

アキラルックス点滴静注 250 mg

第 2 部（モジュール 2）CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

楽天メディカルジャパン株式会社

目次

2.6.1 緒言	3
1. 医薬品の構造	3
2. 製剤の組成	4
3. 製剤の用量	4
4. 薬理学的特性及び科学的背景	5
5. 効能又は効果及び用法及び用量	6

2.6.1 緒言

2.6.1 緒言

セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）（ASP-1929/RM-1929、以下本薬）は、医薬品規制調和国際会議及び適応可能なガイドラインに従い、非臨床試験が実施され、薬理、薬物動態及び毒性が評価、検討された。ASP-1929 製剤は製造販売承認申請をする薬剤であるが、一部を除き非臨床試験は RM-1929 を用いて実施している。

RM-1929 は ASP-1929 と同じくセツキシマブと色素 IRDye®700DX NHS エステル

（IR 700）の複合体であるが、XXXXXXXXXX 社ではなく XXXXXXXXXX 社が製造するセツキシマブを用いて製造されたものである。RM-1929 と ASP-1929 の同等性は、物理化学的試験で確立しており、ASP-1929 を用いた試験は繰り返し実施していない。

1. 医薬品の構造

一般名：セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）

販売名：アキシャルックス点滴静注 250 mg

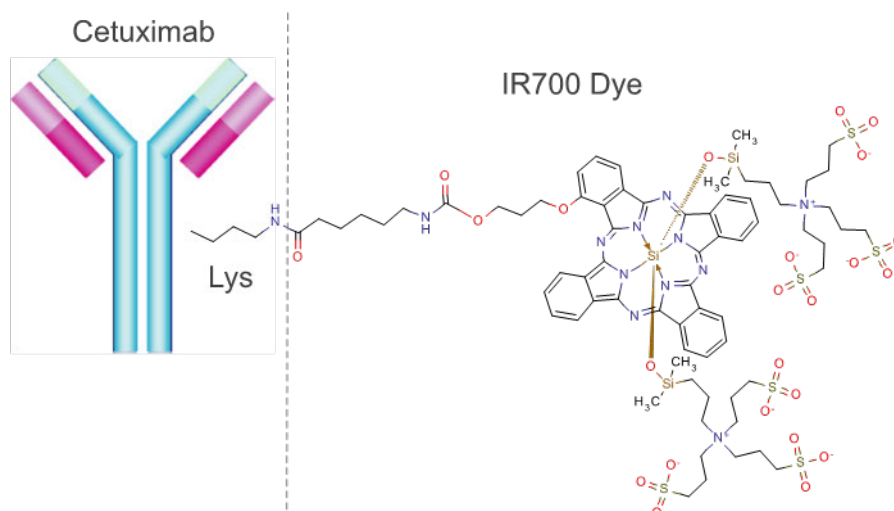
開発名／企業コード：ASP-1929/RM-1929

IRDye®700DX NHS Ester(IR 700)の化学名又は本質：

本薬は、抗体薬物複合体（分子量：156,000～158,000）であり、セツキシマブの平均 2～3 個の Lys に、サロタロカン（6-([3-((OC-6-13)-ビス([3-[ビス(3-スルホプロピル)(3-スルホナトプロピル)アザニウム]プロピル}ジメチルシラノラト-κO,κO')[(フタロシアニナト(2-)κN29,κN30,κN31,κN32)-1-イル]シリコン}オキシ)プロポキシ]カルボニル}アミノ)ヘキサノイル（C70H96N11O24S6Si3；分子量：1,752.22））の四ナトリウム塩が結合している（[図 1](#)）。

2.6.1 緒言

図 1 セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）の構造略図



2. 製剤の組成

RM-1929 製剤の各成分の機能、品質等級及び含量を表 1 に示す。製剤の製造工程は、原薬のろ過除菌に続き無菌充填の工程がある。そのため、製剤と原薬は同じ組成を持ち、添加剤の品質は原薬製造と同じである。RM-1929 製剤の添加剤は、通常使用されているものと同様である。

表 1 RM-1929 の組成

Component	Function	Grade	Amount per vial ¹
RM-1929	Active ingredient	Aspyrian specification	105 mg
Sodium chloride	Tonicity agent	USP	450 mg
Sodium phosphate, dibasic anhydrous	Buffering agent	USP	39.75 mg
Potassium phosphate, monobasic anhydrous	Buffering agent	NF	7.2 mg
Purified water	Vehicle	USP	q.s. 50 mL

¹ Amount calculated based on an extractable volume of 50 mL

3. 製剤の用量

RM-1929 製剤は、注射用液剤として供給された。RM-1929 製剤は、原薬 2 mg/mL の最終製剤溶液 50 mL を含有する 1 回使用のみのバイアルとして製造された（1 バイアル中に RM-1929 100 mg を含有）。

