

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

抗体-光感受性物質複合体

アキシャルックス®点滴静注250mg

Akalux® IV Infusion 250mg

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル 50mL中 セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え) 250mg含有
一般名	和名: セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え)(JAN) 洋名: Cetuximab Sarotalocan Sodium(Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2020年9月25日 薬価基準収載年月日: 2020年11月18日 販売開始年月日: 2021年1月1日
開発販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: 楽天メディカルジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	楽天メディカルジャパン株式会社 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 9:00~17:30(祝祭日及び当社休日を除く)

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 – 日本病院薬剤師会 –

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名(命名法)又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7
5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	36
1. 血中濃度の推移	36
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	39
4. 吸収	39
5. 分布	40
6. 代謝	41

7. 排泄	41
8. トランスポーターに関する情報	41
9. 透析等による除去率	41
10. 特定の背景を有する患者	41
11. その他	41
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由	45
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46
5. 重要な基本的注意とその理由	46
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	48
8. 副作用	48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	51
10. 過量投与	51
11. 適用上の注意	51
12. その他の注意	51
IX. 非臨床試験に関する項目	52
1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	52
X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間	56
3. 包装状態での貯法	56
4. 取扱い上の注意	56
5. 患者向け資材	56
6. 同一成分・同効薬	56
7. 国際誕生年月日	56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	56
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	56
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
11. 再審査期間	56
12. 投薬期間制限に関する情報	56
13. 各種コード	57
14. 保険給付上の注意	57
XI. 文献	58
1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	59
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	59
XIII. 備考	60
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	60
2. その他の関連資料	60

略語表

略語	説明
ADA	Anti-Drug Antibody (抗薬物抗体)
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity activity (抗体依存性細胞傷害)
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)
ASP-1929	Cetuximab-IR700 Conjugate (セツキシマブ-IR700複合体)
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 (血中又は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-∞}	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)
CI	Confidence Interval (信頼区間)
CL	Clearance (クリアランス)
C _{max}	Maximum Serum Concentration (最高血清中濃度)
CR	Complete Response (完全奏効)
CT	Computerized Tomography (コンピュータ断層撮影)
DAR	Dye-to-antibody ratio (抗体に対する色素の比率)
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)
EC ₅₀	Effective concentration to achieve 50% maximal binding (50%最大結合親和性を達成する有効濃度)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (米国東部癌共同研究グループ)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (上皮成長因子受容体)
ELISA	Enzyme-Linked Immunoassay (酵素結合免疫吸着測定法)
FaDu	Human hypopharyngeal tumor cell line (ヒト下咽頭がん細胞株)
IR700	IR Dye® 700DX, セツキシマブ-IR700複合体の色素部分の成分
ITT	Intent-To-Treat (Treated集団)
K _d	Dissociation constant (解離定数)
K _{off}	Dissociation rate constant (解離速度定数)
LLOQ	Lower Limit of Quantification (定量下限)

略語	説明
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (ICH国際医薬用語集)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (核磁気共鳴画像法)
NA	Not Applicable (該当なし)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	Overall Response Rate (全奏効率)
OS	Overall Survival (全生存期間)
PD	Progressive Disease (病勢進行)
PET	Positron Emission Tomography
PERCIST	PET Response Criteria in Solid Tumors
PFS	Progression-Free Survival (無増悪生存期間)
PK	Pharmacokinetic (s) (薬物動態)
PR	Partial Response (部分奏効)
PS	Performance Status (一般状態)
PT	Preferred Term (基本語)
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)
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)
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)

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アキャルックス®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新しい局所治療である。

本治療は(1)アキャルックス®の点滴静注、(2)アキャルックス®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、局所制御によりそ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(2021年8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

アキャルックス®のご使用にあたっては、アキャルックス®及び医療機器のBioBlade®レーザーシステムの添付文書をご参照ください。

2. 製品の治療学的特性

1. アキシャルックス®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新しい局所治療です。 ➡19頁参照

※1：アキシャルックス®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. アキシャルックス®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。アキシャルックス®の点滴静注終了20～28時間後に波長690nmのレーザー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*)。 ➡25頁参照

3. 本治療は2段階の治療で構成されます。すなわち(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のレーザー光の照射です。治療日数は2日間 (Day 1：点滴静注、Day 2：レーザー光照射)*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。 ➡19頁参照

※2：アキシャルックス®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【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ー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。 ➡17頁参照

—海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験) 第IIa相パート—

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。詳細は添付文書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。

3. 製品の製剤学的特性

[I. 2. 製品の治療学的特性 1.及び2.]の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・ 医療従事者向け資料 ・ 患者向け資料	無 有：患者ガイド（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	有：使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発1117 第3号（令和2年11月17日））（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

