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

2.7.6 個々の試験のまとめ

楽天メディカルジャパン株式会社

略語一覧

略語	説明
ADA	Anti-Drug Antibody（抗薬物抗体）
AE	Adverse Event（有害事象）
ALP	Alkaline Phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	Alanine Aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate Transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve（血清中薬物濃度時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to the last measurable concentration （投与後 0～t 時間までの血清中薬物濃度時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to infinity （投与後 0～無限大までの血清中薬物濃度時間曲線下面積）
AUC_{0-26}	Area Under the serum Concentration-Time Curve from time zero to 26 （投与後 0～26 時間までの血清中薬物濃度時間曲線下面積）
BSA	Body Surface Area（体表面積）
CBC	Complete Blood Count（全血球数）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL	Clearance（クリアランス）
C_{max}	Maximum Blood or Plasma Concentration（最高血清中濃度）
CR	Complete Response（完全奏効）
CSR	Clinical Study Report（総括報告書）
CT	Computerized Tomography（コンピュータ断層撮影）
DLT	Dose-Limiting Toxicities（用量制限毒性）
DOR	Duration of Objective Response（客観的抗腫瘍効果の持続期間）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東部癌共同研究グループ）
eCRF	Electrical Case Report Form（電子症例報告書）
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor（上皮成長因子受容体）
EKG	Electrocardiogram（心電図）
ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay（酸素結合免疫吸着測定法）
FCBP	Females of Childbearing Potential（妊娠可能性のある女性）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HCAP	Healthcare-Associated Pneumonia（医療ケア関連肺炎）
HNSCC	Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck（頭頸部扁平上皮癌）
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
ICU	Intensive Care Unit（集中治療室）
IR700	IRDye® 700DX, a near infrared dye and component of the experimental drug RM-1929（治験薬 RM-1929 の成分である近赤外色素の IRDye® 700DX）
ITT	Intent-To-Treat（Treated 集団）
IV	Intravenous(ly)［静脈内（の）］
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
MED	Minimal Erythema Dose（最小紅斑用量）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRI	Magnetic Resonance Imaging（核磁気共鳴画像法）
NA	Not Applicable（該当なし）

2.7.6 個々の試験のまとめ

略語	説明
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NPPE	Negative Pressure Pulmonary Edema（陰圧性肺水腫）
ORR	Objective Response Rate（全奏効率）
OS	Overall Survival（全生存期間）
PA	Physician's Assistant
PD	Progressive Disease（病勢進行）
PEG	Percutaneous Endoscopic Gastrostomy（経皮的内視鏡下胃瘻造設術）
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positron Emission Tomography
PFS	Progression-Free Survival（無増悪生存期間）
PIT	Photoimmunotherapy（光免疫療法）
PIT690	PIT690.4-2500 レーザ装置を用いたレーザシステム
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	Partial Response（部分奏効）
PS	Performance Status（一般状態）
PT	Preferred Term（基本語）
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio （プロトロンビン時間国際標準比）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors （固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）
RM-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate（セツキシマブ-IR700 複合体）
SAP	Statistical Analysis Plan（統計解析計画書）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SD	Stable Disease（安定）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
$T_{1/2}$	Half Life（消失半減期）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（治験薬投与後に発現した有害事象）
T_{last}	the last measurable time point（最終濃度測定可能時点）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態分布容積）

目次

1. RM-1929-101試験 6
1.1 試験概要 6
1.1.1 目的 6
1.1.2 試験デザイン 6
1.1.3 診断及び組入れ基準 12
1.1.4 治験治療の用法及び用量 13
1.1.5 評価項目 13
1.1.6 統計解析手法 16
1.2 試験結果 21
1.2.1 被験者の内訳及び特性 21
1.2.2 医薬品への曝露 25
1.2.3 有効性の結果 27
1.2.4 薬物動態の結果 29
1.2.5 免疫原性の結果 37
1.2.6 安全性の結果 37
1.3 結論 39
1.4 付録 42
1.4.1 パート1 42
1.4.2 パート2 46
2. RM-1929-102試験 50
2.1 試験概要 50
2.1.1 目的 50
2.1.2 試験デザイン 50
2.1.3 診断及び組入れ基準 56
2.1.4 治験治療の用法及び用量 57
2.1.5 評価項目 57
2.1.6 統計解析手法 58
2.2 試験結果 62

2.2.1 被験者の内訳及び特性 62
2.2.2 医薬品への曝露 64
2.2.3 有効性の結果 64
2.2.4 薬物動態の結果 64
2.2.5 免疫原性の結果 66
2.2.6 安全性の結果 66
2.3 結論 68
3. 付録 70
3.1 死亡例の叙述 70
3.2 重篤な有害事象の叙述 77

1. RM-1929-101 試験

治験の標題

手術、放射線療法又はプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分と判断された再発頭頸部癌の患者を対象とした、RM-1929 及び光免疫療法を併用した第 I/IIa 相、多施設共同、非盲検、用量漸増試験

1.1 試験概要

1.1.1 目的

パート 1

- 本治験のパート 2 での治験薬の推奨用量及びその用量での安全性プロファイルを決定すること。

パート 2

- 許容可能な安全性プロファイル及び臨床反応を達成するために、パート 1 で決定した治験薬の用量と併用する最適の光フルエンスを決定すること。
- 最大 4 サイクルの反復治療の安全性プロファイルを記録すること。

1.1.2 試験デザイン

本治験は、手術、放射線療法又はプラチナ製剤を用いた化学療法の治療効果が不十分と判断された再発頭頸部癌の患者を対象とした、2 つのパートからなる第 I/IIa 相試験であった。

パート 1 は、固定した低光フルエンスの光照射で、腫瘍の上皮成長因子受容体（EGFR）占有が達成されるまで安全に投与できる RM-1929 の用量を決定することを目的とした用量漸増試験であった。Day 1 の 28 日以内に全てのベースラインを評価するスクリーニング期（表2.7.6-1）に、適格患者を組み入れた。3 例ずつの RM-1929 用量群（160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2）で、投与可能な最大用量又は最大耐量に達するまで用量漸増する、3+3 用量漸増スキームを使用した。

パート 2 は、固定した光フルエンス及び固定用量の RM-1929 を用いた本治療の反復による、安全性及び予備的な有効性を探索的に検討する試験であった。パート 1 と同様に、Day 1 の 28 日以内に全てのベースラインを評価するスクリーニング期（表2.7.6-1）に、適格患者を組み入れた。CR に達しなかった被験者は、4～8 週間隔で最大 4 サイクルまで RM-1929 を用いた本治療を受けられることとした。

治験の手順を図2.7.6-1に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

計画した被験者数

治験実施計画書は用量検討を目的として作成しており、最終的な登録被験者数は変更する可能性があることを考慮していた。

パート 1 では 12～24 例の登録を計画した。

パート 2 ではさらに最大 30 例の追加登録を計画した。

登録した被験者数

パート 1 では 9 例を登録した。

パート 2 では 31 例を登録した。

治験期間

パート 1 はスクリーニング期（Day 1 の前 28 日間）、治療前（Day 1）、治験治療（Day 1 から Day 2）、本治療後の追跡調査（治験薬投与後 Day 5、7、14 及び 4 週間）の構成とした。

パート 2 では、各サイクルを 4～8 週間隔で、最大 4 サイクルまで RM-1929 を用いた本治療を受けられることとした。パート 2 はスクリーニング期（Day 1 の前 28 日間）、治療前（Day 1）、治験治療（Day 1 から Day 2）、本治療後の追跡調査（治験薬投与後 Day 5、7、14 及び 4 週間）の構成とした。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　治験スケジュール

Procedure	Screening 28 Days Prior to D1	Cycle 1: All Dose Cohorts					Repeat Treatment Cohort Cycles 2 , 3 and 4 (4 to 8 Weeks Apart)				Follow up All Patients 4 Weeks ±1 day after every Cycle
		Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 7 ±1 day	Day 14 ±1 day	Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 14 ±1 day	
Informed Consent	X										
Medical History	X										
Concomitant Medications	X	X	X		X	X	X	X		X	X
Physical Examination	X	X[17]	X[9]	X	X	X	X	X[9]	X	X	X
ECOG PS and weight [1]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital Signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
EKG	X										
Hematology	X[2]	X[2]	X				X[2]	X			X
Serum Chemistry	X[2]	X[2]	X		X		X[2]	X		X	X
PK evaluation		X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	X[4]	
Pregnancy Test	X[2]						X[2]				
Erbitux/RM-1929 Antibody screen		X[5]									X
Imaging Studies	X[3]						X[11]				X[11]
Clinical tumor evaluation[16]	X				X	X	X			X	X
Tumor photography	X[12]					X[12]					X[12]
Premedication		X[6]					X[6]				
Erbitux Challenge Dose		X[6]									X[14]
RM-1929 Infusion[15]		X					X				
Light Exposure (PIT)			X[8, 9]					X[8, 9]			

表2.7.6-1　治験スケジュール（続き）

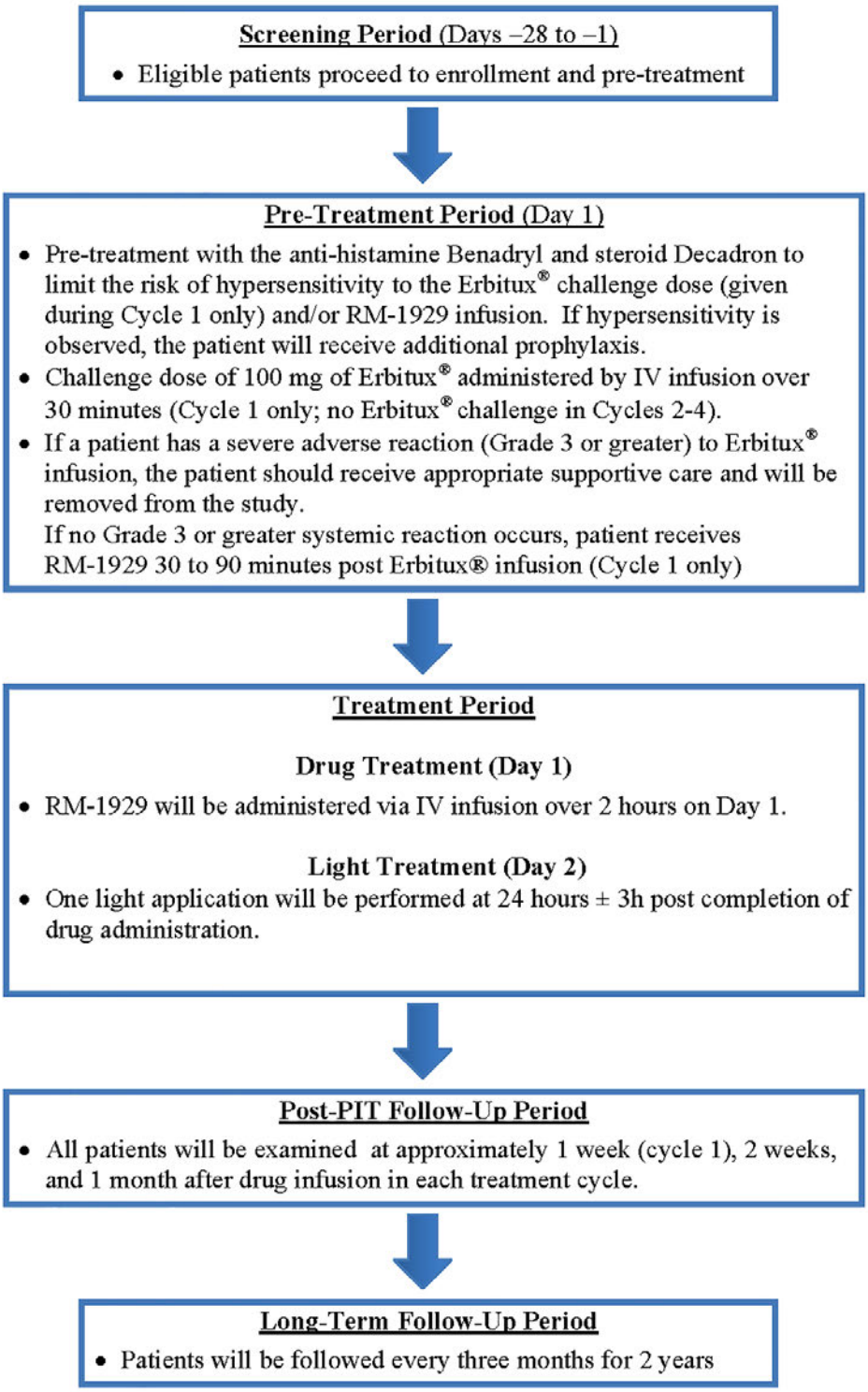
Procedure	Screening 28 Days Prior to D1	Cycle 1: All Dose Cohorts					Repeat Treatment Cohort Cycles 2 , 3 and 4 (4 to 8 Weeks Apart)				Follow up All Patients 4 Weeks ±1 day after every Cycle
		Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 7 ±1 day	Day 14 ±1 day	Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 14 ±1 day	
Adverse Event Reporting		X	X		X	X	X	X		X	X
Normal Tissue Toxicity				X	X	X		X	X	X	X
Skin Photosensitivity Test [7]		X	X		X[10]	X[10]					X[10]
Correlative Study (20 ml whole blood)		X[13]		X	X[13]	X[13]			X		X[13]
Tumor Biopsy	X[14]										X[14]

1. Weight recorded prior to study entry. at treatment period and at the final 4 week follow up visit.
2. Hematology (CBC with differential), serum chemistry and urine pregnancy test to be done within 1 week prior to Day 1 of Cycle 1. Urine pregnancy test to be done on Day 1 of Cycles 2-4, prior to RM-1929 infusion, for women of childbearing potential.
3. Imaging studies (CT Scan and PET imaging) to be done within 4 weeks prior to Day 1.
4. Cycle 1: PK draw 10 minutes (+/- 2 minutes) prior to the initiation of RM-1929 infusion. Additional samples to be drawn post-infusion (after the completion of the infusion) at 5 ±2 minutes, 1 hour ±10 minutes, 2 hours ±10 minutes, 4 hours ±1 hour, and on Day 2 pre-light exposure and post exposure at 1hr (± 10min) and 4hrs (±1 hr). PK samples also to be taken on Day 5±1 day, Day 7 ±1 day, 14 ±1 day.
5. Cycles 2-4: PK draw 10 minutes (+/- 2 minutes) prior to the initiation of RM-1929 infusion. Additional samples to be drawn post-infusion (after the completion of the infusion) at 5.
6. ±2 minutes, 2 hours ±10 minutes, 4 hours ±1 hour, and on Day 2 pre-light exposure and at 1hr (± 10min) and 4hrs (±1 hr) post-light exposure. PK samples also to be taken on Day 5±1 day, and 14 ±1 day.
7. Baseline antibody screen prior to Erbitux and RM-1929 dosing.
8. Premedication with antihistamine and steroid (all Cycles). Premedications are followed by 100mg Erbitux challenge dose (Cycle 1 only).
9. Part I only: Skin photosensitivity MED testing performed on Day 1 prior to RM-1929 infusion.
10. Light exposure 24 hours +/- 3 hours following infusion of RM-1929.
11. Patients to be observed for a minimum of 4 hours post light exposure.
12. If skin photosensitivity was recorded on Day 1 or 2, this will be followed until resolution is documented.
13. Imaging Studies (CT Scan) to be done every 6 to 8 weeks as per institutional standard of care and 4 weeks following the final treatment. PET scan to be done 4 weeks after the final treatment.
14. Tumor Photography to be taken as frequently as clinically indicated, however photographs must be taken prior to light treatment, at Day 14 in cycle 1, and then monthly for all cycles (including 4 weeks after the final PIT).

15. Whole blood (20 ml) will be obtained for blood immunologic assays at baseline prior to infusion with RM-1929 and at day 5 and weeks1 and 2 of Cycle 1 and at Day 5 and 1 month of Cycles 2-4.
16. Tumor biopsy is obtained within a year of Day 1 to confirm recurrent squamous cell cancer for eligibility in the trial, and at 4 weeks after the final PIT treatment. Seventeen unstained and one H+E stained pathology slides of these tumor biopsies will be obtained for analysis at each timepoint.
17. Dose of RM-1929 depends on patient's body surface area. BSA and RM-1929 dose will be calculated prior to Cycle 1 treatment as part of the patient registration process. BSA and RM-1929 dose will be recalculated at each subsequent Cycle prior to retreatment.
18. Measure target and non-target tumor(s) with a ruler, and review current measurements against previous visit measurements.
19. Symptom directed physical examination (heart and lung examination may be performed by the infusion nurse or Physician's Assistant (PA).

Source: RM-1929-101 CSR Table 2

図 2.7.6-1　治験の手順



Abbreviations: IV = intravenous; PIT = photoimmunotherapy.
Source: RM-1929-101 CSR Figure 1

1.1.3 診断及び組入れ基準

1.1.3.1 選択基準

以下の基準を満たす患者を、本治験参加に適格とした。

1. 18 歳以上の男性又は女性。
2. 担当医により、手術、放射線療法又はプラチナ製剤による化学療法の治療効果が不十分と判断された、再発頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）を有する患者。なお、診断は生検及び病理組織診断で確認されていることが必須である。
3. 腎機能の低下、プラチナ化合物に対するアレルギー、年齢、肝疾患、骨髄抑制、神経障害又は聴覚障害などの理由により、プラチナ製剤による化学療法が禁忌である、又は推奨されないと腫瘍内科医が判断した場合を除き、頭頸部癌に対するプラチナ製剤による全身化学療法の治療歴がある患者。
4. 治験担当医師により、予想される余命が 6 ヵ月超であると判断されている患者。
5. 女性は妊娠中又は授乳中でなく、かつ医学的に許容可能な避妊法を効果的に実行する、生殖不能である、又は閉経後の患者。妊娠可能性のある女性（FCBP）は閉経前であるが、最後の月経後少なくとも 12 ヵ月経過した女性を含む。FCBP は、アービタックス®又は治験薬の投与中又は投与中止後少なくとも 6 ヵ月間、医学的に許容可能な避妊法を使用することに同意しなければならない。女性は、アービタックス®又は治験薬の投与中又は投与中止後少なくとも 2 ヵ月間、母乳で育児しないことに同意しなければならない。男性は医学的に許容可能な避妊法である二重バリア法を行う、又は生殖不能である患者。
6. 米国東部癌共同研究グループ（ECOG）一般状態（PS）が 0～2 である患者。
7. 試験関連手順を受ける前に、本治験について理解した上で、独立倫理委員会又は治験審査委員会の承認を受けた同意説明文書に署名した患者。

1.1.3.2 除外基準

以下基準のいずれかに該当する患者は、本治験の参加から除外した。

1. アービタックス®に対する重大なインフュージョンリアクション（グレード 3 以上）の既往歴を有する患者。
2. 登録前の 4 週間以内に化学療法、アービタックス®投与又は放射線療法を受けた患者。
3. 腫瘍が大血管（頸動脈など）に浸潤する患者。ただし、出血を防止するために血管に塞栓形成、ステント留置又は外科的結紮を行っている場合を除く。
4. CT スキャンで腫瘍が明瞭に表示されない患者、又は腫瘍が臨床的に測定不能な患者。

5. 腫瘍の位置及び範囲が理由で効果的な本治療を実施できない患者。
6. アルカリホスファターゼ（ALP）（肝臓由来）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常値上限の 3 倍を上回り、かつ総ビリルビンが 2 mg/dL を上回る患者。
7. 腎機能障害を有する患者（血清クレアチニンが 2 mg/dL を上回る）。
8. 治験実施実施計画書の要件を遵守する意思がない、又は遵守できない患者。
9. 治験担当医師の判断に基づき、治験薬投与に不適格である何らかの状況に該当する患者。
10. 継続中若しくは活動性の感染、症候性のうっ血性心不全、不安定狭心症、不整脈、又は治験の要件遵守を制限する可能性がある精神疾患若しくは社会的状況などのコントロール不良の併存疾患を有する患者。
11. 治験薬投与後 4 週間以内に、眼科検査、外科手術、内視鏡検査などの、強い光に曝露すると考えられる検査又は治療を必要とする患者。

1.1.4 治験治療の用法及び用量

前投薬及びアービタックス®のチャレンジ投与: 過敏症反応の可能性を最小限にするための適切な前投薬を行い、チャレンジ用量としてアービタックス®100 mg を 30 分以上かけて単回投与し、忍容性を評価した。

RM-1929: チャレンジ用量のアービタックス®投与に対して忍容性が良好であった患者に対して、RM-1929 を用いた本治療の各サイクルの Day 1 に点滴静注により 2 時間以上かけて治験薬 RM-1929（640 mg/m^2）を投与した。治験薬である RM-1929（バッチ／ロット番号 : G-MFR-375-FVP-1501 及び G-375-FVP-1601）は、色素［IRDye®700DX（IR700）］とタンパク質（モノクローナル抗体であるセツキシマブ）の複合体を含有する注射剤である。最終複合体は、平均して抗体 1 分子あたり 2～3 個の色素分子を含む。

光照射：RM-1929 点滴静注の完了から約 24 時間後に、レーザシステム（レーザ装置：ML7710-690-ASP）を用いて本治療標的病変に光を照射した。光フルエンスは、表在性病変に対しては 50 J/cm^2、深在性病変に対しては 100 J/cm ファイバー長とした。

1.1.5 評価項目

1.1.5.1 安全性の評価項目

本試験のパート 1 及びパート 2 の主要目的は、様々な用量で、最大 4 サイクル投与された RM-1929 を用いた本治療の安全性プロファイルを決定することであった。RM-1929

を用いた本治療の安全性プロファイルを決定するために治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）のモニタリング、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、身体的検査及び併用薬のモニタリングなどの、標準的な安全性評価を実施した。加えて、正常組織に対する毒性及び皮膚の光過敏性［最小紅斑用量（MED）検査］を評価した。すべての安全性評価は、治験実施計画書に規定した時点で実施した。

1.1.5.2　薬物動態の評価項目

RM-1929 の臨床試験では、RM-1929 及び IR700 の PK プロファイルを副次的エンドポイントとして検討した。

PK 血液検体は[redacted]社に送付し、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び蛍光アッセイ（Method Number CA15331-01 及び Method Number CA15331-02）により RM-1929 及び IR700 の血清中濃度を測定した。RM-1929 及び IR700 曝露による、最高血清中濃度（C_{max}）、消失半減期（$T_{1/2}$）、血清中薬物濃度時間曲線下面積（AUC）、クリアランス（CL）及び定常状態分布容積（V_{ss}）の PK パラメーターを標準のノンコンパートメント解析を用いて算出した。

1.1.5.3　有効性の評価項目

抗腫瘍効果の有効性の評価は本治験のパート 1 及びパート 2 の副次評価項目であった。本治験集団に対する RM-1929 を用いた本治療の腫瘍縮小効果は CT、MRI 及び PET スキャン並びに直接的な臨床評価を用いて評価した。まず、modified RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定により標的病変及び非標的病変を評価した（表2.7.6-2及び表2.7.6-3）。総合効果は、modified RECIST ver. 1.1 に基づく総合評価基準（表2.7.6-4）により判定した。生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、全奏効率（ORR）、確定 CR 及び PR に基づく ORR、modified RECIST ver. 1.1 により決定された腫瘍縮小効果の要約、生検により決定された完全奏効（CR）、客観的腫瘍縮小効果の持続期間（DOR）及び奏効までの期間を含む臨床効果を測る評価項目について、統計解析計画書にその概略を記載した。さらに、被験者が記載する症候性疼痛緩和の質問表の回答に基づき評価された症候性疼痛緩和に加えて、治験担当医師が評価する ECOG PS を指標として、RM-1929 を用いた本治療の有効性を評価した。

表 2.7.6-2　modified RECIST ver. 1.1 に基づく標的病変の評価基準

Response	Criteria
Complete Response	Disappearance of all target lesions. Any lymph nodes must be non-pathologic (<10 mm in short axis). Non-Nodal Targets must be absent.
Partial Response	≥30% decrease in the SOD of target lesions, taking as reference the baseline SOD.
Stable Disease	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the nadir SOD (this includes the baseline SOD if that is the smallest on study).
Progressive Disease	≥ 20% increase in the SOD of target lesions, taking as reference the nadir SOD (this includes the baseline SOD if that is the smallest on study). In addition to the relative increase of 20%, the SOD must also demonstrate an absolute increase of at least 5mm.
Not Evaluable	Progression has not been documented and one or more target lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline that makes comparability impossible.

Abbreviations: PD = progressive disease; PR = partial response; SOD = sum of diameters.
Note: modified RECIST 1.1 target lesion assessment criteria is identical to RECIST 1.1 target lesion assessment criteria.
Source: RM-1929-101 CSR Table 7

表 2.7.6-3　modified RECIST ver. 1.1 に基づく非標的病変の評価基準

Response	Criteria
Complete Response	Disappearance of all non-target lesions. All lymph nodes must be non-pathological in size (<10 mm short axis).
Non-CR/Non-PD	Persistence of one or more non-target lesion
Progressive Disease	Unequivocal progression of existing non-target lesions
Not Evaluable	Progression has not been documented and one or more non-target lesions have not been assessed or have been assessed using a different method than baseline that makes comparability impossible.

