and only once in the pooled analysis (Total column). The patient's demographics and baseline characteristics are from Part I of Study RM-1929-101.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 21.0.
Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.4.6

2.1.2 死亡（すべての試験）

RM-1929-101 試験では、41 例中 3 例（7.3%）が最終の RM-1929 を用いた本治療後 30 日までの間に重篤な有害事象（腫瘍出血、動脈出血、肺炎）を発現して死亡した（表 2.7.4-2-8）。いずれの死亡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定された。また、1 例（被験者 05-341）が最終の RM-1929 を用いた本治療後 30 日までの間に原疾患の進行により死亡した。死亡した被験者の叙述を 2.2.1 項に簡潔に示す。

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験では、生存調査の追跡調査期間終了までに 41 例中 28 例が死亡した（Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.3）。過半数（17 例）は病勢進行

によるものであり、ほぼ全例（24 例）が治験治療中止から 30 日以上経過した後に死亡した。

国内で実施した RM-1929-102 試験では、1 サイクルの RM-1929 を用いた本治療に関連する安全性が主要評価項目であるため、治療期を中止した被験者は完了とみなした。これらの被験者に対する生存調査の追跡調査は実施せず、試験中の死亡は認められなかった。

表 2.7.4-2-8　最終の RM-1929 を用いた本治療後 30 日までに死亡した被験者の一覧表（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

年齢（性別） 被験者番号	用量 （mg/m²）	死因 （医師記載用語）	経過
5[redacted] 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。
5[redacted] 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。
5[redacted] 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。
7[redacted] 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: Module 5.3.5.2.1 Listing 16.2.7.4

2.1.3　その他の重篤な有害事象

RM-1929-101 試験で認められた死亡以外の重篤な有害事象を以下に示す。

2.7.4 臨床的安全性

パート 1 では 4 例（44.4%）、パート 2 では 13 例（43.3%）の被験者に重篤な有害事象が発現した（Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.1.9.1a 及び Table 14.3.1.9.1b）。重篤な有害事象 17 例のうち 5 例（12.2%、5/41 例）が因果関係ありとされ、その内訳は腫瘍疼痛（2 例）、口腔内痛（2 例）、閉塞性気道障害（1 例）及び腫瘍出血（1 例）であった（口腔内痛と閉塞性気道障害は同一症例）。重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.4-2-9（パート 1）及び表 2.7.4-2-10（パート 2）にそれぞれ示す。2 例以上に発現し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。

RM-1929-102 試験では、重篤な有害事象は認められなかった（Module 5.3.5.2.2 Table 14.3.1.1）。

すべての重篤な有害事象の叙述は 2.2 項に示す。

表 2.7.4-2-9　重篤な有害事象の発現割合
（RM-1929-101 試験パート 1：安全性解析対象集団）

System Organ Class **Preferred Term**	**RM-1929** **160 mg/m²** **N=3** **n (%)**	**RM-1929** **320 mg/m²** **N=3** **n (%)**	**RM-1929** **640 mg/m²** **N=3** **n (%)**	**Total** **N=9** **n (%)**
Any Serious TEAE	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (44.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
腫瘍出血	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
腫瘍疼痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
胃腸障害	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
口腔内痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
脱水	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
意識レベルの低下	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
誤嚥性肺炎	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)

Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 18.0.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.1.9.1a

表 2.7.4-2-10　重篤な有害事象の発現割合
（RM-1929-101 試験パート 2：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	RM-1929 640 mg/m^2				
	Cycle 1 N=30 n (%)	Cycle 2 N=19 n (%)	Cycle 3 N=12 n (%)	Cycle 4 N=4 n (%)	Overall N=30 n (%)
Any Serious TEAE	7 (23.3)	5 (26.3)	2 (16.7)	1 (25.0)	13 (43.3)
感染症および寄生虫症	2 (6.7)	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (25.0)	5 (16.7)
肺炎	1 (3.3)	1 (5.3)	0	1 (25.0)	3 (10.0)
限局性感染	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
敗血症	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
胃腸障害	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
腹痛	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
食道炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
口腔内痛	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む	0	3 (15.8)	0	0	3 (10.0)
腫瘍出血	0	2 (10.5)	0	0	2 (6.7)
腫瘍疼痛	0	1 (5.3)	0	0	1 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
閉塞性気道障害	0	1 (5.3)	0	0	1 (3.3)
誤嚥性肺炎	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
気胸	0	1 (5.3)	0	0	1 (3.3)
血管障害	0	0	1 (8.3)	1 (25.0)	2 (6.7)
動脈出血	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (25.0)	1 (3.3)
内出血	0	0	0	1 (25.0)	1 (3.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
貧血	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
心臓障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
心筋梗塞	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
臨床検査	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
国際標準比増加	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
代謝および栄養障害	0	1 (5.3)	0	0	1 (3.3)
低血糖症	0	1 (5.3)	0	0	1 (3.3)
腎および尿路障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
尿路閉塞	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 18.0.
Source: Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.1.9.1b

