

総合製品情報概要



抗体-光感受性物質複合体

薬価基準収載

アキシャルツクス[®] 点滴静注
250mgAkalux[®] セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え)
生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^①

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び光線力学的療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者[腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある][8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

目次

開発の経緯	2
特性	3
製品情報(ドラッグインフォメーション)	4
警告、禁忌	4
組成・性状	4
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	4
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	5
重要な基本的注意	5
特定の背景を有する患者に関する注意	6
副作用	6
適用上の注意	7
その他の注意	7
臨床成績	8
国内第I相試験(RM-1929-102試験)	8
海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)	10
アキラルックス®640mg/m ² 投与時の副作用の発現状況	20
薬物動態	22
血清中濃度	22
血清中IR700濃度	25
その他の組織への移行性	28
薬効・薬理	30
作用機序	30
非臨床試験に基づく薬効薬理	31
安全性薬理試験及び毒性試験	48
安全性薬理試験	48
毒性試験	48
有効成分に関する理化学的知見	54
製剤学的事項	55
取扱い上の注意	55
包装	56
関連情報	56
主要文献	57
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	57

開発の経緯

アキシャルックス®点滴静注[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)、開発コード：ASP-1929/RM-1929]は、キメラ型抗ヒト上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor：EGFR)モノクローナル抗体(IgG1)であるセツキシマブと光感受性物質である色素IR700を結合させた抗体-光感受性物質複合体である。頭頸部癌における本治療は、アキシャルックス®と医療機器のBioBlade®レーザーシステムとを併用するこれまでとは異なる局所治療である。

本治療は(1)アキシャルックス®の点滴静注、(2)アキシャルックス®が結合した腫瘍細胞へのBioBlade®レーザーシステムによる波長690nmのレーザー光照射の2段階を必要とする。アキシャルックス®が腫瘍細胞の細胞膜上に発現するEGFRに結合し、波長690nmのレーザー光照射により励起されたIR700が光化学反応を起こして、腫瘍細胞の細胞膜を傷害することにより殺細胞効果を示すと考えられる。

頭頸部領域は解剖学的に重要な機能を司る器官を有しておりⁱ⁾、腫瘍の進行により発声、嚥下、咀嚼、呼吸等に機能障害をもたらす可能性がある。頭頸部扁平上皮癌患者において、局所制御によりこれらの機能が温存され生活の質(QOL)の維持が期待できることや、全生存期間(OS)への寄与ⁱⁱ⁾が報告されている。切除不能な再発頭頸部扁平上皮癌患者に対する治療の主体は薬物療法ⁱⁱⁱ⁾とされているが、薬物療法における標準的な一次治療及び二次治療後、又はそれらの標準的な治療が受けられない患者に対する治療法は確立していない。そのため、新たな治療法に対するニーズがあると考えられた。

本治療は、米国立衛生研究所(National Institutes of Health)の小林久隆医学博士のグループにより開発され、2011年にRakuten Medical社(旧Aspyrian Therapeutics社)に技術移転された。2015年4月、Rakuten Medical社は、米国において、切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)を開始した。本試験は、第I相パートを用量漸増パート、第IIa相パートを反復治療パートとして行われた。また、本試験に基づき、切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者を対象に国内第I相試験(RM-1929-102試験)を開始した。これら2つの完了した試験において、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する本治療の安全性プロファイルと有効性が示された。なお、米国においては2018年1月にFast Trackの指定を受けている。

日本では、2019年に先駆け審査指定制度の対象製品に指定され、2020年9月に「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。現在も国際共同第III相試験が継続中である(2022年7月時点)。

i) Zumsteg ZS et al.: Cancer 2017; 123(23): 4583-93

ii) Michiels S et al.: Lancet Oncol 2009; 10(4): 341-50

iii) 日本頭頸部癌学会編: 頭頸部癌診療ガイドライン 2018年版(第3版): 金原出版: 東京: 2017

アキシャルックス®のご使用にあたっては、アキシャルックス®及び医療機器のBioBlade®レーザーシステムの電子化された添付文書(以下、電子添文)をご参照ください。

特性

1

アキラルックス®は、キメラ型抗ヒト上皮成長因子受容体(EGFR)モノクローナル抗体(IgG1)であるセツキシマブと光感受性物質である色素IR700を結合させた抗体-光感受性物質複合体です。頭頸部癌*¹における本治療は、アキラルックス®と医療機器のBioBlade®レーザシステムとを併用するこれまでとは異なる局所治療です。

→30頁参照

※1：アキラルックス®の効能又は効果は以下の通り。

4. 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

2

アキラルックス®は、頭頸部扁平上皮癌に高発現するEGFRに選択的に結合します。アキラルックス®の点滴静注終了20～28時間後に波長690nmのレーザ光を照射することにより、励起されたIR700が光化学反応を起こし、速やかな細胞膜破壊により(1.5時間以内)、ネクローシスに至ると考えられます(*in vitro*)。 →36頁参照

3

本治療は2段階で構成されます。すなわち(1)アキラルックス®の点滴静注、(2)アキラルックス®が結合した腫瘍細胞へのBioBlade®レーザシステムによる波長690nmのレーザ光の照射です。治療日数は2日間(Day 1：点滴静注、Day 2：レーザ光照射)*²で、その後は経過観察をします。必要であれば(28日以上の間隔を空けて)本治療を繰り返し行うことが可能です*²。 →30頁参照

※2：アキラルックス®の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意は以下の通り。

6. 用法及び用量

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640mg/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。

7. 用法及び用量に関連する注意【抜粋】

7.2 完全奏効が得られない場合には、4週間以上の間隔を空けて、最大4回まで本剤を点滴静注及びレーザ光を病巣部位に照射することができる。

4

前治療歴を有する再発頭頸部扁平上皮癌患者(1治療10.0%、2治療53.3%、3治療23.3%、4治療以上13.3%)において、完全奏効率、奏効率及び病勢コントロール率はそれぞれ13.3%、43.3%及び80.0%でした。全生存期間(OS)の中央値は9.30ヵ月、無増悪生存期間(PFS)の中央値は5.16ヵ月でした。

ー海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験) 第IIa相パートー

→16、17頁参照

5

重大な副作用として、頸動脈出血、腫瘍出血、舌腫脹、喉頭浮腫、Infusion reaction、重度の皮膚障害、瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死があらわれることがあります。主な副作用として、適用部位疼痛等が報告されています。

詳細は電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

製品情報(ドラッグインフォメーション)

【警告・禁忌を含む注意事項等情報】
の改訂に十分ご留意ください。

【2022年6月改訂(第7版)】

1. 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法及び光線力学的療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者[腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある][8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

成分		1バイアル50mL中の分量
有効成分	セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え) ^{注)}	250mg
添加剤	無水リン酸一水素ナトリウム	42.6mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	27.6mg
	トレハロース水和物	4.5g
	ポリソルベート80	10mg

注)本剤を構成する抗体部分は、マウス骨髄腫由来Sp2/O-Ag14 細胞株を用いて製造される。セルバンク構築時にウシ胎児血清及びウシ血清由来成分(アルブミン及びリポたん白質)を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシ血清由来成分(アルブミン及びリポたん白質)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アキラルックス®点滴静注250mg
外観	緑～青色の液である 緑色～青色のタンパク質性粒子状物質をわずかに認めることがある
pH	7.1±0.5
浸透圧比	約1(生理食塩水に対する比)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

6. 用法及び用量

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640mg/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時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 完全奏効が得られない場合には、4週間以上の間隔を空けて、最大4回まで本剤を点滴静注及びレーザー光を病巣部位に照射することができる。
- 7.3 本剤投与時にあらわれることがあるinfusion reactionを軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投薬を行うこと。[8.4、11.1.3 参照]
- 7.4 本剤とともに癌を標的として使用することを目的として承認されたPDT半導体レーザーを使用しレーザー光照射を行うこと。なお、レーザー光照射の条件等については、当該医療機器の添付文書を参照すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがあるので、本剤投与前に頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤の有無を十分確認するとともに、本剤による治療中は患者の状態の観察や頸動脈出血、腫瘍出血の有無の確認を十分に行うこと。[2.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 レーザー光照射部位において、瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死があらわれることがあるので、本剤投与前に皮膚又は粘膜への腫瘍浸潤の有無を十分確認するとともに、本剤による治療中は患者の状態の観察や瘻孔、潰瘍、壊死の有無の確認を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.5 参照]
- 8.3 光線過敏症を起こすことがあるので、本剤投与後7日目以降に腕の一部に対して直射日光等を照射し、皮膚反応の消失が確認できるまでの間、又は本剤投与後4週間は直射日光を避けるよう指導すること。
- 8.4 infusion reactionがあらわれることがあるので、本剤の投与は重度のinfusion reactionに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行った上で開始すること。[7.3、11.1.3 参照]
- 8.5 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているセツキシマブとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤が認められる患者

頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者には投与しないこと。頸静脈等への腫瘍浸潤のある患者には、本剤の有効性及び危険性を十分に考慮した上で、本剤による治療の可否を慎重に判断すること。腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。[2.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 皮膚又は粘膜への腫瘍浸潤が認められる患者

皮膚又は粘膜への腫瘍浸潤のある患者には、本剤の有効性及び危険性を十分に考慮した上で、本剤による治療の可否を慎重に判断すること。レーザー照射部位において、瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死があらわれることがある。[8.2、11.1.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を構成するセツキシマブを用いた動物実験(サル)において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇が報告されている¹⁾。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは乳汁中に移行するので、本剤も移行する可能性がある。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 頸動脈出血(頻度不明)、腫瘍出血(5.6%) [2.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 舌腫脹(13.9%)、喉頭浮腫(5.6%)

嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること

11.1.3 Infusion reaction(2.8%)

重度のinfusion reactionがあらわれた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.3、8.4 参照]

11.1.4 重度の皮膚障害(頻度不明)

11.1.5 瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死

レーザー照射部位において瘻孔(2.8%)、皮膚潰瘍(5.6%)、粘膜潰瘍(頻度不明)、皮膚壊死(頻度不明)、粘膜壊死(頻度不明)があらわれることがある。[8.2、9.1.2 参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	10~20%未満	10%未満
一般・全身障害 および投与部位の状態	適用部位疼痛	顔面浮腫、疲労、適用部位浮腫、 顔面痛、限局性浮腫、末梢性浮腫	腫脹、発熱
胃腸障害		嚥下障害	口内炎、嚥下痛、舌潰瘍、口腔内痛
皮膚および皮下組織障害		紅斑、発疹	光線過敏性反応、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、斑状 丘疹状皮疹
血液およびリンパ系障害			貧血
呼吸器、胸郭および縦隔障害		口腔咽頭痛	咳嗽、発声障害
その他		腫瘍疼痛	頸部痛、脱水、体重減少、ALT (GPT) 増加、着色尿

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈して使用しないこと。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

14.1.3 本剤は光に不安定なので、直接照明、直接日光、あるいは間接日光を避けて調製すること。

14.1.4 開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は速やかに廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光に不安定なので、常に遮光カバーで点滴静注バッグを被覆するとともに、本剤の投与を行う部屋の窓はカーテンやブラインド等で覆うこと。本剤の投与を中断する場合は、遮光カバーでインラインフィルター、チューブ等を被覆すること。

14.2.2 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤に対する抗体産生が認められた患者の割合は9.8% (4/41例) であり、このうち1例においては、本剤に対する中和抗体を認めた。

臨床成績

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等についてはP.4～7をご参照ください。

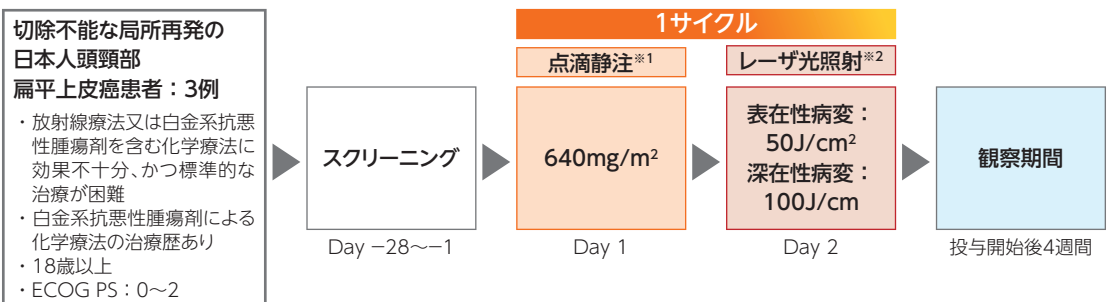
国内第I相試験 (RM-1929-102試験)²⁾

2) 社内資料：RM-1929-102試験 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2) 承認時評価資料

試験概要

試験デザイン 単一施設、非盲検試験

- 目的** 切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者におけるアキラルックス®を用いた本治療の安全性、薬物動態、予備的な有効性、免疫原性の検討
- 対象** 切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者：3例
(アキラルックス®を投与した全患者を有効性解析対象 (ITT 集団) 及び安全性解析対象とした)
- 方法** アキラルックス®640mg/m²を2時間以上かけて点滴静注し (Day 1)、投与終了約24時間後に (Day 2) レーザシステムを用いて治療の標的とする病変にレーザー光照射 (表在性病変：50J/cm²、深在性病変：100J/cm) する治療を1サイクル実施した。



※1：セツキシマブ100mgのチャレンジ投与を行い忍容性が良好であった患者を対象に2時間以上かけて点滴静注した
※2：アキラルックス®投与終了20～28時間後

主要評価項目 安全性

副次評価項目 薬物動態プロファイル、奏効率及び病勢コントロール率に基づく抗腫瘍効果 (modified RECIST ver.1.1^{*3}、Choi基準及びPERCISTに基づき評価)、免疫原性反応 (抗薬物抗体 [ADA]) 等
※3：modified RECIST ver.1.1については、9頁参照

解析計画 主要な抗腫瘍効果はmodified RECIST ver.1.1に基づいて評価した。

患者背景

		安全性解析対象集団：3例
年齢 歳	平均値 (SD)	65.0 (10.82)
	範囲	50-70代
年齢層	65歳未満	1 (33.3%)
	65歳以上	2 (66.7%)
性別	男性	0
	女性	3 (100%)
体表面積 m ²	平均値 (SD)	1.437 (0.1115)
	中央値 (範囲)	1.480 (1.31-1.52)
ECOG PS	0	2 (66.7%)
	1	1 (33.3%)
	2	0
原発部位	歯肉	1 (33.3%)
	中咽頭	1 (33.3%)
	その他 (外耳)	1 (33.3%)

抗腫瘍効果 [副次評価項目]

3例中2例に部分奏効 (PR)、1例に病勢進行 (PD) が認められた。奏効及び病勢コントロールはともに3例中2例に認められた。

抗腫瘍効果

		ITT集団：3例
最良総合効果	CR	0例
	PR	2例
	SD	0例
	PD	1例
完全奏効率 (CR)		0/3例
奏効率 (CR+PR)		2/3例
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)		2/3例

modified RECIST ver.1.1に基づく中央判定による評価

modified RECIST ver.1.1における病変の評価方法はRECIST ver.1.1に準拠しており、本治療は局所治療であることから、標的病変の選択方法にのみ変更が適用された。RECIST ver.1.1からの変更点は以下のとおりである。

【modified RECIST ver.1.1】

- ・本治療で治療した病変を標的病変、本治療で治療しなかった病変を非標的病変とする。
- ・本治療で治療した病変はすべて標的病変として選択することとし、RECIST ver.1.1の標的病変の基準 (標的病変として選択する病変数は1臓器あたり最大2病変かつ合計最大5病変、標的病変の大きさはリンパ節以外の病変で長径10mm以上、リンパ節の短径で15mm以上) は適用しない。
- ・各評価時点の腫瘍縮小効果は、標的病変 (本治療で治療した病変)、非標的病変 (本治療で治療しなかった病変) 及び新病変の有無の評価に基づき総合的に判定する。
- ・標的病変の腫瘍縮小効果は本治療で治療した病変の腫瘍縮小効果とする。

安全性 [主要評価項目]

有害事象は全3例 (100%) に17件認められ、このうち13件は治験治療との関連があると判断された。重篤な有害事象、死亡及び治療中止に至った有害事象は認められなかった。DLT (Dose-Limiting Toxicity) 観察期間中 (Day 1~Day 7) にDLTの発現は認められなかった。

治験薬投与後に発現した有害事象

	安全性解析対象集団：3例
治験薬投与後に発現した有害事象	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%)