Abbreviations: CR = complete response; PD = progressive disease.
Note: modified RECIST 1.1 non-target lesion assessment criteria is identical to RECIST 1.1 non-target lesion assessment criteria.
Source: RM-1929-101 CSR Table 8

表 2.7.6-4　modified RECIST ver. 1.1 に基づく総合評価基準

Target Lesion	Non-Target Lesion	New Lesions	Overall Response
CR	CR or none at BL	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
CR	Not all evaluated	No	PR
PR	Non-PD or not all evaluated or none at BL	No	PR
SD	Non-PD or not all evaluated or none at BL	No	SD
Not all evaluated	Non-PD or not all evaluated or none at BL	No	NE
PD	Any	Yes or No	PD
Any	PD	Yes or No	PD
Any	Any	Yes	PD
None identified at BL	CR	No	CR
None identified at BL	Non-CR/Non-PD	No	Non-CR/Non-PD
None identified at BL	Not all evaluated	No	NE
None identified at BL	PD	Yes or No	PD
None identified at BL	None identified at BL	No	Undefined
None identified at BL	None identified at BL	Yes	PD

Abbreviations: BL = baseline; CR = complete response; NE = not evaluable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease.
Note: modified RECIST 1.1 overall assessment criteria is identical to RECIST 1.1 overall assessments criteria.
Source: RM-1929-101 CSR Table 9

1.1.5.4　免疫原性の評価項目

本試験のパート 1 及びパート 2 では、被験者の RM-1929 に対する免疫反応を副次評価項目として検討した。パート 1 では、抗薬物抗体（ADA）の検体は Day 1 及び Day 28 の投与前に採取した。パート 2 では、第 1 サイクルの Day 1 及び Day 28 の投与前、並びにその後の各サイクルの Day 28 に採取した。ADA 検体の解析はバリデートされたブリッジング酸素結合免疫吸着測定法（ELISA）（Method Number CA17849-01）を用いて [redacted] 社にて実施した。スクリーニング ADA アッセイの結果が陽性であった場合は、追加の解析として抗体価及び確定検査を行うこととした。

1.1.6　統計解析手法

統計解析は、統計解析計画書（SAP）及び PK 解析計画書に基づき実施した。すべての安全性及び有効性の統計学的評価は SAS 統計ソフトウェアパッケージを使用した。

解析対象集団

本治験の解析対象集団は以下のとおりである。

安全性解析対象集団：登録されたすべての被験者のうち、Day 2 の光照射の有無にかかわらず、サイクル 1 Day 1 に RM-1929 を少なくとも 1 回以上投与された被験者。パート

2.7.6 個々の試験のまとめ

1 及びパート 2 の両方に参加した被験者は、それぞれのパートで 2 例の別々の被験者として解析した。安全性解析対象集団はパート 1 及びパート 2 のそれぞれで規定した。

有効性解析対象集団：登録されたすべての被験者のうち、1 回以上の治験治療を受け、初回治療後に CT スキャン又は MRI を受けた被験者。パート 1 及びパート 2 の両方に参加した被験者は、それぞれのパートで 2 例の別々の被験者として解析した。有効性解析対象集団はパート 1 及びパート 2 のそれぞれで規定した。両パートの被験者はサイクル 1 の Week 4 に CT スキャン又は MRI を受ける必要があるとした。サイクル 1 後に CR に到達せず、かつ本治療のサイクルを追加した場合、各治療後の Week 4 に CT スキャン又は MRI を受ける必要があるとした。

Treated 集団：登録されたすべての被験者のうち、Day 2 光照射の有無にかかわらず、少なくともサイクル 1（Day 1）で RM-1929 を投与された被験者。すべての有効性の解析はパート 1 及びパート 2 の用量群ごとに解析した。

PK 解析対象集団：登録されたすべての被験者のうち、RM-1929 を 1 回以上投与され、PK プロファイルの解析に十分な数の PK 検体を提供できた被験者。

免疫原性解析対象集団：登録されたすべての被験者のうち、RM-1929 を 1 回以上投与され、ADA 解析用検体を 1 つ以上提供できた被験者。

安全性

安全性解析対象集団に対し、パート 1 及びパート 2 の用量群別に安全性を評価した。安全性データの要約は、パート 1 とパート 2 に分けて別々に作成した。ベースライン値は、パート 1 及びパート 2 の Day 1 の RM-1929 投与前に行った最後の評価時のデータと定義した。有害事象、正常組織に対する毒性、併用薬、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、理学的検査、及び皮膚光過敏性反応のデータを要約した。安全性データは、有害事象の頻度表並びに臨床検査値の頻度表及びシフト表などを、個別の一覧表及び要約表で示した。

有害事象

有害事象は、治験薬の初回投与後に発現した場合、治験治療下で発現したと判断した。有害事象は、治験薬の最終投与後 4 週間（28 日間）までに発現した事象を、治験治療下で発現した有害事象として集計した。医師が報告した有害事象名は、MedDRA ver. 18.0 を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）に変換された。

パート 2 では、治療サイクルごと及び全サイクルで、有害事象を要約した。有害事象は、その事象が初めて発現した治療サイクルで集計された。有害事象の発現日が治療サイクルの期間中であった場合、又はその治療サイクルの投与日以降に発現して、次の治療サイクルの治験薬投与日の前である場合、次の治療サイクルが予定されている場合、当該有害事象はその治療サイクルで発現した事象として集計された。

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験担当医師により治験治療との関連性が「possible」又は「probable」のいずれかと判断された TEAE は「治験治療との関連あり」として集計された。同じ被験者で、同じ有害事象が複数回発現した場合でも、要約表では 1 回として集計された。

1 つ以上のイベントが認められた被験者数及びその発現割合を以下のカテゴリーごとに集計し、表に示した：すべての TEAE、グレード 1、2、3、4 及び 5 の TEAE、治験治療と関連のある TEAE、重篤な TEAE、治験治療の中止に至った TEAE、死亡。

臨床検査値

血液学的検査及び生化学検査の検体は、パート 1 ではスクリーニング時、Day 2、Day 7、及び Week 4 に採取した。また、パート 2 ではスクリーニング時、Day 1、Day 2、Day 7 及び Week 4 に採取した。適用可能な検査について、臨床検査異常値は NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づき重症度を分類し、コホート別に要約した。すべての臨床検査値に関して、観測値及びベースラインからの変化量を、n、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値、及び最大値で要約した。また、各被験者において最終観測値となる治験終了時（最終観察時）の各パラメーターについても要約した。

バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体温）は、パート 2 以外の来院時ごと、点滴静注前、点滴静注直後、及び点滴静注終了 15 分後に測定した。各バイタルサインは、各被験者の来院時ごとに、n、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値で要約した。各バイタルサインの最終観測値を決定し、同様に要約した。

さらに、収縮期及び拡張期血圧、並びに心拍数は、事前に規定した基準により低、正常、又は高に分類した。全てのサイクルを通して、ベースラインから追跡評価の最悪値のシフトテーブルを作成した。事前に規定した基準は以下のとおりである。

- 収縮期血圧：L（< 90 mmHg）、H（> 160 mmHg）
- 拡張期血圧：L（< 60 mmHg）、H（> 100 mmHg）
- 心拍数：L（< 60 bpm）、H（> 100 bpm）

フラグが立てられ、適用可能な、事前に規定した基準とともに、すべてのバイタルサイン一覧を作成した。

心電図

心電図検査はスクリーニング時、並びに初回の検査結果が異常であった場合又は医師の判断により検査が必要とされた場合に追跡調査として実施した。心電図の読影結果を、「正常」「異常だが臨床的に重要ではない」及び「臨床的に重要な異常」に分類し、それぞれの被験者数及びその割合を、パート 1 及びパート 2 を合わせた全てのコホートについて要約した。ベースラインから治験期間中の最悪値への移行は、被験者数及び発現頻度並びにベースライン値及び追跡調査時の値を示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

正常組織に対する毒性

正常組織に対する毒性は、パート 1 の Day 2、Day 7、Day 14 及び Week 4、パート 2 のサイクル 1 の Day 2、Day 7、Day 14 及び Week 4、並びにパート 2 のサイクル 2～4 の Day 1、Day 2、Day 14 及び Week 4 に評価した（表2.7.6-1）。毒性は、表2.7.6-5に定義されたとおりグレード 0～4.0 のスケールで評価した。結果は、来院時点ごとの頻度分布（各来院時点で入手したスコアごとの被験者数及びその割合）で要約した。各スコアの被験者数は「評価なし」及び「評価不要」の数並びに欠測値を除外した。スコアはまた、スコア 0 以外の各レベルの被験者数と変化がなかった被験者数の割合で示した。各スコアが 1～4 であった場合、「変化率」は以下のとおり算出した。

変化率＝（当該スコアの被験者数）／（スコアが 0 の被験者数）

変化率が 1.00 であった場合、スコアは「変化なし」と同等、変化率が 2.00 であった場合、スコアは「変化なし」の 2 倍、変化率が 0.50 であった場合、スコアは「変化なし」の半分となる。変化率は来院時点ごとに算出した。

表 2.7.6-5　正常組織に対する毒性のグレード

Score	Description
0	No change
1.0	Mild erythema and/or mild edema
1.5	Moderate erythema and/or moderate edema (ability to eat solid foods)
2.0	Extensive erythema and/or extensive edema (requires liquid diet)
3.0	Severe edema (no alimentation possible), ulceration >>4 mm in depth (as determined by the physician
4.0	Respiratory distress due to edema, ulceration >>4 mm in depth (as determined by the physician)

Source: RM-1929-101 CSR Table 6

前治療、並びに併用薬又は併用療法

全ての前治療及び併用薬は WHODrug (3Q2015)によりコード化した。前治療薬は治験薬投与 28 日以内に投与し、治験薬投与日（Day 1）の前日までに中止した薬剤とした。併用薬は治験期間中又は治験薬の初回投与以降に投与された薬剤とした。併用薬は、コホート別に ATC1 カテゴリー内の優先医薬品ごとに表で示した。発生頻度（被験者数及びパーセント）は各コホートの被験者数に基づいた。前治療薬は被験者ごとの全ての投薬一覧にフラグが立てられた。

身体検査

総合的な身体検査はスクリーニング時に実施し、その後は各サイクルの Day 1 に症状に基づく身体検査を実施した。その後の身体検査では、被験者は前回の来院時に報告し、治験担当医師が記録した内容からの変化について質問を受けた。

皮膚の光過敏性

2.7.6 個々の試験のまとめ

MED で判定される皮膚の光過敏性は、パート 1 のみの治験治療後のすべての来院時に収集された。紅斑、痂皮形成、及び浮腫形成は 0（no finding）～4（severe finding）の 5 段階評価で測定され、個別の被験者一覧を作成した。

PK

全ての PK 解析は PK 解析対象集団を用いて行った。RM-1929 及び IR700 の血清中濃度の推移は、静脈内注入投与モデルを使用し、Phoenix™ WinNonlin® Ver. 8.0 を用いた標準的なノンコンパートメント解析により解析した。定量下限（LLOQ）以下の最高血清中濃度到達時間（T_{max}）の前の値は 0 とした。他の LLOQ は PK 解析から除いた。PK 解析には名目用量を用いた。また、実際の採血時間及び点滴時間を用いた。実際の時間を欠損している場合は、当該 PK 検体を PK 解析から除いた。

有効性

パート 1 及びパート 2 において、全ての有効性解析は Treated 集団及び有効性解析対象集団を用いて行った。主要な抗腫瘍効果の解析は、modified RECIST ver. 1.1 を用いて、中央判定による評価に基づき決定した。

OS、PFS 及び DOR などのイベントまでの期間を評価する項目は、「最終日－開始日+1」として計算した。なお、開始日は重要なパラメーターとして特定した。パート 2 では、イベントまでの期間の解析に、時間（日）を X 軸に、リスクを有する被験者の割合を Y 軸にプロットしたカプラン・マイヤー曲線を用いて要約した。カプラン・マイヤー解析では、打ち切り例数（割合）、中央値［95%信頼区間（CI）］、最小値及び最大値を示した。

ECOG PS についてのデータは、Day 5 を除いて、来院時ごとに収集し、それらの結果をコホート別及び来院時別の頻度分布（当該サイクルにおけるコホートでの被験者数及びその割合）で要約した。ECOG PS の各スコアの割合を来院時別に棒グラフで示した。

症候性疼痛緩和は、パート 1 の Day 7、Day 14 及び Week 4 に、Symptomatic Pain Relief Questionnaire のみを用いて測定した。この評価スケールは、水平の線に 0 から 10 の数字が記載されており、被験者が該当する数字にマークを入れるもので、0 は痛みなし、5 は中等度の痛み、10 は最悪の痛みを表している。要約統計量として、各コホートにおける来院時別の n、平均値、SD、中央値、最小値及び最大値を示した。また、各被験者の全来院時における最悪の痛みは、来院時別の要約として示した。

免疫原性

免疫原性解析対象集団を用いて免疫原性を解析した。ADA 産生を評価するため、ベースライン時（アービタックス®及び RM-1929 の投与前）及び各治療サイクル終了後 4 週時に血清を収集した。

1.2 試験結果

1.2.1 被験者の内訳及び特性

内訳

パート 1 及びパート 2 の全症例の内訳をそれぞれ表2.7.6-6及び表2.7.6-7に示す。

9 例がパート 1 に登録され、各用量群に 3 例ずつ割り当てられた。同意撤回により治験を中止した 640 mg/m^2 群の 1 例を除き、160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2 群の全症例が治験を完了した。

31 例がパート 2 に登録された。このうち 3 例(9.7%)がパート 2 を完了し、28 例(90.3%)が治験を中止した。最も多かった中止理由は病勢進行［17 例（54.8%）］であり、次いでその他の［5 例（16.1%）］、死亡［3 例（9.7%）］であった。

中止理由がその他の症例の中止理由は以下のとおりである。

- 症例 04-834：1 サイクルの治療後に CR に到達したため
- 症例 05-841：3 サイクルの治療後に CR に到達したため
- 症例 05-842：ホスピスに入所したため
- 症例 06-858：アービタックス®に対する重度の反応のため
- 症例 06-861: 治験薬投与を中止し、追跡調査の継続に同意した。同意撤回はなかった。

症例 06-858 はセツキシマブのチャレンジ投与に対する過敏反応により RM-1929 を投与しなかったため、Treated 集団及び安全性解析対象集団から除外した。症例 02-813 及び症例 06-858 の 2 例は初回治療の Week 4 来院時に CT 又は MRI スキャンを実施しなかったため、有効性解析対象集団から除外した。

表 2.7.6-6　症例の内訳及び中止理由（パート 1、登録されたすべての被験者集団）

	RM-1929 160 mg/m^2 n (%)	RM-1929 320 mg/m^2 n (%)	RM-1929 640 mg/m^2 n (%)
Enrolled Population	3	3	3
Patients Not Treated	0	0	0
Safety Population[a]	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Treated Population[b]	3 (100)	3 (100)	3 (100)
Efficacy Evaluable Population[c]	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)
Completed [Study Treatment Period]	3 (100)	3 (100)	2 (66.7)
Discontinued [Study Treatment Period]	0	0	1 (33.3)
Reason for Discontinuation	0	0	0
Patient withdrew consent	0	0	1 (33.3)
Investigator withdrew patient	0	0	0
Non-compliance	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0
Criteria for study not met	0	0	0
Adverse Event	0	0	0
Death	0	0	0
Discontinuation of study by Sponsor	0	0	0
Progressive Disease	0	0	0
Other	0	0	0

Note: Percents are based on the number of enrolled patients within each treatment group.
[a] Safety Population includes all enrolled patients who received at least one study treatment.
[b] Treated Population includes all enrolled patients who received at least one study treatment.
[c] Efficacy Evaluable includes all enrolled patients who received at least one study treatment and who had measurable disease at screening and at least one 4 week follow-up visit with a CT/MRI scan.; Patient 05-341 withdrew consent from the study treatment period and did not complete the protocol-mandated Week 4 follow-up CT or MRI and therefore, was excluded from the Efficacy Evaluable Population.
Source: RM-1929-101 CSR Table 11

表 2.7.6-7　症例の内訳及び中止理由（パート 2、登録されたすべての被験者集団）

	RM-1929 640 mg/m^2 n (%)
Enrolled Population	31
Patients Not Treated	1 (3.2)
Safety Population[1]	30 (96.8)
Treated Population[2]	30 (96.8)
Efficacy Evaluable Population[3]	29 (93.5)
Completed [study treatment period]	3 (9.7)
Discontinued [study treatment period]	28 (90.3)
Reason for Discontinuation	0
Patient withdrew consent	1 (3.2)
Investigator withdrew patient	1 (3.2)
Non-compliance	0
Lost to follow-up	0
Criteria for study not met	0
Adverse Event	1 (3.2)
Death	3 (9.7)
Discontinuation of study by Aspyrian	0
Progressive Disease	17 (54.8)
Other	5 (16.1)

Note: Percents are based on the number of enrolled patients within each treatment group.
[1] Safety Population includes all enrolled patients who received at least one study treatment.
[2] Treated Population includes all enrolled patients who received at least one study treatment.
[3] Efficacy Evaluable includes all enrolled patients who received at least one study treatment and who had measurable disease at screening and at least one 4 week follow-up visit with a CT/MRI scan.
Source: RM-1929-101 CSR Table 12

人口統計学的特性

パート 1 及びパート 2 の人口統計学的特性をそれぞれ表2.7.6-8及び表2.7.6-9に要約する。

パート 1 での年齢の中央値は 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。160 mg/m^2 群の 2 例（66.7%）は女性、1 例（33.3%）は男性であった。320 mg/m^2 群及び 640 mg/m^2 群は全て男性であった。パート 1 の全 9 例はいずれも白人で、320 mg/m^2 群の 1 例のみヒスパニック又はラテン系であった。

パート 2 での年齢の中央値は 68.5 歳であった。6 例（20.0%）が女性で、24（80%）が男性であった。大多数が白人で、1 例のみヒスパニック又はラテン系であった。

表 2.7.6-8　人口統計学的特性（パート 1、Treated 集団）

	RM-1929 160 mg/m^2 N=3	RM-1929 320 mg/m^2 N=3	RM-1929 640 mg/m^2 N=3
Age (years)			
Median	5[redacted].0	6[redacted].0	5[redacted].0
Min, Max	5[redacted], 6[redacted]	5[redacted], 6[redacted]	5[redacted], 8[redacted]
Sex: n (%)			
Female	2 (66.7)	0	0
Male	1 (33.3)	3 (100.0)	3 (100.0)
Race: n (%)			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	0	0	0
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
White	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Other[a]	0	0	0
Ethnicity: n (%)			
Hispanic or Latino	0	1 (33.3)	0
Not Hispanic and Not Latino	3 (100.0)	2 (66.7)	3 (100.0)
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
BSA (m^2)[b]			
Median	1.560	1.840	2.040
Min, Max	1.49, 1.88	1.76, 1.94	1.82, 2.05
Height (cm)			
Median	16[redacted].60	17[redacted].30	18[redacted].60
Min, Max	16[redacted].7, 16[redacted].6	16[redacted].6, 17[redacted].8	17[redacted].4, 18[redacted].9
Weight (kg)			
Median	5[redacted].20	7[redacted].20	8[redacted].10
Min, Max	4[redacted].9, 7[redacted].9	6[redacted].0, 8[redacted].6	6[redacted].4, 8[redacted].8

Note: Percentages are based on the number of patients in the treatment group.
[a] Other: Includes races not specified on eCRF. Multiple races are counted in each relevant race category; therefore, percentages may exceed 100%.
[b] BSA (body surface area) is calculated as the square root of [(weight (kg) x height (cm))/3600].
Source: RM-1929-101 CSR Table 15

表 2.7.6-9　人口統計学的特性（パート 2、Treated 集団）

	RM-1929 640 mg/m^2 N=30
Age (years)	
Median	68.5
Min, Max	3[redacted], 8[redacted]
Sex: n (%)	
Female	6 (20.0)
Male	24 (80.0)
Race: n (%)	
American Indian or Alaska Native	1 (3.3)
Asian	2 (6.7)
Black or African American	0
Native Hawaiian or Pacific Islander	0
White	24 (80.0)
Other[a]	4 (13.3)
Ethnicity: n (%)	
Hispanic or Latino	1 (3.3)
Not Hispanic and Not Latino	28 (93.3)
Not Reported	1 (3.3)
Unknown	0
BSA (m^2)[b,c]	
Median	1.800
Min, Max	1.45, 2.33
Height (cm) [c]	
Mean (SD)	172.90 (7.391)
Median	173.00
Min, Max	15[redacted].5, 18[redacted].0
Weight (kg) [c]	
Mean (SD)	69.99 (14.830)
Median	66.80
Min, Max	4[redacted].1, 10[redacted].0

Note: Percentages are based on the number of patients in the treatment group.
[a] Other: Includes races not specified on eCRF. Multiple races are counted in each relevant race category; therefore, percentages may exceed 100%.
[b] BSA (body surface area) is calculated as the square root of [(weight (kg) x height (cm))/3600].
[c] Patient 06-853 had weight and height collected as part of Patient Registration and Dosing Form in patient enrollment and was not included in the clinical database.
Source: RM-1929-101 CSR Table 19

1.2.2　医薬品への曝露

パート 1 及びパート 2 の被験者の治験薬への曝露状況を表2.7.6-10及び表2.7.6-11に示す。

パート 1 では、640 mg/m^2 群の 1 例（33.3%）は治験薬投与を中断した。症例 02-311 はチューブを交換することが必要となり、8 分間点滴静注を中断したため、結果的に

2.7.6 個々の試験のまとめ

RM-1929 の総投与量は 614 mg/m^2 に減少した。160 mg/m^2 群及び 320 mg/m^2 群に治験薬投与の中断はなかった。

パート 2 では、主に点滴ライン又はチューブの問題で、点滴静注の中断が 9 例で 14 回あった。RM-1929 は 647mg/m^2（症例 06-851：サイクル 3）及び 642.5mg/m^2（症例 06-852：サイクル 3 及び 4）が投与された 2 例 3 回を除き、治験実施計画書で規定した 640mg/m^2 が投与された。

パート 2 では最大 4 サイクルの治療を受けることができた。パート 2 で 1 サイクルの治療を受けた被験者は 11 例（36.7%）、2 サイクルの治療を受けた被験者は 7 例（23.3%）、3 サイクルの治療を受けた被験者は 8 例（26.7%）、4 サイクルの治療を受けた被験者は 4 例（13.3%）であった。

表 2.7.6-10　治験薬の曝露状況（パート 1、Treated 集団）

	RM-1929 160 mg/m^2 N=3	**RM-1929 320 mg/m^2 N=3**	**RM-1929 640 mg/m^2 N=3**
Total Treatment Cycles Received, n(%)			
1	3 (100.0)	3 (100.0)	3 (100.0)
Administration Interrupted[a], n(%)	0	0	1 (33.3)[b]

[a] Number of patients with treatment administration interrupted. Percentages are based on the number of patients in the treatment group.
[b] Infusion tubing needed to be changed after RM-1929 infusion had begun for Patient 02-311.
Source: RM-1929-101 CSR Table 42

表 2.7.6-11　治験薬の曝露状況（パート 2、Treated 集団）

	RM-1929 640 mg/m^2 N=30
Total Treatment Cycles Received	
1	11 (36.7)
2	7 (23.3)
3	8 (26.7)
4	4 (13.3)
Median	2.0
Administration Interrupted[a], n(%)	9 (30)

[a]Number of patients with administration interrupted during 1 or more treatments. Percentages are based on the number of patients in the treatment group.
Source: RM-1929-101 CSR Table 43

1.2.3 有効性の結果

パート 1

160 mg/m^2、320 mg/m^2 及び 640 mg/m^2 群の OS の中央値（95% CI）はそれぞれ 6.05 ヵ月（1.81, N/A）、5.39 ヵ月（2.07, 24.51）及び 2.63 ヵ月（0.72, N/A）であった（表2.7.6-12）。modified RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による、RM-1929 を用いた本治療 1 サイクル後の病勢コントロールは、Treated 集団 9 例のうち 7 例（78%）で得られた。640 mg/m^2 群の 1 例は CR（確定は未確認）であった。Choi 基準も同様に、RM-1929 を用いた本治療 1 サイクル後に全投与量群を通して 1 例が CR、6 例が PR であった（表2.7.6-13）。

表 2.7.6-12　全生存期間（パート 1、Treated 集団）

Time to Death (months from first dosing)	**RM-1929 160 mg/m^2 N=3**	**RM-1929 320 mg/m^2 N=3**	**RM-1929 640 mg/m^2 N=3**
Events, n (%)	2 (66.7)	3 (100.0)	2 (66.7)
Censored, n (%)	1 (33.3)	0	1 (33.3)
Median (95% CI)	6.05 (1.81, N/A)	5.39 (2.07, 24.51)	2.63 (0.72, N/A)
Min, Max	1.81, 22.80	2.07, 24.51	0.72, 26.55

Note: Time based on date of death – date of Cycle 1 Day 1 (first dosing date) + 1. If death did not occur then censor date is the date patient last known to be alive (date of last contact from the 3-month follow-up, otherwise, date of exit).
Note: Percents are based on the number of patients in the treatment group and summary statistics are based on Kaplan-Meier methods.
Source: RM-1929-101 CSR Table 24

表 2.7.6-13　最良総合効果（Choi 基準、中央判定）（パート 1、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: RM-1929-101 CSR Table 25

パート 2

modified RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による最良総合効果を表2.7.6-14に示す。Treated 集団のうち 13 例（43.3%）に奏効が認められ、4 例（13.3%）が CR、9 例（30.0%）が PR を達成した。奏効が認められた 13 例のうち、8 例が CT 又は MRI スキャンで中央判定による CR 又は PR の確定が確認できており、奏効率は 26.7%（95% CI: 12.28, 45.89）であった。Choi 基準による評価も同様の抗腫瘍効果が見られた（表2.7.6-15）。

パート 2 の Treated 集団 30 例（100%）での、生存期間の中央値は 9.30 ヵ月（表2.7.6-16）で、6 ヵ月生存は 19 例（63.3%）、12 ヵ月生存は 14 例（46.7%）、18 ヵ月生存は 6 例（20%）であった。パート 2 の Treated 集団での PFS の中央値は、初回投与から 5.16 ヵ月であった（表2.7.6-17）。

表 2.7.6-14　最良総合効果及び病勢コントロール（modified RECIST ver. 1.1、中央判定）（パート 2、Treated 集団）

Response Categories	RM-1929 640 mg/m² N=30 n (%)	95% CI on % Response[a]
Best Overall Response[b]	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)[c]	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] Confidence intervals (CI) are based on exact (Clopper-Pearson) two-sided 95% CIs for the proportions.
[b] The percentage of patients with the best overall response of CR or PR. Includes confirmed and unconfirmed responses.
[c] 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.
Source: RM-1929-101 CSR Table 27

表 2.7.6-15　最良総合効果及び標的病変の最良効果（Choi 基準、中央判定）（パート 2、Treated 集団）

	Overall	Target
Best Choi Response	RM-1929 640 mg/m² n (%)	RM-1929 640 mg/m² n (%)
Number of Patients with Assessment	28	28
Complete Response	4 (14.3)	4 (14.3)
Partial Response	16 (57.1)	17 (60.7)
Stable Disease	1 (3.6)	1 (3.6)
Progressive Disease	4 (14.3)	3 (10.7)
Not Evaluable	3 (10.7)	3 (10.7)

Note: Percents are based on the number of patients with a Choi assessment post-baseline.
Source: RM-1929-101 CSR Table 31

表 2.7.6-16　全生存期間（パート 2、Treated 集団）

Time to Death (months from first dosing)	RM-1929 640 mg/m^2 N=30
Events, n (%)	21 (70.0)
Censored, n (%)	9 (30.0)
Median (95% CI)	9.30 (5.16, 16.92)
Min, Max	1.48, 22.57

Note: Time based on date of death – date of Cycle 1 Day 1 (first dosing date) + 1. If death did not occur then censor date is the date patient last known to be alive (date of last contact from the 3-month follow-up, otherwise, date of exit).
Source: RM-1929-101 CSR Table 28

表 2.7.6-17　無増悪生存期間（modified RECIST ver. 1.1、中央判定）（パート 2、Treated 集団）

Time to Disease Progression/Death (months from first dosing)	RM-1929 640 mg/m^2 N=30
Events, n (%)	22 (73.3)
Censored, n (%)	8 (26.7)
Median (95% CI)	5.16 (2.10, 5.52)
Min, Max	0.9, 16.9

Note: Overall Response or Timepoint Assessment includes target, nontarget, and new lesions.
Note: Time based on date of progression of disease/death – date of Cycle 1 Day 1 (first dosing date) + 1. Patients who died without a reported prior progression were considered to have progressed on the date of their death. Patients who did not progress or die were censored on the date of their last evaluable post baseline tumor assessment. Patients who did not have any on-study tumor assessments and did not die were censored on the first dosing date.
Source: RM-1929-101 CSR Table 29

1.2.4　薬物動態の結果

パート 1（RM-1929）

パート 1 での RM-1929 の PK パラメーターの概要を表2.7.6-18に、平均濃度の推移を図2.7.6-2に、投与量と曝露量の相関を図2.7.6-3に示す。

RM-1929（160、320、640 mg/m^2）を 2 時間かけて単回点滴静注した後、血清中薬物濃度は 2 相性の反応で減少した。RM-1929 の単回点滴静注の PK は、全身 CL は 56.7～89.1 mL/hr/m^2 と低く、組織分布は 4250～4840 mL/m^2 と広く、$T_{1/2}$ は 37.8～77.5 時間と長かった。分布容積（V_{ss}）の推定値は用量に依存しなかったが、CL 及び $T_{1/2}$ は用量に依存した。用量群間の PK 測定可能期間を区別する LLOQ（2.00 µg/mL）により、CL 及び $T_{1/2}$ の用量依存を確認した。