2.1.4 その他の重要な有害事象（すべての試験）

2.1.4.1 治験治療の中止に至った有害事象

RM-1929-101 試験では、5 例が有害事象により治験治療を中止した（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.1.1）。有害事象により治験治療を中止した被験者の一覧表を表 2.7.4-2-11 に示す。

治験治療の中止に至った有害事象はすべての被験者で異なったが、5 例中 2 例は出血に関連する事象であった（出血関連の有害事象を発現した 9 例中の 2 例）（2.1.5.1 項）。その他の治験治療の中止に至った有害事象は、血中クレアチニン増加が 1 例（本被験者は、ベースラインのクレアチニン値が高値であった）、並びに発疹及び末梢腫脹が各 1 例であった。なお、発疹及び末梢腫脹、発現割合が 10%以上の有害事象であった（2.1.5.2 項及び 2.1.5.5 項）。

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。

有害事象のために治験治療を中止した被験者の叙述を、2.2.3 項に示す。

表 2.7.4-2-11　治験治療の中止に至った有害事象の一覧表
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

年齢（性別） 被験者番号	用量 （mg/m²）	有害事象 （基本語）	経過
6[redacted] 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。
7[redacted] 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。
7[redacted] 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。
5[redacted] 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。
7[redacted] 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。 第 2 サイクルの 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: Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.1, Module 5.3.5.2.1

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

RM-1929 を用いた本治療の作用機序、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した。

2.1.5.1 出血

臨床試験の対象となった HNSCC 患者では出血が発現することが知られている。進行性 HNSCC 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 [2)]。

RM1929-101 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。

RM1929-101 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した（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 3.3.2）。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（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2、Table 2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.5）。

重篤な有害事象の叙述は、2.2.2 項に示す。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。動脈出血の転帰は死亡であった。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）。

2.1.5.2 皮膚反応

表皮組織の細胞は EGFR を高発現している。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することが予測される。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、全身性皮疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、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た。10%以上に見られた有害事象は紅斑 7 例（17.1%）7 件及び発疹 5 例（12.2%）8 件であった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.2.2、Table 3.3.2）。紅斑 7 件の転帰は、4 件が回復、1 件が未回復で、2 件が不明であり、発疹 8 件の転帰は、7 件回復、1 件が未回復であった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table

2.3.2, Listing 3.5.1）。グレード 3 以上の皮膚反応関連有害事象は認められず、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）。

2.1.5.3　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。その結果、皮膚損傷は認められなかったため、RM-1929-101 試験パート 2 では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（320 mg/m^2 群）の 1 例にグレード 2 の光線過敏症（眼）、パート 2（640 mg/m^2）の 1 例にグレード 1 の光線過敏症（皮膚）が認められた。いずれの事象の転帰も回復であった。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、Table2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.6）。

2.1.5.4　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医学的評価を実施した結果、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、1 件未回復であった。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、Table2.3.2、Table 3.3.2、Listing 3.5.2）。

2.1.5.5　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、頚部痛、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、すべて治験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）。

2.1.5.6　腫脹

限局性疼痛と同様に、本治療に伴って腫脹（限局性浮腫を含む）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すべて解析対象とした。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、顔面浮腫では 7 件回復、1 件未回復、適用部位浮腫では 4 件回復、1 件未回復、腫脹では 6 件回復、1 件不明、舌浮腫では 3 件回復、1 件後遺症を残して回復、2 件未回復、限局性浮腫では 3 件回復、1 件不明と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）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

すべての重篤な有害事象及び治験治療中止に至った有害事象の叙述全文は、Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3 に示す。