MedDRA ver.21.0

紹介する試験には国内の承認内容と異なる用量が含まれていますが、承認時評価資料のため紹介します。

海外第I/IIa相試験 (RM-1929-101試験) (海外データ)³⁾

3) 社内資料：RM-1929-101試験 (2020年9月25日承認、CTD2.7.6.1)_承認時評価資料

第I相パート

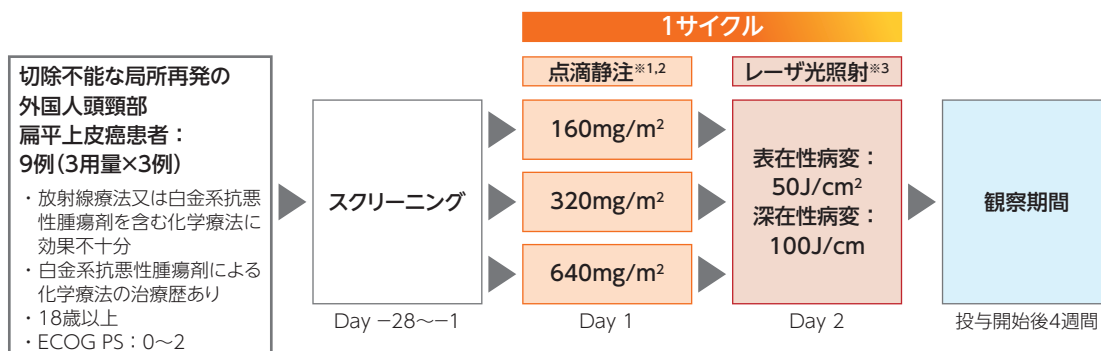
試験概要

試験デザイン 多施設共同、非盲検、用量漸増試験

目的 切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者におけるアキラルクス®を用いた本治療の推奨用量の決定及び安全性プロファイルの評価

対象 切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者：9例 (アキラルクス®を投与した全患者を有効性解析対象 (Treated集団) 及び安全性解析対象とした)

方法 3用量のアキラルクス®160、320又は640mg/m² (3+3用量漸増スキーム) を2時間以上かけて点滴静注し (Day 1)、投与終了約24時間後に (Day 2) レーザシステムを用いて、治療の標的とする病変にレーザー光照射 (表在性病変：50J/cm²、深在性病変：100J/cm) する治療を1サイクル実施した



※1：セツキシマブ100mgのチャレンジ投与を行い忍容性が良好であった患者を対象に2時間以上かけて点滴静注した

※2：低用量群から投与開始し、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スキームを使用した

※3：アキラルクス®投与終了21~27時間後

主要評価項目 安全性

副次評価項目

- ・薬物動態プロファイル
- ・奏効率及び病勢コントロール率に基づく抗腫瘍効果 (modified RECIST ver.1.1^{*4}、Choi基準及びPERCISTに基づき評価)、全生存期間 (OS) 及び6、12、18ヵ月生存率、無増悪生存期間 (PFS)、奏効期間 (DOR)
- ・免疫原性反応 (ADA)

※4：modified RECIST ver. 1.1については、9頁参照

解析計画 主要な抗腫瘍効果はmodified RECIST ver.1.1に基づいて評価した。

6. 用法及び用量

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640mg/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時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

患者背景

		160mg/m ² (3例)	320mg/m ² (3例)	640mg/m ² (3例)
年齢 歳	範囲	50-60代	50-60代	50-80代
性別	男性	1(33.3%)	3(100%)	3(100%)
	女性	2(66.7%)	0	0
人種	白人	3(100%)	3(100%)	3(100%)
体表面積 m ²	中央値(範囲)	1.56(1.49-1.88)	1.84(1.76-1.94)	2.04(1.82-2.05)

Treated集団

抗腫瘍効果 [副次評価項目]

奏効は160及び320mg/m²では認められず、640mg/m²では3例中1例に認められた。病勢コントロールは160mg/m²で3例中3例、320及び640mg/m²ではそれぞれ3例中2例に認められた。

抗腫瘍効果

		160mg/m ² (3例)	320mg/m ² (3例)	640mg/m ² (3例)*
最良総合効果	CR	0例	0例	1例
	PR	0例	0例	0例
	SD	3例	2例	1例
完全奏効率 (CR)		0/3例	0/3例	1/3例
奏効率 (CR+PR)		0/3例	0/3例	1/3例
病勢コントロール率 (CR+PR+SD)		3/3例	2/3例	2/3例

modified RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による評価、Treated集団

*：640mg/m²の1例は本治療後の画像検査を実施する前に死亡した。

安全性[主要評価項目]

有害事象は全9例(100%)に認められた。全9例に治験治療と関連がある有害事象が認められ、その主なものは適用部位疼痛3例(33.3%)であった。重篤な有害事象は4例6件(160mg/m²：脱水、意識レベルの低下、誤嚥性肺炎、320mg/m²：腫瘍疼痛、口腔内痛、640mg/m²：腫瘍出血)に認められた。死亡及び治療中止に至った有害事象は認められなかった。DLT観察期間中(Day 1～Day 7)にいずれの用量においてもDLTの発現は認められず、アキラルックス®の投与可能な最大用量は640mg/m²とした。

治験治療と関連がある有害事象

治験治療と関連がある有害事象	160mg/m ² (3例)	320mg/m ² (3例)	640mg/m ² (3例)	合計 (9例)
全体	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%)
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%)

治験治療と関連がある有害事象	160mg/m ² (3例)	320mg/m ² (3例)	640mg/m ² (3例)	合計 (9例)
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%)

MedDRA ver.18.0

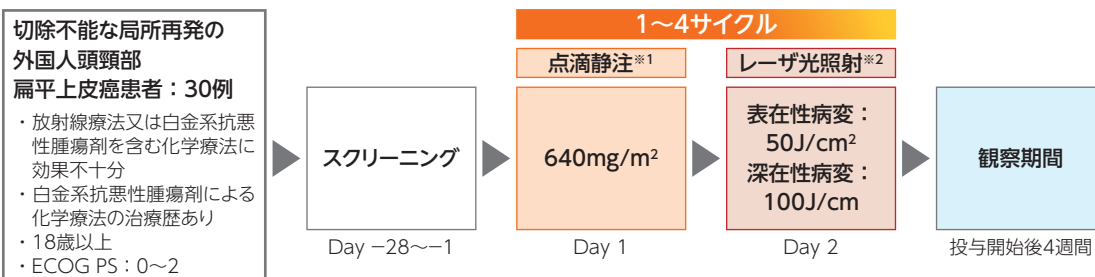
第IIa相パート 試験概要

試験デザイン 多施設共同、非盲検試験

目的 切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者におけるアキシャルックス®640mg/m²(第I相パートで決定した用量)と併用する光フルエンスの決定及び本治療の安全性プロファイルの評価

対象 切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者：30例
(アキシャルックス®を投与した全患者を有効性解析対象(Treated集団)及び安全性解析対象とした)

方法 アキシャルックス®640mg/m²を2時間以上かけて点滴静注し(Day 1)、投与終了約24時間後に(Day 2)レーザシステムを用いて、治療の標的とする病変にレーザ光照射(表在性病変：50J/cm²、深在性病変：100J/cm)する治療を4~8週間隔で最大4サイクルまで実施した。



※1：セツキシマブ100mgのチャレンジ投与を行い忍容性が良好であった患者を対象に2時間以上かけて点滴静注した

※2：アキシャルックス®投与終了21~27時間後

主要評価項目 安全性

副次評価項目

- 薬物動態プロファイル
- 奏効率及び病勢コントロール率に基づく抗腫瘍効果(modified RECIST ver.1.1^{※3}、Choi基準及びPERCISTに基づき評価)、全生存期間(OS)及び6、12、18ヵ月生存率、無増悪生存期間(PFS)、奏効期間(DOR)
- 免疫原性反応(ADA)

※3：modified RECIST ver.1.1については、9頁参照

解析計画 主要な抗腫瘍効果はmodified RECIST ver.1.1に基づいて評価した。

患者背景

		640mg/m ² (30例)
年齢 歳	範囲	30-80代
性別	男性	24 (80.0%)
	女性	6 (20.0%)
人種	アメリカ先住民	1 (3.3%)
	アジア人	2 (6.7%)
	白人	24 (80.0%)
	その他*	4 (13.3%)
体表面積 m ²	中央値 (範囲)	1.80 (1.45-2.33)
ECOG PS	0	8 (26.7%)
	1	17 (56.7%)
	2	5 (16.7%)
前治療歴	1種類	3 (10.0%)
	2種類	16 (53.3%)
	3種類	7 (23.3%)
	4種類以上	4 (13.3%)

Treated集団

※：電子症例報告書で指定されていない人種を含む。複数の人種が各カテゴリーにカウントされているため、全体で100%を超えている。

本治療のサイクル数

サイクル数	640mg/m ² (30例)
1サイクル	11 (36.7%)
2サイクル	7 (23.3%)
3サイクル	8 (26.7%)
4サイクル	4 (13.3%)
中央値	2サイクル

Treated集団

抗腫瘍効果[副次評価項目]

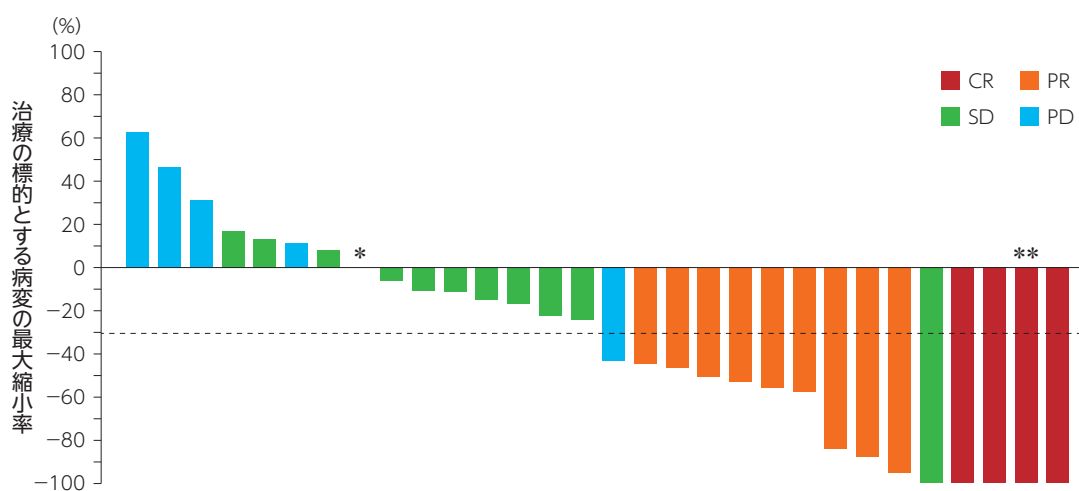
完全奏効率は13.3%(4/30例)、奏効率は43.3%(13/30例)、病勢コントロール率は80.0%(24/30例)であった。

抗腫瘍効果

		640mg/m ² (30例)
最良総合効果	CR	4(13.3%)
	PR	9(30.0%)
	SD	11(36.7%)
	PD	5(16.7%)
	評価不能	1(3.3%)
完全奏効率(CR)		4(13.3%)
奏効率(CR+PR)		13(43.3%)
病勢コントロール率(CR+PR+SD)		24(80.0%)

modified RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による評価、Treated集団

最良総合効果のWaterfall Plot



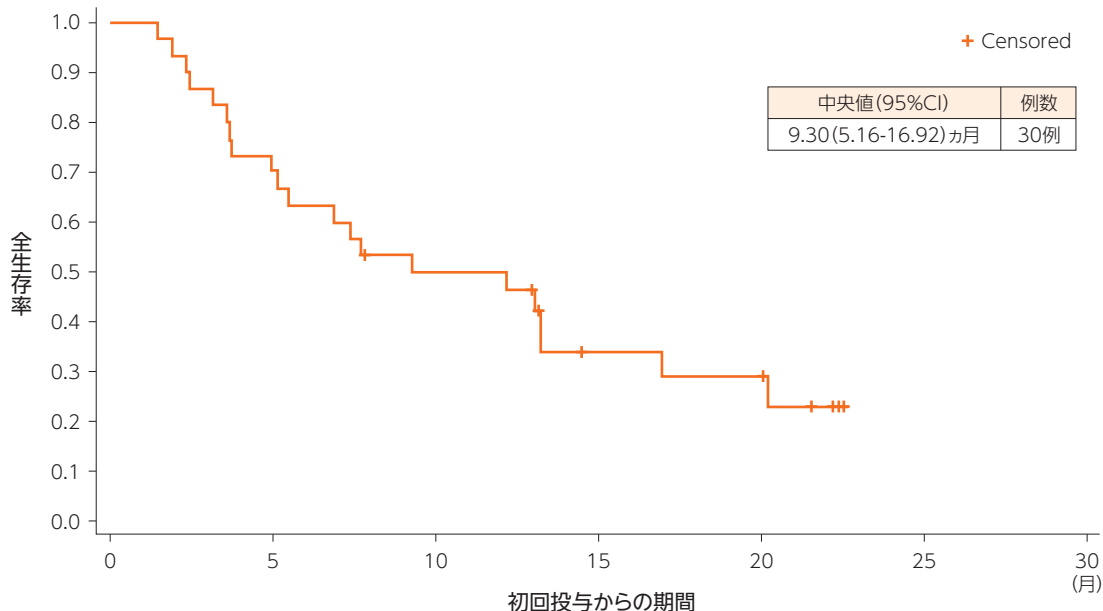
* : NEの1例

** : 病変が完全に消失、リンパ節10mm未満

全生存期間 (OS) [副次評価項目]

全生存期間の中央値は9.30ヵ月であった。6ヵ月生存率は63.3% (19/30例)、12ヵ月生存率は46.7% (14/30例)、18ヵ月生存率は20.0% (6/30例) であった。

全生存期間

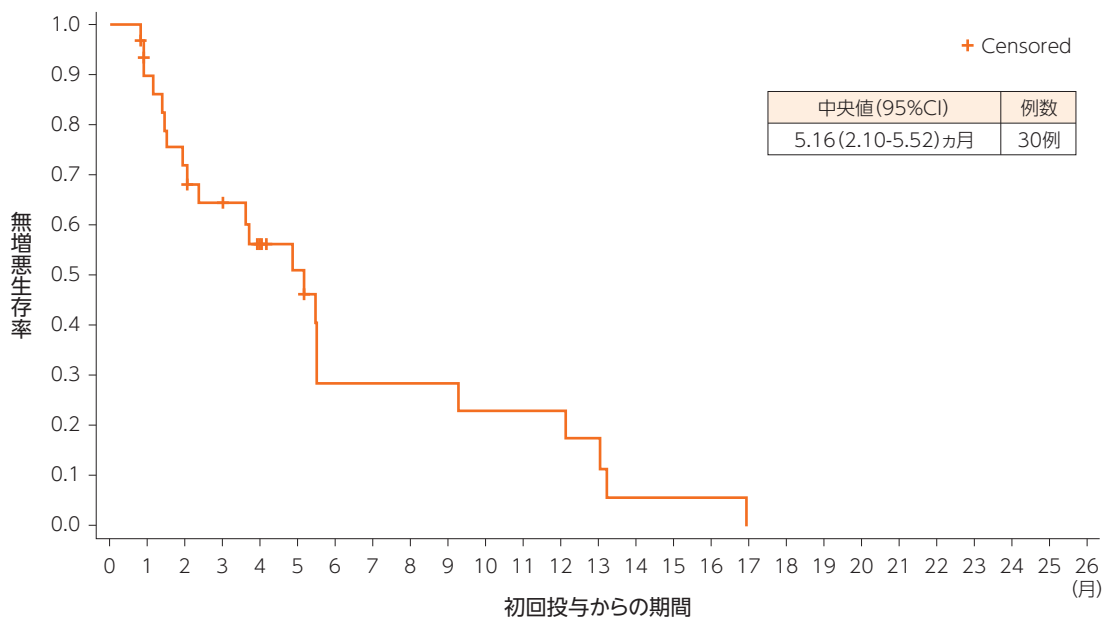


Treated集団

無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

PFSの中央値は5.16ヵ月であった。

無増悪期間



modified RECIST ver. 1.1に基づく中央判定による評価、Treated集団
本解析では、追加の画像検査結果がない被験者の死亡日をPDが認められた日とした

安全性[主要評価項目]

有害事象は全30例(100%)に認められた。重篤な有害事象は13例(43.3%) (肺炎3例、腫瘍出血2例等)に認められた。死亡に至った有害事象は3例(腫瘍出血[2サイクル]、動脈出血[3サイクル]、肺炎[4サイクル])に各1例認められたが、いずれも治験治療と関連なしと判断された。治療の中止に至った有害事象は5例(腫瘍出血[1サイクル]、末梢腫脹[1サイクル]、血中クレアチニン増加[2サイクル]、動脈出血[3サイクル]、発疹[3サイクル])に各1例認められた。治験治療と関連がある有害事象は25例(83.3%)に認められ、主な事象は顔面浮腫、疲労、紅斑及び嚥下障害各5例(16.7%)、末梢性浮腫、発疹、舌浮腫、口腔咽頭痛及び腫瘍疼痛各4例(13.3%)であった。

2例以上発現した治験治療と関連がある有害事象

治験治療と関連がある有害事象	1サイクル (30例)	2サイクル (19例)	3サイクル (12例)	4サイクル (4例)	合計 (30例)
全体	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%)
頸部痛	2(6.7%)	1(5.3%)	0	0	2(6.7%)

治験治療と関連がある有害事象	1サイクル (30例)	2サイクル (19例)	3サイクル (12例)	4サイクル (4例)	合計 (30例)
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%)

MedDRA ver.18.0

アキラルックス®640mg/m²投与時の副作用の発現状況

国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/Ia相試験(RM-1929-101試験)でアキラルックス®の承認用量である640mg/m²を投与された患者に発現した副作用のうち、電子添文に記載されている2例以上に発現した副作用を以下に示す。

アキラルックス®640mg/m²投与時の副作用の発現状況(2例以上に発現)