総じて単回投与量の増加に伴って曝露量は増加した。パート 1 で 160～640 mg/m^2 の 4 倍用量差で RM-1929 を投与したところ、C_{max} は 4.6 倍、AUC_{0-t} は 7.3 倍、$AUC_{0-\infty}$は 7.3 倍増加した。正式な統計的評価ではいずれの曝露パラメーターでも用量比例関係を結論付

けることができなかったが、各用量群で AUC の著しい被験者間変動を有する被験者は 3 例のみであった。最高用量観察時の変動係数は AUC_{0-t} が約 61%、$AUC_{0-\infty}$が約 56%であった（表2.7.6-18）。

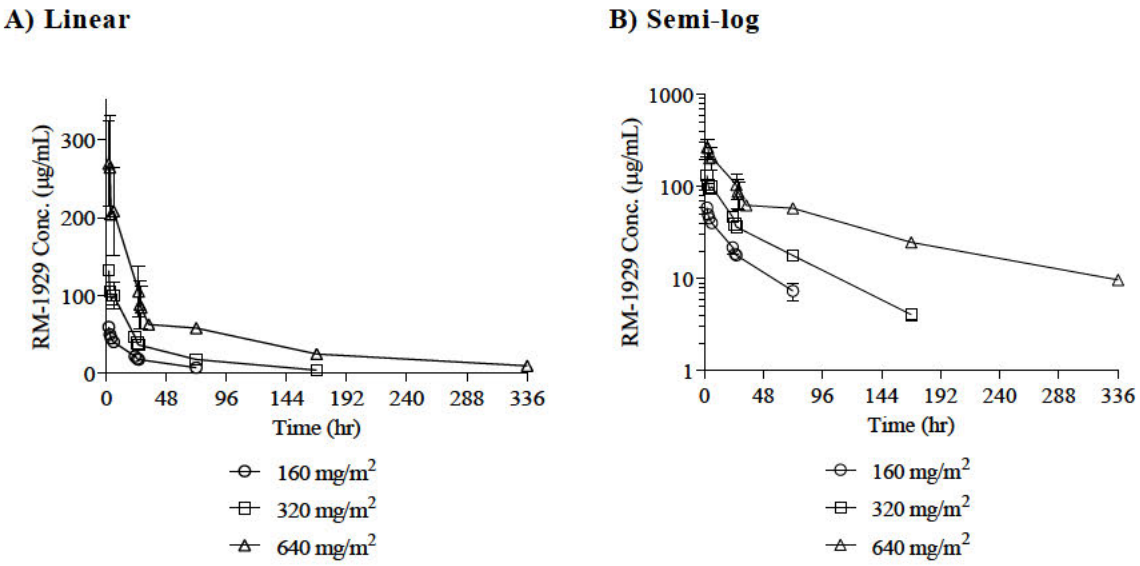
推奨治療用量の RM-1929 640 mg/m^2 用量は、EGFR の飽和が見込まれる、セツキシマブの望ましい血清濃度（$AUC_{0-\infty}$約 12,000 µg· h/mL：Fracasso, 2007）に達した。

表 2.7.6-18　RM-1929 単回点滴静注後の RM-1929 PK パラメーター（パート 1）

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

Abbreviations: NA = not applicable.
[a] Median and range (Min, Max) presented
[b] Relative to start of infusion
[c] Through 24 hours after nominal end of infusion (2 hr)
[d] Predicted (vs. observed) parameters
Source: RM-1929-101 CSR Table 35

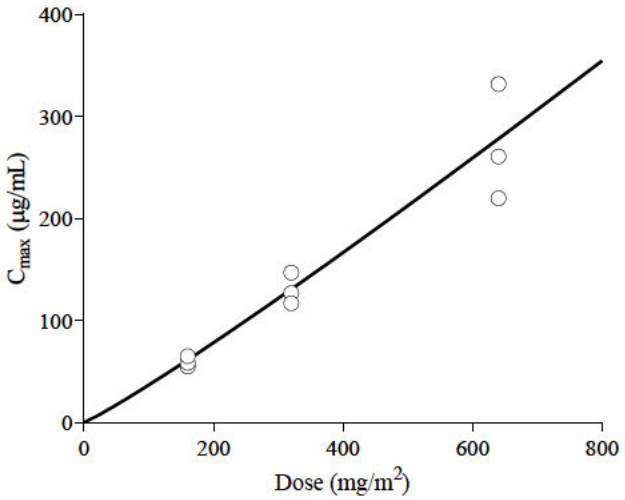
図 2.7.6-2　RM-1929 単回点滴静注後の RM-1929 血清中濃度平均（± SD）の推移（パート 1）



Source: RM-1929-101 CSR Figure 5

図 2.7.6-3　RM-1929 単回点滴静注後の投与量と曝露量の相関（パート 1）

C_{max}



AUC_{0-t}

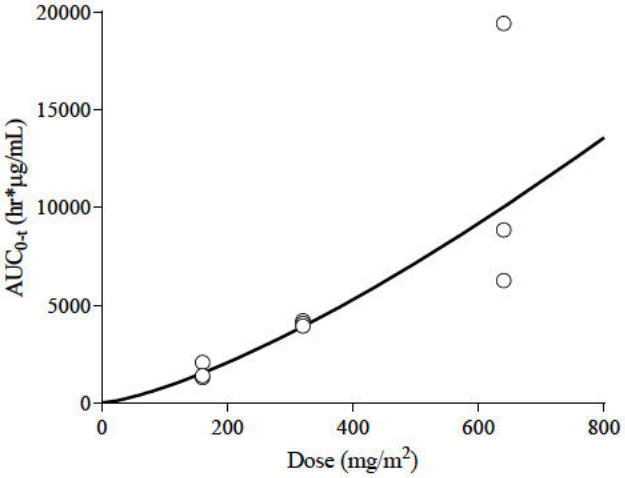
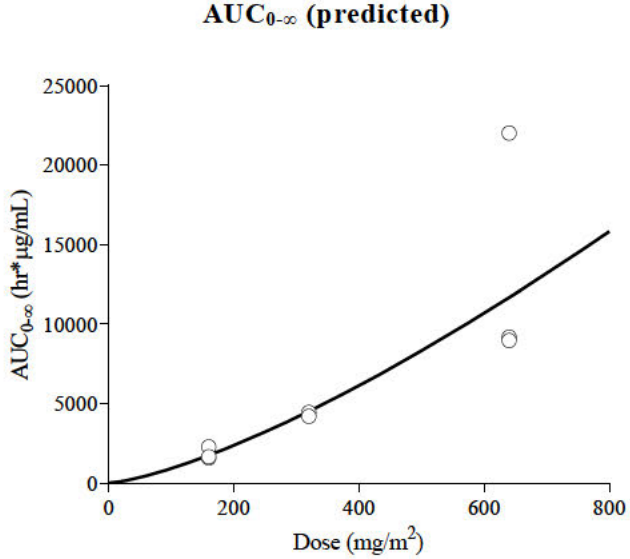


図2.7.6-3　RM-1929 単回点滴静注後の投与量と曝露量の相関（パート 1）（続き）



Source: RM-1929-101 CSR Figure 6

パート 2（RM-1929）

パート 2 での RM-1929 640 mg/m^2 の中間 PK パラメーターの平均値を表2.7.6-19に、サイクル 1～4 の RM-1929 平均濃度の推移を図2.7.6-4に示す。

サイクル 1 で 30 例に RM-1929 640 mg/m^2 を単回点滴静注した後、CL の平均値（±SD）は 71.2 ± 47.8 mL/hr/m^2 であった（表2.7.6-19）。V_{ss} の平均値（±SD）は 4370 ± 1370 mL/m^2 であり（表2.7.6-19）、ヒト血清量（70 kg の患者で 1590 mL/m^2）より大きかった。個々の $T_{1/2}$ は 3.85～99.6 時間で、平均値（± SD）は 56.0 ± 19.5 h であった（表2.7.6-19）。検体採取日時データの欠測により終末相の評価に影響が生じ、特に被験者 06-851、06-852 及び 06-856 では PK パラメータ解析における最終濃度測定可能時点（T_{last}）が約 5 時間であった。

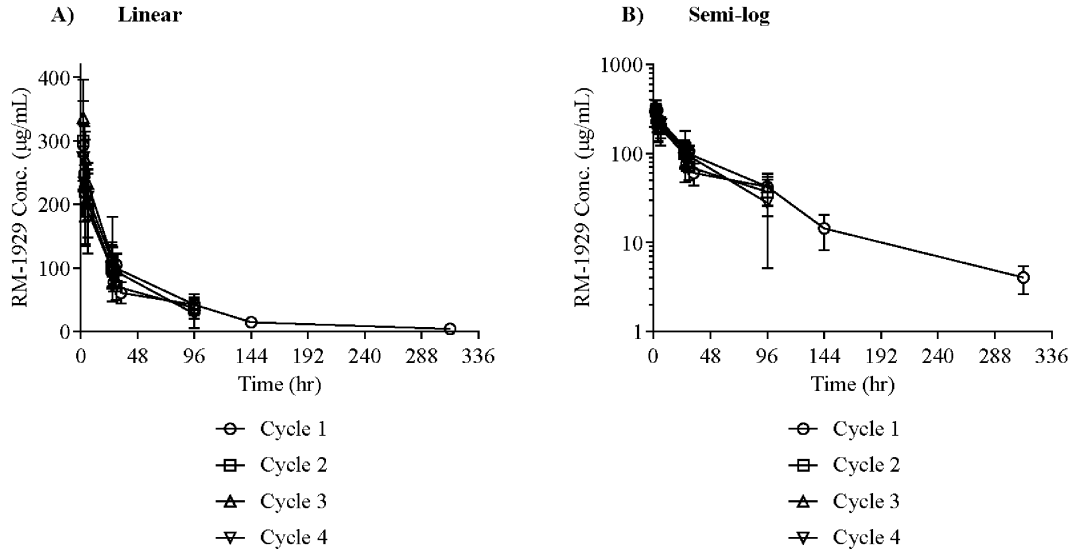
後期のサイクルで利用可能な被験者データは少なかったが、サイクル 2 以降の CL の平均値はサイクル 1 の CL の平均値と同程度であった。V_{ss} の推定平均値は同程度であり、ヒト血清量（70 kg の患者で 1590 mL/m^2）より大きかった。サイクル 2～4 の $T_{1/2}$ の推定値はサイクル 1 と同程度であった。RM-1929 640 mg/m^2 投与のサイクル 2、3 及び 4 での、被験者ごとの曝露量及び平均値（C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-26}、$AUC_{0-\infty}$）はほとんどサイクル 1 での範囲内（平均値± SD）であった。

表 2.7.6-19　RM-1929 640 mg/m^2 点滴静注後の RM-1929 PK パラメーター（パート 2）

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

Abbreviations: NA = not applicable; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
[3] Through 24 hours after nominal end of infusion (2 hr)
[4] Predicted (vs. observed) parameters
Source: RM-1929-101 CSR Table 37

図 2.7.6-4　RM-1929 640 mg/m^2 点滴静注後の RM-1929 血清中濃度平均（± SD）の推移（パート 2、サイクル 1～4）



Source: RM-1929-101 CSR Figure 7

パート 1（IR700）

パート 1 での IR700 の PK パラメーターの平均値を表2.7.6-20に、平均濃度の推移を図2.7.6-5に示す。

2.7.6 個々の試験のまとめ

RM-1929 の 160～640 mg/m^2 の単回点滴静注で、IR700 は 2 つの高用量群で短時間に測定可能であり（図2.7.6-5）、PK パラメーターを収集したのは 320 及び 640 mg/m^2 群のみであった（表2.7.6-20）。T_{max} は 2.07～2.37 時間、C_{max} は 0.0407～0.0629 µg/mL、AUC_{0-t} は 0.105～0.947 hr･µg/mL の範囲であった。

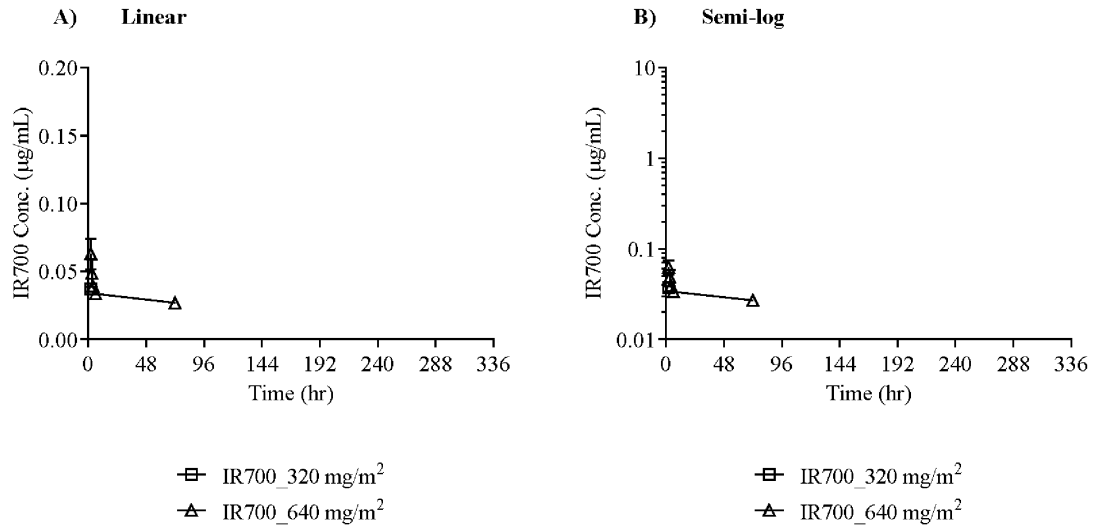
RM-1929 及び IR700 の想定モル質量はそれぞれ 150,000 g/mol 及び 1950 g/mol である。モル濃度平均 AUC_{0-t} 比（IR700/RM-1929）は全ての用量群で 0.2～0.6%であり、遊離 IR700 は RM-1929 投与量の 1%未満であることが示唆された。

表 2.7.6-20　RM-1929 単回点滴静注後の IR700 PK パラメーター（パート 1）

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

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
Source: RM-1929-101 CSR Table 38

図 2.7.6-5　RM-1929 単回点滴静注後の IR700 血清中濃度平均（± SD）の推移（パート 1）



Source: RM-1929-101 CSR Figure 8

パート 2（IR700）

パート 2 での IR700 の PK パラメーターの平均値を表2.7.6-21に、平均濃度の推移を図2.7.6-6に示す。

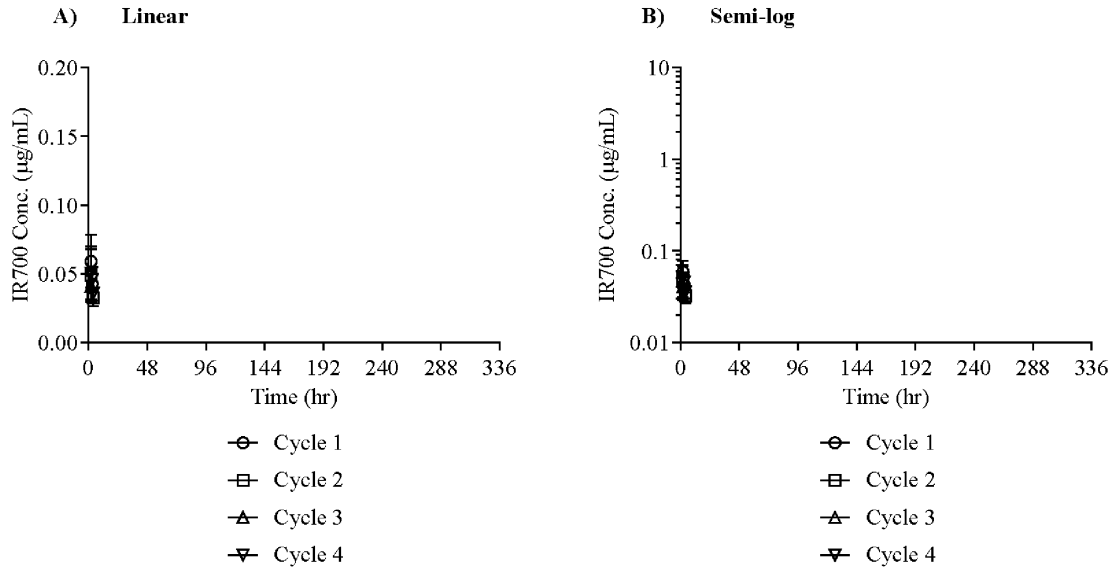
サイクル 1～4 の RM-1929 の 640 mg/m^2 の単回点滴静注で、IR700 を低レベルで検出した（図2.7.6-6）。AUC_{0-t} の平均値は大きな変動性がある一方で、C_{max} の平均値は 4 サイクルにわたって比較的一定であった（表2.7.6-21）。T_{max} の中央値は 2.08～2.21 時間、C_{max} の平均値は 0.0414～0.0591 µg/mL、AUC_{0-t} は 0.165～0.618 hr･µg/mL の範囲であった。パート 1 と同様に、モル濃度平均 AUC_{0-t} 比（IR700/RM-1929）は 0.2～0.5%であり、遊離 IR700 は RM-1929 投与量の 1%未満の濃度で循環していることが示唆された。本試験を通して、パート 1 とパート 2 及び治療サイクル全体間の PK データは同等であった。

表 2.7.6-21　RM-1929 640 mg/m^2 点滴静注後の IR700 PK パラメーター（パート 2）

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

Abbreviations: NA = not applicable; ND = not determined; NR = not reported.
[1] Median and range (Min, Max) presented
[2] Relative to start of infusion
Source: RM-1929-101 CSR Table 39

図 2.7.6-6　RM-1929 640 mg/m^2 点滴静注後の IR700 血清中濃度平均（± SD）の推移（パート 2、サイクル 1～4）



Source: RM-1929-101 CSR Figure 9

1.2.5　免疫原性の結果

パート 1

概して、パート 1 で ADA 測定により評価した免疫原性は、単回投与の PK 評価に影響を与えなかった。

パート 2

概して、パート 2 で ADA 測定により評価した免疫原性は、単回又は反復投与の PK 評価に影響を与えなかった。

1.2.6　安全性の結果

パート 1

安全性解析対象集団全 9 例（100%）に有害事象が発現した（表2.7.6-22）。用量制限毒性（DLT）に該当する有害事象は Day 1～7 で認められなかった。主な有害事象の重症度はグレード 1～2 であった。パート 1 で治験治療の中止又は治験の中止に至った有害事象はなかった。グレード 3 以上の有害事象は 9 例中 6 例に認められ、そのうち 2 例以上に認められた有害事象は口腔内痛及び適用部位疼痛であった。パート 1 で 4 例 6 件の重篤な有害事象が認められた。1 例を除き、RM-1929 の最終投与後 30 日以内の死亡は報告されなかった。640 mg/m^2 群の 1 例は、RM-1929 の投与 3 日後に重篤な有害事象の腫瘍

出血（グレード 4）が発現した。腫瘍出血は回復したが、被験者は原疾患により死亡した。

パート 1 で認められた有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別の発現頻度を1.4.1項に示す。

表 2.7.6-22　有害事象の発現状況（パート 1）（安全性解析対象集団）

	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 (%)
Patients with at Least One AE in the Following Categories				
Any TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Grade 1	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Grade 2	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Grade 3	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)	5 (55.6)
Grade 4	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
Grade 5	0	0	0	0
Any Treatment-related TEAE	3 (100)	3 (100)	3 (100)	9 (100)
Any Serious TEAE	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	4 (44.4)
Any AE that led to withdrawal from study treatment	0	0	0	0
Any AE that led to discontinuation from study	0	0	0	0
Any deaths*	0	0	0	0

Abbreviations: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event.
Note: A patient is counted once in the 'Grade 1' category if the worst severity grade for any unique preferred term is mild, once in the 'Grade 2' category if the worst severity grade is Grade 2 for any unique preferred term, and likewise counting for each severity grade. Therefore, the counts in Grades 1, 2, 3, 4, and 5 are not mutually exclusive.
* Patient 05-341 died within 30 days of RM-1929 administration was recorded as a discontinuation due to withdrawal of consent during treatment period, therefore not reported here.
Source: RM-1929-101 CSR Table 44

パート 2

パート 2 では、全 30 例（100%）に 1 件以上の有害事象が発現し、25 例（83.3%）に治験治療と関連のある有害事象が発現した（表2.7.6-23）。投与サイクル別の有害事象はサイクル 1 で全 30 例(100%)、サイクル 2 で 17 例(89.5%)、サイクル 3 で 10 例(83.3%)、サイクル 4 で 2 例（50.0%）であった。重篤な有害事象は全投与サイクルを通じて 13 例（43.3%）報告され、治験治療の中止に至った有害事象は 5 例（16.7%）のみであった。

パート 2 の期間中に 3 例（10.0%）が死亡し、それぞれサイクル 2 で 1 例（5.3%）、サイクル 3 で 1 例（8.3%）及びサイクル 4 で 1 例（25.0%）であった。

パート 2 で認められた有害事象及び副作用の SOC 及び PT 別の発現頻度を1.4.2項に示す。

表 2.7.6-23　有害事象の発現状況（パート 2）（安全性解析対象集団）

	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 (%)
Patients with at Least One AE in the Following Categories					
Any TEAE	30 (100)	17 (89.5)	10 (83.3)	2 (50.0)	30 (100)
Grade 1	29 (96.7)	15 (78.9)	7 (58.3)	1 (25.0)	29 (96.7)
Grade 2	24 (80.0)	10 (52.6)	7 (58.3)	1 (25.0)	25 (83.3)
Grade 3	15 (50.0)	4 (21.1)	2 (16.7)	1 (25.0)	18 (60.0)
Grade 4	0	2 (10.5)	2 (16.7)	0	4 (13.3)
Grade 5	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (25.0)	3 (10.0)
Any Treatment-related TEAE	25 (83.3)	12 (63.2)	8 (66.7)	1 (25.0)	25 (83.3)
Any Serious TEAE	7 (23.3)	5 (26.3)	2 (16.7)	1 (25.0)	13 (43.3)
Any AE that led to withdrawal from study treatment	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)
Any AE that led to discontinuation from study	1 (3.3)	3 (15.8)	1 (8.3)	0	5 (16.7)
Any deaths	0	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (25.0)	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: A patient is counted once in the 'Grade 1' category if the worst severity grade for any unique preferred term is mild, once in the 'Grade 2' category if the worst severity grade is Grade 2 for any unique preferred term, and likewise counting for each severity grade. Therefore, the counts in Grades 1, 2, 3, 4, and 5 are not mutually exclusive.
Source: RM-1929-101 CSR Table 48

1.3 結論

手術、放射線療法又はプラチナ製剤による化学療法の治療効果が、担当医師により不十分と判断された再発 HNSCC 患者を 38 例登録した。

従来の治療法では、OS の中央値が最長 7.5 ヵ月であり、奏効率が 20%未満と低い。HNSCC の治療には、治療関連死の可能性を最小限に抑えつつ生存期間の延長が期待できる、標的に狙いを絞った侵襲性の低い局所療法が望まれている。全国レベルのデータベースに含まれるデータは、再発 HNSCC 患者の OS を改善するために局所コントロールが重要であることを示している。

RM-1929 を用いた本治療は医薬品と医療機器の併用療法で、医薬品にはセツキシマブと色素 IR700 の化学的複合体を用いる。セツキシマブは、頭頸部癌の腫瘍細胞の表面上の EGFR 抗原を標的とする抗体製剤で、米国食品医薬品局（FDA）に承認されている。RM-1929 の全身投与により、EGFR を発現している腫瘍細胞の集積部位に RM-1929 が誘導されることが期待される。次に 690 nm の光照射により、抗体複合体が励起され、抗原を発現している細胞に限定して、また抗体が細胞抗原に結合した後のみ、急速な細胞死を誘導することが期待される。

2.7.6 個々の試験のまとめ

パート 1（用量漸増）では、RM-1929 を用いた本治療は RM-1929 の用量を 160 mg/m^2、320 mg/m^2 又は 640 mg/m^2、光フルエンスを表在性病変で 50 J/cm^2、深在性病変で 100 J/cm ファイバー長に固定して投与又は照射した。治験実施計画書に規定した DLT に該当する有害事象は 7 日間の観察期間で、全ての投与群で認められなかった。

RM-1929 の全身曝露量は投与量の増加に伴い増加した。640 mg/m^2 投与時の $AUC_{0-\infty}$は 13,400 μg· h/mL で、EGFR の飽和が見込まれる濃度（Fracasso et al, 2007）に達した。さらに、modified RECIST ver.1.1 に基づく中央判定により、臨床的又は画像上の腫瘍縮小がすべての 3 用量群に認められ、1 例は CR であった。このパート 1 の結果に基づき、RM-1929 のパート 2 での推奨用量及び投与可能な最大用量を 640 mg/m^2 とした。

すべての RM-1929 用量群（160、320 及び 640 mg/m^2）で臨床的又は画像上の腫瘍縮小が認められたことから、RM-1929 を用いた本治療で十分な光フルエンスを照射する場合、癌細胞死を誘導するために、癌細胞 EGFR との結合の完全占有は必ずしも必要としなかった。そこで、最大の光フルエンスを表在性病変に対しては 50 J/cm^2、深在性病変に対しては 100 J/cm ファイバー長とした。

パート 2 では、RM-1929 の用量を 640 mg/m^2 とし、光フルエンスを表在性病変に 50 J/cm^2、深在性病変に 100 J/cm とした条件で、CR に達しなかった被験者に対して最大 4 サイクルの治験治療を実施した。modified RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による ORR は 43.3%（95% CI : 25.46～62.57）で、4 例が CR、9 例が PR であった。新たな抗癌治療を受けた患者を、最後の画像評価時点で打ち切りとしたとき、奏効が認められた 8 例の DOR は 2.1～12.2 ヵ月の範囲であった。RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定により、進行と評価されなかった被験者の死亡日をイベントとした PFS は、5.16 ヵ月（95% CI : 2.10～5.52）であった。OS の中央値は 9.30 ヵ月（95% CI : 5.16～16.92）であった。19 例が 6 ヵ月、14 例が 12 ヵ月、6 例が 18 ヵ月生存した。パート 2 の Treated 集団の大部分が病勢コントロールを達成した。

RM-1929 を用いた本治療の最大 4 サイクルまでの反復治療であるパート 2 で、全ての被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。15%以上の被験者に認められた有害事象は疲労、嚥下障害、末梢性浮腫、便秘、紅斑、顔面浮腫、発疹、脱水及び貧血であった。主な有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験期間中の重症度がグレード 3 以上の有害事象は 19 例であった。2 例以上発現したグレード 3 の有害事象は貧血、適用部位疼痛、限局性浮腫、嚥下障害、口腔内痛、肺炎、低ナトリウム血症、腫瘍出血及び腫瘍疼痛であった。重篤な有害事象は 13 例（43.3%）認められ、2 例以上発現した重篤な有害事象は肺炎及び腫瘍出血であった。治験治療との因果関係のある重篤な有害事象は腫瘍疼痛、口腔内痛及び閉塞性気道障害の 3 例であった。治験治療の中止に至った有害事象は 5 例認められ、血中クレアチニン増加、腫瘍出血、動脈出血、発疹及び末梢腫脹であった。死亡に至った重篤な有害事象は 3 例（10%）認められ、腫瘍出血、動脈出血及び肺炎であった。全ての死亡と治験治療又は治験手順との因果関係は治験担当医師により否定された。総じて、有害事象は管理可能で回復した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

本治験では、臨床的に意味のある RM-1929 を用いた本治療の抗腫瘍効果を確認した。安全性プロファイルは忍容性があり管理可能であった。概して、RM-1929 を用いた本治療は標準治療の選択肢を持たない患者集団に有効な治療法になり得る。