2.2.1 死亡

有害事象のために死亡した被験者又は RM-1929 投与後 30 日以内に死亡した被験者の叙述を、以下に要約する。

- **被験者 01-821**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の腫瘍出血（グレード 5）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.3）。本被験者は RM-1929 を用いた本治療を 2 サイクル受け、RM-1929 を用いた本治療の最終実施日は**第 2 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 55 日後）**であった。本被験者は**第 2 サイクル投与 20 日後**に死亡した。死亡診断書には直接の死因として「a. 頸部血管破裂」及び「b. 治療不可能な再発 HNSCC」と記載された。治験担当医師は、腫瘍床からの大量出血が原因として考えられると評価したが、剖検は実施しなかった。治験担当医師によって、腫瘍出血はグレード 5、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者 05-341**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 1 に組み入れられ、重篤な有害事象の腫瘍出血（グレード 4）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は、20[redacted] 年[redacted] 日[redacted] RM-1929 640 mg/m^2 の投与を 1 サイクル受け、**第 1 サイクル投与 4 日後**に腫瘍出血による上気道の大量出血のため救急治療室（ER）に搬送された。緊急気管挿管ののち、手術室に移され左顔面仮性動脈瘤に対する外頸動脈塞栓術が施行された。被験者の容態は安定し、**第 1 サイクル投与 11 日後**に退院した。本事象は回復と判断された。本被験者は、**第 1 サイクル投与 14 日後**に試験が中止され、**第 1 サイクル投与 21 日後**に原疾患により死亡した。治験担当医師によって、腫瘍出血はグレード 4、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

- **被験者 06-851**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の女性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の動脈出血（グレード 5）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.3）。本被験者は、RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受け、RM-1929 を用いた本治療の最終実施日は**第 3 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 80 日後）***であった。**第 1 サイクル投与 103 日**

*新薬承認情報提供時に置き換え

後（第 3 サイクル投与 24 日後）*、心筋梗塞のため入院し、重度の敗血症も認められた。心筋梗塞及び敗血症が回復し、被験者は第 3 サイクル投与 33 日後*に退院したが、自宅にて出血が発現した。この出血は動脈出血と一致していた。被験者は第 3 サイクル投与 33 日後*に死亡した。治験担当医師は心筋梗塞及び敗血症をグレード 4 と判定し、動脈出血をグレード 5 と判定した。治験担当医師によって、いずれの事象もRM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者 06-855**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の肺炎（グレード 5）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.3）。本被験者は RM-1929 を用いた本治療を 4 サイクル受けた。RM-1929 を用いた本治療の最終実施日は第 4 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 329 日後）*であった。被験者は第 4 サイクル投与 14 日後*に深部静脈血栓症（DVT）のため入院し、第 4 サイクル投与 17 日後*に退院した。第 4 サイクル投与 30 日後*、腹部及び骨盤部コンピュータ断層撮影（CT）検査で内出血が認められ、また両肺基底部に肺炎を示す肺胞性浸潤影の悪化が認められ、再入院となった。被験者の精神状態は悪化を続け、改善はみられなかった。DVT は回復と判断されたが、内出血の転帰は不明であった。その後、被験者は第 4サイクル投与 41 日後*に死亡した。治験担当医師は DVT をグレード 2、内出血をグレード 3、肺炎をグレード 5 と判定した。治験担当医師によって、いずれの事象も RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

2.2.2 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を、以下に要約する。

- **被験者 01-822**：6[redacted] 歳の男性であり、第 1 サイクル投与 5 日前*に再発 HNSCC と診断された。本被験者は RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられた。サイクル 2 の RM-1929 投与後、光照射前に腫瘍出血が発現し、被験者は ER に搬送された。特別な処置を施すことなく約 15 分後に止血した。本被験者では、これ以外にも、5 分未満の出血エピソードが直近で 2 回あった。気管切開部位の右側に巨大な腫瘍があり、そこから出血していた。頸部の CT 血管造影の結果、右下前頸部の腫瘍の大きさは、腫瘍内への少量出血による変化で間欠的に増大しているとの所見であった。腫瘤は、右総頸動脈に隣接しており、腫瘍による血管狭窄又は術後の瘢痕化が示唆された。出血は第 2 サイクル投与 5 日後（第 1 サイクル投与 40 日後）*に回復と判断され、同日、被験者は退院した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- **被験者 02-212**：再発 HNSCC を有する 6[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 1 に組み入れられ、重篤な有害事象の腫瘍疼痛（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は、本事象が発現前の 2[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929 320 mg/m^2 の投与を受けた。同日、被験者は腫瘍疼痛により入院した。**第 1 サイクル投与 10 日後***、腫瘍疼痛が軽快したため退院し、本事象は回復と判断され、治験治療に対する処置はなかった。治験担当医師によって、腫瘍疼痛はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

- **被験者 02-811**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の女性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の腫瘍疼痛（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者 RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受け、事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療実施日は**第 2 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 36 日後）***であった。被験者は ER に入院し、**第 2 サイクル投与 7 日後***に入院病棟に移り、疼痛管理が行われた。治療部位（舌）には腫瘍部位の痂疲を伴う腫脹が見られた。被験者は**第 2 サイクル投与 12 日後***に自宅退院し、本事象は回復と判断された。治験治療に対する処置はなかった。治験担当医師によって腫瘍疼痛はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