PT (MedDRA ver.21.0)	All Grade	≥Grade 3
全副作用	31 (86.1)	15 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位疼痛	8 (22.2)	4 (11.1)
顔面浮腫	6 (16.7)	1 (2.8)
疲労	6 (16.7)	0 (0.0)
適用部位浮腫	5 (13.9)	0 (0.0)
顔面痛	4 (11.1)	0 (0.0)
限局性浮腫	4 (11.1)	2 (5.6)
末梢性浮腫	4 (11.1)	0 (0.0)
腫脹	3 (8.3)	0 (0.0)
発熱	2 (5.6)	0 (0.0)
胃腸障害		
嚥下障害	5 (13.9)	2 (5.6)
口腔内痛	3 (8.3)	2 (5.6)
舌浮腫	4 (11.1)	0 (0.0)
口内炎	3 (8.3)	1 (2.8)
嚥下痛	2 (5.6)	0 (0.0)
舌腫脹	2 (5.6)	0 (0.0)
舌潰瘍	2 (5.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	5 (13.9)	0 (0.0)
発疹	4 (11.1)	0 (0.0)
ざ瘡様皮膚炎	2 (5.6)	0 (0.0)
皮膚乾燥	2 (5.6)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	2 (5.6)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	2 (5.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
口腔咽頭痛	4 (11.1)	0 (0.0)
咳嗽	2 (5.6)	0 (0.0)
発声障害	2 (5.6)	0 (0.0)
喉頭浮腫	2 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	0 (0.0)
体重減少	2 (5.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物		
腫瘍疼痛	4 (11.1)	2 (5.6)
腫瘍出血	2 (5.6)	1 (2.8)
代謝および栄養障害		
脱水	2 (5.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害		
頸部痛	2 (5.6)	0 (0.0)

PT (MedDRA ver.21.0)	All Grade	≥Grade 3
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (8.3)	1 (2.8)
腎および尿路障害		
着色尿	2 (5.6)	0 (0.0)

薬物動態

血清中濃度

単回投与での検討(切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者)⁴⁾

切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者3例を対象に実施した国内第I相試験(RM-1929-102試験)でのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移は以下のとおりであった。なお、アキシャルックス®640mg/m²は2時間以上かけて単回静脈内投与し、投与終了約24時間後にレーザシステムを用いて治療の標的とする病変に光照射した。

本結果からアキシャルックス®の承認用量である640mg/m²の投与により、EGFRを飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達すると考えられた(飽和状態でのセツキシマブに関する報告に基づくAUC_{0-∞}は約12000μg·hr/mL⁵⁾)。

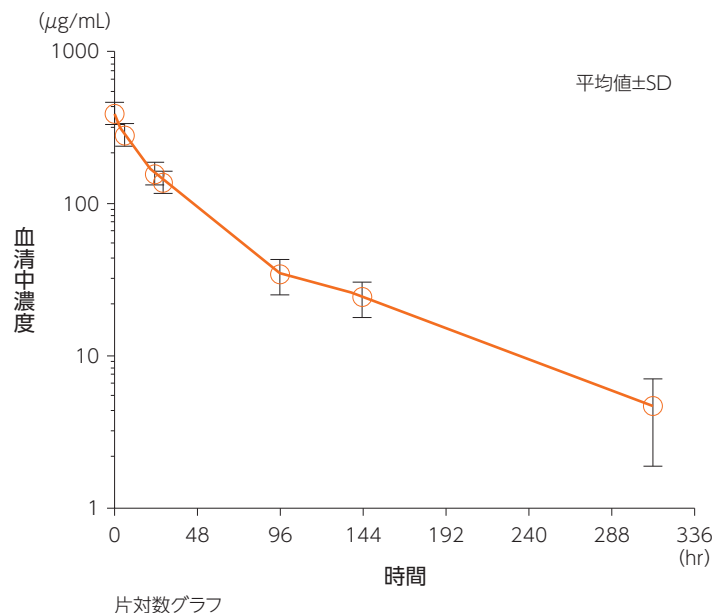
アキシャルックス®640mg/m²を単回静脈内投与したときの セツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ

パラメータ	T _{1/2} (hr)	T _{max} ^{※1} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (hr·μg/mL)	AUC ₀₋₂₆ ^{※2} (hr·μg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·μg/mL)	CL (mL/hr/m ²)	V _{ss} (mL/m ²)
例数	3	3	3	3	3	3	3	3
平均値	60.5	2.22	370	14300	5280	14700	43.9	3070
SD	9.94	2.17, 2.28	17.2	1490	529	1790	5.26	223

※1：中央値(範囲)

※2：2時間の点滴静注後24時間

アキシャルックス®640mg/m²を単回静脈内投与したときの セツキシマブ サロタロカンナトリウムの血清中濃度-時間推移



単回及び反復投与での検討(切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者)(外国人データ)⁶⁾

切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者9例(第I相パート)及び30例(第IIa相パート)を対象に実施した海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)でのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移は以下のとおりであった。なお、第I相パートでは3用量のアキラルックス®160、320又は640mg/m²をDay 1に2時間以上かけて単回静脈内投与し、第IIa相パートではアキラルックス®640mg/m²をサイクル1~4のDay 1に2時間以上かけて静脈内投与し、いずれのパートも投与終了約24時間後にレーザシステムを用いて治療の標的とする病変に光照射した。

第I相パート

アキラルックス®の用量が4倍に変化したとき(160~640mg/m²)、C_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{0-∞}がそれぞれ4.6倍、7.3倍及び7.3倍になった。なお、アキラルックス®の承認用量である640mg/m²の投与により、EGFRを飽和させると考えられる血清中セツキシマブ濃度に到達すると考えられた。

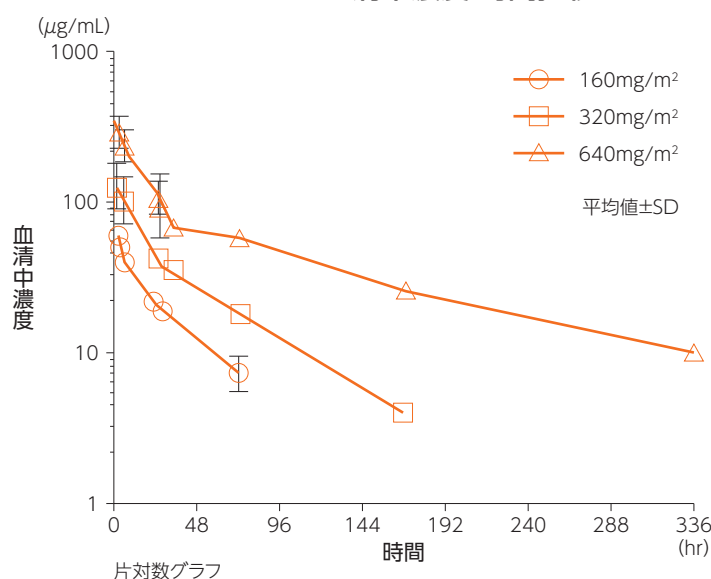
アキラルックス®160、320又は640mg/m²を単回静脈内投与したときのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ

用量 (mg/m ²)	パラメータ	T _{1/2} (hr)	T _{max} ^{*1} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (hr·µg/mL)	AUC ₀₋₂₆ ^{*2} (hr·µg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·µg/mL)	CL (mL/hr/m ²)	V _{ss} (mL/m ²)
160	例数	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	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
320	例数	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	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
640	例数	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	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

※1：中央値(範囲)

※2：2時間の点滴静注後24時間

アキラルックス®160、320又は640mg/m²を単回静脈内投与したときのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの血清中濃度-時間推移



6. 用法及び用量

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640mg/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。

第IIa相パート

サイクル2、3及び4におけるアキシャルクス®投与時の曝露量 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-26} 、 $AUC_{0-\infty}$) の個別値及び平均値の多くは、サイクル1で認められた範囲内であった。

アキシャルクス®640mg/m²を単回又は反復静脈内投与したときの セツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ

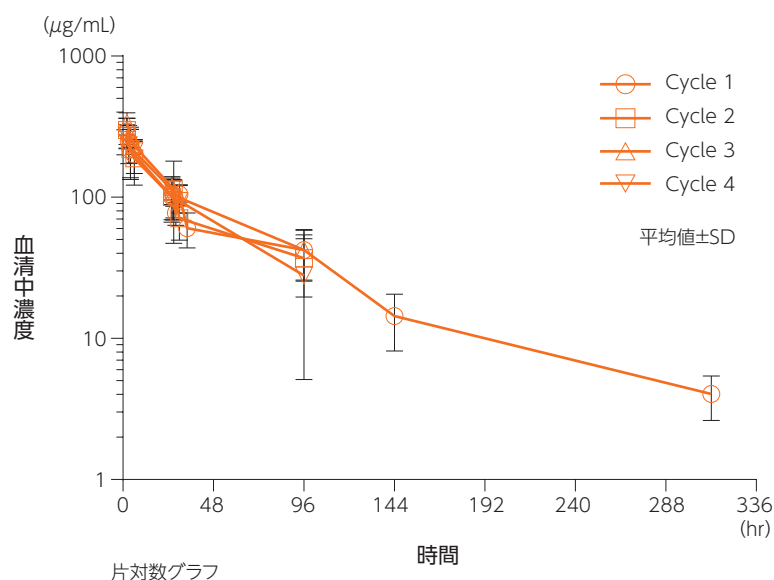
サイクル	パラメータ	T _{1/2} (hr)	T _{max} ^{※1} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (hr·μg/mL)	AUC ₀₋₂₆ ^{※2} (hr·μg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·μg/mL)	CL (mL/hr/m ²)	V _{ss} (mL/m ²)
1	例数	26	30	30	28	26	26	26	26
	平均値	56.0	2.23	296	9300	3900	10600	71.2	4370
	SD	19.5	2.05, 4.00	73.0	3920	1090	3120	47.8	1370
2	例数	7	9	9	8	8	7	7	7
	平均値	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
3	例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値	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
4	例数	2	4	4	4	2	2	2	2
	平均値	55.0	2.21	283	6050	4930	13300	49.3	3330
	SD	NR	2.17, 3.17	52.2	6390	NR	NR	NR	NR

NR = not reported

※1：中央値(範囲)

※2：2時間の点滴静注後24時間

アキシャルクス®640mg/m²を単回又は反復静脈内投与したときの セツキシマブ サロタロカンナトリウムの血清中濃度-時間推移



血清中IR700濃度

単回投与での検討(切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者)⁷⁾

切除不能な局所再発の日本人頭頸部扁平上皮癌患者3例を対象に実施した国内第I相試験(RM-1929-102試験)でのIR700の薬物動態パラメータ及び血清中濃度は投与直後の1時点のみで測定可能であり、 C_{max} 及び T_{max} が算出され、結果は以下のとおりであった。なお、アキラルックス®640mg/m²は2時間以上かけて単回静脈内投与し、投与終了約24時間後にレーザシステムを用いて治療の標的とする病変に照射した。

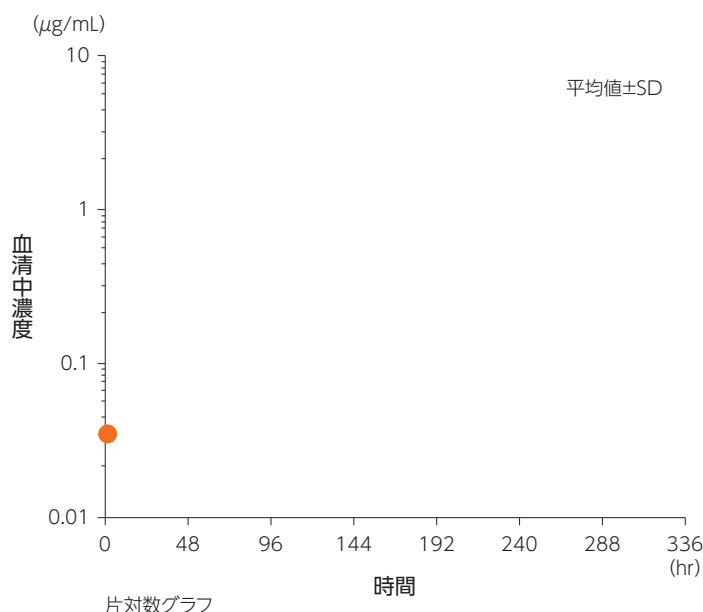
セツキシマブ、サロタロカンナトリウム及びIR700の分子量をそれぞれ、150000及び1950g/molと仮定すると、モル換算した C_{max} 値の比(IR700/セツキシマブ、サロタロカンナトリウム)は約0.7%と算出され、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

アキラルックス®640mg/m²を単回静脈内投与したときの IR700の薬物動態パラメータ

パラメータ	T_{max} * (hr)	C_{max} (µg/mL)
例数	3	3
平均値	2.22	0.0342
SD	2.17, 2.28	0.00135

※：中央値(範囲)

アキラルックス®640mg/m²を単回静脈内投与したときの IR700の血清中濃度-時間推移



単回及び反復投与での検討(切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者) (外国人データ)⁷⁾

切除不能な局所再発の外国人頭頸部扁平上皮癌患者9例(第I相パート)及び30例(第IIa相パート)を対象に実施した海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)でのIR700の薬物動態パラメータ及び血清中濃度の推移は以下のとおりであった。なお、第I相パートでは3用量のアキシャルックス®160、320又は640mg/m²をDay 1に2時間以上かけて単回静脈内投与し、第IIa相パートではアキシャルックス®640mg/m²をサイクル1~4のDay 1に2時間以上かけて静脈内投与し、いずれのパートも投与終了約24時間後にレーザシステムを用いて治療の標的とする病変に光照射した。

第I相パート

IR700の薬物動態パラメータは320及び640mg/m²投与のみで算出可能であった。セツキシマブ サロタロカンナトリウム及びIR700の分子量をそれぞれ、150000及び1950g/molと仮定すると、アキシャルックス®320~640mg/m²を投与したときのモル換算したAUC_{0-t}平均値の比(IR700/セツキシマブ サロタロカンナトリウム)は各用量で0.2~0.6%と算出され、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

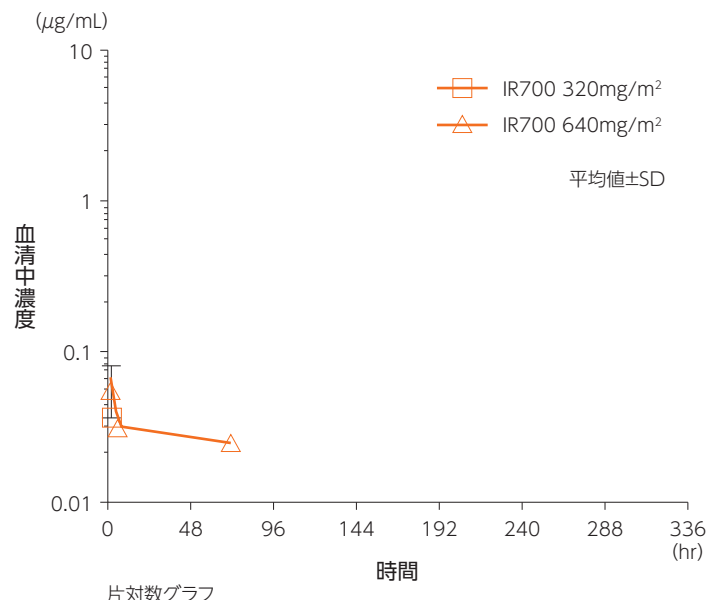
アキシャルックス®160、320又は640mg/m²を単回静脈内投与したときの IR700の薬物動態パラメータ

用量(mg/m ²)	パラメータ	T _{max} * (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (hr·µg/mL)
160	例数	0	0	0
	平均値	ND	ND	ND
	SD	ND	ND	ND
320	例数	3	3	1
	平均値	2.07	0.0407	0.105
	SD	2.00, 2.12	0.00664	NR
640	例数	3	3	3
	平均値	2.37	0.0629	0.947
	SD	2.17, 3.27	0.0113	1.27

ND = not determined

※：中央値(範囲)

アキシャルックス®160、320又は640mg/m²を単回静脈内投与したときの IR700の血清中濃度-時間推移



第IIa相パート

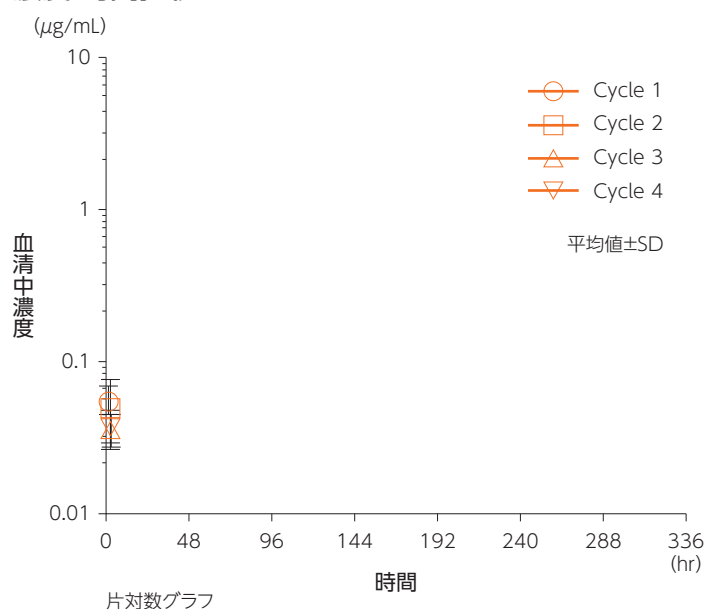
モル換算したIR700のAUC_{0-t}平均値の比(IR700/セツキシマブ[®] サロタロカンナトリウム)は4サイクルを通して0.2~0.5%と算出され、第I相パートと同様に、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