1.4 付録

1.4.1 パート 1

表 2.7.6-24 治験薬投与後に発現した有害事象の発現頻度
（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 (66.7)	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)
顔面浮腫	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
顔面痛	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
局所腫脹	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
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)
咽喉乾燥	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
低酸素症	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
誤嚥性肺炎	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
喀痰増加	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
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)
口唇炎	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
消化不良	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
舌痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
悪心	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
舌浮腫	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
嘔吐	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
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)
食欲減退	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
脱水	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
低マグネシウム血症	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)

表2.7.6-24　治験薬投与後に発現した有害事象の発現頻度
（パート 1、安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
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)
不眠症	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (100)	0	3 (33.3)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
紅斑	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
光線過敏性反応	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
皮膚浮腫	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
感染	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
術後創感染	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
臨床検査	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
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	1 (11.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
体重減少	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
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)
神経系障害	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
意識レベルの低下	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
腎および尿路障害	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (22.2)
着色尿	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
尿閉	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
耳および迷路障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
耳痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
眼障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
羞明	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
転倒	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
頚部痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)

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: RM-1929-101 CSR Table 45

表 2.7.6-25　治験治療と関連がある有害事象の発現頻度
（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	1 (33.3)	2 (66.7)	3 (100)	6 (66.7)
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)
顔面浮腫	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
顔面痛	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
疲労	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
局所腫脹	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
発熱	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
胃腸障害	2 (66.7)	1 (33.3)	0	3 (33.3)
口腔内痛	1 (33.3)	1 (33.3)	0	2 (22.2)
口唇炎	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
嚥下障害	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
舌痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
舌浮腫	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (66.7)	0	1 (33.3)	3 (33.3)
口腔咽頭痛	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
咽喉乾燥	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
食欲減退	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
低カリウム血症	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
低マグネシウム血症	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
腫瘍出血	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
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)
腫瘍疼痛	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (66.7)	0	2 (22.2)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
光線過敏性反応	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
皮膚浮腫	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)
血管障害	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
潮紅	2 (66.7)	0	0	2 (22.2)
眼障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
羞明	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)

表2.7.6-25　治験治療と関連がある有害事象の発現頻度
（パート 1、安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
臨床検査	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
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	1 (11.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
頭痛	1 (33.3)	0	0	1 (11.1)
精神障害	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
不安	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)
着色尿	0	0	1 (33.3)	1 (11.1)

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: RM-1929-101 CSR Table 46

1.4.2 パート 2

表 2.7.6-26 治験薬投与後に 3 例以上発現した有害事象の発現頻度
（パート 2、安全性解析対象集団）

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)
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 (10.0)
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)
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)
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)
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)
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.3)	3 (15.8)	2 (16.7)	0	8 (26.7)
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)

表2.7.6-26　治験薬投与後に 3 例以上発現した有害事象の発現頻度
（パート 2、安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
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)
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)
眼障害	3 (10.0)	1 (5.3)	0	0	4 (13.3)
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)
耳および迷路障害	2 (6.7)	0	1 (8.3)	0	3 (10.0)
精神障害	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)

Note: Total TEAE counts by System Organ Class are presented in Table 49; however, only TEAEs by Preferred Term that occurred in at least 10% of patients are itemized.
Source: RM-1929-101 CSR Table 49

表 2.7.6-27　2 例以上発現した治験治療と関連がある有害事象の発現頻度
（パート 2、安全性解析対象集団）

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	25 (83.3)	12 (63.2)	8 (66.7)	1 (25.0)	25 (83.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (53.3)	6 (31.6)	2 (16.7)	1 (25.0)	19 (63.3)
顔面浮腫	5 (16.7)	1 (5.3)	0	0	5 (16.7)
疲労	4 (13.3)	1 (5.3)	0	0	5 (16.7)
末梢性浮腫	3 (10.0)	0	1 (8.3)	0	4 (13.3)
適用部位疼痛	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
顔面痛	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
局所腫脹	2 (6.7)	1 (5.3)	1 (8.3)	1 (25.0)	3 (10.0)
限局性浮腫	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
適用部位浮腫	0	2 (10.5)	0	0	2 (6.7)
皮膚および皮下組織障害	13 (43.3)	3 (15.8)	2 (16.7)	1 (25.0)	13 (43.3)
紅斑	4 (13.3)	0	1 (8.3)	0	5 (16.7)
発疹	4 (13.3)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	4 (13.3)
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)
皮膚潰瘍	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
胃腸障害	11 (36.7)	4 (21.1)	3 (25.0)	0	12 (40.0)
嚥下障害	3 (10.0)	1 (5.3)	2 (16.7)	0	5 (16.7)
舌浮腫	4 (13.3)	0	1 (8.3)	0	4 (13.3)
口腔内痛	3 (10.0)	0	0	0	3 (10.0)
口内炎	1 (3.3)	2 (10.5)	0	0	3 (10.0)
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)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (26.7)	4 (21.1)	3 (25.0)	1 (25.0)	12 (40.0)
口腔咽頭痛	2 (6.7)	2 (10.5)	0	1 (25.0)	4 (13.3)
咳嗽	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
発声障害	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
喉頭浮腫	1 (3.3)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)
傷害、中毒および処置合併症	4 (13.3)	1 (5.3)	2 (16.7)	0	6 (20.0)
臨床検査	4 (13.3)	1 (5.3)	0	0	5 (16.7)
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)
体重減少	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	4 (13.3)	1 (5.3)	1 (8.3)	0	5 (16.7)
頚部痛	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	2 (6.7)

表2.7.6-27　2 例以上発現した治験治療と関連がある有害事象の発現頻度
（パート 2、安全性解析対象集団）（続き）

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 (%)
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)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	5 (16.7)
腫瘍疼痛	3 (10.0)	2 (10.5)	1 (8.3)	0	4 (13.3)
神経系障害	4 (13.3)	0	1 (8.3)	0	5 (16.7)
感染症および寄生虫症	3 (10.0)	1 (5.3)	0	0	4 (13.3)
代謝および栄養障害	4 (13.3)	1 (5.3)	0	0	4 (13.3)
脱水	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
血液およびリンパ系障害	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	3 (10.0)
貧血	2 (6.7)	1 (5.3)	0	0	3 (10.0)
眼障害	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)
心臓障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
精神障害	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (8.3)	0	1 (3.3)

Note: Only preferred terms report at least two times included in table.
Source: RM-1929-101 CSR Table 50

2. RM-1929-102 試験

治験の標題

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

2.1 試験概要

2.1.1 目的

主要目的

- 単回の RM-1929 を用いた本治療（1 サイクル）の安全性を評価した。

副次目的

- RM-1929 の PK プロファイルを評価した。
- 臨床効果、臨床的測定値、写真、生検、症状軽減及び ECOG PS、客観的エビデンスの評価などの予備的な有効性を評価した。
- RM-1929 に対する免疫原性反応を評価した。

2.1.2 試験デザイン

本治験は、手術、放射線療法、プラチナ製剤による化学療法の治療効果が不十分と判断された再発頭頸部癌の患者を対象とした第 I 相、非盲検試験であった。適格と判断された症例は、スクリーニング期に登録され、Day 1 から 28 日前までの期間にベースライン時の評価を受けた（表2.7.6-28）。

適格と判断された 3 例が、1 回の治療（1 サイクル）として、固定用量の RM-1929（640 mg/m^2）投与及び光照射（表在性病変に対して 50 J/cm^2、深在性病変に対して 100 J/cm ファイバー長）による治療を受けた。

治験期間

本治験は、スクリーニング期間（Day 1 の前 28 日以内）、治療前（Day 1）、治療期間（Day 1 から Day 2）及び本治療後の追跡調査期間（Day 5、7、14、及び最終投与から 4 週間後）から構成された。

PK（RM-1929 及び IR700）及び ADA のスケジュールを表2.7.6-29に、治験の手順を図2.7.6-7に示す。

表 2.7.6-28　治験スケジュール

Procedure	Screening 28 Days Prior to Day 1	Cycle 1 Treatment					Follow up 4 Weeks ±2 days
		Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 7 ±1 day	Day 14 ±1 day	
Informed Consent	X						
Medical History[16]	X						
Prior and Concomitant Medications[17]	X	X	X	X	X	X	X
Physical Examination w/H & N Exam by physician	X	X	X		X	X	X
ECOG PS	X	X	X		X	X	X
Vital Signs[15], weight[1] and height[1]	X[1, 15]	X[1, 15]	X[1, 15]	X[15]	X[1, 15]	X[1, 15]	X[1, 15]
EKG	X						
Hematology	X[2]		X		X		X
Serum Chemistry	X[2]		X		X		X
PK evaluation[4]		X	X	X	X	X	
Pregnancy Test	X[2]						
Erbitux®/RM-1929 Anti-Drug Antibody (ADA)[5]		X[5]					X[5]
Imaging Studies	X[3]						X[10]
Clinical tumor evaluation[14]	X		X		X	X	X
Tumor photography	X[11]					X[11]	X[11]
Premedication		X[6]					
Erbitux® Challenge Dose		X[6]					

表2.7.6-28　治験スケジュール（続き）

Procedure	Screening 28 Days Prior to Day 1	Cycle 1 Treatment					Follow up 4 Weeks ±2 days
		Day 1	Day 2	Day 5 ±1 day	Day 7 ±1 day	Day 14 ±1 day	
RM-1929 Infusion[13]		X					
Light Exposure (PIT)			X[8]				
Adverse Event Reporting		X	X	X	X	X	X
Normal Tissue Toxicity			X		X	X	X
MED Skin Photosensitivity Test and Skin Photosensitivity/Precautions Education		X[7, 9]	X[7, 9]		X[7, 9]	X[7, 9]	X[7, 9]
Tumor Biopsy/HPV and p16 status	X[12]						X[12]

Abbreviations: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EKG = electrocardiogram; MED = minimal erythema dose; PIT = photoimmunotherapy.

1. Weight was to be recorded at Screening, at each visit (except Day 5), and at the 4-week follow up visit. Height was to be recorded once at screening only.
2. Hematology (complete blood count with differential), serum chemistry and urine pregnancy test were to be done within 1 week prior to Day 1. Hematology and serum chemistry were to be done also at Day 2 pre-PIT, Day 7, and at the 4-week follow-up visit.
3. Baseline imaging studies (CT Scan (or MRI) and Positron Emission Tomography [PET] imaging) were to be done within 4 weeks prior to Day 1.
4. Blood samples were to be collected for pharmacokinetics. See the Table 2-2 for these procedures.
5. Baseline antibody screen prior to Erbitux® challenge and RM-1929 dosing on Day 1; blood samples were also to be collected at Week 4. See Table 2-2 for these procedures.
6. Premedication with intravenous (IV) isotonic sodium chloride solution, IV dexamethasone sodium phosphate, and IV d-chlorpheniramine maleate. Pre-medications were to be followed by 100 mg Erbitux® challenge dose.
7. Skin photosensitivity education and precautions regarding light exposure were to be thoroughly conducted with the patient on Day 1 prior to any infusions. At Day 2, Day 7, Day 14, and Week 4, patient compliance with light precautions were to be assessed. If the patient was non-compliant, this was to be documented, and the patient was to be counseled again at each visit as needed.
8. Patients were to be observed for a minimum of 4 hours post light exposure.
9. MED photosensitivity testing and evaluation was to occur on Day 1 pre-infusion, Day 2 pre-PIT, Day 7, as well as at Day 14 and Week 4 as needed. If skin photosensitivity was recorded on Day 1 or 2, this was to be followed until resolution was documented. If photosensitivity was detected at Week 1 (Day 7), the patient was to be MED tested again at Week 2 (Day 14). If photosensitivity was detected at Week 2 (Day 14), the patient was to be MED tested again at Week 4. If detected at Week 4, it was to be documented, and patient was to be referred to Dermatology for additional treatment.
10. Follow-up imaging Studies (CT Scan or MRI; were to be consistent with modality through study) were to be done at 4 weeks following the treatment. PET scan was to

be done 4 weeks after the treatment.

11. Tumor Photography was to be taken as frequently as clinically indicated, however photographs were to be taken prior to light treatment on Day 2, at Day 14, and at follow-up.
12. Tumor biopsy could be obtained within a year of Day 1 to confirm recurrent squamous cell cancer for eligibility in the trial, and at 4 weeks after the PIT treatment for diagnostic pathological response verification. Assessment of Tumor HPV and p16 status, per patient medical history, or if not available, from tumor biopsy specimens.
13. 640 mg/m^2 of RM-1929 was to be calculated based on the patient's body surface area (BSA). BSA and RM-1929 dose were to be calculated by the Sponsor/designee prior to treatment as part of the patient enrollment process. Patients were to be admitted to the hospital after RM-1929 infusion for DLT observation period from Day 1 to Day 7.
14. Target and non-target tumor(s) were to be measured with a ruler if feasible or practical, and review current were to be reviewed against previous visit measurements.
15. Vital signs (temperature, heart rate, respiratory rate, blood pressure) were to be collected during Screening, on Day 1 pre-infusion, Day 1 immediately post infusion, and on Day 1 at 15 minutes post infusion; on Day 2 they were to be collected pre-light treatment. They were also to be collected on Day 5, 7, 14, and Week 4.
16. Medical History data collection included: all primary cancer diagnosis and prior anti-tumoral therapy related to head and neck cancer.
17. Prior and Concomitant Medications were to be collected as well as prior and concomitant treatments and procedures.

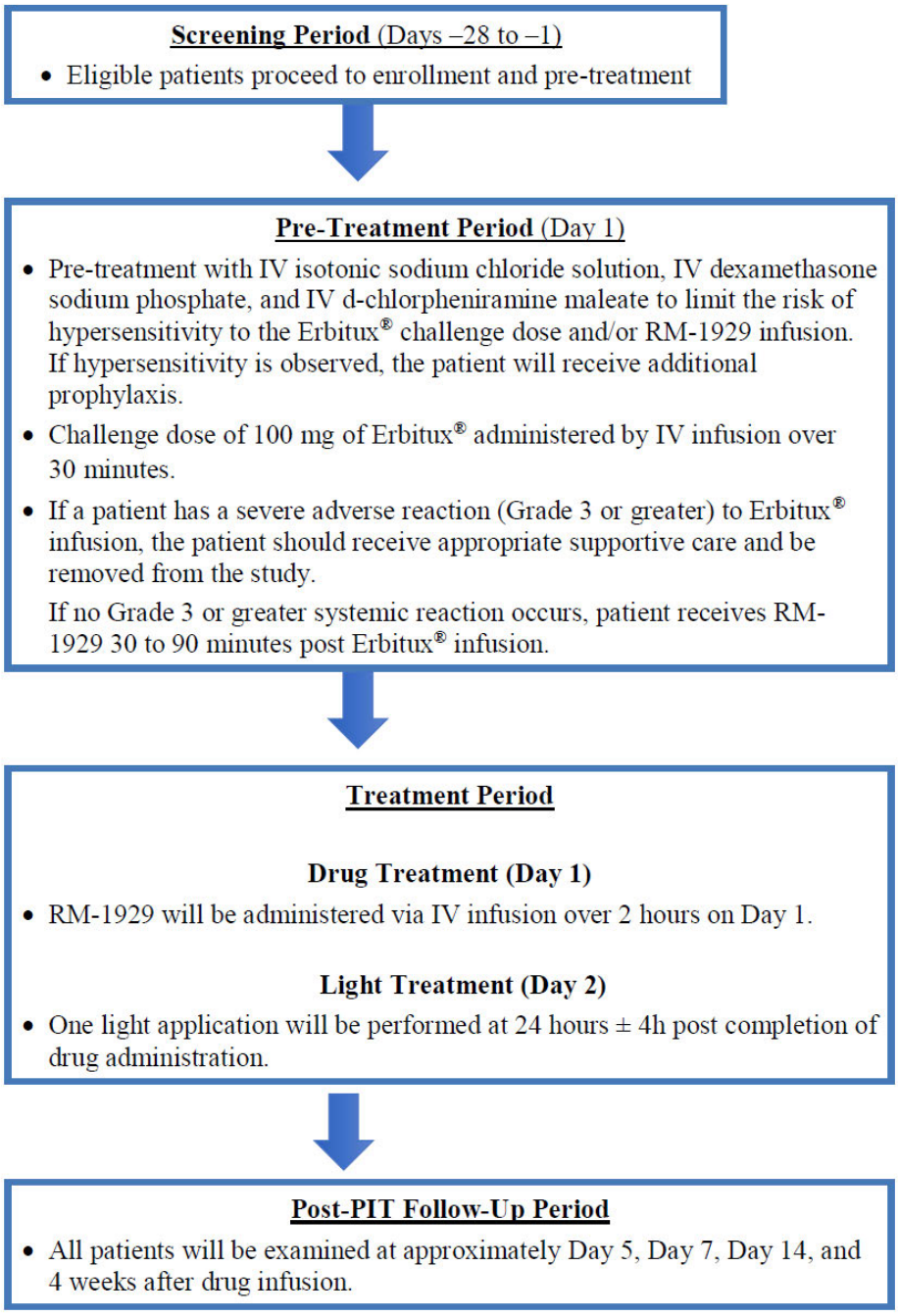
Source: RM-1929-102 CSR Table 2

表 2.7.6-29　PK（RM-1929 及び IR700）及び免疫学的検査（ADA）のスケジュール

Sample	PK[1] ADA[1]	PK	PK	PK	PK	PK	PK	PK	PK	PK	PK	ADA
Day	Day 1					Day 2			Day 5	Day 7	Day 14	Week 4
Nominal Time	10 min Predose[1]	5 min Post Infusion	1 hr Post Infusion	2 hrs Post Infusion	4 hrs Post Infusion	Pre-PIT (24 hrs Post Infusion)	1 hr Post-PIT	4 hrs Post-PIT	Any hr on this day	Any hr on this day	Any hr on this day	Any hr on this day
Window	± 2 min	± 2 min	± 10 min	± 10 min	± 1 hr	± 4 hr	± 10 min	± 1 hr	± 1 day	± 1 day	± 1 day	NA

Abbreviations: ADA = antidrug antibody; NA = No defined time window; PIT = photoimmunotherapy; PK = pharmacokinetic.
[1] Two separate samples were to be obtained (PK and ADA). ADA sample was to be obtained prior to Erbitux® challenge and RM-1929 infusion.
Source: RM-1929-102 CSR Table 3

図 2.7.6-7　治験の手順



Abbreviations: IV = intravenous; PIT = photoimmunotherapy.
Source: RM-1929-102 CSR Figure 1

2.1.3 診断及び組入れ基準

2.1.3.1 選択基準

以下の全ての基準を満たした患者は、本治験への参加を認めた。

1. 手術、放射線療法、プラチナ製剤による化学療法の治療後に不応で、標準的な治療の選択肢がないと担当医が判断した再発頭頸部癌で、扁平上皮癌であることが組織学的に確認されていること。

2. 患者は、例えば腎機能の低下、プラチナ化合物へのアレルギー、年齢、肝疾患、骨髄抑制、神経障害、聴覚障害などの理由で、プラチナ製剤による化学療法の使用が禁忌である、又は推奨されないと、腫瘍内科医が判断した場合を除き、頭頸部癌に対して過去にプラチナ製剤による全身化学療法を受けていなくてはならない。

3. 治験担当医師の判断により、予想される余命が 4 ヵ月超であること。

4. 年齢 18 歳以上の男女。患者が 20 歳未満の場合、患者と法定代理人から同意書を入手する。女性の患者は妊娠中又は授乳中であってはならず（授乳中であってもスクリーニングから治験薬投与後 2 ヵ月間授乳を中止する意思がある患者は適格）、医学的に許容可能な避妊法を効果的に実行する［日本で承認又は認証されているホルモン避妊薬［経口］、子宮内避妊器具、子宮内避妊システム］、又は生殖不能若しくは閉経後であることを必須とする。スクリーニングから、治験薬投与後 6 ヵ月間避妊する。閉経は、他の医学的な理由なく 12 ヵ月以上月経がない状態と定義される。妊娠可能な女性とは閉経後の定義に該当しない女性である。男性患者はスクリーニングから、治験薬投与後 6 ヵ月間、医学的に許容可能な避妊法である二重バリア法を用いるか、生殖不能でなくてはならない。

5. ECOG PS が 0～2 であること。

6. 同意書に署名すること。患者が 20 歳未満の場合、患者と法定代理人から同意書を入手する。

2.1.3.2 除外基準

以下のいずれかの基準に該当する患者は、本治験の参加から除外した。

1. アービタックス®に対する重大なインフュージョンリアクション（グレード 3 以上）の既往歴を有する患者。

2. 登録前 4 週間以内に化学療法、アービタックス®投与、又は放射線療法を受けた患者。

3. 腫瘍が大血管（頸動脈など）に浸潤する患者。ただし、出血を防止するために血管に塞栓形成、ステント留置、又は外科的結紮を行っている場合を除く。

4. 造影剤を使用したCTスキャン(CTが不適切な場合はガドリニウムを使用したMRI)において腫瘍が明瞭に表示されない患者、又は腫瘍が臨床的に測定不能な患者。

5. 腫瘍の位置及び範囲が理由で効果的な本治療を実施できない患者。

6. 肝機能障害、すなわちALP（肝臓由来）、AST、又はALTが正常値上限の3倍を上回り、かつ総ビリルビンが2 mg/dLを上回る患者。

7. 腎機能に障害を有する患者（血清クレアチニンが2 mg/dLを上回る）。

8. コントロール不良の併存疾患を有する患者。例としては、継続中若しくは活動性の感染、症候性のうっ血性心不全、不安定狭心症、不整脈、又は治験の要件遵守を制限する可能性がある精神疾患又は社会的状況などが挙げられるが、これらには限定されない。

9. 治験薬投与の後4週間以内に、強い光に曝露すると予想される眼科検査、外科手術、内視鏡検査などの検査又は治療を必要とする患者。

10. 治験実施計画書の要件を遵守する意思がない、又は遵守できない患者。

11. 治験担当医師の判断に基づき、患者が治験薬投与に不適格と判断される何らかの状況に該当する場合。

2.1.4 治験治療の用法及び用量

RM-1929：チャレンジ投与のアービタックス®100 mg投与に忍容性が良好であった患者に対して、Day 1に点滴静注により2時間以上かけて治験薬（640 mg/m^2）を投与した。治験薬であるRM-1929（バッチ／ロット番号：G-375-1601-FVP）は、色素（IR700）とタンパク質（モノクローナル抗体であるセツキシマブ）の複合体を含有する注射剤である。最終複合体は、平均して抗体1分子あたり2～3個の色素分子を含む。

光照射：RM-1929点滴静注の完了から約24時間後に、レーザシステム（レーザ装置：PIT690.4-2500）を用いて本治療標的病変に光を照射した。光フルエンスは、表在性病変に対しては50 J/cm^2、深在性病変に対しては100 J/cmファイバー長とした。

2.1.5 評価項目

2.1.5.1 安全性の評価項目

本治験の主要目的は、単回のRM-1929を用いた本治療（1サイクル）の安全性を評価することであった。RM-1929を用いた本治療を受けたすべての被験者を安全性解析の対象とした。

表2.7.6-28に規定した時点ですべての安全性を評価した。TEAEモニタリング、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査、理学的検査及び併用薬のモニタリングなどの、標準

的な安全性評価を実施した。加えて、正常組織に対する毒性及び皮膚の光過敏性（MED検査）を評価した。

2.1.5.2 薬物動態の評価項目

RM-1929 及び IR700 の PK プロファイルを評価するため、治験実施計画書に規定した時点で採血を実施した（表2.7.6-28及び表2.7.6-29)。PK 血液検体は [redacted] 社に送付し、バリデートされた HPLC／蛍光アッセイ（Method Number CA15331-01）により RM-1929 及び IR700 の血清中濃度を測定した。RM-1929 及び IR700 曝露による、C_{max}、$T_{1/2}$、AUC、CL 及び V_{ss} の PK パラメーターを標準のノンコンパートメント解析を用いて算出した。

2.1.5.3 有効性の評価項目

中央判定機関による CT 若しくは MRI スキャンの評価、又は CT 若しくは MRI スキャンに加えて治験担当医師による臨床評価で抗腫瘍効果を評価した。

治験実施計画書で規定したすべての画像検査は、治験実施計画書で規定したパラメーターを用いて、治験実施施設又は治験依頼者が承認した施設で実施した。また、各病変を検出して報告するために用いた評価方法及び手法は、スクリーニング時と追跡調査時で同一とした。

本治験期間中に実施した CT 及び MRI スキャンは中央判定機関に転送し、RECIST ver. 1.1、PERCIST 及び Choi 基準（癌密度又は壊死評価のため）を用いて評価した。中央判定機関が実施する手法及び手順は事前に定義し、記録した。治験担当医師による腫瘍評価には RECIST ver. 1.1 を使用した。

ECOG PS は、Day 5 を除くすべての時点で評価した。

2.1.5.4 免疫原性の評価項目

免疫原性評価のための採血は Day 1 の投与前及び Week 4 に実施した（表2.7.6-28及び表2.7.6-29)。ADA 検体の解析はバリデートされたブリッジング ELISA 法（Method Number CA17849-01）を用いて [redacted] 社にて実施した。スクリーニング ADA アッセイの結果が陽性であった場合は、追加の解析として抗体価及び確定検査を行うこととした。

2.1.6 統計解析手法

統計解析は、SAP 及び PK SAP に基づき実施した。すべての安全性及び有効性の統計学的評価は SAS 統計ソフトウェアパッケージを使用した。

解析対象集団

本治験の解析対象集団は以下のとおりである。

2.7.6 個々の試験のまとめ

登録された被験者集団：組入れ基準の適合又は不適合に関わらず、スクリーニング期間に同意説明文書に署名をしたすべての本治験登録被験者。組入れ基準に適合しなかった患者本集団はデータ一覧表の作成時に用いた。

安全性解析対象集団：登録された被験者集団のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者であり、安全性解析に用いた。

ITT 集団：登録された被験者集団のうち、治験薬の投与を少なくとも 1 回以上受けた被験者。

PK 濃度解析対象集団：RM-1929 の単回投与を受け、濃度の測定が可能であったすべての被験者。

PK 解析対象集団：RM-1929 の単回投与を受け、PK パラメーターの解析に十分な PK 検体を提供できた被験者。

免疫原性解析対象集団：RM-1929 の単回投与を受け、Day 1 又は Week 4 に ADA 解析用検体を提供可能であったすべての被験者。

安全性

安全性解析の対象は ITT 集団とした。ベースライン値は、Day 1 の RM-1929 投与前に行った最後の評価時のデータと定義した。有害事象、正常組織に対する毒性、併用薬、臨床検査値、心電図、バイタルサイン、理学的検査、及び皮膚光過敏性反応のデータを要約した。安全性データは、有害事象の頻度表並びに臨床検査値の頻度表及びシフト表などを、個別の一覧表及び要約表で示した。

有害事象

有害事象は最新のバージョンである MedDRA ver. 21.0 を用いてコード化し、MedDRA/J ver. 21.0 に基づき和訳した。有害事象は NCI-CTCAE ver. 4.0.3 に基づき重症度を分類した。

TEAE は、治験薬初回投与中又は投与後に発現又は悪化した有害事象と定義した。有害事象の開始日が治験薬の初回投与日と同日であり、有害事象が投与前に発現した記録がなかった場合、その事象は TEAE と判断した。TEAE は Day 1 の治験薬投与後 28 日目まで記録された。医師が報告した有害事象名は PT 及び SOC にコード化され、重症度は NCI-CTCAE ver. 4.0.3 に基づき重症度を分類した。治験担当医師により治験治療との関連性が「possible」又は「probable」のいずれかと判断された有害事象は、有害事象が「治験治療との関連あり」とした。