- **被験者 02-812**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の国際標準比（INR）増加（グレード 3）、低血糖（グレード 4）、及び肺炎（グレード 2）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は RM-1929 を用いた本治療を 3 サイクル受けた。事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療実施日は**第 2 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 66 日後）***であった。サイクル 2 の治験治療を受けるために実施医療機関に来院した際、PT-INR が 7.33 に上昇していた（有害事象共通用語規準［CTCAE］に基づきグレード 3）ことにより、治験治療は延期となった。治験治療に対する処置はなく、**第 1 サイクル投与 65 日後***に INR が 1.06 になった時点でサイクル 2 を開始した。**第 2 サイクル投与 4 日後***にサイクル 2 を受け、Day 5 に評価のため来院した。発汗が見られ、血糖値 27 mg/dL が確認された。静脈内補液及び食物の摂取により低血糖は回復したが、**第 2 サイクル投与 5 日後***に血糖コントロールの指導を受けるために入院した。入院の際、被験者は新たに進行性の咳嗽を訴えた。腹部 CT で医療ケア関連肺炎が偶然に発見され、抗生物質が投与された。被験者は**第 2 サイクル投与 8 日後***に退院した。発現したすべての事象は回復と判断された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師は INR 増加をグレード 3、低血糖をグレード 4 及び肺炎をグレード 2 と判定した。治験担当医師によって、いずれの事象も RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者 03-103**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の女性であり、RM-1929-101 試験のパート 1 に組み入れられ、重篤な有害事象の脱水、誤嚥性肺炎、及び意識レベルの低下（いずれもグレード 3）が認められた（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929 160 mg/m^2 のサイクル 1 を受けた。**第 1 サイクル投与 7 日後***、被験者は Week 1 の治験来院（Visit 5）のために来院し、脱水及び誤嚥性肺炎と診断された。同日、脱水及び誤嚥性肺炎のため入院した。**第 1 サイクル投与 9 日後***、退院予定日の前日に麻薬性鎮痛薬の過剰使用による意識レベルの低下が発現した。被験者は**第 1 サイクル投与 10 日後***に退院した。すべての事象は回復と判断された。治験担当医師によって、脱水、誤嚥性肺炎、及び意識レベルの低下はグレード 3 と判定され、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者 03-202**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 1 に組み入れられ、重篤な有害事象の口腔内痛（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929 320 mg/m^2 をサイクル 1 を受けた。同日、被験者は治療部位の激しい疼痛により術後病棟に入院した。被験者は**第 1 サイクル投与 3 日後***に退院し、本事象は回復と判断された。治験担当医師によって、口腔内痛はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

- **被験者 04-833**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の口腔内痛（グレード 3）及び閉塞性気道障害（グレード 4）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は RM-1929 を用いた本治療を 2 サイクル受け、事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療実施日は**第 2 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 43 日後）***であった。被験者は治療部位周辺の口腔内痛の増悪に対する疼痛管理目的で**第 1 サイクル投与 12 日後***に入院し、**第 1 サイクル投与 14 日後***に退院した。口腔内痛は**第 1 サイクル投与 29 日後***にベースラインまで回復した。**第 2 サイクル投与1 日後***、被験者は口腔内への本治療を受け、抜管された。上気道閉塞に伴う吸気性喘鳴及び顕著な陥没呼吸が出現したため、手術室に搬送され、緊急気管切開術を受けた。胸部 X 線で両側性気胸が認められた。両側性気胸は本治療に伴う浮腫により

上気道閉塞となった状況で発現したと評価された。すべての事象は回復と判断された。治験担当医師によって、口腔内痛はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。また、閉塞性気道障害はグレード 4、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