アキラルックス[®]640mg/m²を単回又は反復静脈内投与したときのIR700の薬物動態パラメータ

サイクル	パラメータ	T _{max} [*] (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-t} (hr·μg/mL)
1	例数	30	30	11
	平均値	2.18	0.0591	0.283
	SD	2.00, 2.83	0.0192	0.328
2	例数	9	9	2
	平均値	2.18	0.0491	0.618
	SD	1.67, 3.25	0.0189	NR
3	例数	5	5	0
	平均値	2.08	0.0414	ND
	SD	2.02, 2.37	0.0126	ND
4	例数	4	4	2
	平均値	2.21	0.0505	0.165
	SD	2.17, 2.28	0.0194	NR

※：中央値(範囲)

アキラルックス[®]640mg/m²を単回又は反復静脈内投与したときのIR700の血清中濃度-時間推移



その他の組織への移行性

〈参考：カニクイザル〉⁸⁾

雌雄カニクイザル36匹(各18匹)にリン酸緩衝生理食塩水(溶媒対照)、RM-1929 40又は80mg/kg、もしくはセツキシマブ16mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与した。組織はRM-1929の最大蓄積の評価のため早期(3日目;RM-1929 40mg/kgのみ)及びRM-1929の残留の可能性の評価のため投与後数日の遅期(15日目;RM-1929 80mg/kg)に処置動物から採取した。また、蛍光検出のバックグラウンド用のコントロールとしてセツキシマブ投与動物(雌雄各2匹)からも組織を採取した。RM-1929の分布及び濃度は、1)採取組織の未処置断片の700nmでの蛍光分析、2)同じ組織断片のホモジネート試料のゲル電気泳動後の700nmの蛍光スキャン及び3)組織切片の700nmでの蛍光イメージングの3種類の方法で測定した。

測定法1)より、RM-1929 40mg/kg投与後3日の動物における最高蛍光レベルが肝臓、胆嚢及び腋窩リンパ節で、最低レベルが脳及び脊髄で認められた。RM-1929 80mg/kg投与後15日の動物における最高蛍光レベルはリンパ節(鼠径部、腸間膜、腋窩)及び前立腺で、最低レベルは脳及び脊髄で検出された。投与後3日の動物から採取した全組織中の総蛍光は、平均値が45,925 μ gで総投与量の38.4 \pm 1.6%であった。投与後15日の動物から採取した全組織から推定した総RM-1929は、平均値が7,130 μ gで総投与量の2.84 \pm 0.75%であった。測定法2)より、投与後3日の動物における最高蛍光レベルは、血液、肺、肝臓、胆嚢及び皮膚(前腕内側)で、最低レベルは脳組織及び大腿骨骨髄で測定された。投与後15日の動物において、推定されたRM-1929量は全組織で1 μ g/g未満(総投与量の10%以下が検出された)であり、RM-1929が組織中に蓄積せず投与後2週間以内に組織中から消失することが示唆された。測定法3)より、投与後3日の動物における最高蛍光レベルが腋窩リンパ節、胆嚢、膈、皮膚(前腕内側)及び肝臓で、最低レベルが脳、脊髄及び骨で測定された。投与後15日の動物では、最高蛍光レベルは胆嚢、膀胱、十二指腸及び皮膚(前腕外側)で、最低レベルは脊髄、脳下垂体、子宮及び肺で測定された。投与後3日及び15日に処置した動物から採取した組織中の蛍光分布に明確な差は認められず、その時点で、皮膚の蛍光は主に真皮で検出され、分布が多局所に拡散していた。肝臓を除き、他の組織で検出された蛍光は大部分が結合組織に局在し、肝臓では蛍光は門脈域で検出され、肝実質では中等度の拡散分布を伴った。蛍光は他の組織で検出され、網膜、眼球色素上皮、角膜、胸骨及び大腿骨の骨梁、脾臓の赤脾髄、並びに尿細管が含まれた。以上より、検出された蛍光の分布は組織での既知のEGFR発現⁹⁻¹¹⁾と一致していたことから、蛍光の組織分布はEGFR発現組織へのRM-1929の分布と関連する可能性が示唆された。

RM-1929はアキシャルックス®と物理化学的特性が同等/同質である治験薬である。

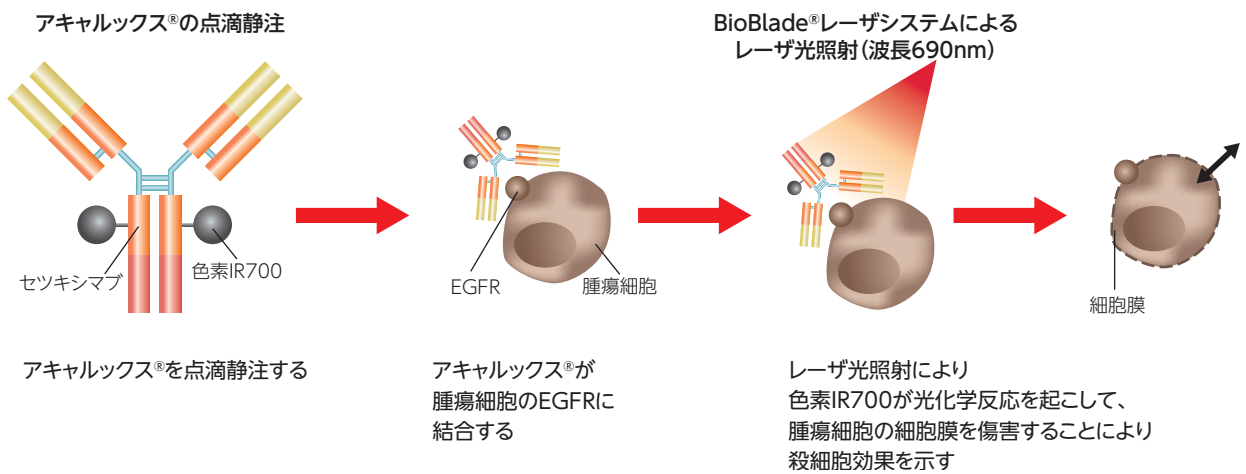


薬効・薬理

作用機序¹²⁾

アキャルクス[®]は、キメラ型抗ヒト上皮成長因子受容体(EGFR)モノクローナル抗体(IgG1)であるセツキシマブと光感受性物質である色素IR700を結合させた抗体-光感受性物質複合体である。頭頸部癌における本治療は、アキャルクス[®]と医療機器のBioBlade[®]レーザシステムとを併用するこれまでとは異なる局所治療である。本治療は(1)アキャルクス[®]の点滴静注、(2)アキャルクス[®]が結合した腫瘍細胞へのBioBlade[®]レーザシステムによる波長690nmのレーザ光照射の2段階で構成される。アキャルクス[®]が腫瘍細胞の細胞膜上に発現するEGFRに結合し、波長690nmのレーザ光照射により励起されたIR700が光化学反応を起こして、腫瘍細胞の細胞膜を傷害することにより殺細胞効果を示すと考えられる。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

本治療の構成及び作用機序(模式図)



非臨床試験に基づく薬効薬理

EGFRに対する結合親和性及び機能調節

ヒトEGFR抗原に対するRM-1929の結合親和性 (*in vitro*)¹³⁾

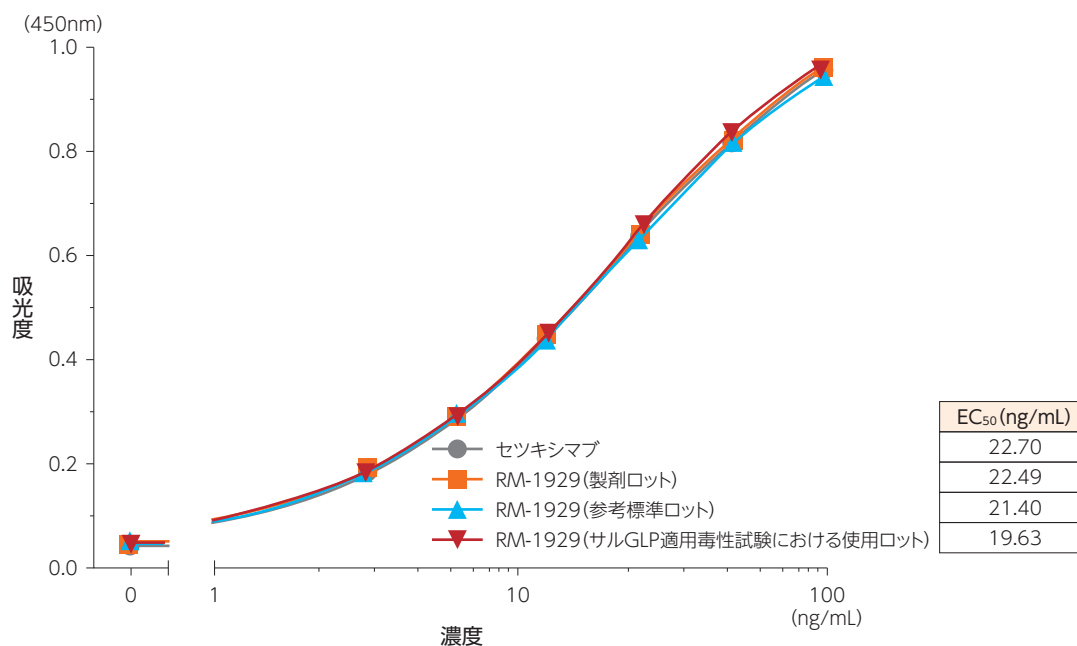
目的・方法

IR700の結合による潜在的影響を評価するため、精製ヒト細胞外ドメインEGFRでプレコートしたアッセイプレートとRM-1929 (製剤ロット、参考標準ロット及びサルGLP適用毒性試験における使用ロット) 又はセツキシマブを用い、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により測定した。

結果

RM-1929及びセツキシマブは3.13ng/mLから100ng/mLの用量範囲において濃度に応じたEGFRに対する結合親和性を示した。50%最大結合親和性を達成する有効濃度 (EC₅₀) 値はRM-1929で22.5、21.4及び19.6ng/mL、セツキシマブで22.7ng/mLであった。

ヒトEGFR抗原に対するRM-1929の結合親和性



ヒト及びアカゲザルEGFRに対する結合親和性 (K_d) (*in vitro*)¹⁴⁾

目的・方法

抗原-IgG相互作用の*in vitro*結合キネティクスが得られるForteBio Octetプラットフォームを用い、精製ヒト及びアカゲザル細胞外EGFRに対するRM-1929(参考標準ロット、サルGLP適用毒性試験における使用ロット及び治験薬製剤ロット)及びセツキシマブの K_d を決定した。

結果

RM-1929の3ロット及びセツキシマブの K_d 値はヒトで107~150pM及び582pM、アカゲザルで191~247pM及び579pMで、EGFR細胞外ドメインに結合親和性を示した。RM-1929の3ロット及びセツキシマブの解離速度定数(K_{off})値はヒトで3.31~4.95 1/s及び5.17 1/s、アカゲザルで0.85~1.45 1/s及び10.1 1/sであった。このことから、RM-1929、すなわちセツキシマブにIR700を結合しても、ヒトEGFRとの相互作用に熱力学的変化を生じさせないことが示唆された。

ヒトEGFR細胞外ドメインに対する結合親和性及び解離キネティクス

抗体	カーブフィットモデル	$K_d \pm SD$ (pM)、 n=3	$K_{off} \pm SD$ (1/s)、 n=3 (10^{-4})
RM-1929(参考標準ロット)	2:1	149 ± 46	4.95 ± 1.02
RM-1929 (サルGLP適用毒性試験における使用ロット)	2:1	107 ± 20	3.31 ± 0.93
RM-1929(治験薬製剤ロット)	2:1	150 ± 0.6	4.10 ± 0.33
セツキシマブ	2:1	582 ± 112	5.17 ± 3.49

アカゲザルEGFR細胞外ドメインに対する結合親和性及び解離キネティクス

抗体	カーブフィットモデル	$K_d \pm SD$ (pM)	$K_{off} \pm SD$ (1/s)、 (10^{-4})
RM-1929(参考標準ロット) (n=3)	2:1	247 ± 169	0.85 ± 0.46
RM-1929 (サルGLP適用毒性試験における使用ロット) (n=3)	2:1	191 ± 74	1.45 ± 0.24
セツキシマブ (n=2)	2:1	579 ± 134	10.1 ± 0.31

EGFRシグナル伝達に対するRM-1929の作用 (*in vitro*)¹⁵⁾

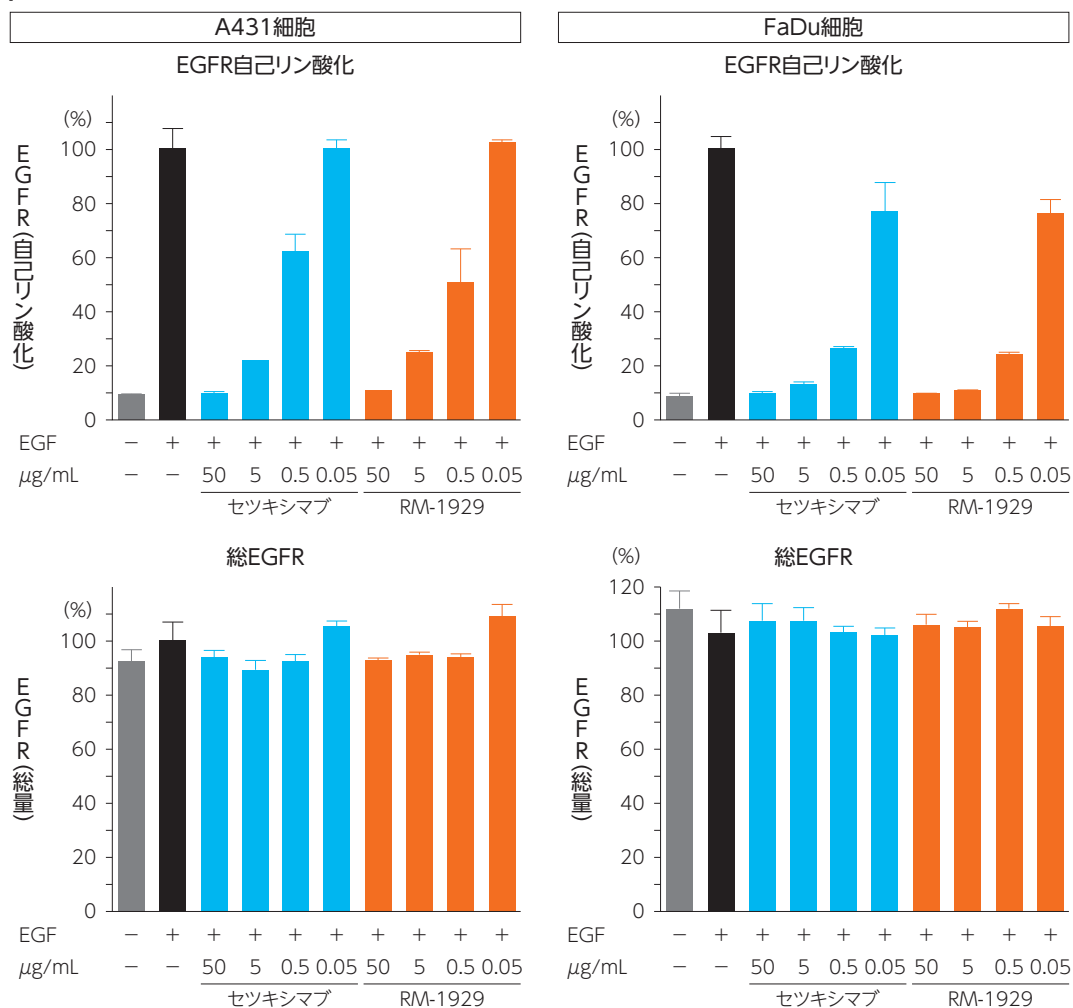
目的・方法

IR700によるEGFR依存性の細胞シグナル伝達阻害活性を検討するため、ヒト類上皮癌細胞(A431)及びヒト下咽頭癌細胞(FaDu)とEGF(100ng/mL)及びRM-1929又はセツキシマブ(0、0.05、0.5、5.0及び50 μ g/mL)を用い、EGF活性化によるEGFR自己リン酸化に対する阻害作用を指標として、EGFRリン酸化状態における1173チロシン残基に特異的に結合する検出抗体を利用して比色定量In-Cell ELISAアッセイにより測定した。

結果

RM-1929及びセツキシマブはEGFにより誘導されたEGFR自己リン酸化を用量に応じて阻害した。EGFRの総量は種々のサンプル間で不変であることから、作用は特異的でELISAのシグナルはEGFR自己リン酸化のレベルと関連があることが示唆された。