TEAE の要約表は、以下のとおり示した。

- PT は、全体で発現割合が高い順に示した。
- SOC 及び PT は、全体で発現割合が高い順に提示し、PT はさらに以下を示した。

- 治験治療と関連がある事象
- グレード 3 以上の TEAE
- 治験治療の中断又は中止に至った TEAE
- 治験の中止に至った TEAE
- 重篤な TEAE

- SOC、PT 及び最悪重症度を CTCAE グレード別に、並びに SOC 及び PT のアルファベット順に示した。

被験者が同一の AE（同一の PT 名）を複数回発現した場合は、最悪グレードで 1 回のみカウントした。

すべての TEAE、グレード 1、2、3、4 及び 5 の TEAE、グレード 3 以上の TEAE、治験治療と関連がある TEAE、重篤な TEAE、治験治療と関連がある重篤な TEAE、治験治療の中断及び中止又は同意撤回に至った TEAE、治験の中止に至った TEAE、並びに死亡が認められた被験者数とその割合を要約した。

臨床検査値

血液学的検査及び生化学検査の検体は、スクリーニング時、Day 2、Day 7、及び Week 4 に採取した。異常値は NCI-CTCAE ver. 4.03 に基づき重症度を分類した。選択した臨床検査項目について、ベースライン時のグレード及び治験期間中の最悪グレードを示した。ベースライン時から治験期間中の最悪グレードへの移行についても同様に要約した。すべての臨床検査値に関して、観測値及びベースラインからの変化量を、n、平均値、SD、中央値、最小値、及び最大値で要約した。また、各被験者の最終観測値となる治験終了時（最終観察時）の各パラメーターについても要約した。

バイタルサイン

ベースラインから治験期間中の最悪値への移行は、基準値以下、基準値内、及び基準値以上の分類でクロス集計表にて示した。観測値の要約統計量（N、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）及びベースラインからの変化量を算出した。

心電図

心電図の読影結果を、「正常」「異常だが臨床的に重要ではない」及び「臨床的に重要な異常」に分類し、それぞれの被験者数及びその割合を要約した。

正常組織に対する毒性

正常組織に対する毒性は Day 2、Day 7、Day 14 及び Week 4 に評価した（表2.7.6-28）。毒性は、表2.7.6-30に定義されたとおりグレード 0～4.0 のスケールで評価した。結果は、来院時点ごとの頻度分布（各来院時点で入手したスコアごとの被験者数及びその割合）で要約した。各スコアの被験者数は「評価なし」及び「評価不要」の数並びに欠測値を除外した。スコアはまた、スコア 0 以外の各レベルの被験者数と変化がなかった被験者数の割合で示した。各スコアが 1～4 であった場合、「変化率」は以下のとおり算出した。

変化率＝（当該スコアの被験者数）／（スコアが 0 の被験者数）

変化率が 1.00 であった場合、スコアは「変化なし」と同等、変化率が 2.00 であった場合、スコアは「変化なし」の 2 倍、変化率が 0.50 であった場合、スコアは「変化なし」の半分となる。変化率は来院時点ごとに算出した。

表 2.7.6-30　正常組織に対する毒性のグレード

Score	Description
0	No change
1.0	Mild erythema and/or mild edema
1.5	Moderate erythema and/or moderate edema (ability to eat solid foods)
2.0	Extensive erythema and/or extensive edema (requires liquid diet)
3.0	Severe edema (no alimentation possible), ulceration >>4 mm in depth (as determined by the physician
4.0	Respiratory distress due to edema, ulceration >>4 mm in depth (as determined by the physician)

Source: RM-1929-102 CSR Table 8

PK

RM-1929 及び IR700 の血清中濃度の推移は、静脈内（IV）注入投与モデルを使用し、Phoenix™ WinNonlin® Ver. 8.0 を用いたノンコンパートメント解析により解析した。

有効性

中央判定による抗腫瘍効果は modified RECIST ver. 1.1 の効果基準、Choi 基準及び PERCIST に基づき評価した。ORR は CR 又は PR に達した被験者の割合と定義した。病勢コントロール率は最終投与から 4 週間後の画像検査の結果により CR、PR 又は安定（SD）と判断された被験者の割合と定義した。

免疫原性

抗体産生の評価のため、ベースライン時（アービタックス®のチャレンジ投与及び RM-1929 の投与前）及び最終来院時に採血を実施した。

2.2 試験結果

2.2.1 被験者の内訳及び特性

内訳

3 例が治験を完了した（表2.7.6-31）。

表 2.7.6-31 症例の内訳

Disposition, n (%)	**RM-1929 640 mg/m^2**
Patients Enrolled (Enrolled Population)	5
Patients Treated (ITT Population)	3
Screen Failures	2
Reason for Screen Fail	
Failed Exclusion Criteria	2
Tumor invading a major blood vessel	1
Investigator opinion deems patient unsuitable for treatments	1
Therapy Discontinued	0
Patients Completed	3

Abbreviations: ITT = intent-to-treat.
Source: RM-1929-102 CSR Table 13

2.7.6 個々の試験のまとめ

人口統計学的特性

3 例全例が日本人女性であり、年齢の中央値（範囲）は 6[redacted].0（5[redacted]～7[redacted]）歳（表2.7.6-32）であった。HNSCC の原発部位は歯肉、中咽頭及びその他（外耳道）が各 1 例であった。

表 2.7.6-32　人口統計学的特性（安全性解析対象集団 [a]）

Characteristic	**RM-1929 640 mg/m^2 N = 3 n (%)**
Age (years)	
Mean (SD)	65.0 (10.82)
Median	6[redacted].0
Min, Max	5[redacted], 7[redacted]
Age Category: n (%)	
< 65 years	1 (33.3)
≥ 65 years	2 (66.7)
Sex: n (%)	
Male	0
Female	3
Race: n (%)	
Asian	3 (100.0)
Japanese	3 (100.0)
Ethnicity: n (%)	
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)
BSA (m^2)	
Mean (SD)	1.437 (0.1115)
Median	1.480
Min, Max	1.31, 1.52
Height (cm)	
Mean (SD)	149.53 (6.442)
Median	15[redacted].00
Min, Max	14[redacted].1, 15[redacted].5
Weight (kg)	
Mean (SD)	48.67 (6.232)
Median	4[redacted].40
Min, Max	4[redacted].1, 5[redacted].5
ECOG PS: n (%)	
0	2 (66.7)
1	1 (33.3)
2	0
Primary Tumor Location: n (%)	
Gums	1 (33.3)
Oropharynx	1 (33.3)
Other [b]	1 (33.3)

Abbreviations: BSA = body surface area; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; SD = standard deviation.
Note: Safety Population is referred to as the ITT Population on Source
[a] Safety Population is referred to as the ITT Population on Source. Patient 005 had lung metastasis at study entry.
[b] External auditory canal.
Source: RM-1929-102 CSR Table 15

2.2.2 医薬品への曝露

3 例全例が Day 1 に RM-1929 640 mg/m^2 の単回投与を受け、RM-1929 点滴静注の完了から約 24 時間後に光照射した。光フルエンスは、表在性病変に対しては 50 J/cm^2、深在性病変に対しては 100 J/cm ファイバー長とした。

2.2.3 有効性の結果

中央判定による最良総合効果は、RM-1929 の投与を受けた 3 例中 2 例（66.7%）が PR であった（表2.7.6-33）。1 例（33.3%）で病勢進行が見られた。

表 2.7.6-33 最良総合効果
（modified RECIST ver. 1.1、中央判定による CT 又は MRI 評価）（ITT 集団）

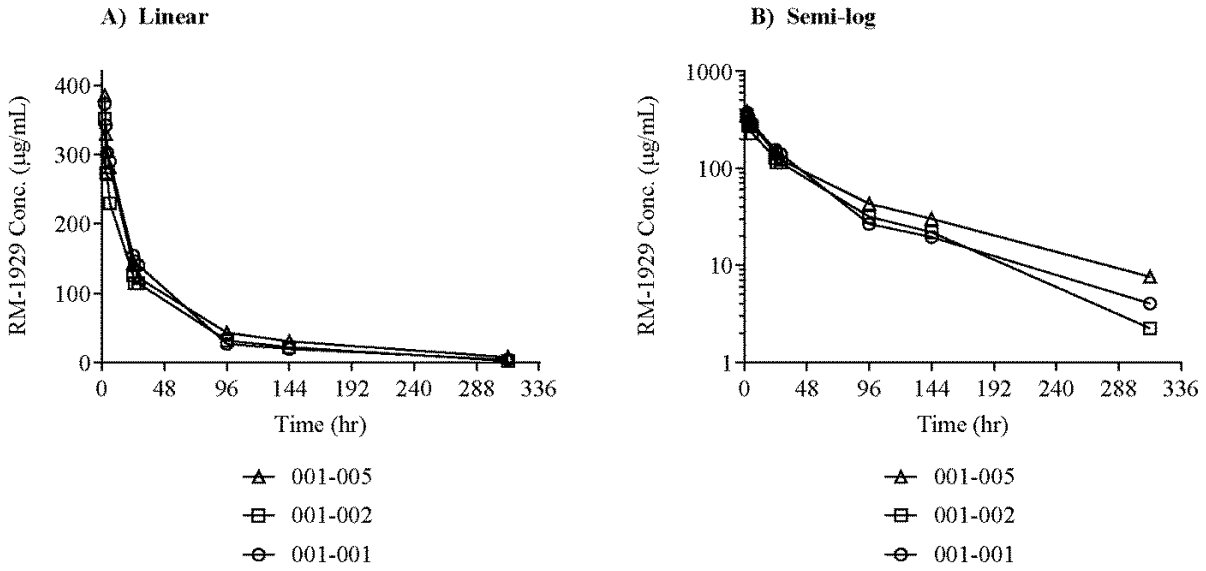
Response Categories	**RM-1929 640 mg/m^2** **N = 3** **n (%)**
Objective Response [a]	2 (66.7)
Complete Response	0
Partial Response	2 (66.7)
Disease Control (CR or PR or SD) [b]	2 (66.7)

Abbreviations: CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease.
[a] The objective response rate (ORR) is the proportion of patients with the overall response of complete response (CR) or partial response (PR). Overall Response is summarized by the specific response PR or CR.
[b] Disease control is the number of patients who reported either complete response (CR), partial response (PR), or stable disease (SD).
Source: RM-1929-102 CSR Table 19

2.2.4 薬物動態の結果

RM-1929 640 mg/m^2 を単回静脈内投与したときの RM-1929 の血清中濃度は投与後約 2 週間に、緩徐に、やや 2 相性の減少を示した（図2.7.6-8）。

図 2.7.6-8　RM-1929（640 mg/m²）単回静脈内投与後の血清中濃度の推移



Source: RM-1929-102 CSR Figure 2

RM-1929 の C_{max} の平均値±SD（以降同様）は 370 ± 17.2 µg/mL であった。T_{max} の中央値は 2.22 時間で、予測どおり点滴終了直後であった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 14,300 ± 1490 hr･µg/mL 及び 14,700 ± 1790 hr･µg/mL であった。CL は 43.9 ± 5.26 mL/hr/m² であった。V_{ss} は 3070 ± 223 mL/m² で、ヒトの血清容積（70 kg のヒトで 1590 mL/m²）より大きな値であり、組織内への分布が示唆された。$T_{1/2}$ は 60.5 ± 9.94 時間（約 2.5 日）であった。

IR700 濃度は各被験者で 1 回のみ測定可能であり、C_{max} 及び T_{max} のみ算出できた（表 2.7.6-34）。IR700 の C_{max} の平均値は 0.0342 ± 0.00135 µg/mL であり、T_{max} の中央値は点滴終了直後の 2.22 時間であった。RM-1929 及び IR700 のモル質量はそれぞれ 150,000 g/mol 及び 1950 g/mol であった。モル濃度 C_{max} 比（IR700/RM-1929）は約 0.7%であることから、遊離 IR700 は RM-1929 の 1%未満の濃度で循環していることが示唆された。 RM-1929 及び IR700 の PK パラメーターの被験者間の変動は少なかった（すべてのパラメーターの変動係数は 20%未満）。

表 2.7.6-34　日本人被験者に対する RM-1929 640 mg/m^2 単回静脈内投与後の IR700 の薬物動態パラメーター

PK Parameter	T_{max}[a] (hr)	C_{max} (µg/mL)
N	3	3
Mean	2.22	0.0342
SD	2.17, 2.28	0.00135
CV%	2.6	4.0

Abbreviations: C_{max} = maximum observed blood or plasma drug concentration; CV% = coefficient of variation %; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; T_{max} = time to reach maximum concentration.
[a] Median and range (Min, Max) relative to start of infusion.
Source: RM-1929-102 CSR Table 28

2.2.5　免疫原性の結果

3 例全例で ADA の発現を評価した。その結果、ADA が陽性となった被験者は認められなかった。したがって、本治験の日本人患者では、ADA は PK の曝露に影響を及ぼさないと考えられた。

2.2.6　安全性の結果

Day 1 から Day 7 までの DLT 観察期間中、安全性解析対象集団 3 例に DLT は認められなかった。重篤な TEAE、死亡、治験治療の中断及び中止又は同意撤回に至った TEAE、並びに治験中止に至った TEAE は認められなかった（表2.7.6-35）。TEAE はすべての被験者に合計 13 件認められた。TEAE の大部分はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の TEAE として、1 例（33.3%）に適用部位疼痛が認められた。

表 2.7.6-35　有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

Patients with at Least One AE in the Following Categories	RM-1929 640 mg/m^2 N = 3 n (%)
Number of Patients with any TEAE	3 (100.0)
CTCAE Grade[a]	
Grade 1	3 (100.0)
Grade 2	2 (66.7)
Grade 3	1 (33.3)
Grade 4	0
Grade 5	0
Any Treatment-related TEAE[b]	3 (100.0)
Any Serious TEAE	0
Any TEAE that led to the interruption or withdrawal of study treatment	0
Any TEAE that led to the discontinuation of study treatment	0
Any deaths	0

Abbreviations: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Safety Population is referred to as the ITT Population on Source.
[a] A patient is counted once in the 'Grade 1' category if the worst severity grade for any unique preferred term is Grade 1, once in the 'Grade 2' category if the worst severity grade is Grade 2 for any unique preferred term, and likewise counting for each severity grade. Therefore, the counts in Grades 1, 2, 3, 4, and 5 are not mutually

exclusive.
[b] TEAEs are counted as treatment-related TEAEs when the TEAE relationship to study treatment was considered by the Investigator to be 'possible' or 'probable'
Source: RM-1929-102 CSR Table 30

全体で最もよく見られた TEAE は、3 例（100%）に認められた適用部位疼痛であった（表2.7.6-36）。各被験者に限局性浮腫が認められ、その発現部位は様々であった。適用部位疼痛及び限局性浮腫は、いずれも治験治療との関連があると判断された。その他治験治療との関連がある TEAE は、舌炎、肝機能異常、血圧上昇及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。合計 17 件の TEAE のうち 13 件は治験治療との関連があると判断された。

表 2.7.6-36　治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の発現頻度（安全性解析対象集団）

SOC **PT, n (%)**	**RM-1929 640 mg/m^2** **N = 3** **n (%)**
Any TEAE	3 (100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)
適用部位疼痛	3 (100.0)
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: PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Note: Safety Population is referred to as the ITT Population on Source.
Source: RM-1929-102 CSR Table 31

TEAE のほとんどは軽度又は中等度であったが、1 例に見られたグレード 3 の適用部位疼痛は高度であった。高度の適用部位疼痛は一過性であり、24 時間以内に後遺症なく消失した。その他 2 例で見られた適用部位疼痛はいずれも軽度であり、4 週間の治験期

間中に消失した。全 3 件の様々な部位で認められた限局性浮腫は軽度であり、発現から 1 週間以内に消失した。

臨床検査では、3 例中 2 例（66.7%）に臨床的に重要な異常が認められた（グレード 2 の貧血、グレード 2 のγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及びグレード 1 の肝機能異常）。バイタルサインの変動はいずれも臨床的に重要なものではなかった。1 例（33.3%）に認められたグレード 2 の血圧上昇は一過性であり、発現日である Day 2 から 24 時間以内に消失した。理学的検査は、各 1 例（33.3%）で見られた皮疹及び皮膚乾燥を除き、治験担当医師により正常と判断された。正常組織に対する毒性の評価では、3 例中 1 例（33.3%）に軽度の紅斑又は軽度の浮腫が認められた（Day 14 and Week 4）。皮膚過敏性反応の評価では、3 例中 1 例（33.3%）に非常に軽度の紅斑が認められた（Day 2）。

2.3 結論

本治験は、手術、放射線療法、プラチナ製剤による化学療法の治療効果が不十分と担当医に判断された再発 HNSCC の日本人患者を対象に、RM-1929 を用いた本治療を 1 サイクル実施したときの安全性、PK プロファイル及び予備的有効性を検討した第 I 相、単一施設、非盲検試験であった。

適格基準に合致した 3 例に RM-1929 を用いた本治療を行い、全例が治験を完了した。

3 例全例が日本人女性であり、年齢及び BSA の範囲はそれぞれ 5[redacted]～7[redacted] 歳及び 1.31～1.52 m^2 であった。ベースライン時の PS は良好であり、ECOG スコアは 0 が 2 例、1 が 1 例であった。HNSCC の原発部位は歯肉、中咽頭及びその他（外耳道）が各 1 例であった。

全体を通して、日本人患者における RM-1929 を用いた本治療の忍容性は良好であった。TEAE は、3 例（100%）に合計 17 件認められた。TEAE の大部分はグレード 1 又は 2 であり、グレード 3 以上の TEAE として、1 例（33.3%）に適用部位疼痛が認められた。治験治療との関連がある TEAE は、3 例全例に認められ、17 件中 13 件の TEAE は、治験担当医師により「possibly related」又は「probably related」と判断された。重篤な TEAE、死亡、治験治療の中断及び中止又は同意撤回に至った TEAE、並びに治験中止に至った TEAE は認められなかった。Day 1 から Day 7 までの DLT 観察期間中、DLT は認められなかった。

全体で最も多く見られた TEAE は、3 例（100%）に認められた適用部位疼痛であった。限局性の浮腫が 3 例に認められ、適用部位浮腫、顔面浮腫、及び限局性浮腫がそれぞれ 1 例（33.3%）に認められた。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査及び理学的検査の結果のほとんどは、治験期間をとおしていずれも正常範囲内であった。正常組織に対する毒性の評価では、3 例中 1 例（33.3%）に軽度の紅斑又は軽度の浮腫が認められた。同様に皮膚光過敏性反応

の評価でも非常に軽度の紅斑が認められた。その他の正常組織に対する毒性もしくは皮膚光過敏性反応のエビデンスは得られなかった。

RM-1929（640 mg/m^2）を点滴静注により 2 時間以上かけて投与した後、本剤の血清濃度は 2 相性の低下を示した。日本人患者での RM-1929 の PK は全身 CL は低く（43.9 mL/hr/m^2）、組織内分布は広範囲であり（3070 mL/m^2）、$T_{1/2}$ は長かった（60.5 時間）。RM-1929 の 640 mg/m^2 用量は、EGFR の飽和が見込まれる、セツキシマブの望ましい血清濃度に達した。

日本人患者での IR700 の平均モル濃度 C_{max} 比（IR700/RM-1929）は 1%未満で、IR700 の血清濃度はとても低く、一過性であり、RM-1929 の C_{max} 付近で見られた。RM-1929 投与後に RM-1929 から IR700 色素を遊離する代謝活性は低いことが示唆された。

免疫原性の結果において、3 例の日本人患者では、いずれもスクリーニング時の ADA アッセイで陰性であり、ADA は PK 解析対象集団の PK 曝露に影響を及ぼさないと考えられた。

本治験に参加した例数は 3 例と限られていたため、RM-1929 を用いた本治療の有効性の決定的な確証を得ることは困難であった。光照射した標的病変で RM-1929 を用いた本治療の腫瘍縮小効果が認められた。中央判定では 3 例中 2 例（66.7%）が PR に達した。治験担当医師による評価では、生検で 3 例中 1 例が CR、1 例は SD であり、3 例中 2 例で病勢コントロールが認められた。

3. 付録

3.1 死亡例の叙述

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		01-821
年齢・性別		5[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：		**第 1 サイクル投与 54 日後***
重篤な有害事象	（報告用語）：	頸部血管破裂
	（PT）：	腫瘍出血

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 235 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 2 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 54 日後***であり、いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は**第 2 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 54 日後）***であった。

関連のある病歴として、口腔咽頭痛、構語障害、胃腸管挿入、化学療法、放射線療法、気管切開、便秘、舌扁平上皮癌、開口障害及び嚥下障害があった。前治療の放射線療法は、舌のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 295 日前***～**第 1 サイクル投与 264 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 331 日前***実施の頸部郭清術、頭頸部創傷修復及び舌部分切除、並びに**第 1 サイクル投与 112 日前***実施の頸部郭清術、口腔底腫瘤切除、舌生検及び遊離皮弁移植があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、紅斑、口腔内痛、限局性浮腫、末梢性浮腫、不眠症、皮膚潰瘍及び疲労を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、センナ（Senokot S、50 mg、経口投与）、イブプロフェン（600 mg、経口投与）、ジフェンヒドラミン／リドカイン／nystatin 配合剤（5～10 mL、口内含嗽）、アセトアミノフェン（650 mg、経口投与）、フェンタニルパッチ剤（75 µg/hr、経皮投与）、及びオキシコドン（15 mg、経口投与）であった。

第 2 サイクル投与 19 日後*、被験者は咳嗽及び息切れを呈していた。同日の夜、被験者は寝室を離れ、翌朝（**第 2 サイクル投与 20 日後***）、その妻が被験者を大量の出血とともに発見した。**第 2 サイクル投与 20 日後***、被験者は死亡した。死亡診断書の直接死因の欄には、「a. 頸部血管破裂」及び「b. 治療不能な再発性頭頸部扁平上皮癌」が列挙されて

いた。治験担当医師は、本事象では検死が行われなかったものの、出血部位は腫瘍床であると考えられ、そこから溢れた多量の血液を口から吐いたものと判断した。

第 2 サイクル投与 20 日後*、腫瘍出血は死に至る事象と評価された。

腫瘍出血は重篤（死亡）と評価された。

腫瘍出血の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、腫瘍出血の重症度をグレード 5 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

本事象の転帰は死亡であるため、腫瘍出血の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号	RM-1929-101
被験者番号	06-851
年齢・性別	5[redacted] 歳女性
本治療の第 1 サイクル開始日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：	**第 1 サイクル投与 42 日後***
本治療の第 3 サイクル開始日：	**第 2 サイクル投与 37 日後***
重篤な有害事象（2016ASP006） （報告用語）： （PT）：	 心筋梗塞 心筋梗塞
重篤な有害事象（2018ASP001） （報告用語）： （PT）：	 敗血症 敗血症
重篤な有害事象（2017ASP003） （報告用語）： （PT）：	 動脈出血 動脈出血

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の女性であり、**第 1 サイクル投与 5 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 3 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 42 日後***、第 3 サイクル開始日が**第 2 サイクル投与 37 日後***であり、第 1 及び第 2 サイクルでは RM-1929 が 640 mg/m^2 投与されたが、第 3 サイクルでは 647 mg/m^2 が投与された（640 mg/m^2 の誤投与）。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929を用いた本治療のサイクル開始日は**第 3 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 79 日後）***であった。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

関連のある病歴として、甲状腺機能低下症、喘息、高コレステロール血症、慢性閉塞性肺疾患、不眠症、高血圧、頚部痛、うつ病、嚥下障害、皮膚炎、胃食道逆流性疾患、体重減少、低カリウム血症、貧血、粘膜の炎症、不安、関節リウマチ、咳嗽及び便秘があった。前治療の放射線療法は、喉頭のアジュバント療法（**第 1 サイクル 投与 1190 日前***～**第 1 サイクル投与 1141 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与515 日前***実施の喉頭全摘出手術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、皮膚臭異常、創傷出血、悪心、ストーマ部疼痛及び瘻孔を発現した。また、重篤な有害事象に筋骨格痛、尿路感染及び低マグネシウム血症を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、pantoprazole（40 mg、経口投与）、レボチロキシン（75 µg、経口投与）、シンバスタチン（40 mg、経口投与）、イブプロフェン（100%散、経口投与）、サルブタモール定量噴霧式吸入剤（90 µg、吸入）、ロラゼパム（1 mg、経口投与）、ゾルピデム（10 mg、経口投与）、サルブタモール吸入液（2.5 mg/mL、ネブライザーによる吸入）、エスシタロプラム（20 mg、経口投与）、

メタドン（10 mg、経口投与）、オキシコドン（30 mg、経口投与）、butalbital／アセトアミノフェン／カフェイン配合剤（成分順に 50 mg/325 mg/40 mg、経口投与）、フルチカゾン／サルメテロール配合剤（成分順に 500 µg/50 µg、吸入）、人血清アルブミン（12.5 g、静脈内投与）、ヘパリン（2500 単位、静脈内投与）、炭酸水素ナトリウム（50 mEq/50 mL、静脈内投与）、アミオダロン（150 mg/3 mL、静脈内投与）、硫酸マグネシウム（1 g/2 mL、静脈内投与）、バンコマイシン（750 mg、静脈内投与）、アドレナリン（1 mL/10 mL、筋肉内投与）、複合電解質輸液(100 mL/hr、静脈内投与）、ドパミン（10 µg/kg/mL、静脈内投与）、フルチカゾン／サルメテロール配合剤（成分順に 3 及び 20 単位/kg/hr、吸入）、塩化カリウム（20 mEq、静脈内投与）及びセフェピム（1000 mg、静脈内投与）であった。

2016ASP006 - 心筋梗塞

第 1 サイクル投与 103 日後 *（RM-1929 を用いた本治療の第 3 サイクル開始日の 24 日後）、被験者は転倒した後、救急科を受診し、脱力、疼痛及び左肩部の運動制限を訴えた。被験者の心電図は初め正常な洞調律であったが、救急科受診中に下壁誘導の ST 上昇及び後壁誘導の ST 低下が認められ、その後心房細動により心停止を来した。心肺蘇生が行われ、被験者の循環動態及び呼びかけへの応答は完全に回復した。血圧維持のために輸液（3.5 L）が行われ、ドパミンの点滴も開始された。被験者は人工呼吸器で管理され、医療者の指示に従うことが可能であった。循環器科へのコンサルテーションの結果、ヘパリン点滴、アスピリン及びクロピドグレル（プラビックス）が投与された。被験者のトロポニン値は当初 0.06 ng/mL であったが、その後 11.24 ng/mL まで増加した。血圧維持のためにドパミンの投与が 20 µg/kg/min で開始されたが、その後、同日の集中治療室（ICU）入室中に 10 µg/kg/min へと減速された。**第 3 サイクル投与 25 日後***、循環器科が診察した後、降圧のために低用量の β 遮断薬が投与された。トロポニン値の上昇を踏

まえ、心電図の所見は心筋梗塞に関連する可能性が高いと評価された。被験者の喉頭癌が末期であることを考慮し、保存的治療によるアプローチがとられた。**第 3 サイクル投与27 日後***の経過報告によると、被験者は人工呼吸器から離脱し、その神経機能は保たれていた。まだ ICU に入室していたが、状態は良好であった。被験者は、気管切開部からの著しい出血を発現した。気管切開チューブが変更され、最終的に出血は**第 3 サイクル投与 32 日後***に止まった。抗凝固薬に関連した出血リスクは非常に高く、頸動脈から出血した可能性があると判断された。循環器科による診察の後、出血リスクが利益を上回ると判断され、アスピリン及びクロピドグレルの投与は中止された。