適正使用の推進を目的とした施設・医師要件の確認を実施している。原則として、全例調査の契約が締結された後に医療機関へ本剤を納入する。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、infusion reaction	光線過敏症、重度の皮膚障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査、一般使用成績調査（全例調査）、第Ⅲ相無作為化2群非盲検比較試験（ASP-1929-301）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向け医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供、患者向け資料（患者ガイド）の作成及び提供、使用条件の設定

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アキラルックス®点滴静注250mg

(2) 洋名

Akalux® IV Infusion 250mg

(3) 名称の由来

患者に希望の光「アカリ(明かり)」をもたらすという願いと、光の強さの単位である「ルクス」を組み合わせた造語でアキラルックス®と命名した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

セツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Cetuximab Sarotalocan Sodium (Genetical Recombination) (JAN)

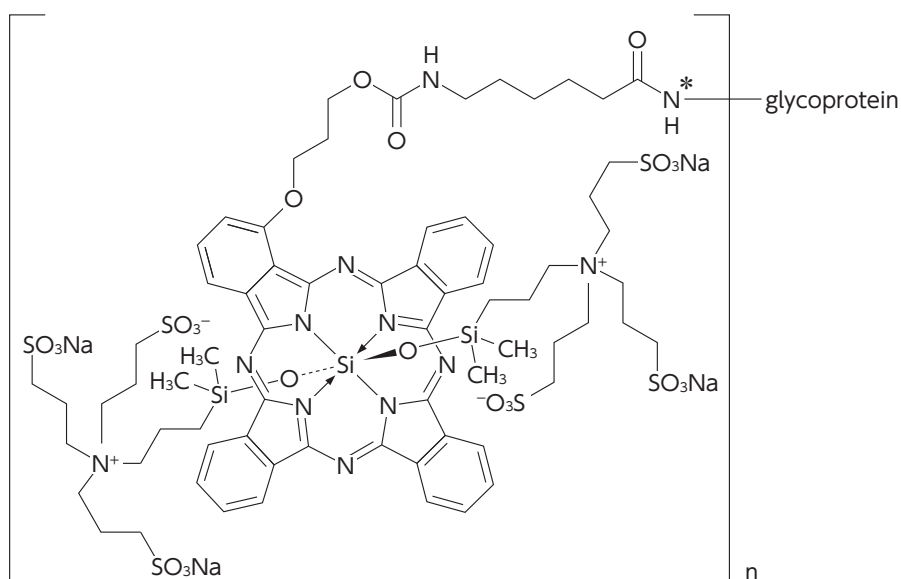
cetuximab sarotalocan (INN)

(3) ステム

ヒト/マウスキメラ型モノクローナル抗体：-ximab

3. 構造式又は示性式

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

4. 分子式及び分子量

分子式：

セツキシマブ：軽鎖($C_{1025}H_{1595}N_{281}O_{338}S_5$) 重鎖($C_{2208}H_{3400}N_{582}O_{674}S_{15}$)

サロタロカンナトリウム部位： $C_{74}H_{96}N_{12}O_{27}S_6Si_3 \cdot 4Na$

分子量：

セツキシマブ サロタロカンナトリウム：156,000～158,000

5. 化学名(命名法)又は本質

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)アザニウミル]プロピル}ジメチルシラノラト- kO,kO')[(フタロシアニナト(2-) kN^{29} , kN^{30} , kN^{31} , kN^{32})-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($C_{70}H_{96}N_{11}O_{24}S_6Si_3$; 分子量：1,752.22))の四ナトリウム塩が結合している。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号)：ASP-1929/RM-1929

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
緑～青色の液
微粒子をわずかに認めることがある
- (2) 溶解性
該当しない
- (3) 吸湿性
該当しない
- (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当しない
- (5) 酸塩基解離定数
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH : 7.1±0.5

2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存温度	結果
5±3℃	規格内

プラスチック製バッグに充てんして、遮光して保存

3. 有効成分の確認試験法、定量法

- 確認試験法
高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法
- 定量法
高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

本品は緑～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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	アキラルックス®点滴静注250mg
pH	7.1±0.5
浸透圧比	約1(生理食塩水に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子量体(凝集体)、低分子量体(抗体断片)、遊離色素及び未結合抗体

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験条件	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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
遮光するために、褐色バイアルがチャック付きアルミ袋に入れられ、紙箱に包装されている。アルミ袋はヒートシールされていない。

(2) 包装
1バイアル

(3) 過量充てん
褐色ガラスバイアルに50mLが抜き取れるように過量に充てんされている

(4) 容器の材質
瓶：ガラスバイアル
ゴム栓：クロロブチルゴム
キャップ：アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

〈効能又は効果の設定理由〉

切除不能な局所進行の頭頸部癌患者に対する標準的な治療として、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学放射線療法又は放射線療法が実施されている。それらの治療後に、局所再発又は遠隔転移が認められた患者に対しては、ニボルマブ、セツキシマブ等による化学療法が標準的な治療として実施されている。