RM-1929によるEGFRシグナル伝達の阻害、EGF誘導によるEGFR自己リン酸化(pEGFR)の評価



EGFRを介した癌細胞増殖に対するRM-1929の作用 (*in vitro*)¹⁶⁾

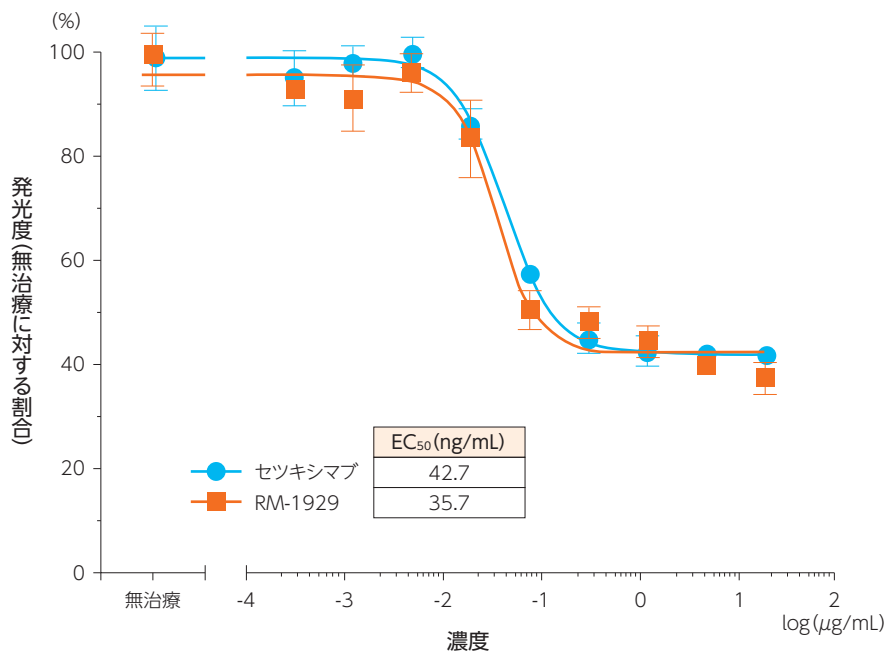
目的・方法

セツキシマブの癌細胞増殖の阻害能がRM-1929で維持されているかを評価するため、FaDu細胞を用い、種々の濃度のセツキシマブ又はRM-1929添加後の細胞生存率及び細胞数について、Adenosine TriPhosphate (ATP)産生を検出する発光システムにより測定した。

結果

セツキシマブ及びRM-1929における阻害活性のEC₅₀値はそれぞれ42.7及び35.7ng/mLであり、RM-1929はセツキシマブと同等の癌細胞増殖の阻害能を有することが示唆された。

癌細胞増殖に対するRM-1929の作用



RM-1929による抗体依存性細胞傷害 (ADCC) 作用 (*in vitro*)¹⁷⁾

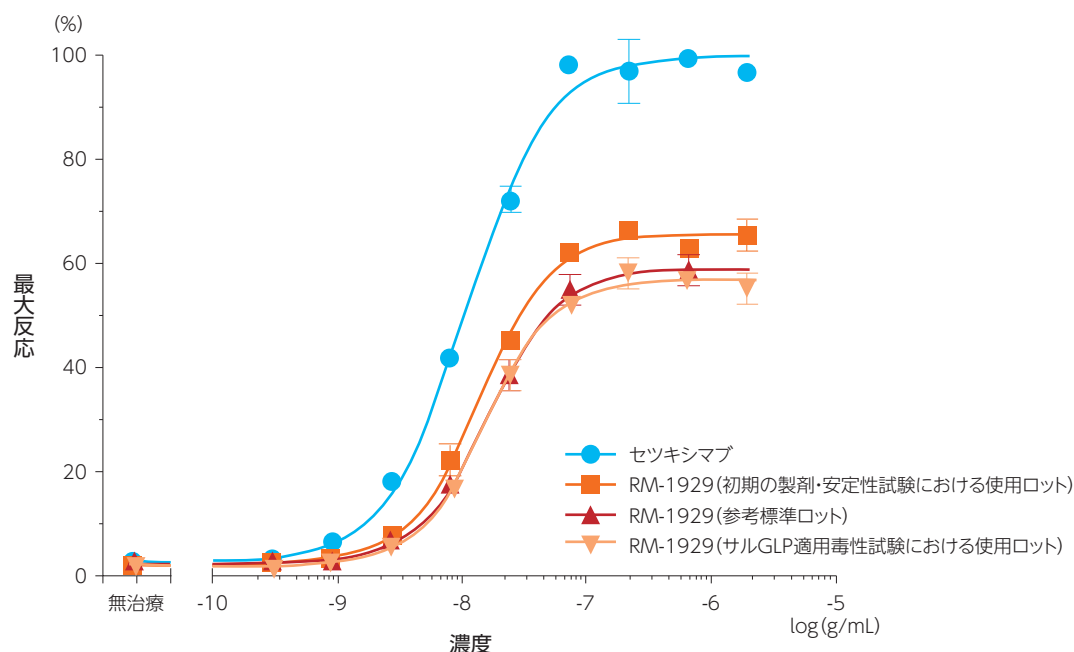
目的・方法

RM-1929のADCC活性について、EGFRを高発現しているA431細胞を用い、セツキシマブ又はRM-1929(参考標準ロット、サルGLP適用毒性試験における使用ロット及び初期の製剤・安定性試験における使用ロット)培養後のFcγRⅢa T細胞受容体によるシグナル伝達及びADCC活性を、ルシフェラーゼリポーター遺伝子の定量により評価した。

結果

セツキシマブ及び全ロットのRM-1929におけるADCC活性のEC₅₀値はそれぞれ10.9ng/mL及び14.1～16.1ng/mLであった。このことから、RM-1929はセツキシマブと同等のEGFRへの結合活性を有しているが、IR700が結合していることで、FcγRⅢa T細胞受容体との相互作用が減弱し、ADCC活性(飽和時の最大反応)が低下していることが示唆された。

RM-1929及びセツキシマブのADCC活性



RM-1929及びセツキシマブのEC₅₀値及び相対最大反応

抗体	EC ₅₀ (ng/mL)	相対最大反応
セツキシマブ	10.9 (15.6 by Promega)	100%
RM-1929 (初期の製剤・安定性試験における使用ロット)	14.1	65%
RM-1929 (参考標準ロット)	16.1	58%
RM-1929 (サルGLP適用毒性試験における使用ロット)	15.5	56%

本治療の作用機序及び薬理作用

膜破壊及びEGFR抗原を発現している細胞への作用 (*in vitro*)¹⁸⁾

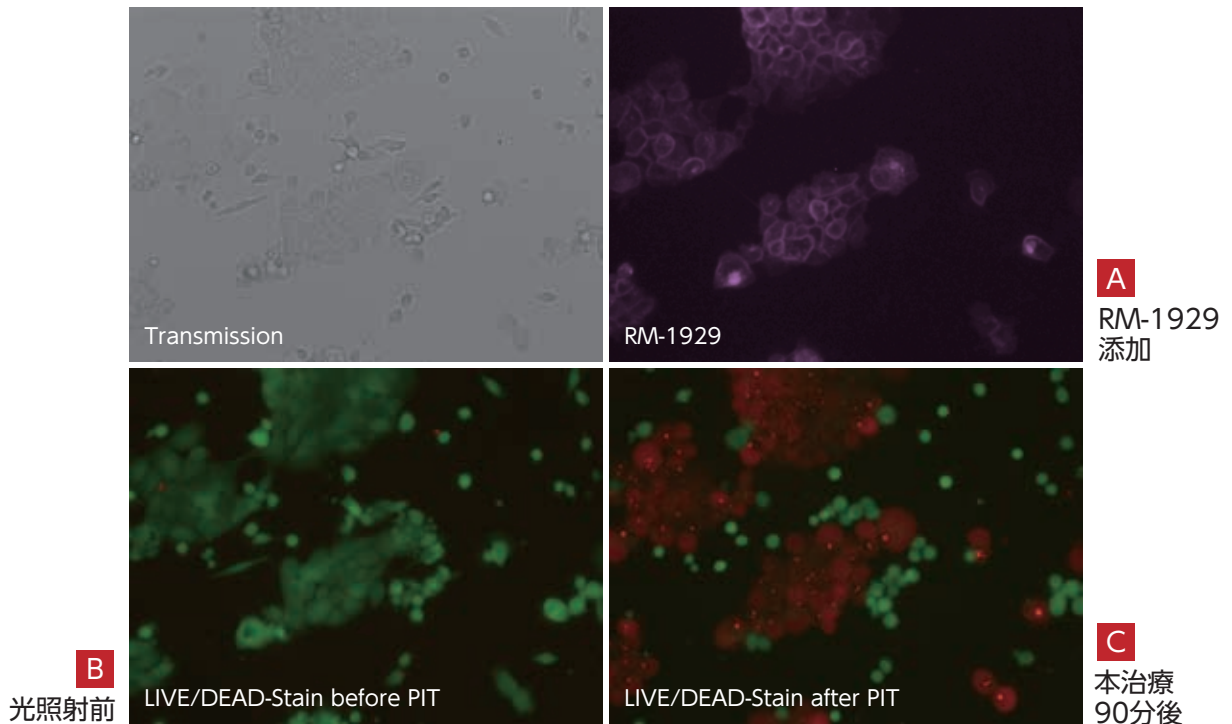
目的・方法

RM-1929を用いた本治療の標的選択性並びに本治療が迅速な細胞膜破壊を誘導するかを評価した。HER2発現マウス胚線維芽細胞 (NIH/3T3) 及びEGFR発現A431細胞にRM-1929を添加し、1時間混合培養した。690nmレーザー光照射 (27J/cm²) 90分後、各細胞の生死について、2種類の異なる蛍光色素を用い生細胞及び死細胞の蛍光染色を同時に検出するLive/Dead Cell Double Staining Kitで判定した。

結果

RM-1929はEGFR抗原を発現しているA431細胞の細胞膜にのみ結合し (A)、光照射前は全細胞が無傷 (B) であったのに対し、本治療90分後には全てのA431細胞が傷害され、細胞膜非透過性色素で染色されるようになった (C)。一方、NIH/3T3細胞は無傷であった。以上より、本治療による殺細胞作用は、EGFRを発現しRM-1929が結合した細胞に選択的に誘導され、また、細胞死の機序には迅速な細胞膜破壊が関与していることが示唆された。

RM-1929を用いた本治療の顕微鏡画像



光フルエンス及び光出力密度の影響 (*in vitro*)¹⁹⁾

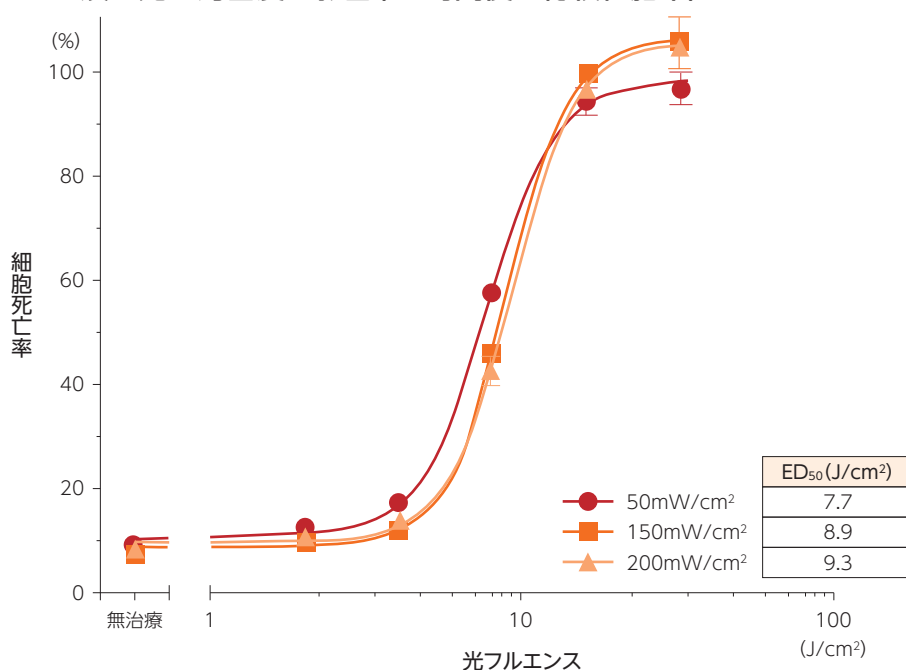
目的・方法

本治療における、光フルエンス (J/cm^2) と光出力密度 (mW/cm^2) の抗癌活性への影響を検証した。ヒト頭頸部癌 (HNC) 細胞株と同程度で中等度のEGFR量を発現する膵臓腺癌細胞 (BxPC3) を用い、RM-1929の飽和濃度 ($10\mu\text{g}/\text{mL}$) 及び3レベルの光出力密度 (50、150、及び $200\text{mW}/\text{cm}^2$: 臨床で使用され得る出力レベル) により評価した。

結果

RM-1929を用いた本治療による殺細胞作用は光フルエンス (J/cm^2) と相関を示し、各光出力密度 (50、150、及び $200\text{mW}/\text{cm}^2$) の ED_{50} 値はそれぞれ7.7、8.9、及び $9.3\text{J}/\text{cm}^2$ であった。以上より、光フルエンスは最適化すべき重要なパラメータであるが、光出力密度の殺細胞作用への影響は小さいことが示唆された。

光フルエンス及び光出力密度の影響 (24時間後の総殺細胞率)



細胞EGFRへの結合の必要性 (*in vitro*)²⁰⁾

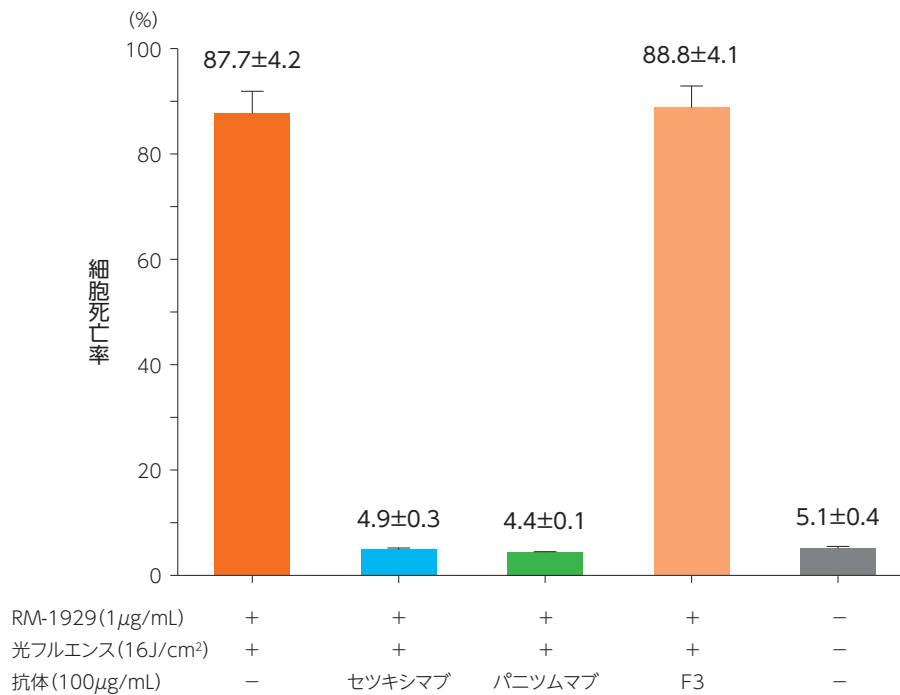
目的・方法

本治療の殺細胞作用に関して、RM-1929がEGFRに結合する必要があるか検討した。EGFRを中等度に発現するBxPC3細胞を用い、RM-1929のEGFRへの結合を阻害するために、過剰量の非標識セツキシマブ(100 μ g/mL)でEGFRを飽和した。RM-1929(1 μ g/mL)添加1時間後に690nmのレーザー光照射(16J/cm²)を行った。なお、陽性対照として抗EGFR抗体のパニツムマブ、陰性対照としてEGFRと結合しないモノクローナルIgG1抗体(F3)を用いた。

結果

セツキシマブ非存在下又はEGFRに結合しないF3の存在下では、本治療処置24時間後の細胞死亡率は87.7又は88.8%であった。一方、RM-1929とEGFRの結合を阻害するためにセツキシマブ又はパニツムマブで飽和した際の本治療24時間後の細胞死亡率は4.9又は4.4%、未治療の際の細胞死亡率は5.1%であった。以上より、本治療の殺細胞作用に関して、RM-1929とEGFRの結合が必要であることが示唆された。

EGFRへの抗体結合の必要性 (RM-1929を用いた本治療による殺細胞作用の誘導)