心筋梗塞は**第 3 サイクル投与 33 日後***に回復したと判断された。

心筋梗塞は重篤（入院、生命を脅かす事象）と評価された。

心筋梗塞の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、心筋梗塞の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

心筋梗塞の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2018ASP001 - 敗血症

第 3 サイクル投与 24 日後*の同じ入院で、被験者が A 群溶血レンサ球菌による重度の敗血症に罹患していることもわかり、抗生物質が静脈内投与された。被験者は末期の喉頭癌であり、予後不良であったため、在宅でのホスピスケアを被験者の夫とともに選択し、**第 3 サイクル投与 33 日後***に退院した。

敗血症は**第 3 サイクル投与 33 日後***に回復したと判断された。

敗血症は重篤（生命を脅かす事象）と評価された。

敗血症の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、敗血症の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

敗血症の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2017ASP003 - 動脈出血

第 3 サイクル投与 33 日後*に退院した後、被験者は自宅で出血し、動脈出血の所見に一致していた。被験者は救急隊員に伴われて病院に戻ってきた。病院では、被験者のかねてからの意志表明に従い、被験者の夫が積極的な救命措置を行わない選択をした。緩和措置が行われ、被験者は**第 3 サイクル投与 33 日後***に死亡した。

第 3 サイクル投与 33 日後*、動脈出血は死に至る事象と評価された。

動脈出血は重篤（入院、生命を脅かす事象、死亡）と評価された。

動脈出血の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、動脈出血の重症度をグレード 5 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関

連なし」と判断した。

動脈出血の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号	RM-1929-101
被験者番号	06-855
年齢・性別	7[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：	**第 1 サイクル投与 44 日後***
本治療の第 3 サイクル開始日：	**第 2 サイクル投与 242 日後***
本治療の第 4 サイクル開始日：	**第 3 サイクル投与 42 日後***
重篤な有害事象（2017ASP014） （報告用語）： （PT）：	 深部静脈血栓症 深部静脈血栓症
重篤な有害事象（2017ASP015） （報告用語）： （PT）：	 内出血 内出血
重篤な有害事象（2017ASP021） （報告用語）： （PT）：	 肺炎 肺炎

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 7[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 6 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 4 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 44 日後***、第 3 サイクル開始日は**第 2 サイクル投与 242 日後***、第 4サイクル開始日は**第 3 サイクル投与 42 日後***であり、いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は**第4サイクル開始日（第 1 サイクル投与 328 日後）***であった。

関連のある病歴として、咽頭扁平上皮癌、緑内障、中咽頭扁平上皮癌、頚部痛、便秘、高血圧、糖尿病、喘鳴、胃食道逆流性疾患、ヘルニア、関節炎、バレット食道、肝障害、頚動脈狭窄、甲状腺機能低下症及び腎症があった。前治療の放射線療法は、咽頭のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 34 年前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 2 年前***実施の右頸部の根治的手術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、口腔咽頭痛、異物感、嚥下障害、

***新薬承認情報提供時に置き換え**

嚥下痛、カンジダ感染及び末梢性浮腫を発現した。また、重篤な有害事象に血小板減少症を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、アスピリン（81 mg、経口投与）、レボチロキシン（100 µg、経口投与）、トラボプロスト（Travatan、0.004%、点眼）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（Colace、50 mg/mL、経口投与）、オメプラゾール（40 mg、経口投与）、リシノプリル（5 mg、経口投与）、サルブタモール（1.25 mg/3 mL、吸入）、オキシコドン（5 mg/5 mL、経口投与）であった。重篤な内出血（2017ASP015）及び肺炎（2017ASP021）を発現する前の併用薬はヘパリン（用量及び投与経路は不明）であった。

2017ASP014 - 深部静脈血栓症

第 4 サイクル投与 14 日後*、被験者は治験実施医療機関以外の病院を受診し、下肢の腫脹を訴えた。下肢のドップラー超音波検査で広範囲にわたる右下肢の深部静脈血栓症が明らかになり、罹患範囲は右腸骨静脈並びに右大腿静脈の近位部及び遠位部に及んでいた。被験者は深部静脈血栓症の素因をいくつか有しており、原疾患の悪性腫瘍及び肝疾患、並びに長期にわたる坐業者の生活習慣があった。**第 4 サイクル投与 16 日後***、原疾患の悪性腫瘍を理由に、ヘパリンがエノキサパリンナトリウム（Lovenox）に変更された。さらに利尿療法も開始され、下肢の腫脹は改善した。**第 4 サイクル投与 17 日後***、被験者は退院した。

深部静脈血栓症は**第 4 サイクル投与 17 日後***に回復したと判断された。

深部静脈血栓症は重篤（入院）と評価された。

深部静脈血栓症の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、深部静脈血栓症の重症度をグレード 2 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

深部静脈血栓症の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2017ASP015 - 内出血

第 1 サイクル投与 357 日後 *（RM-1929 を用いた本治療の第4 サイクル開始日の29 日後）、被験者は著しい腹痛（疼痛強度は 9/10）を自覚した。腹痛は一定であり、背部へと放散し、明らかな増強因子・緩和因子はなかった。また、悪心・嘔吐を伴う、徐々に悪化する腹部膨満を自覚した。被験者は救急治療室を受診し、低血圧が認められた（血圧値61/58 mmHg）。静脈内輸液が行われて低血圧は改善し、腹部及び骨盤部 CT 検査が行われた。腹部及び骨盤部 CT 検査では、左側に大量の急性後腹膜出血が認められ、複数箇所で内部に液面形成が認められた。大骨盤上面の急性出血に向かって動脈と同様の造影強度の小さな陰影が認められた。大量の腹水とともに硬変様の肝臓が認められた。両側肺底部には肺胞性陰影が認められ（**第 4 サイクル投与 14 日後***に撮影の CT 像より進行していた）、気管支拡張症の所見を伴う箇所が複数認められた。**第 4 サイクル投与 30 日後***、被験者は加療のため入院した。深部静脈血栓症に対する治療的な抗凝固薬（Lovenox）の投与を背景に後腹膜出血が発現し、急性腹痛はその続発症であると判断された。出血は抗凝固薬に関連し、かなりの範囲に及んでいた。出血の範囲を考慮し

て、腫瘍科にコンサルテーションしたところ、抗凝固療法の中止を勧められた。また、最近の両側深部静脈血栓症及び被験者の坐位状態を踏まえ、下大静脈フィルターの留置も勧められた。新鮮凍結血漿 2 単位及び赤血球濃厚液 2 単位が輸血され、急速輸液が行われた。**第 4 サイクル投与32日後***、下大静脈にCook社ｎCelectプラチナフィルターが留置された。

被験者の低血圧を考慮し、急性期 ICU の専従医にコンサルテーションを行った。蘇生処置の事前指示に関して、被験者の希望が話し合われた。被験者はあまり積極的な治療介入を望まなかったので、ステップダウン病床で管理された。静脈内輸液及び血液製剤の輸血によって被験者の血圧は改善し、ヘモグロビン値は安定的に維持されていた。腹痛は徐々に改善した。

大量の腹水及び水分過負荷に対して、穿刺術が行われた。特発性細菌性腹膜炎の所見はなかった。低血圧のため、スピロノラクトン（アルダクトン）の投与は中止された。被験者は著しい水分過負荷の状態が続いた。

内出血の転帰は**第 4 サイクル投与 41 日後***時点で不明であった。

内出血は重篤（入院）と評価された。

内出血の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、内出血の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

内出血の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2017ASP021 - 肺炎

腹部及び骨盤部 CT 検査では、**第 4 サイクル投与 30 日後***以降も両側肺底部の肺胞性陰影が経時的に悪化しており、肺炎が疑われた。バンコマイシン及びレボフロキサシン（Levaquin）が投与された。血液及び喀痰の培養検査を行ったが、微生物は検出されなかった。

第 4 サイクル投与 36 日後*、被験者は低血圧を発現し、輸液（1.5 L）、アルブミン及びフェニレフリン（1 回）が投与された。被験者の血圧は改善した。

被験者の精神状態は悪化を続け、あまり改善しなかった。肺炎を治療するため、抗生物質はより広域の薬剤［ピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン）］に変更された。被験者の呼吸も悪化を続け、高流量鼻カニュラ酸素療法が開始された。この他、湿性ラ音が継続的に聴取され、落ち着きのなさ及び激越も継続した。被験者の精神状態はあまり改善しなかった。**第 4 サイクル投与 37 日後***、被験者は著しく激越し、呼吸窮迫が認められ、ほぼ無反応な状態に至った。緩和ケア専門医にコンサルテーションし、被験者の家族と詳細な話し合いが行われた。被験者の予後は不良であり、積極的な治療を行っても回復の見込みは少ないことが話し合われた。**第 4 サイクル投与 38 日後***、薬剤の投与はすべて中止され、緩和措置が開始され、ホスピスとのコンサルテーションが行われた。**第 4 サイクル投与 39 日後***、被験者は緩和措置を継続しながらホスピスに移送され、

転院した。その後、被験者は**第 4 サイクル投与 41 日後***に死亡した。

第 4 サイクル投与 41 日後*、肺炎は死に至る事象と評価された。

肺炎は重篤（死亡）と評価された。

肺炎の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、肺炎の重症度をグレード 5 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

肺炎の後に実施された本治療サイクルはなかった。

3.2 重篤な有害事象の叙述

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		03-103
年齢・性別		5[redacted] 歳女性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	脱水
	（PT）：	脱水
重篤な有害事象	（報告用語）：	感染、肺（誤嚥性肺炎）
	（PT）：	誤嚥性肺炎
重篤な有害事象	（報告用語）：	意識レベルの低下
	（PT）：	意識レベルの低下

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の女性であり、**第 1 サイクル投与 4 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 1 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 160 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、甲状腺機能低下症、口腔内痛、歯の知覚過敏、構語障害、口内乾燥、嚥下障害、食欲減退、腫瘍出血及び開口障害があった。前治療の放射線療法は、舌のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 19 年 3 ヵ月前***～**第 1 サイクル投与 19 年 1 ヵ月前***に実施）及び緩和治療（**第 1 サイクル投与 139 日前***～**第 1 サイクル投与 130 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与の 19 年 5 ヵ月前***実施の口腔扁平上皮癌に対する舌半切術及び両側の頸部リンパ節郭清、**第 1 サイクル投与 7 年前***実施の局所再発手術及び皮弁を用いた再建術、並びに**第 1 サイクル投与 1287 日前***実施の直接喉頭鏡検

査、食道鏡検査及び光力学療法処置があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、口腔内痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、低酸素症、血中アルカリホスファターゼ増加、不安、疲労、口腔咽頭痛、舌浮腫及び舌痛を発現した。また、重篤な有害事象である誤嚥性肺炎に、低カリウム血症、低マグネシウム血症及び低血圧を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はレボチロキシン（175 µg、経口投与）、リドカイン塩酸塩（5 mL、口内含嗽）、ヒドロコルチゾンを含有する口内用表面麻酔（Magic Mouthwash、5 mL、口内含嗽）、モルヒネ硫酸溶液（15 mg、経口投与）、PreviDent 5000 歯磨きペースト（1 回量、外用）、ヒドロモルフォン（Dilaudid 0.25～0.5 mg、静脈内投与）、ジアゼパム（Valium、2～4 mg、静脈内投与）及び生理食塩液（1000 mL、静脈内投与）であった。

第 1 サイクル投与 7 日後*、被験者は第 1 週の規定来院日（Visit 5）のため受診し、脱水及び誤嚥性肺炎の重篤な有害事象と診断された。被験者によれば、受診の数日前から経口摂取不良が続いていた。低血圧が認められ、収縮期血圧が 70 mmHg 台に低下した。静脈内輸液（1 L）が行われた。低血圧が持続し、軽度の低カリウム血症（カリウム値 3.3 mmol/L）及び低マグネシウム血症（マグネシウム値 0.6 mmol/L）を伴っていた。同日、被験者は脱水及び誤嚥性肺炎のため入院した。入院時、被験者の血圧は 186/98 mmHg まで上昇していた。脈拍数は 91 回／分、体温は 37.7°C、呼吸数は 20 回／分、酸素飽和度は 94%であった。この他、臨床検査の結果には全血球数、クレアチニン及び肝機能検査も含まれていたが、特筆すべき異常はなかった。**第 1 サイクル投与 7 日後***の胸部 X 線検査では、両肺の下葉に浸潤影が認められ、誤嚥性肺炎によるものと判断された。バンコマイシン（1000 mg、静脈内投与）及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン、3.375 g、静脈内投与）による治療が開始され、反応は良好であった。血圧は正常値（118/70 mmHg）に復した。被験者の嚥下機能評価を行ったが問題は認められず、誤嚥は術後付近に発現した可能性が高いと判断された。被験者の退院日は**第 1 サイクル投与 9 日後***に予定された。

第 1 サイクル投与 9 日後*のバイタルサインは、血圧 123/72 mmHg、体温 36.6°C、酸素飽和度 100%であった。**第 1 サイクル投与 9 日後***、予定された退院の前に、被験者は疼痛に対する過度の麻薬治療によって意識レベルの低下を発現した。意識レベルの低下はナロキソン（Narcan、0.08 mg、静脈内投与）に反応して改善したが、経過観察のためさらに 24 時間入院した。被験者は**第 1 サイクル投与 10 日後***に退院し、退院時処方はモルヒネ 10 mg（頓用）及びアモキシシリン／クラブラン酸配合剤（オーグメンチン、成分順に 800 mg/114 mg、10 日間の経口投与）であった。

脱水及び誤嚥性肺炎は**第 1 サイクル投与 9 日後***に回復したと判断された。意識レベルの低下は**第 1 サイクル投与 10 日後***に回復したと判断された。

脱水、誤嚥性肺炎及び意識レベルの低下は重篤（入院／入院延長）と評価された。

脱水、誤嚥性肺炎及び意識レベルの低下の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかっ

た。治験担当医師は、脱水、誤嚥性肺炎及び意識レベルの低下の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

被験者は RM-1929-101 試験パート 1 に参加しており、脱水、誤嚥性肺炎及び意識レベルの低下の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		02-212
年齢・性別		6[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	腫瘍部位の疼痛
	（PT）：	腫瘍疼痛

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 14 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 1 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 320 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、ホジキン病、再発中咽頭癌、上腹部痛、疲労、舌の悪性新生物（病期不明）、脳血管発作、頭頸部扁平上皮癌、粘膜出血、遠隔転移を伴う新生物、カテーテル留置、嚥下障害、舌痛、便秘、咳嗽、口内炎、食欲減退、体重減少、末梢性ニューロパチー、処置後甲状腺機能低下症及び脱毛症があった。前治療の放射線療法は、頸部の治療的処置（**第 1 サイクル投与 28 年 7 ヵ月前***～**第 1 サイクル投与 28 年 6 ヵ月前***に実施）及びアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 4220 日前***～**第 1 サイクル投与 4171 日前***及び**第1 サイクル投与 11 年前某日***～**第 1 サイクル投与 3746 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 14 年前***実施の舌切除があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、消化不良、便秘、感染、尿閉及び咳嗽を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はドクサートナトリウム・センノシド（Senokot、50 mg、経口投与）、レボチロキシンナトリウム（75 µg、経口投与）、アトルバスタチン（リピトール、20 mg、経口投与）、とろみ剤（Thick-It、1 パック、経口投与、開始日不明～**第 1 サイクル投与 6 日後***）、hydrocodone／アセトアミノフェン（Norco、成分順に 7.5 mg/325 mg、経口投与）及び口内炎用含嗽剤（stomatitis cocktail、5 mL、必要時口内含嗽）であった。

第 1 サイクル投与 1 日後*、被験者は腫瘍疼痛のため入院した。腫瘍疼痛に対する治療

として、フェンタニル（25 µg、静脈内投与）、フェンタニル（50 µg、静脈内投与）、モルヒネ硫酸塩の自己調節鎮痛ポンプ（モルヒネ、1 mg、**第 1 サイクル投与 1 日後***に静脈内投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン（Norco、成分順に 10 mg/325 mg を**第 1 サイクル投与 2 日後***に経口投与、並びに 5 mg/325 mg 又は 7.5 mg/325 mg を**第 1 サイクル投与 2 日後***～**第 1 サイクル投与 5 日後***に経口投与）が使用された。

RM-1929 を用いた本治療の光照射の 2 日後（**第 1 サイクル投与 3 日後***）、被験者は 37.9°C の発熱、咳嗽、及び粘性の強い喀痰を発現した。胸部 X 線検査とともに尿及び血液培養検査が行われた。抗生物質治療が開始された。いずれの培養検査も、結果は微生物陰性であった。被験者の状態は軽快していた。ビデオ嚥下造影検査の実施後、絶飲食の指示が出され、**第 1 サイクル投与 7 日後***に胃瘻管（G チューブ）が留置された。**第 1 サイクル投与 10 日後***、腫瘍疼痛はコントロールされており、被験者は自由に歩行できた。同日、被験者は退院し帰宅した。

腫瘍疼痛は**第 1 サイクル投与 10 日後***に回復したと判断された。

腫瘍疼痛は重篤（入院）と評価された。

腫瘍疼痛の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、腫瘍疼痛の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

被験者は RM-1929-101 試験パート 1 に参加しており、腫瘍疼痛の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		03-202
年齢・性別		5[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	口腔内痛
	（PT）：	口腔内痛

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 4 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 1 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 320 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、不眠症、顎痛、構語障害、骨炎及び開口障害があった。前治療の放射線療法は、舌のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 2575 日前***～**第 1 サイクル投与**

2531 日前*及び**第 1 サイクル投与 1 年 6 ヵ月前***～**第 1 サイクル投与 1 年 5 ヵ月前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 2623 日前***実施の左舌部分切除、**第 1 サイクル投与 615 日前***実施の左舌尖部切除並びに口腔底部切除及び移植片を用いた再建術、並びに**第 1 サイクル投与 360 日前***実施の両側の肩甲舌骨筋上頸部郭清術及びオトガイ下リンパ節郭清術があった。

被験者は本治験期間中、顔面浮腫、光線過敏性反応、嚥下障害及び体重減少を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はイブプロフェン（200 mg、経口投与）、オキシコドン（OxyContin、10 mg、経口投与）、ゾルピデム酒石酸塩（Ambien、5 mg、経口投与）及びオキシコドン（製剤名不明、5 mg、経口投与）であった。

第 1 サイクル投与 1 日後*、被験者は全身麻酔下で右巨大顎下腺、耳下腺、及び頤下腫瘤に RM-1929 PIT 治療のレーザ照射処置を受け、円筒型光ディフューザーが合計 8 本使用された。処置中、出血及びその他の適用部位合併症はなかった。軽度の紅斑性の変化が顎下部に少々認められたが、腫脹や気道の問題を示す所見はなかった。被験者は麻酔から覚醒し、気管チューブを抜管され、安定した状態で回復室に移送された。処置直後の、処置後 4 時間の経過観察期間中に、被験者は重度の口腔内痛を訴えた。処置の 4 時間後、被験者は引き続きレーザ照射部位の著しい口疼痛を訴えており、オキシコドン（5～10 mg、経口投与）、バシトラシン外用軟膏（1 回量、外用）、デキサメタゾン（デカドロン、10 mg、静脈内投与）、ヒドロモルフォン塩酸塩（dilaudid、0.25～4 mg、静脈内投与）及びオンダンセトロン（Zofran、4 mg、静脈内投与）が使用された。観察中、被験者の状態は口腔内痛を除けば安定であった。被験者は疼痛管理を目的に術後病棟に入院した。入院後 2 日間の経過では、鎮痛薬の投与経路が静脈内投与から経口投与へと移行し、アセトアミノフェン（160 mg、経口投与）及びデキサメタゾン（デカドロン、4～8 mg、漸減して経口投与）が使用された。入院中にこの他の合併症はなかった。**第 1 サイクル投与 3 日後***、被験者は退院した。

口腔内痛は**第 1 サイクル投与 3 日後***に回復したと判断された。

口腔内痛は重篤（入院延長）と評価された。

口腔内痛の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、口腔内痛の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

被験者は RM-1929-101 試験パート 1 に参加しており、口腔内痛の後に実施された本治療サイクルはなかった。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		05-341
年齢・性別		5[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	腫瘍出血
	（PT）：	腫瘍出血

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 4 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 1 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、心筋梗塞（2 回）、リンパ球減少症、うつ病、顔面痛、貧血、便秘、好中球増加症、C 型肝炎、開口障害、高血圧、高血糖、冠動脈疾患、血中尿素増加、嚥下障害、血中クレアチニン増加、嚥下痛、元タバコ使用者、疲労、筋力低下（2 回）及び歯周病があった。前治療の放射線療法は、口蓋扁桃への治療的照射（**第 1 サイクル投与 384 日前***～**第 1 サイクル投与 378 日前***及び**第 1 サイクル投与 342 日前***～**第 1 サイクル投与 290 日前***に実施）であった。手術歴として、**第 1 サイクル投与 1 年前***実施の経皮的内視鏡下胃瘻造設術（PEG）による胃瘻管留置、**第 1 サイクル投与 229 日前***実施の口内軟組織生検、**第 1 サイクル投与 200 日前***実施の左耳鼓膜切開及び鼓膜チューブ留置、**第 1 サイクル投与 143 日前***実施の左側中咽頭の生検、並びに**第 1 サイクル投与 104 日前***実施の左側扁桃腺のパンチ生検があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、顔面痛を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、アスピリン（81 mg、経口投与）、マクロゴール（MiraLAX、17 g、経口投与）、栄養飲料（Boost Plus Liquid、6 本、経口投与）、ニコチンパッチ剤（用量不明、経皮投与）、リドカイン粘稠液 2%（5 mL、外用）、クロルヘキシジングルコン酸塩 0.12%（Peridex、15 mL、口内含嗽）、ガバペンチン（300 mg、経口投与）、オキシコドン塩酸塩（30 mg、経口投与）、栄養飲料（Benecalorie Liquid、用量不明、経口投与）、フェンタニルパッチ剤（Duragesic、50 µg/hr、経皮投与）、シタロプラム（Celexa、20 mg、経口投与）及びヒドロモルフォン（Dilaudid、8 mg 及び 10 mg、経口投与）であった。

第 1 サイクル投与 4 日後*、被験者は腫瘍出血のため救急治療室を受診し、大量の上気道出血が認められた。被験者には、左口蓋扁桃の T4 扁平上皮癌の病歴があり、**第 1 サイクル投与 10 ヵ月前***に化学放射線療法を完了していた。被験者は緊急の気管切開チューブ留置を受け、顔面左側の偽動脈瘤に対する外頸動脈塞栓術を行うために手術室に入室し

***新薬承認情報提供時に置き換え**

た。被験者は、鎮静された状態で良好な酸素飽和度を保ちながら ICU へと移送され、投与酸素濃度は 60%に下げられた。被験者が酸素飽和度低下をきたし始めたため、気管内チューブから喉頭鏡を挿入して気道の診察が行われた。報告によれば、気管内チューブは胸部 X 線でモニタリングしながら右主気管支へ挿入されたにもかかわらず、喉頭鏡の診察では気管分岐部よりも上方に確認された。バッグ換気を行い、被験者の酸素飽和度は改善した。**第 1 サイクル投与 9 日後***、被験者は酸素投与から離脱した。入院中、被験者の性格及び治療継続に対する家族の希望について話し合いが行われた。最終的に、被験者は緊急気道切開部位を永続的な切開孔とするための処置を望まず、おそらく頸動脈ステント留置も望まないだろうという結論に至った。脳血管内治療及び血管治療の 2 つが検討されたが、予防的ステント留置の必要性がなく、最近出血があったことから、いずれの治療も断られた。治療として、エノキサパリンナトリウム（Lovenox、40 mg、皮下投与）、ミダゾラム（5 mg、静脈内投与）、クリンダマイシン（600 mg、静脈内投与）、5%D-グルコース／0.45%塩化ナトリウム／塩化カリウム 20 mEq 配合輸液（1 L、静脈内投与）、サルブタモール（3 mL、吸入）、フェンタニル注射カセット（2000 µg、静脈内投与）、フェンタニルクエン酸塩（100 µg、静脈内投与）、ヒドララジン（20 mg、静脈内投与）、生理食塩液（1 L、静脈内投与）、ミダゾラム（4 mg、静脈内投与）、ロラゼパム（0.5 mg、静脈内投与）、オキシコドン（30 mg、経口投与）、アセトアミノフェン（1000 mg、経口投与）、塩化カリウム（20 mEq、静脈内投与）、ガバペンチン（Neurontin、600 mg、経口投与）、ムピロシン（1 回量、鼻腔内塗布）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（100 mg、経腸投与）、50%硫酸マグネシウム／5%D-グルコース液（102 mL、静脈内投与）、硫酸マグネシウム（50 mL、静脈内投与）、オンダンセトロン（Zofran、4 mg、静脈内投与）、フェンタニルパッチ剤（200 µg/hr、経皮投与）、フロセミド（ラシックス、20 mg、静脈内投与）及び硫酸マグネシウム（100 mL、静脈内投与）が投与された。被験者は安定な状態となり、**第 1 サイクル投与 11 日後***に退院した。

腫瘍出血は**第 1 サイクル投与 11 日後***に回復したと判断された。

腫瘍出血は重篤（生命を脅かす事象、入院）と評価された。

腫瘍出血の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、腫瘍出血の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

被験者は RM-1929-101 試験パート 1 に参加しており、本事象の後に実施された本治療サイクルはなかった。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		01-822
年齢・性別		6[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：		**第 1 サイクル投与 35 日後*** （RM-1929 の静脈内投与のみ）
重篤な有害事象	（報告用語）：	腫瘍出血
	（PT）：	腫瘍出血

本治療のサイクル開始日 ＝RM-1919 の静脈内投与日。

本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 5 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであり、この他に光照射を伴わない RM-1929 の注射を 1 回受けた。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクルの RM-1929 投与日は**第 1 サイクル投与 35 日後***であり、いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。なお、重篤な有害事象は 2 回目の RM-1929 投与後、2 回目の光照射前に発現したため、第 2 サイクルは光照射を行わず中断された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は**第 2 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 35 日後）***であった。

関連のある病歴として、甲状腺機能低下症、発声障害、バレット食道、頭痛、関節炎及び胃食道逆流性疾患があった。前治療の放射線療法は、喉頭のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 427 日前***～**第 1 サイクル投与 376 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 466 日前***実施の左声帯ポリープ摘除、並びに**第 1 サイクル投与 208日前***実施の喉頭摘出、気管切開及び右頸部リンパ節郭清術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、紅斑、甲状腺機能低下症、限局性浮腫、尿閉、頚部痛、筋骨格系胸痛、喉頭出血、疲労及び悪寒を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はエソメプラゾール（40 mg、経口投与）、ラニチジン（300 mg、経口投与）、レボチロキシン（75 µg、経口投与）、アセトアミノフェン（500 mg、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン（成分順に 7.5 mg/325 mg、経口投与）及びレボチロキシン（100 µg、経口投与）であった。

被験者は**第 2 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 35 日後）***の 14:51 に RM-1929 640 mg/m^{2}の投与を完了した。同日の 17:50 に腫瘍出血を来たし、圧迫止血が行われた。救急車が呼ばれ、被験者は救急治療室に搬送された。救急治療室でのバイタルサインは、血圧 132/82 mmHg、心拍数 88 回／分、酸素飽和度 93%であった。臨床検査の結果は、ヘモグロビン 12.7 g/dL、ヘマトクリット 37.8%であった。特に処置を施すことなく、出血は約 15 分後に止まった。この出血の他にも、最近被験者は持続時間が 5 分未満の出血を 2 回