- **被験者 04-835**：再発 HNSCC を有する 5[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の限局性感染（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。被験者は発熱、眼窩部遊離皮弁下領域の悪臭を放つ排液の悪化、及び左鼻腔の慢性的な膿性排液により、**第 1 サイクル投与 27 日後***に ER に搬送された。頸部軟部組織の造影 CT 検査の結果、左鼻上顎領域に極めて広範に広がる進行性の壊死性腫瘍が認められると評価されたが、壊死性腫瘍と重複感染の可能性を識別することは困難であった。被験者は**第 1 サイクル投与 29 日後***に経口抗生物質の処方を受けて退院した。本事象は回復と判断された。治験担当医師によって、限局性感染はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。
- **被験者 04-836**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の誤嚥性肺炎（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。初回の RM-1929 を用いた本治療の 6 日後に複数の有害事象が発現した。血痰を伴う咳嗽が認められ、胸部 X 線検査で誤嚥性肺炎が認められた。本事象は重篤な有害事象の誤嚥性肺炎（グレード 3）と診断され、被験者は抗生剤の静脈内投与及び非経口栄養法を受けた。本治療の 11 日後に被験者は安定した状態で退院したが、3 日後に末梢腫脹（グレード 1）が発現し、本事象のため治験治療を中止した。末梢腫脹は本治療の 27 日後、誤嚥性肺炎は 29 日後に回復と判断された。治験担当医師によって、誤嚥性肺炎はグレード 3 及び末梢腫脹はグレード 1、RM-1929 を用いた本治療との因果関係はいずれも「おそらく関連なし」と判定された。
- **被験者 05-341**（2.2.1 項参照）
- **被験者 06-852**：再発 HNSCC を有する 6[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の貧血（グレード 4）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は RM-1929 を用いた本治療を 4 サイクル受けた。事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療実

施日は**第 3 サイクルのレーザ光照射日（第 1 サイクル投与 84 日後）***であった。**第 3 サイクル投与 38 日後***、ヘモグロビン値は 5.4 g/dL と報告されたが、前回の臨床検査結果はベースラインのヘモグロビン値である約 8 g/dL を示していた。**第 3 サイクル投与 39 日後***、貧血の悪化及び疲労により ER に来院した。同日、濃厚赤血球 2 単位の投与を受け、精査のために入院した。被験者は**第 3 サイクル投与 39 日後***に安定した状態で退院した。ヘモグロビン値は 8.8 g/dL であり、本事象は回復と判断された。治験担当医師によって、貧血はグレード 4、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者 06-860**：再発 HNSCC を有する 6[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の腹痛及び尿路閉塞（いずれもグレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。**第 1 サイクル投与 53 日後***、重度の腹痛及び来院 6 日前から排便なしのため ER に来院した。診察を受けた結果、腹痛、膀胱出口部閉塞、便秘及び第 10 胸椎の非外傷性圧迫骨折と診断され、入院した。被験者は**第 1 サイクル投与 58 日後***にリハビリテーション施設に転院した。その後、**第 1 サイクル投与 64 日後***にリハビリテーション施設を退所した。いずれの事象も回復と判断された。**第 1 サイクル投与 73 日後***の追跡調査来院後、治験担当医師と更に検討した上で、直近の画像で疾患進行が認められたことにより被験者の治験治療は中止された。治験担当医師によって、腹痛及び尿路閉塞はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

- **被験者は 06-862**：再発 HNSCC を有する 6[redacted] 歳の男性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の肺炎（グレード 3）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] に RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル受けた。**第 1 サイクル投与 35 日後***、気管切開部位からの黄色い非血性痰を伴う湿性咳嗽を訴え、ER に来院した。ER での一次診断は肺炎であった。被験者は**第 1 サイクル投与 35 日後***に入院した。容態が改善し、**第 1 サイクル投与 42 日後***に退院したが、本事象の転帰は未回復であった。被験者は**第 1 サイクル投与 44 日後***に死亡したと報告された。治験担当医師によって、肺炎はグレード 3、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

- **被験者 02-813**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の女性であり、RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられ、重篤な有害事象の食道炎（グレード 2）が発現した（Module 5.3.5.2.1 Appendix 16.3、Module 5.3.5.3.1 ISS Listing 2.6.4）。本事象前の直近かつ唯一の RM-1929 を用いた本治療実施日は**第 1 サイクルのレーザ光照射日***であった。**第 1 サイクル投与 14 日後***（治験治療の 14 日後）、治験担当医師は被験者とともに治験中止を決定した。初回サイクルと「関連あり」と判定された顔面蜂巣炎が発現し、治験担当医師と被験者ともに頸部癌の治療再開を希望した。頸部内の病変を治療するため、**第 1 サイクル投与 14 日後***にセツキシマブの投与を再開した。治験治療に関連する顔面蜂巣炎に対して Bactrim が投与された。被験者は**第 1 サイクル投与 16 日後***に腹痛、胸痛、悪心及び下痢により入院し、それらの症状は食道炎を示唆すると評価された。被験者は**第 1 サイクル投与 18 日後***に退院し、本事象は回復と判断された。治験担当医師によって、食道炎はグレード 2、RM-1929 を用いた本治療との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