本治療を介したRM-1929の相対強度 (*in vitro*)²¹⁾

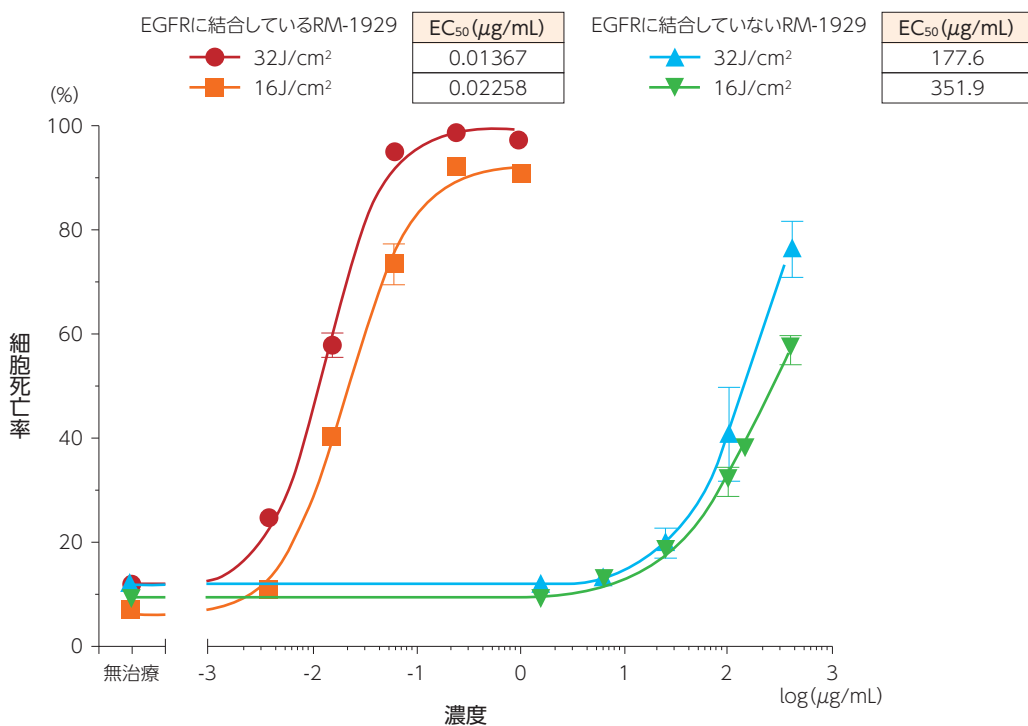
目的・方法

RM-1929が結合しない細胞(腫瘍細胞の周辺細胞)とRM-1929が結合する細胞(腫瘍細胞)に対する本治療を介したRM-1929の活性を比較するため、EGFRを発現するBxPC3細胞を用いて、RM-1929を結合させたサンプル並びに結合していないサンプル(事前にセツキシマブで受容体結合を飽和させた)における光毒性作用(抗体との培養1時間後に、光フルエンス飽和量16及び32J/cm²で690nm光照射)を評価した。

結果

EGFRに結合していない又は結合しているRM-1929の2量(16及び32J/cm²)の相対強度のEC₅₀値は、それぞれ177.6及び351.9µg/mL、又は13.67及び22.58ng/mLであり、10000倍を超えてシフトした。このことから、EGFRに結合しているRM-1929と比較して、結合していないRM-1929は本治療を介した作用が低下していることが示唆された。

本治療を介したRM-1929の相対強度



RM-1929濃度及び光フルエンスの用量及び相互依存性 (*in vitro*)²²⁾

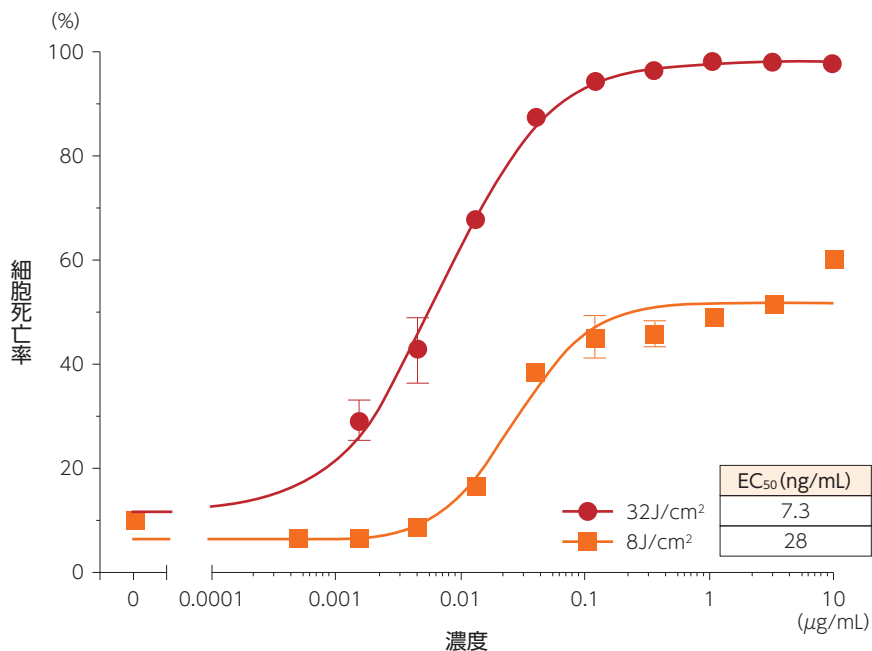
目的・方法

本治療の殺細胞作用についてRM-1929濃度と光フルエンスの影響を検討した。RM-1929の用量を漸増して、2種の光フルエンス(非飽和[8J/cm²]及び飽和[32J/cm²])で690nm光照射を実施した。

結果

光フルエンスが最大飽和レベルの32J/cm²を下回る8J/cm²では、高用量のRM-1929でも完全な殺細胞作用を達成することができなかった。また、RM-1929濃度が飽和レベルよりも低い場合、光出力の増加により殺細胞作用が増加したが、最大活性を得るにはEGFRが完全に占有される必要があることが示唆された。以上より、RM-1929の殺細胞作用を最大化するには、EGFRを飽和する薬物濃度を達成すること、十分な光フルエンスを照射することが必要であると示唆された。

RM-1929濃度及び光フルエンスの殺細胞作用への影響



頭頸部癌細胞株に対する殺細胞作用の誘導：RM-1929を用いた本治療の強度 (*in vitro*)²³⁾

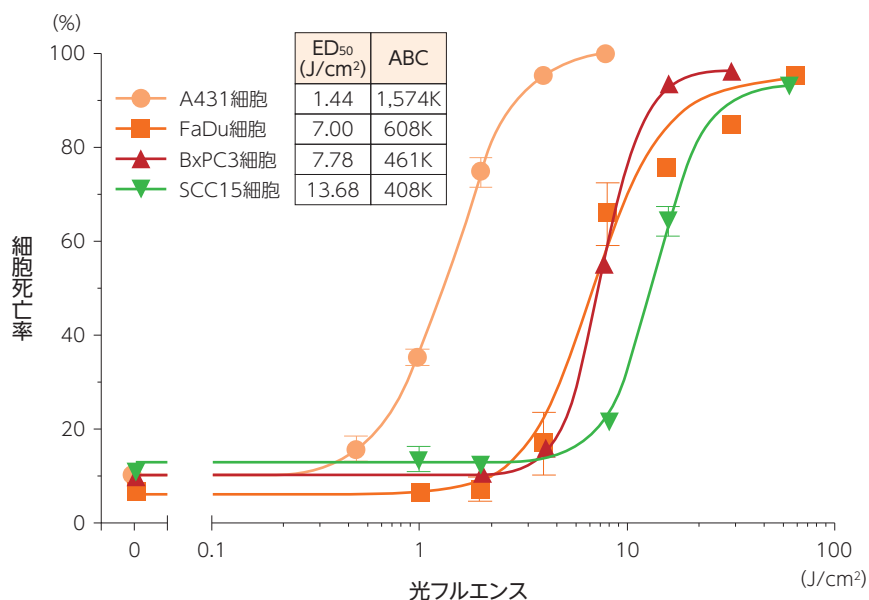
目的・方法

本治療の殺細胞作用について、光フルエンスと標的細胞のEGFR発現レベルとの相関を検討した。EGFRの発現レベルが異なる癌細胞株に対する殺細胞作用を比較するため、HNC由来のFaDu細胞及びSCC15(ヒト扁平上皮癌細胞)、HNC細胞株以外としてA431細胞及びBxPC3細胞を用い、フローサイトメトリーによりEGFR抗体結合能(ABC)を解析した。

結果

本治療の殺細胞作用について、全細胞株で光フルエンスとの相関が認められた。本治療の殺細胞作用のED₅₀値は、EGFRを約3倍高いレベルで発現するA431細胞では1.44J/cm²であり、FaDu細胞とSCC15細胞で7.00~13.68J/cm²、HNC細胞株と類似のEGFR発現レベルを有するBxPC3細胞は7.78J/cm²であった。EGFR発現レベルが約3倍低下すると殺細胞作用を誘導するのに5~10倍の光フルエンスの増加が必要であり、EGFR発現レベルによって殺細胞作用を得るために必要な光フルエンスが変化することが示唆された。

HNC細胞株に対するRM-1929を用いた本治療の殺細胞作用



RM-1929の活性誘導のための抗体に対する色素の比率(DAR) (*in vitro*)²⁴⁾

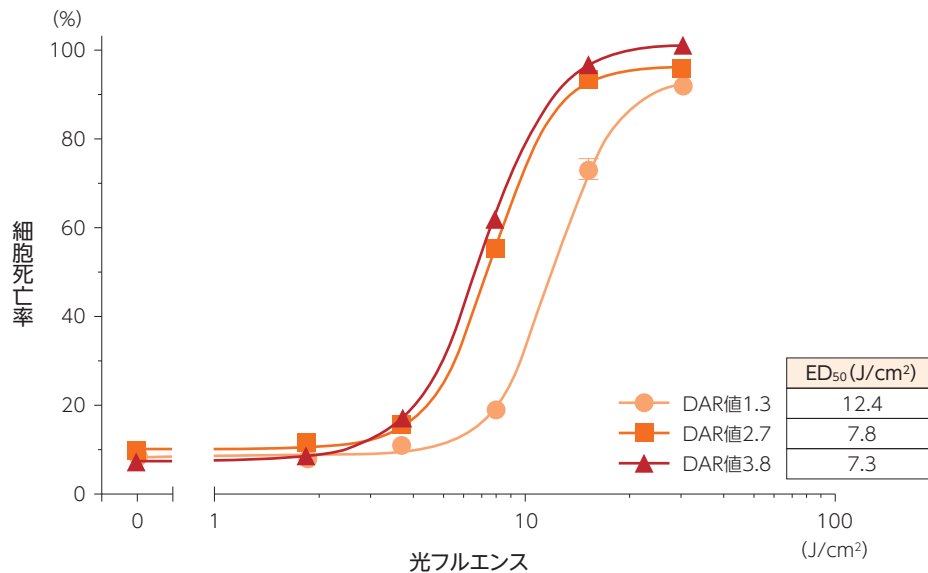
目的・方法

RM-1929の適切なDAR値を評価するため、抗体1分子につき色素1.3、2.7、及び3.8分子の平均DAR値を示すRM-1929サンプルを用い、BxPC3細胞及びA431細胞におけるRM-1929飽和濃度(10 μ g/mL)での本治療を実施した。

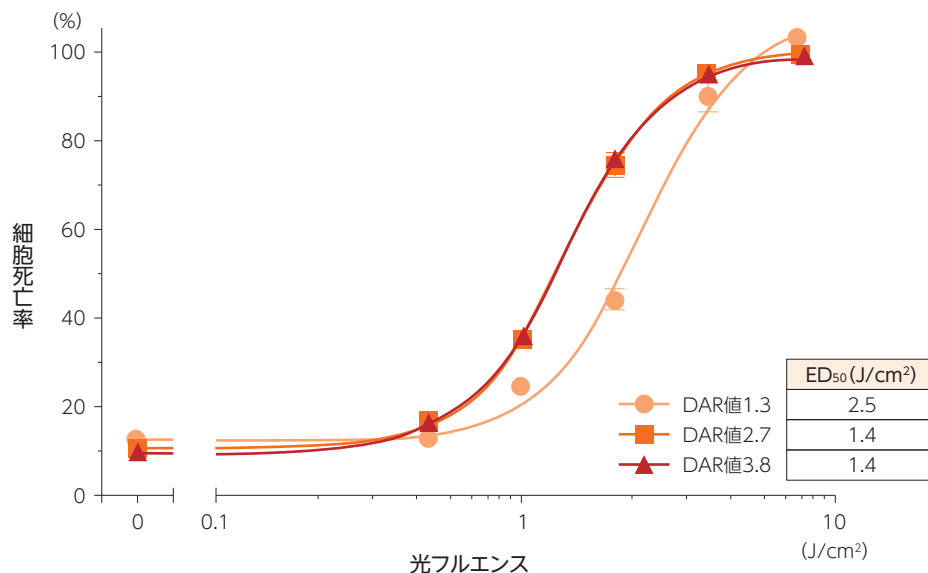
結果

BxPC3細胞では、DAR値2.7と3.8のED₅₀値はそれぞれ7.8及び7.3J/cm²であり、光フルエンス感受性を有した。一方、DAR値を1.3に減じると、殺細胞活性を有するものの、光フルエンス感受性が変化してED₅₀値は12.4J/cm²となった。A431細胞においても、DAR値2.7と3.8のED₅₀値はいずれも1.4J/cm²に対し、DAR値を1.3に減じるとED₅₀値は2.5J/cm²となった。このことから、RM-1929を用いた本治療の光誘導性殺細胞作用に対する適切な感受性を得るには、DAR値は2から3であることが示唆された。

BxPC3細胞におけるRM-1929を用いた本治療に適したDAR値の評価



A431細胞におけるRM-1929を用いた本治療に適したDAR値の評価



ファントム組織への690nmの光の浸透度 (in vitro)²⁵⁾

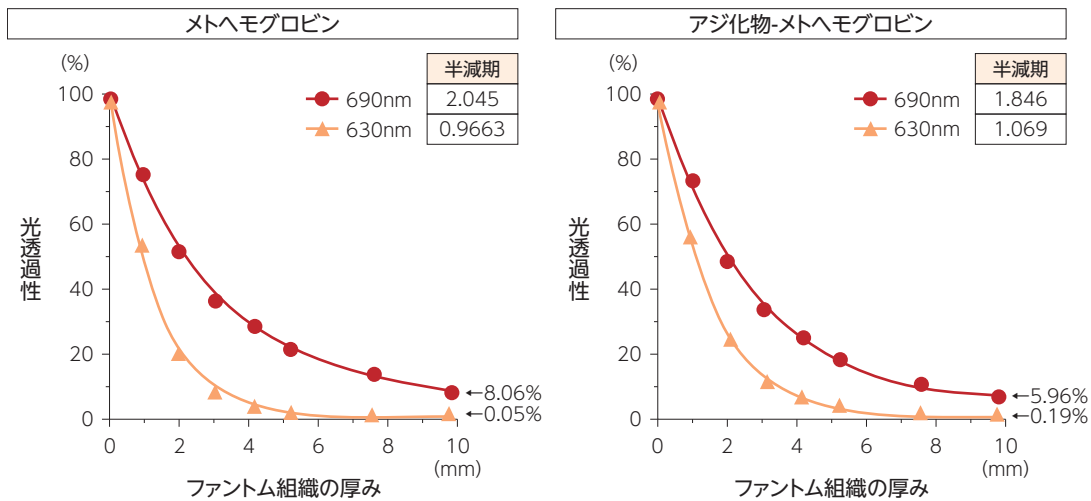
目的・方法

生体系でのレーザー光の組織透過性を評価するため、フロントアルディフューザー（表在性病変の照射用ディフューザー）を用いて波長690nmレーザー光を生体組織で予想される光の吸収・分散を再現したファントム組織（組成：トリス緩衝生理食塩水、10%ゲラチン[TypeB]、170 μ Mヘモグロビン[ウシ血液由来]、1%イントラリピッド[20%エマルジョン由来]、厚み：最大1cmで種々の厚みを用意）に照射した。ファントム組織下の光検出器で透過光の光フルエンスを測定し、組織中の各深度に到達する光フルエンスを予測した。

結果

690nmレーザー光はファントム組織を透過し、透過光は深度に応じて減衰した。最大の厚み1cmでは、メトヘモグロビン及びアジ化物-メトヘモグロビンを含有するサンプルの光透過率はそれぞれ8.06%及び5.96%であり、ヘモグロビンにより比較的高いレベルで吸収される630nmレーザー光では、それぞれ0.05%及び0.19%であった。本結果より、臨床で使用される光フルエンスでRM-1929を励起させ、殺細胞作用を誘導するのに深度1cmは許容される深度であり、光源から250J/cm²の光が照射される時に1cmの深度で光フルエンスは約15~20J/cm²に達し得ることが示唆された。本治療による癌細胞株に対する薬理作用に基づいて、こうした光フルエンスの範囲で広範な癌細胞に対して殺細胞作用を示し得ると考えられた。