経験していた。出血部位である気管切開部の右側には、大きな腫瘍があった。頸部 CT 血管造影検査の所見は、前回検査と比較して、少量の腫瘍内出血による病変に対し、右前頸部下方の腫瘍は増大していた。右総頸動脈に隣接して腫瘤が認められ、腫瘍による血管取込み像（encasement）又は術後の瘢痕であると考えられた。被験者は入院し、ICU に移送された。入院後、ラリンゲルチューブが留置されたが、被験者は強く咳き込み、出血を来した。出血は主として腫瘍前面で生じていた。被験者の咳嗽が持続したため、ラリンゲルチューブは抜管された。Xeroform ガーゼによって出血は改善した。入院中を通じて、被験者に発熱は認められず、ときおり出血発作が認められた。気道が腫瘍に侵襲されていたため、長い軟性の Portex 気管切開チューブが留置された。入院中、右腕に留置された末梢挿入型中心静脈カテーテルを介して 1 クール目の化学療法が行われた。入院 5 日目、被験者は腫脹、斑状出血及び右腕の不快感を有しており、これらに対し超音波検査が行われた。深部静脈血栓症の所見は認められなかった。被験者の経口摂取は良好に維持されており、疼痛のコントロールも良好であった。緩和ケア施設へのコンサルテーションが行われ、被験者は**第 2 サイクル投与 5 日後***に退院した。

腫瘍出血は**第 2 サイクル投与 5 日後***に回復したと判断された。

腫瘍出血は重篤（入院）と評価された。

第 2 サイクル投与 5 日後*、重篤な有害事象の腫瘍出血を理由に本被験者は治験を中止した。治験担当医師は、腫瘍出血の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

腫瘍出血の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		02-811
年齢・性別		7[redacted] 歳女性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：		**第 1 サイクル投与 35 日後***
本治療の第 3 サイクル開始日：		**第 2 サイクル投与 49 日後***
重篤な有害事象	（報告用語）：	腫瘍部位（舌）の疼痛
	（PT）：	腫瘍疼痛

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 7[redacted] 歳の女性であり、**第 1 サイクル投与 6 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 3 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 35 日後***、第 3 サイクル開始日は**第 2 サイクル投与 49 日後***であり、

いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929を用いた本治療のサイクル開始日は**第 2 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 35 日後）***であった。

関連のある病歴として、舌の悪性新生物（病期不明）、頸部腫瘤、胆嚢切除、裂孔ヘルニア、不安、気管食道瘻、嚥下障害、発声障害、気管切開、高血圧、胃食道逆流、シェーグレン症候群、高コレステロール血症、甲状腺機能低下症、便秘、僧帽弁逸脱、疲労、喉頭癌、下咽頭癌及び舌新生物があった。前治療の放射線療法は、頸部のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 22 年前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 23 年前***実施の舌半切術、**第 1 サイクル投与 22 年前***実施の右頸部郭清術変法、並びに**第 1 サイクル投与 3234 日前***実施の左頸部選択的郭清術、咽喉頭摘出及び輪状咽頭筋切断があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、腫瘍疼痛、舌浮腫、口腔粘膜疹、皮膚真菌感染、便秘、体重減少及び舌の運動障害を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はファモチジン（40 mg、経口投与）、0.05%シクロスポリン（Restasis、1 滴、点眼）、レボチロキシンナトリウム（100 µg、経口投与）、アスピリン（81 mg、経口投与）、メトプロロール酒石酸塩（50 mg、経口投与）、アトルバスタチンカルシウム（リピトール、10 mg、経口投与）、ロラゼパム（2 mg、経口投与）、アムロジピン／ベナゼプリル配合剤（成分順に 5 mg/20 mg、経口投与）（配合剤としては国内未承認）、hydrocodone／アセトアミノフェン（Norco、成分順に 10 mg/325 mg、経口投与）、フェンタニルクエン酸塩（Sublimaze、25 µg 及び 50 µg、皮下投与）、メトプロロール（ロプレソール、25 mg、経口投与）、アンピシリン／スルバクタム配合剤（ユナシン、3 g、静脈内投与）、モルヒネ（2 mg、静脈内投与）、スコポラミン（Transderm Scop、1.5 mg、外用）、デキサメタゾン（デカドロン、10 mg、静脈内投与）、モルヒネ（30 mg/30 mL、皮下投与）、ヒドララジン（アプレゾリン、10 mg、経口投与）、ketorolac（Toradol、15 mg、静脈内投与）、ヒドロモルフォン（Dilaudid、0.5 mg、皮下投与）、レボチロキシン（Synthroid、100 µg、経口投与）、リシノプリル（Zestril、20 mg、経口投与）、ミコナゾール（Zaesorb、1 回量、外用）、アムロジピン（ノルバスク、5 mg、経口投与）、ヘパリン（5000 単位、皮下投与）、nystatin（Mycostatin、1 回量、外用）、オキシコドン（OxyiR、10 mg、経口投与）、アモキシシリン／クラブラン酸配合剤（オーグメンチン、成分順に 875 mg/125 mg、経口投与）及びマクロゴール（17 g、経口投与）であった。

第 1 サイクル投与 35 日後*に第 2 サイクルの RM-1929（640 mg/m^2）投与が行われ、**第 2サイクル投与 1 日後***に組織内光照射（100 J/cm）が実施された。被験者には**第 1 サイクル投与 23 年前***から舌癌の病歴があった。**第 2 サイクル投与 1 日後***の光照射後、被験者は疼痛コントロールを目的に計画入院した。入院中の経過は良好であり、被験者は**第 2 サイクル投与 3 日後***に退院した。**第 2 サイクル投与 5 日後***から疼痛はわずかに増強しはじめ、
第 2 サイクル投与 7 日後*にかけて徐々に悪化した。疼痛の強度は 10/10 で、舌、頸部及び咽喉の全体に灼熱痛があり、嚥下が著しく困難になった。被験者は疼痛に対して hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（Norco）を 3～4 時間おきに使用していた。経

口摂取以外では栄養及び水分の摂取ができないことから、被験者は救急治療室を受診した。救急治療室では、被験者は急迫症状を呈しておらず、落ち着いて安静であったが、舌から頸部、咽喉部にかけて重度の疼痛を訴えた。被験者は気管切開孔を介しての会話が疼痛により困難であったため、筆談を行った。被験者は救急治療室に入院したが、最終的に疼痛管理のため一般病棟で入院した。処置部位（舌）は腫瘍部位にかけて、外観が腫脹しており、焼痂を伴っていた。救急治療室にて疼痛に対しヒドロモルフォン（Dilaudid）が投与され、末梢静脈カテーテルが留置された。被験者は救急治療室から一般病棟に移送され、経鼻栄養胃管を留置された。入院中、被験者の疼痛強度は上下に変動した。疼痛管理のため、ヒドロモルフォン、モルヒネ、デキサメタゾン及びhydrocodone／アセトアミノフェン配合剤が投与された。被験者は疼痛により嚥下が困難であった。このため、経鼻栄養は初め持続栄養で開始され、その後、間欠栄養に移行した。水分補給は末梢静脈カテーテルからの輸液で維持された。疼痛は改善し、自宅でも経鼻栄養胃管からの間欠栄養を継続する手配が行われた。被験者は**第 2 サイクル投与 12 日後***に退院し、疼痛管理のためオキシコドン、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（Norco）及びメチルプレドニゾロン漸減パックの処方を受けた。同日の疼痛コントロールは良好であった。

腫瘍疼痛は**第 2 サイクル投与 12 日後***に回復したと判断された。

腫瘍疼痛は重篤（入院）と評価された。

腫瘍疼痛の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、腫瘍疼痛の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

腫瘍疼痛の後、**第 2 サイクル投与 49 日後***に第 3 サイクルの RM-1929 を用いた本治療が開始され、被験者は腫瘍疼痛、着色尿、末梢性浮腫、悪心及び舌浮腫を発現した。

治験番号	RM-1929-101
被験者番号	02-812
年齢・性別	7[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：	**第 1 サイクル投与 65 日後***
本治療の第 3 サイクル開始日：	**第 2 サイクル投与 48 日後***
重篤な有害事象（2018ASP002） （報告用語）： （PT）：	 PT/INR 比上昇 国際標準比増加
重篤な有害事象（2017ASP005） （報告用語）：	低血糖症 低血糖症

***新薬承認情報提供時に置き換え**

	（PT）：	
重篤な有害事象（2017ASP006）		
	（報告用語）：	腹部 CT 検査で偶発的に発見された医療ケア関連肺炎（HCAP）
	（PT）：	肺炎

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 静脈内投与日。

本被験者は 7[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 5 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 3 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 65 日後***、第 3 サイクル開始日は**第 2 サイクル投与 48 日後***であり、いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象である国際標準比増加発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted]であった。重篤な有害事象である低血糖症及び肺炎発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は**第 2 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 65 日後）***であった。

関連のある病歴として、胆嚢切除、1 型糖尿病、良性前立腺肥大症、冠動脈疾患、心房細動、高血圧、末梢性ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、虚血性心筋症、高脂血症、胃食道逆流性疾患、季節性アレルギー、便秘、貧血、口内乾燥及び疲労があった。前治療の放射線療法は、中咽頭のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 1092 日前*～第 1 サイクル投与 1057 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 448 日前***実施の経口腔的な咽頭全摘術及び**第 1 サイクル投与 357 日前***実施の喉頭直達鏡による選択的右頸部郭清術があった。

被験者は本治験期間中、**第 1 サイクル投与 55 日後***に発現した重篤な国際標準比増加（2018ASP002）に先行して、腫瘍疼痛、脱水、失神寸前の状態、体重減少、貧血及び乾性咳嗽を発現した。

被験者は本治験期間中、**第 2 サイクル投与 4 日後***に発現した重篤な低血糖症（2017ASP005）及び肺炎（2017ASP006）に先行して、貧血、低血糖症、炎症及び適用部位浮腫を発現した。

第 1 サイクル投与 55 日後*に重篤な国際標準比増加を発現する前、直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、インスリン（NovoLog Sc、4 単位、皮下投与）、アスピリン（81 mg、経口投与）、紅麹（600 mg、経口投与）、ビタミン E（400 単位、経口投与）、フィナステリド（Proscar、5 mg、経口投与）、Coenzyme Q10（100 mg、経口投与）、酸化マグネシウム（400 mg、経口投与）、アスコルビン酸（Vitamin C、2000 mg、経口投与）、ミネラルオイル／親水ワセリン混合軟膏（Aquaphor、1 回量、外用）、 フルチカゾン （フルナーゼ、50 µg、点鼻）、コレカルシフェロール（Vitamin D_3、経口 投与）、プラバスタチン（Pravachol、20 mg、経口投与）、カルベジロール （Coreg、6.25mg、経口投与）、ジゴキシン（Lanoxin、125 µg、経口投与）、ランソプラゾール（Prevacid、15 mg、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合

剤（Norco、成分順に 10 mg/325 mg、経口投与）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（Colace、100 mg、経口投与）、クロルヘキシジングルコン酸塩（15 mL、口内含嗽）及びワルファリン（Coumadin、3 mg 又は 4 mg、経口投与）であった。 **第 2 サイクル投与 4 日後***に重篤な低血糖症（2017ASP005）及び肺炎（2017ASP006）を発現する前、直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、赤血球濃厚液（1 単位、静脈内投与）、デキサメタゾン（デカドロン、10 mg、静脈内投与）、フェンタニルクエン酸塩（25 µg 又は 50 µg、静脈内投与）及び trimethobenzamide（Tigan、100 mg、筋肉内投与）であった。

2018ASP002 - 国際標準比増加

第 1 サイクル投与 55 日後*、被験者は、第 2 サイクルの治験薬投与を受けるために治験実施医療機関に来院した。臨床検査でプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）上昇（7.33）が認められ、有害事象共通用語規準に従いグレード 3 と評価された。この際、異常な出血の発現はなかったことが被験者から聴取された。被験者は心房細動の治療としてワルファリン（Coumadin）を服用中であり、経過報告によればその投与開始日は**第1サイクル投与 2296 日前***であった。ワルファリン（Coumadin）の服用を中止するよう指導が行われた。被験者のかかりつけ医に連絡をとり、検査結果を知らせた。被験者はこの日の帰宅が許可され、治験薬投与は延期された。被験者によれば、**第 1 サイクル投与 58 日後***には PT-INR が 3.1 になり、ワルファリン（Coumadin）の服用中止は継続された。**第 1 サイクル投与 65 日後***、PT-INR は 1.06 になり、RM-1929 を用いた本治療サイクルの第 2 サイクルが開始された。

国際標準比増加は**第 1 サイクル投与 65 日後***に回復したと判断された。

国際標準比増加は重篤（その他の医学的に重要な事象）と評価された。

国際標準比増加の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、国際標準比増加の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

国際標準比増加の後、**第 2 サイクル投与 1 日後***に第 2 サイクルの RM-1929 を用いた本治療の光照射が行われ、被験者は貧血、低血糖症、炎症及び適用部位浮腫を発現した。

2017ASP005 - 低血糖症

第 2 サイクル投与 4 日後*、被験者は第 2 サイクル第 5 日目のフォローアップのため来院した。同日、被験者は、ルーチンの血液検査を担当する腫瘍専門医の受診を希望した。治験実施医療機関を来院中に、被験者は発汗し、血中ブドウ糖値が 27 mg/dL になっていた。被験者は気分良好で症状の自覚はないと述べたが、オレンジジュース及び食品とともに被験者が携帯していた緊急時のブドウ糖飲料を 3 回使用した。被験者のモニタリング及び観察が行われたが、血中ブドウ糖値の有意な改善が認められなかったので、同日の 16：30 頃に救急科を受診させた。低血糖症は静脈内輸液及び食事によって補正され、同日に回復した。被験者は、インスリン（Novolog）の自己注射を行った後、病院に向かう

前に食事することを失念したと説明した。被験者は胃瘻管（G チューブ）を留置していたが、それを使用していなかったことを認めた。被験者は単身で生活しており、血糖コントロールが十分できていなかった。**第 2 サイクル投与 5 日後***、被験者は血糖コントロールの教育を目的に入院した。

低血糖症は**第 2 サイクル投与 4 日後***に回復したと判断された。

低血糖症は重篤（入院）と評価された。

低血糖症の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、低血糖症の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

低血糖症の後、**第 3 サイクル投与 1 日後***に第 3 サイクルの RM-1929 を用いた本治療の光照射が行われ、被験者は処置による疼痛及び処置による悪心を発現した。

2017ASP006 - 肺炎

第 2 サイクル投与 4 日後*、被験者は血糖コントロールの教育を目的に入院した。入院時、被験者は最近咳嗽が悪化していると訴えた。最近、胃瘻管（G チューブ）を交換したことによる腹腔内膿瘍が疑われたため、CT 検査が行われた。腹部 CT 検査で、偶発的に医療ケア関連肺炎（HCAP）が確認された。右肺中葉及び下葉にコンソリデーションが認められた。**第 2 サイクル投与 4 日後***～**第 2 サイクル投与 7 日後***、ピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン）が投与された。**第 2 サイクル投与 5 日後***、バンコマイシンが投与された。**第 2 サイクル投与 8 日後***、HCAP の治療としてレボフロキサシン（Levaquin）の投与が開始され、同日に被験者は退院した。

肺炎は**第 2 サイクル投与 10 日後***に回復したと判断された。

肺炎は重篤（入院）と評価された。

肺炎の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、肺炎の重症度をグレード 2 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

肺炎の後、**第 3 サイクル投与 1 日後***に第 3 サイクルの RM-1929 を用いた本治療の光照射が行われ、被験者は処置による疼痛及び処置による悪心を発現した。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		02-813
年齢・性別		7[redacted] 歳女性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	食道炎
	（PT）：	食道炎

***新薬承認情報提供時に置き換え**

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 7[redacted] 歳の女性であり、**第 1 サイクル投与 7 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、心筋梗塞、高血圧、高コレステロール血症、腫瘍疼痛、甲状腺機能低下症、皮膚刺激、便秘、疲労、鼓膜穿孔、耳垢栓塞、悪心、開口障害、発疹及び血管運動性鼻炎があった。前治療の放射線療法は、頭頸部のネオアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 1890 日前***～**第 1 サイクル投与 1841 日前***に実施）及び頸部のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 609 日前***～**第 1 サイクル投与 566 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 1920 日前***実施の上顎骨切除術、**第 1 サイクル投与 1616 日前***実施の根治的頸部郭清術、**第 1 サイクル投与 653 日前***実施の PEG による胃瘻管留置、**第1 サイクル投与 443 日前***実施の意識下気管切開、根治的腫瘍切除術、舌全摘除術、咽喉頭全摘除術、歯槽頂中心の下顎骨部分切除（rim mandibulectomy）、左前外側大腿遊離皮弁を用いた再建術及び分層皮膚移植術、**第 1 サイクル投与 420 日前***実施の皮弁を用いた二次修正術、下顎骨部分切除術、下顎骨折の観血的整復・内固定手術、両側鎖骨上皮膚病変及び右側顔面皮膚病変の広範囲局所切除術、**第 1 サイクル投与 399 日前***実施の口腔皮膚瘻孔の縫合閉鎖、骨プレートの除去及び適用、下顎骨部分切除、顔面病変の生検及び前頸部の周辺組織移植があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、適用部位疼痛、腫瘍疼痛、不安及び壊疽を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、プラバスタチン（Pravachol、80 mg、経口投与）、アスピリン（81 mg、経口投与）、スルファジアジン銀（Silvadene、1%外用クリーム）、ガバペンチン（Neurontin、250 mg/mL、経口投与）、レボチロキシン（Synthroid、25 µg、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（Norco、成分順に 5 mg/325 mg、経口投与）、エソメプラゾール（ネキシウム、40 mg、経口投与）、トリアムシノロンアセトニド（ケナログ、0.1%外用剤）、nystatin（Mycostatin、100,000 単位/g、外用剤）、マクロゴール（MiraLAX、17 g、経口投与）、イプラトロピウム（アトロベント、0.06%吸入剤）、ミノサイクリン（Minocin、100 mg、経口投与）、リシノプリル（Prinivil、20 mg、経口投与）、ketorolac（Toradol、15 mg、静脈内投与）、モルヒネ（30 mg/30 mL、自己調節による経口投与）、デキサメタゾン（デカドロン、10 mg、静脈内投与）及びスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤（Bactrim、5 mL、経口投与）であった。

第 1 サイクル投与 14 日後*（第 14 日目）、治験担当医師及び被験者は治験の中止を決定した。治験中止の理由は、顔面の蜂巣炎が第 1 サイクルの治療と関連していたため治験担当医師は再投与しないことに決め、治験担当医師及び被験者がセツキシマブを用いた

頸部腫瘍の治療再開を希望したためであった。同日、頸部疾患を治療するため、セツキシマブの注射が再開された。治験の処置に関連する顔面の蜂巣炎に対し、被験者はスルファメトキサゾール／トリメトプリム配合剤（Bactrim）を用いたレジメンを受けた。

第 1 サイクル投与 16 日後*、被験者は救急科を受診し、腹痛、胸痛、悪心及び下痢を訴えた。救急科で実施された臨床検査の特筆すべき結果は、重炭酸塩 17 mmol/L 及び白血球数 13710/μL であった。胸部 CT 血管造影検査でびまん性の食道壁肥厚とともに食道全体に液体及び壊死組織が認められ、食道炎を示している可能性があると判断された。同日、被験者は入院した。消化器科の推奨に従い、pantoprazole（Protonix、40 mg を 1 日 2 回、静脈内投与）による治療が行われ、腹痛及び胸痛は大きく改善した。入院期間中を通じて、被験者のバイタルサインは安定していた。食道炎症状によるヘモグロビン低値（10.0 g/dL）に対し、赤血球濃厚液 1 単位が輸血された。入院時に認められたヘモグロビン 14.1 g/dL の原因として最も考えられるものは、被験者が腹痛及び下痢による脱水を発現したことであった。治験担当医師から、貧血が重篤な有害事象ではないことの確認が得られた。被験者は**第 1 サイクル投与 18 日後***に退院し、ランソプラゾールの使用を開始した。

食道炎は**第 1 サイクル投与 18 日後***に回復したと判断された。

食道炎は重篤（入院）と評価された。

食道炎の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、食道炎の重症度をグレード 2 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

食道炎の後に実施された本治療サイクルはなかった。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

2.7.6 個々の試験のまとめ

治験番号	RM-1929-101
被験者番号	04-833
年齢・性別	5[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：	**第 1 サイクル投与 42 日後***
重篤な有害事象（2017ASP007）	
（報告用語）：	口腔内痛増悪
（PT）：	口腔内痛
重篤な有害事象（2017ASP010）	
（報告用語）：	気道閉塞
（PT）：	閉塞性気道障害
重篤な有害事象（2017ASP011）	
（報告用語）：	両側気胸
（PT）：	気胸

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 9 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 2 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 42 日後***であり、いずれも RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象である口腔内痛発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20 年[redacted] [redacted] で[redacted]った。重篤な有害事象である閉塞性気道障害及び気胸発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は**第 1 サイクル投与 42 日後***であった。

関連のある病歴として、2 型糖尿病、高血圧、高脂血症、甲状腺機能低下症、便秘、開口障害、血中テストステロン減少、口腔内扁平上皮癌、高血糖、脱水、口腔内痛及び嘔吐があった。前治療の放射線療法は、頸部の治療的照射（**第 1 サイクル投与 4 年前***に実施）及び口腔の治療的照射（**第 1 サイクル投与 115 日前***～**第 1 サイクル投与 76 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 196 日前***実施の口腔左側の生検、**第 1 サイクル投与 168 日前***実施の左頬粘膜病変切除、及び口腔のレーザ・アブレーションを伴う頸部リンパ節郭清術、**第 1 サイクル投与 15 日前***実施の左頸部針穿刺吸引生検、並びに**第 1 サイクル投与 9 日前***実施の外科的生検があった。

被験者は本治験期間中、**第 1 サイクル投与 9 日後***に発現した重篤な口腔内痛（2017ASP007）に先行して、顔面浮腫及び口腔内痛を発現した。また、重篤な口腔内痛

***新薬承認情報提供時に置き換え**

に粘膜の炎症を併発した。

被験者は本治験期間中、**第 2 サイクル投与 1 日後***に発現した重篤な閉塞性気道障害（2017ASP010）及び気胸(2017ASP011)に先行して、脱水、限局性浮腫、発疹及び腫瘍疼痛を発現した。

重篤な口腔内痛（2017ASP007）発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬はメトホルミン（1000 mg/日、経口投与）、リシノプリル（2.5 mg/日、経口投与）、レボチロキシン（175 µg/日、経口投与）、テストステロン（1 mL/14 日間、筋肉内投与）、ビサコジル（Dulcolax、10 mg、直腸内投与）、prochlorperazine edisylate（Compazine、10 mg、経口投与）、トラマドール（50 mg、必要時に経口投与）、ヒドロモルフォン（1 mg/1 mL、2 mg を経腸投与）、リドカイン粘稠液 2%（20 mL、経口投与）、フェンタニル（25 µg/hr パッチ、72 時間おきに経皮投与）、センノシド（8.8 mg/5 mL、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（成分順に 7.5 mg/325 mg 又は 5 mg/325 mg、経口投与）、口内用表面麻酔（15 mL、口内含嗽）及びメチルプレドニゾロン漸減パック（メドロール、経口投与）であった。重篤な有害事象である閉塞性気道障害（2017ASP010）及び気胸（2017ASP011）発現前に中止された薬剤は hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（成分順に 5 mg/325 mg、経口投与）、メチルプレドニゾロン漸減パック（メドロール、経口投与）及びフェンタニル（25 µg/hr パッチ、72 時間おきに経皮投与）であり、有害事象発現前に追加された薬剤にはフェンタニル（12 µg/hr パッチ、72 時間おきに経皮投与）、口内用表面麻酔（15 mL、口内含嗽）及びクリンダマイシン 1%ローション（1 日 2 回、外用）があった。

2017ASP007 - 口腔内痛

第 1 サイクル投与 12 日後*に第 14 日目の評価が完了し、このとき被験者は、治療部位周囲に限局する口腔内痛増強を訴えた。ベースライン時の口腔内痛はグレード 2 であったが、グレード 3 に悪化した。口腔内痛が悪化したことにより、被験者は飲食物の経口摂取困難を呈していた。被験者は疼痛管理のため入院し、胃瘻管（G チューブ）を交換された。口腔内痛に対し、ヒドロモルフォン（Dilaudid）、口内表面麻酔及びリドカイン（キシロカイン）の投与が開始された。被験者は**第 1 サイクル投与 14 日後***に胃瘻栄養チューブ（G チューブ）を留置された状態で退院した。口腔内痛は**第 1 サイクル投与 29日後***にベースライン時の状態に復した。

口腔内痛は**第 1 サイクル投与 29 日後***に回復したと判断された。

口腔内痛は重篤（入院）と評価された。

口腔内痛の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、口腔内痛の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連あり」と判断した。

口腔内痛の後、**第 1 サイクル投与 42 日後***に第 2 サイクルの RM-1929 を用いた本治療が開始され、被験者は喉頭浮腫を発現した。

2017ASP010 - 閉塞性気道障害

第 2 サイクル投与 1 日後*、被験者は口腔内の RM-1929 を用いた本治療の光照射を受け、その後、術後回復室で気管チューブの抜管が行われた。同日に抜管した際、被験者は上気道閉塞による吸気時の上気道性喘鳴及び著しい陥没呼吸を発現した。被験者は腫瘍による気道障害を発現したことがあったので、緊急気管切開を受けるために手術室へ入室した。気管切開チューブ留置後も、被験者は換気障害を有しており、酸素吸入濃度 100%での酸素飽和度は 70%であった。胸部 X 線検査で両側の気胸が認められた。両胸に胸腔ドレーンチューブを留置し、酸素飽和度は改善した。バイタルサインは安定化し、被験者はこれらの合併症を治療するため ICU に移送された。治療として、補液のために塩化カリウム 20 mEq/L を混注した 5%D-グルコース／塩化ナトリウム配合輸液、疼痛に対しフェンタニル、機械的換気及び鎮静のためにプロポフォールが注射された。被験者の状態を評価したところ、気管切開チューブ留置後に発現した続発性自然気胸、上気道性喘鳴を有する状態に起因する急性呼吸不全、両側気胸、肺浸潤影の存在［陰圧性肺水腫（NPPE）±誤嚥に続発した可能性が高い］、上気道への光照射後に発現した浮腫による気道閉塞を背景とした NPPE が原因と考えられる上気道閉塞後の肺水腫、及び誤嚥性肺臓炎が確認された。誤嚥性肺臓炎が NPPE 又は気道に施した気管切開時の用手操作に起因するかは不明であった。

閉塞性気道障害は**第 2 サイクル投与 6 日後***に回復したと判断された。

閉塞性気道障害は重篤（生命を脅かす事象、入院、その他の医学的に重要な事象）と評価された。

閉塞性気道障害の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、閉塞性気道障害の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「関連あるかもしれない」と判断した。

閉塞性気道障害の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2017ASP011 - 気胸

第 2 サイクル投与 1 日後*、被験者は口腔内の RM-1929 を用いた本治療の光照射を受けた後、同日に手術室で気管チューブを抜管された際、上気道閉塞による吸気時の上気道性喘鳴及び著しい陥没呼吸を発現した。このため、覚醒下気管切開を実施することになった。気管切開チューブ留置後も、酸素吸入濃度 100%での酸素飽和度が 70%であった。胸部 X 線検査で両側の気胸が認められた。両胸に胸腔ドレーンチューブを留置し、酸素飽和度は改善した。被験者はバイタルサインが安定化し、ICU に移送された。**第 2 サイクル投与 5 日後***、胸腔ドレーンチューブが抜去された。**第 2 サイクル投与 12 日後***の胸部X 線検査で気胸の所見は認められなかった。両側気胸は、本治療に続発した浮腫による上気道閉塞を背景に発現した事象であると判断された。