2.2.3 治験治療の中止に至った有害事象

RM-1929-101 試験で有害事象のために治験治療の中止に至った 5 例の叙述を、簡潔に以下に記載する。

- **被験者 01-822**（2.2.2 項参照）
- **被験者 04-831**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の男性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられた。治療 26 日後、血清クレアチニン値が 1.86 から 1.926 に軽度上昇した。被験者には、他にも粘膜炎、嘔吐、高カルシウム血症、及びドライアイが発現していた。クレアチニンクリアランス増加を除き、すべての事象は回復した。被験者は治験治療を中止したため、クレアチニンクリアランス増加の転帰は不明である。
- **被験者 04-836**（2.2.2 項参照）
- **被験者 06-851**（2.2.1 項参照）
- **被験者 07-881**：再発 HNSCC を有する 7[redacted] 歳の男性であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に RM-1929-101 試験のパート 2 に組み入れられた。本被験者では、試験期間中に 4 件の皮湿及び 1 件の肺炎が発現した（いずれもグレード 2 以下、RM-1929 を用いた本治療実施後の Day 1 から Day 9 に発現）。これらの事象は、RM-1929 を用いた本治療のサイクル 3 までの期間に発現した。4 件は回復し、1 件の皮疹は未回復であった。ま

た、RM-1929 を用いた本治療の初回サイクルで、グレード 1 の肺炎が発現し、回復した。被験者は RM-1929 を用いた本治療を 4 回受けた。サイクル 2 の期間中、グレード 1 の皮疹のため、治験治療を中止したと報告した。事象回復後、更に 2 回の RM-1929 を用いた本治療を受けた。

3. 臨床検査値の評価

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験で認められた血液生化学的及び血液学的パラメータの変化は、ほとんどがベースラインから変化なし、若しくはベースラインからグレード 1 又は 2 に変化のいずれかであった。

3.1 RM-1929-101 試験（第 I/IIa 相、米国）

パート 1 における臨床検査値の評価（1 サイクル）

RM-1929-101 試験のパート 1 で認められた血液生化学的及び血液学的パラメータの変化は、大部分がベースラインから変化なし、又はベースラインからグレード 1 又は 2 に変化のいずれかであった。

160 mg/m^2 群の 1 例（33.3%）で、有害事象の誤嚥性肺炎が発現していた期間に、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）がベースライン時の基準範囲からグレード 3（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）に変化し、感染の消失とともに回復した（被験者 03-103）。
320 mg/m^2 群の 1 例（33.3%）で、リンパ球減少がグレード 2 からグレード 3 に変化した（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.1、ISS Table 2.4.3）。

血液生化学的及び血液学的パラメータでは、ベースラインからグレード 4 への変化は認められなかった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table2.4.1、ISS Table 2.4.3）。

パート 2 における臨床検査値の評価（1 サイクル以上）

RM-1929-101 試験のパート 2 で認められた血液生化学的及び血液学的パラメータの変化は、ほとんどがベースラインから変化なし、若しくはベースラインからグレード 1 又は 2 に変化のいずれかであった。

ナトリウムのベースライン時のグレード 1 からグレード 3 への変化が 2 例（6.7%）に認められた。いずれの被験者も回復し、いずれの事象も重篤な有害事象とは判断されなかった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.2、ISS Listing 2.6.3）。

2.7.4 臨床的安全性

血液学的パラメータは、ほとんど被験者でベースライン値が軽度又は中等度（グレード 2 以下）であり、試験期間を通して軽度又は中等度を維持した。2 例で、ヘモグロビン値低下がベースライン時からグレード 3 への変化が認められ、臨床的に重要と判断された。1 例（被験者 02-812）では、ヘモグロビンがグレード 1（ベースライン）からグレード 3 に変化し、有害事象（貧血）として報告された。もう 1 例（被験者 04-835）では、ヘモグロビンがグレード 2（ベースライン）からグレード 3 に変化し、有害事象（貧血の悪化）として報告された（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.2、ISS Table 2.4.4）。いずれの被験者でも、ヘモグロビンの変化は消失した。また、1 例でリンパ球減少のグレード 1（ベースライン）からグレード 3 への変化が認められ、4 例でグレード 2（ベースライン）からグレード 3 への変化が認められたが、治験担当医師によって臨床的に重要ではないと判断された（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.4 及び Listing 2.6.1）。