ファントム組織への光の浸透度



各光フルエンスレベルでの光透過性

光フルエンス (J/cm ²)	1cmの線形透過モデル	
	透過率6%	透過率8%
50	3	4
150	9	12
250	15	20

RM-1929を用いた治療：マウス異種移植における抗癌活性(マウス)²⁶⁾

目的・方法

BxPC3細胞(膵臓腺癌)を同所性に移植した免疫不全胸腺欠損(nu/nu)マウスにおけるRM-1929を用いた本治療の抗癌作用を評価した。BxPC3細胞は腫瘍サイズをモニターするマーカーとして、緑色蛍光タンパク質(GFP)を発現するように改変した。免疫不全胸腺欠損(nu/nu)マウスには本治療処置2~3週間前にBxPC3細胞を生着させ、腫瘍サイズが少なくとも20mm²となった個体を選択した。RM-1929を静脈内単回投与(1匹当たり100 μg)し、フロントアルディフューザーに接続しているレーザによる光照射を可能にするために薬剤投与24時間後に腫瘍を外科的に露出し、690nmの光250J/cm²を150mW/cm²で腫瘍に1回照射した。Maestro Imaging System(Perkin Elmer)を用いたGFP蛍光カウントの測定により、腫瘍の増殖を8週間まで毎週評価した。

結果

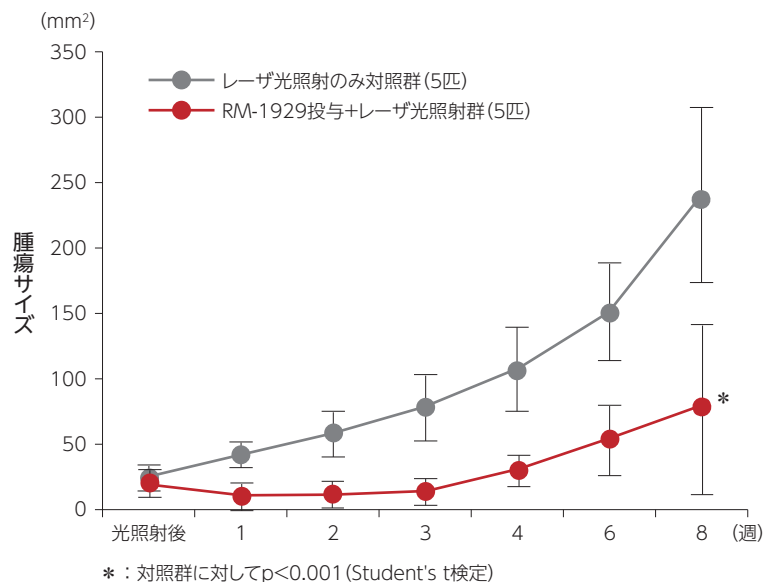
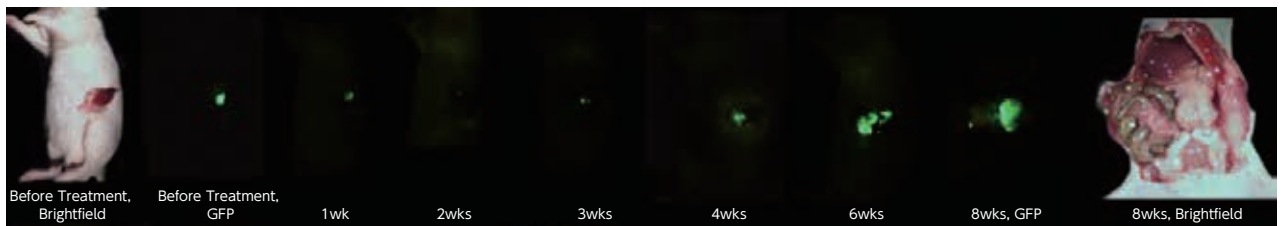
RM-1929投与+レーザ光照射群(5匹)及び溶媒投与+レーザ光照射した対照群(5匹)では、処置1週間後から投与後8週時までの腫瘍サイズは以下のように推移し、前者では本治療群で処置後1週間に迅速な腫瘍縮小が認められた。また、RM-1929を単回投与後に光照射をしない場合は、測定し得る抗癌作用は認められなかった(下記にデータ示さず)。

RM-1929を用いた本治療単回処置後のマウス同所性異種移植モデルにおける抗癌活性

対照群の代表例(レーザ光照射のみ)



RM-1929投与+レーザ光照射の代表例



臨床で使用するレーザシステムによるRM-1929を用いた治療：マウス異種移植における抗癌活性(マウス)²⁷⁾

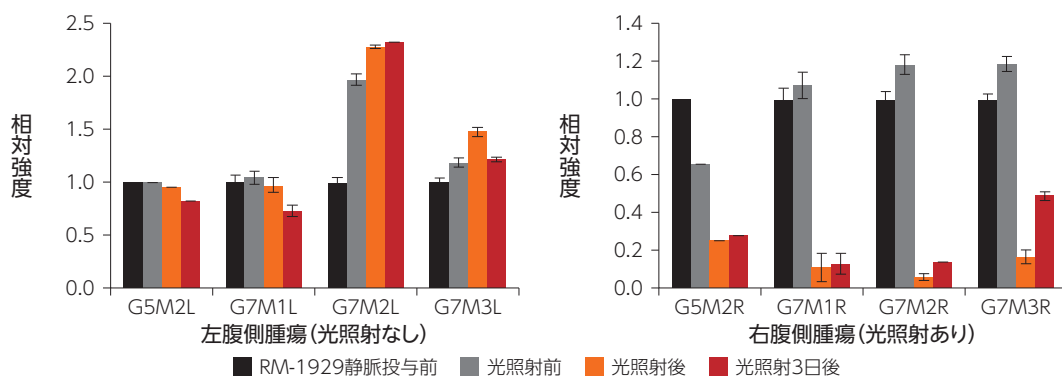
目的・方法

臨床試験で使用するレーザシステム及びシリンドリカルディフューザー(深在性病変の照射用ディフューザー)によるRM-1929を用いた本治療のマウス異種移植に対する作用を評価するため、抗癌作用、腫瘍の組織学的検査による腫瘍ネクロシス及び癌特異性、並びに周囲の正常組織への影響を検討した。GFPを発現するBxPC3細胞を雄胸腺欠損(nu/nu)マウスの左右横腹の皮下に移植し、腫瘍長10mmに達するまで増殖させた。RM-1929静脈内投与(1匹当たり100 μ g)の約24時間後に、右腹側腫瘍に300J/cm又は100J/cmの光フルエンス、400mW/cmの光出力密度で690nmの光を照射した(本治療群)。左腹側腫瘍は右の腫瘍と同様に操作したが、光は照射しなかった(対照群)。腫瘍サイズに対する本治療の効果は、RM-1929の静脈内投与前、690nmの光照射前、690nmの光照射後及び試験終了時(光照射3日後)におけるGFPの蛍光強度測定により評価した。また、動物は光照射3日後(RM-1929投与4日後)に剖検し、切除した周囲の組織(皮膚及び筋肉)と共に腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋標本を作製した。これを用いて、BxPC3癌細胞根絶を評価するためのGFP免疫組織染色(IHC)、及びネクロシス及び損傷を受けた組織形態を評価するためのヘマトキシリン・エオシン(H&E)組織染色を実施した。

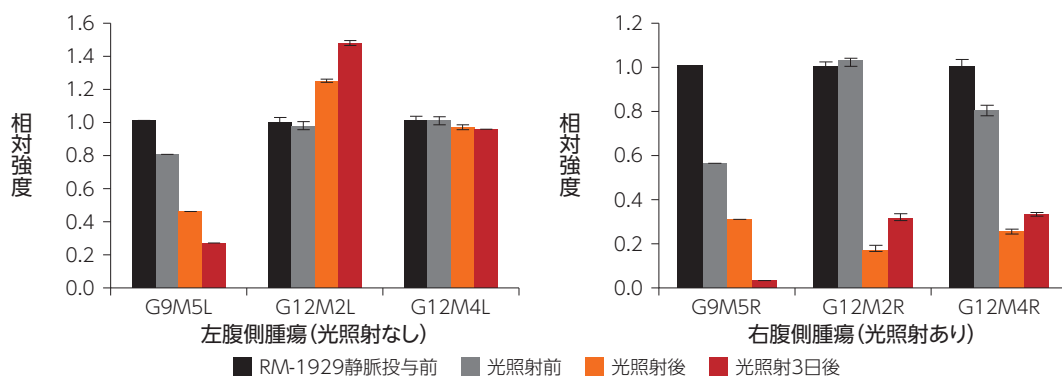
結果

腫瘍でGFPを発現している細胞由来の相対蛍光カウントを測定して処置前に関心領域(ROI)での各腫瘍の値を正規化したとき、RM-1929の投与のみではGFPに影響を及ぼさなかったが、光照射(100J/cm又は300J/cm)直後に全動物で反応が検出され、光照射3日後の剖検時にも反応が検出された。一方、光を照射しない左腹側腫瘍のGFP値は処置間で変化せず、本治療に対する反応は690nmの光によるRM-1929の励起及び本治療による腫瘍破壊に関連していることが示唆された。

300J/cmで組織内照射したときのRM-1929を用いた本治療の抗癌作用



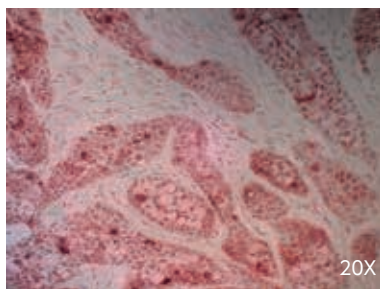
100J/cmで組織内照射したときのRM-1929を用いた本治療の抗癌作用



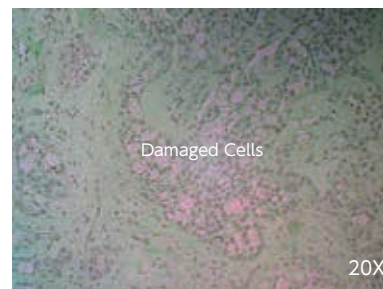
また、対照群の腫瘍と比較して、本治療群の腫瘍のH&E染色切片から、細胞外マトリックス(ECM)の断片化及び分離、ECMの空胞化、細胞質膜及び細胞の円形度の欠損が認められた。IHC染色切片からは、ECMの断片化及び分離、細胞の円形度及び細胞質膜の欠損、及びGFP茶色染色の欠損が確認された。皮膚及び筋肉を含む周囲の組織の形態は対照群及び本治療群の腫瘍のいずれも無傷であったことから、本治療処置後に周囲の組織に損傷は認められないことが示され、300J/cmは1cmまでの深度の腫瘍の処置には適切な光フルエンスであることが示唆された。なお、100J/cmの光照射では、腫瘍組織内で40%の生存癌細胞が示されていたことから、100J/cmは適切なフルエンスレベルを下回ることが示唆された。

**マウス由来の腫瘍サンプルの組織切片のGFP染色の代表例
(右の腫瘍に300J/cmで照射し、その3日後に剖検)**

左腹側腫瘍(光照射なし)

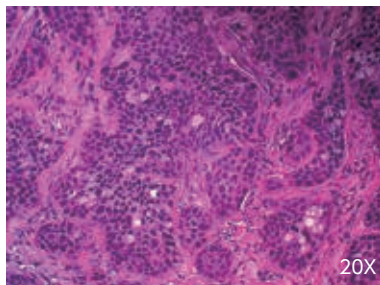


右腹側腫瘍(光照射あり)

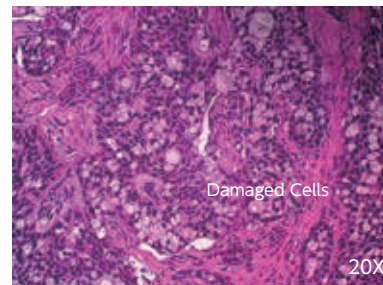


**マウス由来の腫瘍サンプルの組織切片のH&E染色の代表例
(右の腫瘍に300J/cmで照射し、その3日後に剖検)**

左腹側腫瘍(光照射なし)

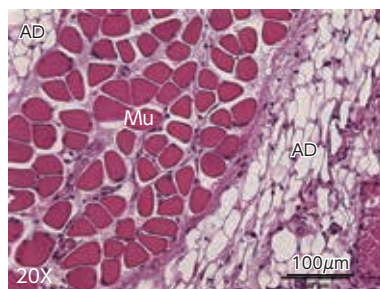


右腹側腫瘍(光照射あり)

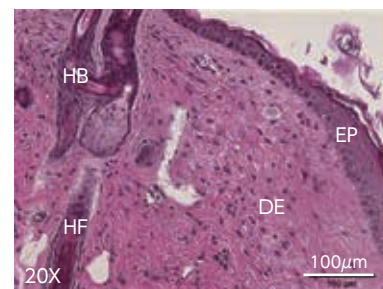


**マウス由来の腫瘍サンプルの周辺組織切片のH&E染色の代表例
(右の腫瘍に300J/cmで照射し、その3日後に剖検)**

筋肉及び脂肪組織



皮膚組織





安全性薬理試験及び毒性試験

安全性薬理試験²⁸⁾

単独の安全性薬理試験は実施していないが、*in vivo*安全性薬理試験の評価項目を組み込んだGLP適用サル毒性試験により検討した。

安全性薬理試験の評価項目を組み込んだGLP適用毒性試験(サル)

評価対象	動物種 (匹数)	RM-1929投与量	結果
呼吸機能	雌雄カニクイザル 36匹(各18匹)	40又は80mg/kgを2時間かけて 単回静脈内投与	影響なし
心血管機能			
中枢神経系機能			

毒性試験²⁹⁾

単回投与毒性試験

セツキシマブ サロタロカンナトリウムの抗体と色素のアミド結合は安定であるが、血漿中に存在するアミダーゼにより、色素の完全な化学的中心部を含有するIR700の遊離カルボン酸体(IR700-CO₂)として抗体から遊離する可能性がある。そこで、RM-1929及びIR700-CO₂の単回投与毒性について評価した。

単回投与毒性試験(サル、ラット)

試験の種類	動物種 (匹数)	RM-1929投与量	結果
RM-1929	GLP非適用試験(予備試験)	雄カニクイザル 6匹	32mg/kg(投与液の分析結果では35mg/kg)を1.8時間かけて単回静脈内投与 ・投与後1時間まで薄緑色尿が認められた
	GLP適用試験	雌雄カニクイザル 36匹(各18匹)	40又は80mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与 ・無毒性量：80mg/kg ・皮膚の観察(一般状態観察、剖検所見、病理組織学的検査)を含むいずれの観察・検査でも投与に関連した変化は認められなかった ・心臓の絶対及び相対重量の高値が15日目に剖検した高用量群の雌で認められた(溶媒対照群の25%及び15%高値) ・回復性試験の動物では心臓の絶対及び相対重量の高値はみられず、関連する病理組織学的所見及び心電図検査に基づく心血管系機能にも影響がみられなかった

RM-1929はアキシャルックス®と物理化学的特性が同等/同質である治験薬である。

試験の種類		動物種 (匹数)	IR700カルボン酸体 (IR700-CO ₂) 投与量	結果
IR700-CO ₂	GLP非適用試験(予備試験)	雄性SDラット 20匹	2.6、7.8又は26mg/kgを単回静脈内急速投与	<ul style="list-style-type: none"> 色素に直接関連すると考えられる毒性所見はみられなかった 灰色又は青緑色がかかった皮膚の変色が一過性にみられた 尿及び糞便の緑色が一過性にみられたが投与後24時間までには観察されなかった
	GLP適用試験	雌雄SDラット 80匹	10、30又は100mg/kgを単回静脈内急速投与	<ul style="list-style-type: none"> 無毒性量：30mg/kg 100mg/kg群の4匹が死亡(3匹：死亡、1匹：切迫屠殺、いずれも原因は病理組織学的に特定されていない) 薬物投与に関連した変化：蒼白、青緑色の皮膚及び青色尿(15日目までに部分的又は正常に回復) 一般状態の変化：100mg/kg群で活動性低下及び非協調性運動(回復性試験動物には認められていない) 臨床病理学的変化：ALT及びAST上昇(15日目までに回復) 病理組織学的変化：100mg/kg群でハーダー腺の炎症及び壊死、眼球後方筋肉の炎症及び変性、褐色脂肪組織の変性、肺静脈炎症及び心筋の炎症及び変性(回復性試験動物：15日目にハーダー腺の再生が認められた)

反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は実施していない。本剤の臨床投与スケジュールは1回投与であり、ヒト及び動物での薬物動態プロファイルより、非臨床毒性試験の投与期間は単回で毒性予測が可能と考えられる。なお、抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン(ICHS9ガイドライン、薬食審査発0604第1号[平成22年6月4日])によると、臨床投与スケジュールが3~4週間に1回投与の抗悪性腫瘍薬の場合、非臨床投与期間は1回投与で初回臨床試験を実施できることが示されている。

遺伝毒性試験

IR700-CO₂の細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)

復帰突然変異試験においてIR700-CO₂(ロット番号C71020-03)の変異原性を検討した。変異原性試験では4つのネズミチフス菌株(TA1537、TA98、TA100及びTA1535)並びに1つの大腸菌株(WP2 *uvrA*)を使用した。Ca/Mgを含まないダルベッコ・PBSに溶解した濃度12.5mg/mLのIR700-CO₂溶液、確認試験には濃度1.25mg/mLのIR700-CO₂溶液をストック用として使用した。変異原性試験は、Aroclor™ 1254で誘導したラット肝臓のS9代謝活性化系の存在下及び非存在下で各用量3回実施した。