気胸は**第 2 サイクル投与 12 日後***に回復したと判断された。

気胸は重篤（生命を脅かす事象、入院、その他の医学的に重要な事象）と評価された。

気胸の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、気胸の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」

と判断した。

気胸の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		04-835
年齢・性別		5[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	感染（顔面）
	（PT）：	限局性感染

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 5[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 1 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、副鼻腔炎、鼻茸、無嗅覚、高脂血症、頚静脈血栓症、深部静脈血栓症、腋窩静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、便秘、処置後瘻孔、腫瘍疼痛、貧血、頻脈、疲労、副神経障害、二酸化炭素増加、不眠症、低ナトリウム血症、高血糖、低マグネシウム血症、血中乳酸脱水素酵素減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少及び低クロール血症があった。前治療の放射線療法は、上顎洞への治療的照射（**第 1 サイクル投与 337 日前***～**第 1 サイクル投与 293 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 488 日前***実施の左鼻腔の生検、**第 1 サイクル投与 433 日前***実施の左顎下リンパ節の針穿刺吸引生検、**第 1 サイクル投与 223 日前***実施の左鼻腔の生検、**第 1 サイクル投与 221 日前***実施の左鼻腔の外科的生検、**第 1 サイクル投与 168 日前***実施の左頸部リンパ節の針穿刺吸引生検、**第 1 サイクル投与 141 日前***実施の左篩骨生検、並びに**第 1 サイクル投与 113 日前***実施の左上部上顎骨切除術及び眼窩内容除去術、Level I-III の頸部リンパ節郭清術、鼻腔／副鼻腔内視鏡検査、静脈グラフトを用いた頸部血管修復、及びキメラ型肩甲骨付き遊離筋皮弁を用いた手術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、貧血、顔面浮腫、便秘及び頻脈が発現した。また、重篤な有害事象に低ナトリウム血症及び高血糖を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（Colace、100 mg を 1 日 2 回、経口投与）、トラマドール／アセトアミノフェン配合剤（成分順に 50 mg/325 mg、経口投与）、melatonin（5 mg、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（成分順に 10 mg/325 mg、経口投与）、センノシド／ジオクチルソジウムスルホサクシネート配合剤（Senna Plus、成分順に

8.6 mg/50 mg、経口投与）（配合剤としては国内未承認）、リバーロキサバン（イグザレルト、20 mg、経口投与）、ラクツロース（10 g、1 日 2 回、必要時経口投与）、トラマドール（50～100 mg、経口投与）及びアセトアミノフェン（500 mg、経口投与）であった。

第 1 サイクル投与 27 日後*、被験者は治験実施医療機関を受診し、発熱及び顔面膿瘍を呈していた。被験者は救急治療室へ移され、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン）の静脈内投与並びに生理食塩液の静脈内輸液を受けた。被験者は入院し、発熱、眼窩遊離皮弁下の排液の悪臭増強、及び左鼻腔の慢性的な膿性鼻汁が認められた。白血球数は 24,000/mm^3 であり、好中球は 22.59%であった。**第 1 サイクル投与 27 日後***に感染性疾患の診察が行われた。裂傷及び遊離皮弁の排液が発現している間の血液及び創傷培養、感染の範囲を特定するための副鼻腔及び眼窩の CT 検査、ピペラシリン／タゾバクタム配合剤の継続及びバンコマイシンの追加投与、並びに上顎洞の細菌による口内汚染及び酵母菌感染のリスクに対するカスポファンギンの追加が推奨された。**第 1 サイクル投与 27 日後***に頸部軟組織の造影 CT 検査が行われ、左鼻上顎領域に、非常に広範囲にわたる進行性壊死性腫瘍が認められたが、壊死性腫瘍と感染の合併が疑われる範囲（膿瘍）とを鑑別することは困難であった。被験者は抗生物質の経口薬の処方を受けて**第 1 サイクル投与 29 日後***に退院した。

限局性感染は**第 1 サイクル投与 29 日後***に回復したと判断された。

限局性感染は重篤（障害又は永続的ダメージ、入院）と評価された。

限局性感染の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、限局性感染の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

限局性感染の後に実施された RM-1929 を用いた本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		04-836
年齢・性別		7[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	誤嚥性肺炎
	（PT）：	誤嚥性肺炎

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 7[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 2 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイ

***新薬承認情報提供時に置き換え**

クル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、頭頸部癌、甲状腺機能低下症、頚動脈硬化症、舌の悪性新生物（病期不明）、紅斑性皮疹、結腸内視鏡検査、遠隔転移を伴う頭頸部癌、鼻閉、創傷治癒正常、薬物過敏症、季節性アレルギー、胃食道逆流性疾患、尿失禁、ヘルニア修復、末梢性ニューロパチー、嚥下障害、口腔内痛、高脂血症、片耳難聴、不安、貧血及び構語障害があった。前治療の放射線療法は、頸部のアジュバント療法（**第 1 サイクル投与 1821 日前***～**第 1 サイクル投与 1779 日前***に実施）及び口蓋扁桃への照射（**第 1 サイクル投与 13 年前***～**第 1 サイクル投与 12 年 6 ヵ月前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1サイクル投与 13 年前***実施の扁桃摘出、**第 1 サイクル投与 2073 日前***及び**第 1 サイクル投与1894 日前***実施の左頸部腫瘤の針穿刺吸引生検、**第 1 サイクル投与 5 年 7 ヵ月前***実施の右側下顎骨切除、腓骨遊離皮弁を用いた手術、及び頸部リンパ節郭清術、並びに**第1サイクル投与1874 日前***実施の鎖骨上部の癌切除及び腋下リンパ節郭清術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、高血糖、嚥下障害、舌浮腫、口腔カンジダ症、咳嗽、気管支分泌増加、膿疱性皮疹、便秘及び紅斑を発現した。また、重篤な有害事象に口腔内痛、高カリウム血症及び低ナトリウム血症を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、レボチロキシン（75 µg、経口投与）、ファモチジン（20 mg、経口投与）、アスピリン（81 mg、経口投与）、フルチカゾン（50 µg、点鼻）、ロラタジン（クラリチン、5 mg、必要時経口投与）、nystatin（500,000 単位を 1 日 4 回、経口投与）、保湿クリーム（1 回量、外用）、ジオクチルソジウムスルホサクシネート（Colace、100 mg を 1 日 2 回、必要時経口投与）、シプロフロキサシン（Cipro、250 mg を 1 日 2 回、経口投与）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（成分順に 10 mg/325 mg、4 時間以上あけて必要時経口投与）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム（ケイキサレート、30 g、経口投与）、グルコン酸カルシウム（1000 mg を 1 回、静脈内投与）、サルブタモール（2.5 mg、吸入）、炭酸水素ナトリウム／塩化ナトリウム配合含嗽剤（10 mL を 1 日 4 回、口内含嗽）及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン、4.5 g、静脈内投与）であった。

被験者は、気管切開チューブ留置後から膿性痰の喀出を伴う咳嗽が持続していた。**第1サイクル投与 7 日後***、被験者は咳嗽に伴う新鮮血の喀出を自覚した。被験者の話しぶりでは非常に少量の血液だったようだ、と医師は報告した。同日、被験者は呼吸器感染の疑いでシプロフロキサシンを処方されたが、家族の話によれば、錠剤が大きすぎて飲み込めず、服用できなかった。**第 1 サイクル投与 8 日後***、被験者は救急治療室を受診し、咳嗽及び血性の粘液分泌過多を訴えた。同日中の再出血はなかった。救急治療室でのバイタルサインは、体温 37.4°C、酸素飽和度 97%であった。胸部 X 線検査で誤嚥性肺炎であると確認された。耳鼻咽喉科医の診察が行われ、救急病棟への入院が勧められた。同日、被験者は入院した。ピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン）などの抗生物質の静脈内投与が開始され、ネブライザーを介したサルブタモールの投与が 1 回行われた。被験者は絶食で管理され、Dobhoff 栄養チューブを留置された。**第 1 サイクル投与 10 日後***、被験者は安定した状態で退院し、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム配合剤（オーグメンチン）750 mg を 1 日 2 回、栄養チューブを介して投与する処方を受けた。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

第 1 サイクル投与 28 日後*、被験者に発熱は認められず、胸部 X 線検査で誤嚥性肺炎の完全な消失が確認された。**第 1 サイクル投与 29 日後***の陽電子放出断層撮影検査で肺に炎症性病変の所見はなかった。

誤嚥性肺炎は**第 1 サイクル投与 28 日後***に回復したと判断された。

誤嚥性肺炎は重篤（入院）と評価された。

誤嚥性肺炎の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、誤嚥性肺炎の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

誤嚥性肺炎の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		06-852
年齢・性別		6[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
本治療の第 2 サイクル開始日：		**第 1 サイクル投与 41 日後***
本治療の第 3 サイクル開始日：		**第 2 サイクル投与 42 日後***
本治療の第 4 サイクル開始日：		**第 3 サイクル投与 56 日後***
重篤な有害事象	（報告用語）：	貧血
	（PT）：	貧血

本治療のサイクル開始日 = RM-19129 の静脈内投与日。

本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 5 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 4 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、第 2 サイクル開始日は**第 1 サイクル投与 41 日後***、第 3 サイクル開始日は**第 2 サイクル投与 42 日後***、第 4 サイクル開始日は**第 3 サイクル投与 56 日後***であった。第 1 及び第 2 サイクルでは RM-1929 が 640 mg/m^2 投与されたが、第 3 及び第 4 サイクルでは 642.5 mg/m^2（640 mg/m^2 ではない）が投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本サイクル処置日は**第 3 サイクル開始日（第 1 サイクル投与 83 日後*）**であった。

関連のある病歴として、節外性辺縁帯 B 細胞性リンパ腫、口腔内扁平上皮癌、口内乾燥、夜間頻尿、低γグロブリン血症、帯状疱疹、口唇及び口腔内癌、陰部ヘルペス、良性前立腺肥大症、胃炎、末梢性ニューロパチー、白斑症、口腔カンジダ症、顔面痛、顔面腫脹、口腔内痛、顎の骨折、サルモネラ菌性胃腸炎、顎の膿瘍、医療機器埋込み、悪心、骨減少症、形質細胞性骨髄腫、腎結石症、放射線骨壊死、非ホジキンリンパ腫、貧

血、骨粗鬆症、扁平苔癬、発声障害、紡錘細胞肉腫、副鼻腔癌、リンパ節症、四肢痛、末梢腫脹、切開部位炎症、胃食道逆流性疾患、副鼻腔炎、扁平上皮癌、下痢、真菌感染、空腹時血中ブドウ糖不良、耳痛及びうつ病があった。前治療の放射線療法は、頬部のアジュバント療法（開始日不明～**第 1 サイクル投与 3060 日前***に実施）及び舌への治療的照射（**第 1 サイクル投与 389 日前***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与8年前***実施の切除術及び放射線療法後の植皮、**第 1 サイクル投与 7 年 4 ヵ月前***及び**第 1 サイクル投与 5 年 10 ヵ月前***実施の切除術、並びに**第 1 サイクル投与 413 日前***実施の右口蓋扁桃及び上顎骨切除があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、鼻漏、耳不快感、鼻閉、口唇潰瘍、局所腫脹、開口障害及び体重減少を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、アミトリプチリン（20 mg、経口投与）、ガバペンチン（400 mg、経口投与）、アセトアミノフェン（Tylenol、500 mg、経口投与）、nystatin（Mycostatin、5 mL、経口投与）、オキシコドン（30 mg 又は 15 mg、経口投与）、タムスロシン（Flomax、0.4 mg、経口投与）、フェンタニル（100 µg/hr、経皮投与）、ドキサゾシン（4 mg、経口投与）、クロトリマゾール（1%クリーム、外用）、オンダンセトロン（8 mg、経口投与）、インスリングラルギン（100 単位/mL、皮下投与）、ミルタザピン（30 mg、経口投与）、クロルヘキシジングルコン酸塩（Peridex、用量不明、口内含嗽）、グアイフェネシン（400 mg、経口投与）、アシクロビル（400 mg、経口投与）、クロベタゾール（0.05%軟膏、外用）、アモキシシリン／クラブラン酸配合剤（成分順に 875 mg/125 mg、経口投与）、フルコナゾール（200 mg を 1 日 2 回、経口投与）、ショウキョウカプセル剤（用量不明、経口投与）、クリルオイル（用量不明、経口投与）、カルシウム／マグネシウム配合栄養補助食品（用量不明、経口投与）、ユビキノール栄養補助食品（用量不明、経口投与）、複合ビタミン剤（用量不明、経口投与）、ビタミン B_{12}／葉酸／ビタミン B_6 配合剤（用量不明、経口投与）及び赤血球濃厚液（3 単位、静脈内投与）であった。

第 3 サイクル投与 35 日後*、被験者は規定のフォローアップ来院日のため治験担当医師の診察を受けた。診察時のバイタルサインは血圧 102/53 mmHg、脈拍数 100 回／分、呼吸数 12 回／分であった。**第 3 サイクル投与 38 日後***、被験者のヘモグロビン値が 5.4 g/dL であると報告された（ベースライン時は 8 g/dL であった）。被験者は、体調に問題がなければ翌日（**第 3 サイクル投与 39 日後***）中に再来院するよう指示を受けた。**第 3 サイクル投与 39 日後***、被験者は救急治療室で貧血及び疲労を訴えた。同日、被験者は赤血球濃厚液 2 単位の輸血を受け、精査を目的に入院した。被験者のヘモグロビン値は 5.5 g/dL から 6.9 g/dL に増加した。更に赤血球濃厚液 1 単位の輸血が行われた。耳鼻咽喉科医による中咽頭の診察が行われ、出血箇所はないと判断された。**第 3 サイクル投与43日後***、食道胃十二指腸内視鏡検査及び結腸内視鏡検査が行われた。結腸内視鏡検査の結果は正常であったが、食道胃十二指腸内視鏡検査で胃瘻造設部の刺激が原因と思われる胃内の出血が認められた。入院中、明らかな出血部位は特定されなかった。被験者は pantoprazole sodium（Protonix、1 日 2 回）を服用するよう指導を受け、**第 3 サイクル投与 39 日後***に安定した状態で退院した。被験者のヘモグロビン値は 8.8 g/dL になった。

***新薬承認情報提供時に置き換え**

貧血は**第 3 サイクル投与 43 日後***に回復したと判断された。

貧血は重篤（入院、生命を脅かす事象）と評価された。

貧血の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、貧血の重症度をグレード 4 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

貧血の後、**第 4 サイクル投与 1 日後***に第 4 サイクルの RM-1929 を用いた本治療が行われ、被験者に新たな有害事象の発現はなかった。

治験番号	RM-1929-101
被験者番号	06-860
年齢・性別	6[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象（2017ASP008） （報告用語）： （PT）：	 腹痛 腹痛
重篤な有害事象（2017ASP009） （報告用語）： （PT）：	 尿路閉塞 尿路閉塞

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与。

本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 24 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、耳痛、悪心、失声症、嚥下障害、うつ病、甲状腺機能亢進症、扁桃癌、高コレステロール血症、副腎腺腫、肺腫瘤、動脈瘤、貧血、肺炎、気管炎、呼吸困難、アルコール不耐性、高脂血症、不快気分、心的外傷後ストレス障害、慢性閉塞性肺疾患、胃食道逆流性疾患、高血圧、発声障害、声門癌、斑状丘疹状皮疹、脳血管障害及び前立腺腫大があった。前治療の放射線療法は、下咽頭のネオアジュバント療法（**第1 サイクル投与 8 年前***に実施）及び肺のアジュバント療法（実施日不明）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与 4 年前***実施の気管切開及び喉頭摘出、**第 1 サイクル投与439 日前***実施の右側壁咽頭切除、並びに実施日不明の PEG があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、皮膚臭異常、頚部痛、嚥下障害、うつ病、疲労及び浮動性めまいを発現した。また、重篤な有害事象に低血圧、血尿、歩

行障害、便秘及び尿閉を併発した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、タムスロシン（Flomax、0.4 mg、経口投与）、オキシコドン（15 mg、経口投与）、ベンラファキシン（150 mg、経口投与）、イプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩配合剤（Combivent、1 回、吸入）（配合剤としては国内未承認）、亜鉛華軟膏（15%、外用）、セルトラリン（Zoloft、75 mg、経口投与）、アスピリン（325 mg、経腸投与）、イプラトロピウム臭化物／サルブタモール硫酸塩配合剤（DuoNeb、成分順に 0.5 mg/2.5 mg、吸入）（配合剤としては国内未承認）、塩化ナトリウム輸液（0.9%、1000 mL、静脈内投与）、硫酸鉄（300 mg、経口投与）、リドカイン（Lidoderm、5%、経皮投与）、ランソプラゾール（Prevacid、用量不明、静脈内投与）、レボチロキシン（50 µg、経口投与）、オキシコドン（30 mg、経口投与）、パロキセチン（パキシル、10 mg、経口投与）、ロラゼパム（Ativan、0.5 mg、経腸投与）、ミドドリン（2.5 mg、経口投与）及び pantoprazole（Protonix、40 mg、経口投与）であった。

2017ASP008 - 腹痛

第 1 サイクル投与 53 日後*、被験者は救急治療室で重度の腹痛及び 6 日間持続する排便不能を訴えた。被験者によれば、過去に便秘が発現した際も同様の症状があった。浣腸薬投与を行ったが、腹痛は緩和されなかった。より重篤な疾患が疑われたため、臨床検査及び CT 検査が行われた。CT 検査では、膀胱出口部閉塞、大量の宿便、及び第 10 胸椎の圧迫骨折が認められ、遠隔転移を伴う疾患を示唆する所見であった。フォーリー・カテーテルが留置され、1 L が導尿された。被験者は、導尿の処置後に腹痛が大きく緩和したと述べた。被験者は腹痛、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。

便秘は**第 1 サイクル投与 54 日後***に回復したと判断されたが、**第 1 サイクル投与 58 日後***に腹痛が回復するまで腹部の精密検査は継続された。

第 10 胸椎の非外傷性圧迫骨折は CT 検査で偶発的に発見された。**第 1 サイクル投与 53 日後***時点で、被験者に背部痛はなく、外科的処置が勧められることもなかった。

腹痛は**第 1 サイクル投与 58 日後***に回復したと判断された。

腹痛は重篤（入院）と評価された。

腹痛の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、腹痛の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

腹痛の後に実施された本治療サイクルはなかった。

2017ASP009 - 尿路閉塞

第 1 サイクル投与 53 日後*、膀胱出口部閉塞について泌尿器科へのコンサルテーションが行われた。所見として、尿閉（救急治療室での導尿量 1 L）、良性前立腺肥大症、夜間頻尿、7 mm 径の膀胱結石、顕微鏡的血尿及び併存症が確認された。尿閉のプロトコー

ル［膀胱スキャンで確認された残尿量が 250 cc 超の場合、16 Fr.のフォーリー・カテーテルを留置し、タムスロシン塩酸塩（Flomax）を投与する。排尿試験を 5 日後に予定し、そのとき被験者に規則正しい便通があれば、鎮痛薬の使用を中止し、外来通院とする。残尿量が多いままであれば、フォーリー・カテーテルを再留置する］に従うことが決定された。

第 1 サイクル投与 53 日後*の腹部及び骨盤部 CT 検査所見は、両側水腎症、膀胱出口部閉塞を招いている前立腺肥大、裂孔ヘルニア及び逆流症、結腸全体に及ぶ顕著な便分布パターン（便秘を示唆）、腹水及び第 9 胸椎／第 10 胸椎の圧迫骨折であった。**第 1 サイクル投与 54 日後***、体内留置カテーテルとしてフォーリー・カテーテルを留置した。

第 1 サイクル投与 54 日後*、被験者の希望で退院した。被験者は、リハビリテーションに通うこと及び医師に勧められた胸椎の MRI 撮影を望まなかった。

第 1 サイクル投与 55 日後*、被験者は再来院し、自身での体調管理困難を訴えた。症状として、肉眼的血尿（再来院の数日前から持続）、慢性便秘に伴う軽度の間欠的な恥骨上痛、主として浣腸後に認められる断続的なゆるい便があった。当初、被験者は長期ケア施設への入所検討を拒否したが、自宅での自己管理ができず、再入院のために来院した。
CT スキャンで膀胱内に血液が認められ、フォーリー・カテーテルの留置による空気も確認された。フォーリー・カテーテルから回収された尿は細菌陽性であったが、被験者の白血球数は低く、発熱も認められなかった。

第 1 サイクル投与 55 日後*の腹部及び骨盤部 CT 再検査の所見として、以下の 5 点が報告された。1. 膀胱内に膀胱結石及び血液が認められ、フォーリー・カテーテル及び空気も確認されたが、後者は医原性と考えられた。2. 胆石症が認められたが胆嚢炎の所見はなかった。3. 右腎嚢胞及び左腎血管筋脂肪腫が認められた。4. 両側無気肺の増強が認められた。5. 左肺小結節影が認められた。なお、造影剤の静脈投与を行わなかったため、腹部臓器の評価には限界があった。
被験者は腹痛、肉眼的血尿及び尿閉と診断された。

第 1 サイクル投与 55 日後*、被験者は感染性疾患の診察を受けた。被験者は著明な排尿困難及び血尿があった。尿培養検査でシュードモナス属が 100,000 CFU/mL 超認められた。被験者にはシプロフロキサシン（Cipro）の経験的投与が行われており、感染性疾患のコンサルテーションが依頼された。被験者は複雑性尿路感染と診断され、シプロフロキサシン（Cipro）の投与継続が推奨された。

第 1 サイクル投与 58 日後*、被験者はシプロフロキサシン（Cipro）を 14 日間使用継続するよう指導されて退院した。退院時の被験者の尿は黄色透明であった。体調の自己管理がしやすいよう、被験者は退院してリハビリテーション施設に入所した。**第 1 サイクル投与 64 日後***、被験者はリハビリテーション施設を退所した。**第 1 サイクル投与 73 日後***のフォローアップ来院後、治験担当医師と話し合いが行われ、直近の画像検査で確認された進行性疾患を理由に被験者は治験を中止することとなった。

治験担当医師から、2 回目の入院（**第 1 サイクル投与 55 日後***）が膀胱出口部閉塞の初

回フォローアップであるとの確認を得た。

尿路閉塞は**第 1 サイクル投与 58 日後***に回復したと判断された。

尿路閉塞は重篤（入院）と評価された。

尿路閉塞の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、尿路閉塞の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

尿路閉塞の後に実施された本治療サイクルはなかった。

治験番号		RM-1929-101
被験者番号		06-862
年齢・性別		6[redacted] 歳男性
本治療の第 1 サイクル開始日：		20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象	（報告用語）：	肺炎
	（PT）：	肺炎

本治療のサイクル開始日 = RM-1929 の静脈内投与日。

本被験者は 6[redacted] 歳の男性であり、**第 1 サイクル投与 23 日前***に再発頭頸部癌と診断され、本治験のパート 2 に参加した。

被験者が治験期間中に受けた RM-1929 を用いた本治療サイクルは 1 サイクルであった。RM-1929 を用いた本治療の第 1 サイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であり、RM-1929 が 640 mg/m^2 投与された。重篤な有害事象発現前の直近の RM-1929 を用いた本治療のサイクル開始日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

関連のある病歴として、冠動脈疾患、高血圧、消化管内視鏡検査異常、咳嗽、嚥下障害、C 型肝炎、口腔カンジダ症、口腔咽頭痛、胃食道逆流性疾患、慢性閉塞性肺疾患、便秘、頚部痛、不安、食欲減退、口腔内痛、神経痛、背部痛、肺悪性新生物、筋力低下、会話障害、逆流性喉頭炎、体重減少、感覚鈍麻、無力症、肺炎、ブドウ球菌感染、顔面腫脹、低ナトリウム血症、眼球浮腫、湿性咳嗽、下痢、疲労、及び甲状腺機能低下症があった。前治療の放射線療法は、頸部及び舌への治療的照射（**第 1 サイクル投与 2579 日前***～**第 1 サイクル投与 2428 日前***に実施）及び肺への照射（**第 1 サイクル投与 1 年 10 ヵ月前***～**第 1 サイクル投与 1 年前某日***に実施）を含んでいた。手術歴として、**第 1 サイクル投与2592 日前***実施の PEG による胃瘻チューブ留置及び気管切開、**第 1 サイクル投与 2589 日前***実施の抜歯、並びに**第 1 サイクル投与 202 日前***実施の舌全摘除、頚部リンパ節郭清術、及び左前外側大腿遊離皮弁を用いた再建術があった。

被験者は本治験期間中、重篤な有害事象に先行して、口唇腫脹及び出血を発現した。

重篤な有害事象発現前の直近 14 日以内に使用された関連する併用薬は、ジオクチルソ

ジウムスルホサクシネート（Colace、100 mg、経腸投与）、フェンタニルパッチ剤（経皮パッチ）、センナ（Senokot、8.6 mg、経腸投与）、サルブタモール（2.5 mg/3 mL、吸入）、リドカイン 2%液（5 mL、口内含嗽）、オメプラゾール（Prilosec、40 mg、経口投与）、アスピリン 100%散（81 mg、経口投与）、クロピドグレル（プラビックス、75 mg、経口投与）、アスピリン（バイエルアスピリン、325 mg、経腸投与）、バシトラシン／ポリミキシン B 配合剤（Polysporin、28.4 g、外用）、ネオマイシン／バシトラシン／ポリミキシン B 配合剤（Triple Antibiotic、28.4 g、外用）、オキシコドン（Roxicodone、20 mg、経口投与）、レボチロキシン（Synthroid 及び Levothroid、25 µg、経口投与）、ファモチジン（Pepcid、20 mg、経腸投与）、グアイフェネシン（200 mg、経腸投与）、メサドン（5 mg 及び 10 mg、経腸投与）、オキシコドン（30 mg、経腸投与）、メトロニダゾール（フラジール、1000 mg、外用）、バンコマイシン（用量及び投与経路不明）、ピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン、用量不明）、アルプラゾラム（0.5 mg、経腸投与）及びアムロジピン（5 mg、経腸投与）であった。

第 1 サイクル投与 35 日後*、訪問看護師が被験者自宅を訪れ、息切れ及び酸素飽和度低値を来している被験者を確認した。看護師は、救急科で詳しい診察を受けるよう、被験者に助言した。同日、被験者は救急科を受診し、湿性咳嗽があり、気管切開孔から血液の混入がない膿性痰が排出されることを訴えた。受診当初、被験者は低酸素状態を呈しており、酸素飽和度は 89%であった。ポータブル型装置による X 線検査で左肺下葉に肺炎の所見が認められた。救急科の一次診断は肺炎であった。バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタム配合剤（ゾシン）の投与が開始された。同日、被験者は入院した。被験者は 5 日間の抗生物質の静脈内投与を受けたが、全体的な臨床状態は改善しなかった。被験者及びその家族に対して緩和ケア専門医のフォローアップが行われ、被験者は在宅での終末医療に移行することになった。**第 1 サイクル投与 42 日後***、被験者は改善した状態で退院した。被験者は**第 1 サイクル投与 44 日後***に死亡したことが報告された。

肺炎は**第 1 サイクル投与 42 日後***時点で未回復と判断された。

肺炎は重篤（入院）と評価された。

肺炎の発現に伴う治験薬投与の変更措置はなかった。治験担当医師は、肺炎の重症度をグレード 3 と評価し、RM-1929 を用いた本治療との因果関係を「おそらく関連なし」と判断した。

肺炎の後に実施された本治療サイクルはなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え