3.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本人）

RM-1929-102 試験では、血液生化学的及び血液学的パラメータの変化は、ほとんどがベースラインから変化なし、若しくはグレード 1 又は 2 に変化のいずれかであった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.1、ISS Table 2.4.3）。1 例（33.3%）で、リンパ球減少のグレード 2（ベースライン）からグレード 3 への変化が認められたが、重篤な有害事象とは判断されなかった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.3）。

3.3 併合解析

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の併合解析では、血液生化学的及び血液学的パラメータのベースラインからの変化に顕著な特徴は見られなかった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.2 及び ISS Table 2.4.4）。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 RM-1929-101 試験（第 I/IIa 相、米国）

4.1.1 パート 1

320 mg/m^2 群の 2 例（67%）で心拍数が基準範囲（60～100 bpm）から高値に変化した。160 mg/m^2 群の 1 例（33%）で心拍数が基準範囲（60～100 bpm）から低値（60 bpm 未満）に変化した。640 mg/m^2 群の 1 例（33%）は、ベースライン時の心拍数低値（60 bpm 未満）が追跡調査時まで持続していた（Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.6.1a 及び Table 14.3.6.2a）。

4.1.2 パート 2

ベースラインから追跡調査時までに、3 例（10%）で収縮期血圧が基準範囲から低値に変化した。3 例（10%）で、収縮期血圧が基準範囲から高値に変化した。12 例（40%）で、拡張期血圧が基準範囲から低値に変化した。2 例（7%）は、ベースライン時の拡張期血圧低値が追跡調査時まで持続した。

3 例（10%）はベースライン時の心拍数が低値であったが、追跡調査時には基準範囲となった。8 例（27%）は、心拍数が基準範囲から低値に変化した。3 例（10%）は、ベースライン時の心拍数が基準範囲であったが、追跡調査時には高値となった。1 例（3%）は、ベースライン時の心拍数低値が追跡調査時まで持続した（Module 5.3.5.2.1 Table 14.3.6.1b）。

4.2 RM-1929-102 試験（第 I 相、日本人）

バイタルサインの変化は、Day 2 に発現し、24 時間以内に回復した一過性の血圧上昇（グレード 2）の 1 件を除き、臨床的に重要でないと判断された。理学的検査所見では、皮疹及び皮膚乾燥（各 1 例、33%）を除き、すべて治験担当医師によって正常と判断された。

4.3 併合解析

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験の併合解析では、一過性に拡張期血圧が 60 mmHg 未満に低下した 4 例を除き、バイタルサインの変化に顕著な特徴は見られなかった（Module 5.3.5.3.1 ISS Table 2.4.5 及び ISS Table 2.4.6）。

5. 特別な集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

5.1.1 薬物-人口統計学的特性相互作用

5.1.1.1 人種

被験者の大部分は白人（32 例）であり、5 例のみがアジア人（日本人は 3 例）であった。被験者数が限られているため、追加解析の実施は予定していない。

5.1.1.2　年齢

RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験で、RM-1929 を用いた本治療を受けた被験者に発現した有害事象の発現割合及び種類を、年齢別（65 歳以上及び 65 歳未満）に解析した。年齢別の有害事象の発現状況及び発現割合を、表 2.7.4-5-1 及び表 2.7.4-5-2 にそれぞれ示す。

RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル以上受けた 41 例のうち、19 例（46.3%）が 65 歳未満であり、22 例（53.7%）が 65 歳以上であった。重篤な有害事象、治験治療中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現割合に、65 歳未満と 65 歳以上の被験者間で顕著な差異は認められなかった。

65 歳未満と 65 歳以上の被験者群で最もよく見られた有害事象は、疲労であった（65 歳未満で 31.6%、65 歳以上で 27.3%）。その他の高頻度で見られた有害事象は、65 歳未満の 19 例では、口腔内痛（26.3%）、適用部位疼痛（21.1%）、浮腫（顔面［21.1%］、適用部位［15.8%］及び限局性［15.8%］）及び嚥下障害（21.1%）であった。65 歳以上の 22 例では、便秘（27.3%）、並びに適用部位疼痛、末梢性浮腫、嚥下障害及び紅斑（各 22.7%）であった。

表 2.7.4-5-1　年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）の有害事象の発現状況
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

Patients with at Least One AE in the Following Categories	<65 years old N=19 n (%)	≥65 years old N=22 n (%)
Any TEAE	19 (100.0)	22 (100.0)
Any Treatment-related TEAE	17 (89.5)	19 (86.4)
Any Serious TEAE	9 (47.4)	8 (36.4)
Any TEAE that led to discontinuation of study treatment	2 (10.5)	3 (13.6)
Any deaths	2 (10.5)	1 (4.5)

Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.2.7

表 2.7.4-5-2　年齢別（65 歳未満及び 65 歳以上）の有害事象の発現割合
（RM-1929-101 試験及び RM-1929-102 試験：安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	< 65 years old N=19 n (%)	≥ 65 years old N=22 n (%)
Any TEAE	19 (100.0)	22 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (78.9)	21 (95.5)
疲労	6 (31.6)	6 (27.3)

System Organ Class Preferred Term	< 65 years old N=19 n (%)	≥ 65 years old N=22 n (%)
適用部位疼痛	4 (21.1)	5 (22.7)
顔面浮腫	4 (21.1)	3 (13.6)
末梢性浮腫	1 (5.3)	5 (22.7)
適用部位浮腫	3 (15.8)	2 (9.1)
顔面痛	1 (5.3)	4 (18.2)
発熱	1 (5.3)	4 (18.2)
腫脹	1 (5.3)	4 (18.2)
限局性浮腫	3 (15.8)	1 (4.5)
胃腸障害	12 (63.2)	15 (68.2)
嚥下障害	4 (21.1)	5 (22.7)
便秘	2 (10.5)	6 (27.3)
口腔内痛	5 (26.3)	1 (4.5)
舌浮腫	1 (5.3)	4 (18.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (57.9)	11 (50.0)
咳嗽	3 (15.8)	4 (18.2)
口腔咽頭痛	3 (15.8)	3 (13.6)
皮膚および皮下組織障害	11 (57.9)	11 (50.0)
紅斑	2 (10.5)	5 (22.7)
発疹	3 (15.8)	2 (9.1)
感染症および寄生虫症	1 (5.3)	13 (59.1)
肺炎	1 (5.3)	3 (13.6)
代謝および栄養障害	7 (36.8)	7 (31.8)
脱水	3 (15.8)	3 (13.6)
低マグネシウム血症	2 (10.5)	2 (9.1)
臨床検査	3 (15.8)	8 (36.4)
体重減少	1 (5.3)	4 (18.2)
血管障害	7 (36.8)	3 (13.6)
低血圧	3 (15.8)	1 (4.5)
筋骨格系および結合組織障害	5 (26.3)	4 (18.2)
頚部痛	3 (15.8)	1 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (21.1)	5 (22.7)
腫瘍疼痛	1 (5.3)	4 (18.2)
腫瘍出血	3 (15.8)	1 (4.5)
血液およびリンパ系障害	2 (10.5)	6 (27.3)
貧血	2 (10.5)	4 (18.2)
腎および尿路障害	2 (10.5)	4 (18)
尿閉	1 (5.3)	3 (13.6)

Adverse events are coded using the MedDRA Dictionary 21.0.
Source: Module 5.3.5.3.1 ISS Table 1.4.11

5.1.2 特別な患者集団

5.1.2.1 腎機能障害

本治療の安全性に対する腎機能障害の影響は評価しなかった。中等度以上の腎機能障害を有する患者は臨床試験から除外された。

5.1.2.2 肝機能障害

本治療の安全性に対する肝機能障害の影響は評価しなかった。肝機能障害を有する患者は臨床試験から除外された。

5.2 外因性要因

本治療の安全性に対する外因性要因の影響は評価しなかった。

5.3 薬物相互作用

ASP-1929 を用いた本治療との薬物間相互作用の可能性を検討した試験は実施していない。完了した RM-1929 を用いた本治療の臨床試験では、薬物間相互作用は認められなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠の可能性がある、又は妊娠中若しくは授乳中の女性に対する本治療は実施していない。妊娠中の本治療によるリスクは評価しなかった。

5.5 過量投与

ASP-1929 の過量投与によるリスクは評価しなかった。

5.6 薬物乱用

これまでの非臨床及び臨床試験の結果から、RM-1929 に対する精神的又は身体的な依存作用を示すデータは示されなかった。本治療は、診療所又は病院で実施される薬物静脈内注射と光照射装置を併用した治療法のため、薬物乱用のリスクはない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

非臨床及び臨床試験の結果から、RM-1929 に対する精神的又は身体的な離脱症状及び反跳現象の証拠は示されなかった。本治療は、診療所又は病院で実施される薬物静脈内注射と光照射装置を併用した治療法のため、離脱症状及び反跳現象のリスクはない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本治療により自動車運転又は機械操作能が低下する若しくは精神機能が低下することを示すデータは得られていない。

6. 市販後データ

本薬はいずれの地域でも市販されていないため、市販後データはない。

7. 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) British Association of Head & Neck Oncology Nurses. 2005. https://bahnon.org.uk/