用量設定試験では、TA100及びWP2 *uvrA*の菌株を用いたプレート法により、IR700-CO₂の1.0、5.0、10、50、100、500、1000及び5000µg/plateの用量で1回実施した。同一用量のプレートに約37,000ルクスの光を30分間照射した群も追加した。光による励起(患者が光に一日中曝露した条件を想定し、LED照明を30分間照射した場合に5000Kの色温度から約37,000ルクスの光照射)に関わりなく、代謝活性化系存在下及び非存在下で沈殿物は認められなかった。光による励起状態でない場合、いずれの菌株でも細胞毒性(例: Background lawn及び/又は復帰変異平均コロニー数の減少)は観察されなかった。光曝露による励起状態の場合、WP2 *uvrA*の代謝活性化系非存在下で50µg/plate以上の用量及び代謝活性化系存在下で100µg/plate以上の用量、TA100の代謝活性化系存在下及び非存在下における500µg/plate以上の用量で細胞毒性が観察された。

光による励起状態でない場合の変異原性試験は、IR700-CO₂の100、250、500、1000、2500及び5000µg/plateの用量でプレート法により実施した。代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの菌株でも沈殿物又は細胞毒性は認められなかった。陰性結果の判定基準は、代謝活性化系存在下及び非存在下の全ての試験菌株で陰性結果が得られた場合とした。

光による励起状態での変異原性試験は、IR700-CO₂の2.5、5.0、10、25、50、100、250及び500µg/plateの用量でプレート法により実施した。代謝活性化系存在下及び非存在下のいずれの菌株でも沈殿物は認められなかった。細胞毒性は、代謝活性化系存在下で試験菌株TA1537の25µg/plate以上の用量、代謝活性化系非存在下で試験菌株TA1537及びTA100の50µg/plate以上の用量、代謝活性化系存在下及び非存在下で試験菌株WP2 *uvrA*の50µg/plate以上の用量、代謝活性化系非存在下で試験菌株TA1535及びTA98の100µg/plate以上、代謝活性化系存在下で試験菌株TA98の250µg/plate以上の用量、並びに代謝活性化系存在下で試験菌株TA100及びTA1535の500µg/plateの用量で観察された。光に曝露された溶媒対照の復帰変異コロニー数は、光に曝露されない溶媒対照の復帰変異コロニー数と同等であった。しかし、代謝活性化系存在下で試験菌株TA100の溶媒対照プレートのうち2プレートには試験菌株が添加されなかったため、再度処置を行った。光による励起状態での試験菌株TA100の確認試験では、沈殿物は観察されなかったが、50µg/plate以上の用量で細胞毒性が認められた。観察された細胞毒性(光による励起状態と共に被験物質に曝露されたときのBackground lawn及び/又は復帰変異平均コロニー数の減少)により、曝露に限界があることが示された。

いずれの処理でも被験物質曝露による復帰変異コロニー数の平均は、溶媒対照と比較して増加しなかった。陰性結果の判定基準は、光曝露及び非曝露の条件で代謝活性化系存在下及び非存在下の全ての試験菌株に陰性結果が得られた場合とした。

溶媒対照群及び陽性対照群のデータより、代謝活性化系存在下及び非存在下で化学物質の変異原性を検出する本試験系の妥当性と感度が適切であることが示された。

以上より、本試験条件下においてIR700-CO₂は代謝活性化系存在下及び非存在下でネズミチフス菌株TA1537、TA98、TA100及びTA1535、並びに大腸菌株WP2 *uvrA*に変異原性を示さないと考えられた。

ヒト末梢血培養リンパ球を用いる小核試験 (*in vitro*)

IR700-CO₂(ロット番号 C71020-03)を外来性代謝活性化系存在下及び非存在下でヒト末梢血リンパ球と短時間(4時間)及び長時間(24時間)インキュベートしたときの小核誘発性について検討した。Ca/Mgを含まないダルベッコ・PBSに溶解した濃度12.5mg/mLのIR700-CO₂溶液をストック用として使用した。ヒト末梢血リンパ球をAroclor™ 1254で誘導したラット肝臓のS9代謝活性化系の存在下及び非存在下で、被験物質、陽性対照物質又は溶媒対照と処置した。培地中のジメチルスルホキシド濃度は1%(v/v)であった。用量設定試験におけるIR700-CO₂の濃度は、0.977~500µg/mLであり、最高濃度はICHガイダンスに推奨されていた。各処置条件下で培地1セットに対して約37,000ルクスの光を30分間照射した群も追加した。光による励起の有無に関わらず(患者が光に一日中曝露した条件を想定し、LED照明を30分間照射した場合に5000Kの色温度から約37,000ルクスの光照射)、いずれの処置でも被験物質の最終処置で沈殿物は観察されなかった。用量設定試験での観察に基づき、小核試験で使われた標的濃度は、各処理で62.5~500µg/mLの濃度範囲であった。

光による励起の有無に関わらず、代謝活性化系の存在下及び非存在下でいずれの処置でも細胞毒性及び沈殿物は観察されなかった。したがって、小核の評価には、試験された3つの高濃度の125、256及び500µg/mL(ICHガイダンスで推奨されている最高濃度)が選択された。各処置条件下での溶媒(光による励起の有無の両条件)又は1濃度での陽性対照(光による励起なし)を添加して培養した場合での、小核誘発性の有無について解析した。小核は、実施可能であれば各濃度当たり2000個の2核細胞を観察して評価した。

いずれの試験条件下でも、被験物質で処置された培養液と溶媒対照の培養液の間で小核を有する細胞数(パーセント)に統計学的有意な上昇は認められなかった(Fisher's Exact 1-Tailed Test)。溶媒対照群及び陽性対照群の結果より、代謝活性化系存在下及び非存在下で染色体異常誘発原及び染色体数的異常誘発原を検出する試験系の妥当性と感度が示された。

本試験条件下において、IR700-CO₂は代謝活性化系の存在下及び非存在下でヒト末梢血リンパ球に小核を誘発しないと考えられた。

がん原性試験

ICH S9ガイドラインに従い、がん原性試験は実施していない。

生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験は実施していない。なお、GLP適用毒性試験における雌雄カニクイザルの生殖器の病理組織学的検査から、RM-1929投与に関する変化は観察されなかった。

局所刺激性試験

単独の局所刺激性試験は実施していないが、バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価(ICH S6(R1)ガイドライン、薬食審査発0323第1号[平成24年3月23日])に準じて、GLP適用毒性試験の一部として行ったところ、RM-1929を投与した動物の投与部位に、投与に関連した影響は認められなかった。

その他の特殊毒性

ASP-1929をカニクイザルに単回で静脈内持続投与した後の光による励起状態にした場合の非腫瘍性変化の検討

本試験は、ASP-1929を40mg/kgの用量でカニクイザルに120分間静脈内持続投与を1回行った後に毒性及びTKプロファイルを検討するために実施した。投与初日をDay 1とし、投与後24時間目に光線曝露を行い、線量を測定した。動物試験はDay 29に生検のために皮膚を採取して終了した。雄カニクイザル(実験に使用前例あり)4例を試験に使用した。被験物質は120分間かけて1回投与した。

観察及び検査項目として、TK、臨床徴候の観察、光線量測定、動物の生死観察、切迫屠殺の確認、体重、摂餌量、眼科検査、血清生化学的検査、血液学的検査、凝固系検査、尿検査、及び皮膚生検の病理組織学的検査を実施した。TKサンプルはDay 1から採取を開始し、投与前、投与5分、2、6、24、48、72、168及び192時間後に採取した。全時点の血漿サンプルを分析してASP-1929濃度を求めた。

全ての動物が計画した最終観察及びサンプル採取まで生存した。体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査、凝固系検査に被験物質に関連した影響はみられなかった。血液学的検査(好酸球数、好中球数、好塩基球数、リンパ球数、白血球数及び単球数)並びに臨床病理学的検査(AST、クレアチンキナーゼ、グロブリン及びA/G比)に軽微から中等度の変化が認められたが、これらは背景データの範囲内又は背景データに比較的近い値であったため、毒性とみなされなかった。IR700の濃度は測定可能なレベルではなかった。皮膚で生検したいずれの部位も肉眼的に病変は認められなかった(光線曝露部位及び光線非曝露部位)。光線曝露された皮膚の生検部位でのASP-1929に関連した病理組織学的変化として、光に曝露されたサル1例の生検部位に認められた痂皮と一致している可能性のある軽度な表皮の過形成と共に、表皮及び/又は毛包上皮の軽微な単細胞壊死が観察された。

以上より、ASP-1929を40mg/kgの用量で雄カニクイザルに単回投与(120分間静脈内持続投与)したところ、全身毒性は認められなかった。

添加物の安全性評価

トレハロース水和物はRM-1929製剤に含まれる添加物であり、RM-1929の臨床推奨用量(640mg/m²)におけるトレハロース水和物(1回投与量：317mg/kg[19,008mg/day])は医薬品添加物としての使用前例(トレハロース水和物の1日最大使用量：3.6mg/kg;216mg/day)を上回り、新添加物に該当することから安全性評価を行った。

トレハロース水和物の毒性試験として、マウス及びラットの単回静脈内投与毒性試験、マウスの2週間投与毒性試験、カニクイザルの26週間投与毒性試験、遺伝毒性試験(復帰突然変異試験、染色体異常試験及び小核試験)、カニクイザルの胚・胎児発生並びに出生前及び出生後の発生(ePPND)に関する試験が実施されている。

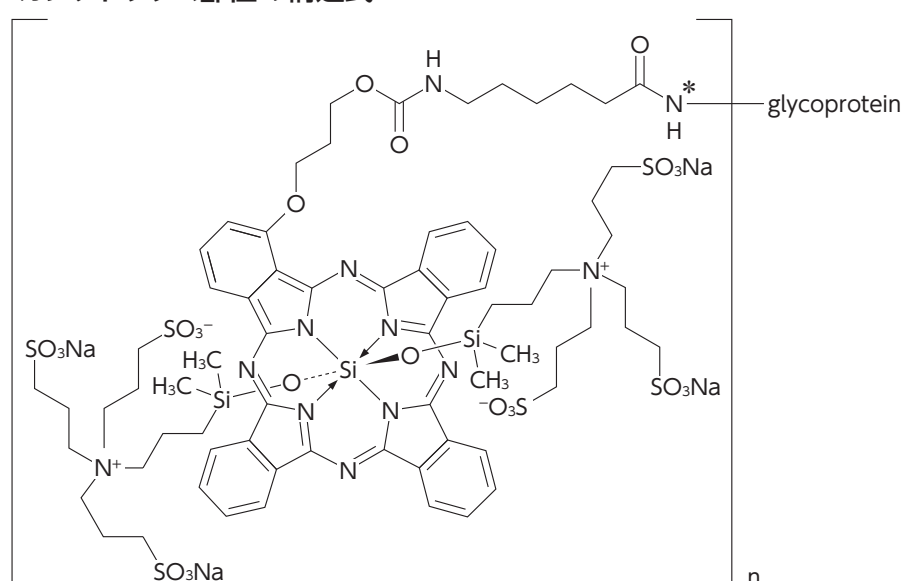
単回投与毒性試験における概略の致死量は1000mg/kgを超えており、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。トレハロース水和物の静脈内反復投与毒性試験では、投与可能な最大量を高用量として1000mg/kgまでマウスに2週間連日投与した結果、全身性の毒性は認められなかった。カニクイザルを用いた26週間静脈内投与試験では、トレハロース水和物として181.6mg/kgの用量で週1回、26週間まで投与されたが、死亡例はみられず、一般症状、体重、摂餌量、臨床検査、剖検所見、病理組織学的検査に投与に関連した毒性は認められなかった。また、雌雄生殖器及び生殖パラメータに影響は認められなかった。トレハロース水和物を181.6mg/kgの用量で週1回、妊娠20日から出産までカニクイザルに投与したePPND試験において、胚・胎児発生、出産、出生後の生存、出生児の成長及び発達に影響は認められなかった。一方、トレハロースを眼咽頭筋ジストロフィー患者に高用量(30,000mg/day)で反復投与した臨床試験では、血漿中グルコース濃度の僅かな上昇、及び尿糖が短期間に検出されたが、トレハロース投与に関連した有害事象は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見

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)(JAN)

化学名または本質：セツキシマブ[®] サロタロカンナトリウムは、抗体薬物複合体(分子量：156,000～158,000)であり、キメラ型抗ヒト上皮成長因子受容体(EGFR)モノクローナル抗体(IgG1)であるセツキシマブの平均2～3個のLys残基に、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- κ O, κ O')[(フタロシアニナト(2-) κ N²⁹, κ N³⁰, κ N³¹, κ N³²]-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。

サロタロカンナトリウム部位の構造式



n=2～3

*抗体部分のLys残基の窒素原子

製剤学的事項

社内資料：製剤の安定性

製剤の安定性

保存条件	保存期間	結果
5±3℃	18ヵ月	規格内

容器は褐色ガラスバイアルで遮光して保存

取扱い上の注意

取扱い上の注意：凍結を避けること。遮光を保つため、本剤は外箱に入れた状態で保存すること。

規 制 区 分：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

貯 法：2～8℃で保存すること。

有 効 期 間：18箇月

包装

1バイアル



遮光性を高めるため、バイアルはアルミ袋(写真右)に封入された状態で箱に入っています。

関連情報

承認番号：30200AMX00942000

承認年月：2020年9月

薬価基準収載年月：2020年11月

販売開始年月：2021年1月

国際誕生年月：2020年9月

再審査期間満了年月：2028年9月(8年)

承認条件：1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

3. 切除不能な局所再発の頭頸部癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験における本剤を用いた治療法の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること。

4. 本剤を用いた治療法についての講習を受け、当該治療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置を講じること。

保険給付上の注意：本製剤の効能又は効果に関連する注意に、「化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。」と記載されているので、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること。

主要文献

	社内資料番号
1)アービタックス®注射液100mg電子添文	
2)社内資料：RM-1929-102試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2)_承認時評価資料	AKBB-R0004
3)社内資料：RM-1929-101試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.1)_承認時評価資料	AKBB-R0005
4)社内資料：臨床薬理試験;RM-1929-102試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.2)	AKBB-R0001
5)Fracasso PM et al.: Clin Cancer Res 2007;13(3):986-93	AKBB-R0025
6)社内資料：臨床薬理試験;RM-1929-101試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)	AKBB-R0002
7)社内資料：臨床薬理試験;IR-700の薬物動態(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.1及び2.7.2.2.2)	AKBB-R0003
8)社内資料：サル単回投与毒性試験	AKBB-R0021
9)Nanney LB et al.: J Invest Dermatol 1984;82(2):165-9	AKBB-R0026
10)Playford RJ et al.: Gut 1996;39(2):262-6	AKBB-R0027
11)Yano S et al.: Anticancer Res 2003;23(5A):3639-50	AKBB-R0028
12)Mitsunaga M et al.: Nature Medicine 2011;17(12):1685-91	AKBB-R0024
13)社内資料：ヒトEGFR抗原に対するRM-1929の結合親和性	AKBB-R0008
14)社内資料：ヒト及びアカゲザルEGFRに対する結合親和性	AKBB-R0009
15)社内資料：EGFRシグナル伝達に対するRM-1929の作用	AKBB-R0010
16)社内資料：EGFRを介した癌細胞増殖に対するRM-1929の作用	AKBB-R0011
17)社内資料：RM-1929による抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用	AKBB-R0012
18)社内資料：膜破壊及びEGFR抗原を発現している細胞への作用	AKBB-R0013
19)社内資料：光フルエンス及び光出力密度の影響	AKBB-R0014
20)社内資料：本治療による殺細胞作用(2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.3)	AKBB-R0006
21)社内資料：本治療を介したRM-1929の相対強度	AKBB-R0015
22)社内資料：RM-1929濃度及び光フルエンスの用量及び相互依存性	AKBB-R0016
23)社内資料：頭頸部癌細胞株に対する殺細胞作用の誘導：RM-1929を用いた本治療の強度	AKBB-R0017
24)社内資料：RM-1929の活性誘導のための抗体に対する色素の比率(DAR)	AKBB-R0018
25)社内資料：ファントム組織への690nmの光の浸透度	AKBB-R0019
26)社内資料：マウス異種移植における抗がん活性(2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.3.1)	AKBB-R0007
27)社内資料：臨床で使用するレーザシステムによるRM-1929を用いた治療：マウス異種移植における抗癌活性	AKBB-R0020
28)社内資料：安全性薬理試験	AKBB-R0022
29)社内資料：毒性試験	AKBB-R0023

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元

楽天メディカル株式会社

〒158-0094 東京都世田谷区玉川2-21-1 二子玉川ライズ・オフィス

[文献請求先及び問い合わせ先]カスタマーサポートセンター
TEL 0120-169-373 URL <https://rakuten-med.com/jp/contact/>
受付時間 月～金 9:00～17:00(祝祭日及び当社休業日を除く)



Rakuten Medical
ガン克服。生きる。
CONQUERING Cancer.

製造販売元

楽天メディカル株式会社

〒158-0094 東京都世田谷区玉川2-21-1 二子玉川ライズ・オフィス

〔文献請求先及び問い合わせ先〕

カスタマーサポートセンター

TEL 0120-169-373 URL <https://rakuten-med.com/jp/contact/>

受付時間 月～金 9:00～17:00 (祝祭日及び当社休業日を除く)



AKH0002BD0006
2020年9月作成
2022年7月改訂