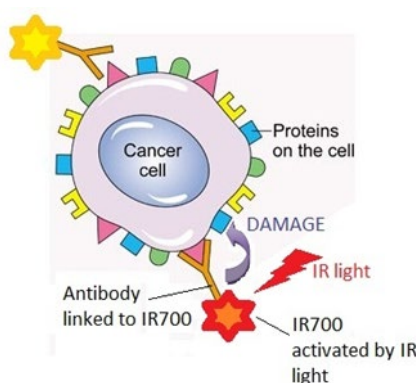
2.6.1 緒言

4. 薬理学的特性及び科学的背景

本薬を用いる治療の原理は特定の細胞に選択的に光感受性物質を運び、光を照射することにより、細胞を壊死させることであり、薬剤と医療機器の組み合わせによる治療技術（以下本治療）である。すなわち、光で励起する色素の IR 700 と結合したモノクローナル抗体から構成される薬剤と、非熱性赤色光を照射して腫瘍部位で薬剤を励起させるレーザ装置を利用する治療技術である。光により励起する色素と抗体の複合体は、薬効を発揮してがん細胞に対する殺細胞作用を誘導する（図 2 参照）。

本治療の個々の構成要素単独では、すなわち、抗体と色素の複合体又は光だけでは、薬理効果（抗がん活性）を誘導しない。両者が併用された場合のみ、がん細胞に対する速やかな殺細胞作用を誘導し、腫瘍が破壊される。殺細胞作用の機序は完全には解明されていないが、速やかな細胞膜破壊（1.5 時間未満）が関与しており、その後アポトーシスではなくネクローシスのプロセスに至る。

図 2 本治療の構成及び作用機序



This therapy consists of a combination of a drug, a monoclonal antibody conjugated to IRDye 700DX, and a laser device that is used to irradiate the tumor with 690 nm near infrared light to activate the drug (antibody-dye conjugate). Upon light activation, the conjugate induces rapid cellular destruction only at cells expressing the antigen and bound to the antibody.

本治療は2つの治療ステップが必要となる。すなわち、（1）薬剤の静脈内投与、及び（2）殺細胞作用を発揮するのに十分な出力（光フルエンス）で 690 nm の光を腫瘍に照射の2ステップである。薬剤が腫瘍内に分布できるように、薬剤投与の約 24 時間後に通常光照射される。

本治療のがん特異性は以下の2つの機序で達成される。

- i. 効果的な光による励起と殺細胞効果のために、抗体と IR 700 の複合体は細胞の抗原に結合しなければならない。抗原を発現していない細胞に対する損傷は抑制されているので、細胞の抗原に結合していない複合体の細胞損傷作用は非常に弱い（活性において 10,000 倍を超えた差が認められた）。

2.6.1 緒言

- ii. 光照射は表面又は組織内照射を用いて腫瘍表面上又は組織内局所に適応するため、腫瘍部位に集積した薬剤のみが光で励起され局所で薬理作用が発揮される。

本申請書で記述されている薬剤である ASP-1929 は、モノクローナル抗体であるセツキシマブと色素 IR 700 の複合体である（図 1）。ASP-1929 を構成するセツキシマブは、再発頭頸部癌（HNC）で高頻度で過剰発現している上皮成長因子受容体（EGFR）を抗原として標的とする。ASP-1929 の全身投与により ASP-1929 が腫瘍組織に集積し、がん細胞に発現している EGFR に結合することが期待される。ASP-1929 投与後の光照射は、HNC の腫瘍に対し速やかな破壊を誘導し、本疾患をコントロールするのに効果的な治療法として提供し得る。非臨床薬理試験結果から、光照射により誘導される ASP-1929 の活性化によって、*in vitro* 試験及びマウス異種移植モデルを用いた *in vivo* 試験でヒトがん細胞に対する速やかな殺細胞作用が発揮されることが示された。

5. 効能又は効果及び用法及び用量

アキラルックス点滴静注 250 mg は、「再発頭頸部癌」を効能又は効果として、「通常、成人にはセツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）として、1 日 1 回 640 mg/m²（体表面積）を約 2 時間以上かけて点滴静注する。点滴静注後約 24 時間±4 時間後に非熱性赤色光（レーザ光）を病巣部位に照射する。」を用法及び用量として製造販売承認申請された。

本申請後、審査の過程において、本剤の効能又は効果、用法及び用量が以下のとおり変更された。

[効能又は効果]

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

[用法及び用量]

23 通常、成人にはセツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）として、1 日 1 回 640 mg/m²（体表面積）を 2 時間以上かけて点滴静注する。点滴静注終了 20～28 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。