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌の治療は延命効果を期待して実施されているが、局所病変により発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能が障害される可能性があることから、機能的側面を考慮した局所病変の制御も臨床的に意義がある(新臨床腫瘍学 改訂第5版(南江堂、2018年))。しかしながら、ニボルマブのCheckMate141試験では、RECIST ver.1.1基準に基づく治験責任医師判定による奏効率[95%CI] (%)は13.3[9.3,18.3]であったこと(N Engl J Med 2016; 375: 1856-67)等を考慮すると、局所病変に対するニボルマブ等の標準的な治療の効果は限定的であった。また、化学放射線療法又は放射線療法後の局所再発の頭頸部癌患者に対する放射線再照射は、重篤な副作用が発現するリスクがある旨が報告されていることから(Am J Clin Oncol 2008; 31: 393-8)、標準的な治療として確立されていない。

以上のような状況を踏まえ、①本剤/レーザー光照射は、半導体レーザー装置を用いて波長690nmのレーザー光を照射することで、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するEGFRに結合した本剤が励起され、腫瘍細胞を傷害することが期待される局所治療であり、腫瘍周囲の正常組織への影響が少なく、局所病変を制御することで発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能を温存することが期待されること、②海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートにおける奏効率の結果等を考慮すると、本剤/レーザー光照射は、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局所治療の一つとして位置付けられる。

「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」の効能又は効果については、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の結果に基づいて設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

〈効能又は効果に関連する注意の解説〉

- 5.1 国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)においては、手術又は放射線療法の前治療歴を有する患者に対して、本治療による有効性が確認されている。また、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)では、主に奏効率の結果を基に本剤/レーザー光照射の有効性の評価が行われており、延命効果に関する情報が得られていない。したがって、標準的な治療が可能な患者に対しては、これらの治療を本剤/レーザー光照射より優先する必要があることから設定した。
- 5.2 術後補助療法の対象となる頭頸部癌の術後患者に対する本剤/レーザー光照射の臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する本剤/レーザー光照射は推奨されないと考え、設定した。
- 5.3 本申請においては、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の成績のみを評価している。対象となった患者は限定されており、適応患者を慎重に検討する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

（解説）

本剤は静脈内注射のみに使用すること。調製時は他剤との混注は避け、希釈しないこと。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。本剤投与時は、点滴静注バッグ、インラインフィルター、チューブ等は、常に遮光カバーで被覆するとともに、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。投与時には0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

〈参考〉

本剤投与にあたって滴下方式の指定はないが、2時間以上かけて点滴静注する必要があるため、臨床試験では多くの施設で輸液ポンプが使用されていた。

※：本剤との適合性の確認された材質

医療機器	材質	製品例 ^{注)}
輸液バッグ	エチレン-酢酸ビニル共重合体	テルモ ハイカリック® IVHバッグ
フィルター	ポリスルホン	テルモ テルフュージョン® ファイナルフィルターPS(大面積) テルモ シュアプラグAD輸液セット
	ポリエーテルスルホン	テルモ テルフュージョン® ファイナルフィルターPS(筒型)
チューブ	ポリ塩化ビニル(可塑剤：トリメリット酸トリ(2-エチルヘキシル))	テルモ テルフュージョン® ファイナルフィルターPS(大面積、筒型)
	ポリブタジエン	テルモ シュアプラグAD輸液セット

注)各製品の詳細は、メーカーに確認。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の再発頭頸部癌患者に対する用法及び用量は、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の有効性、安全性及び薬物動態の結果に基づき設定した。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パートの開始用量は、アキャルックス®による腫瘍での上皮成長因子受容体(EGFR)飽和により治療効果を発揮することが期待され、かつ安全に使用できる用量を特定することを目的として設定された。非臨床毒性試験では、重篤な毒性が発現しない最大投与量(HNSTD)は確定せず、試験に用いた最高用量の80mg/kgでは毒性反応は認められなかったことから、無毒性量(NOEL)及びHNSTDをいずれも80mg/kgとした。第I相パートで初めてヒトに投与する際の用量は、非臨床毒性試験におけるHNSTDの1/6相当とし、米国食品医薬品局(FDA)との協議に基づき、第I相パートでの開始用量を160mg/m²とした。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パートでは、表在性病変及び深在性病変に対する光フルエンスをそれぞれ50J/cm²及び100J/cm²に固定し、標準的な3+3用量設定法に従い、アキャルックス®の用量段階を160mg/m²、320mg/m²及び640mg/m²に設定し、漸増投与した。用量段階を問わず、アキャルックス®を投与した全ての患者で治験治療に関連したDLTは認められず、アキャルックス®の最大耐用量(MTD)は未到達であった。アキャルックス®640mg/m²投与はmodified RECIST ver.1.1及びChoi基準によるCRが認められた唯一の用量段階であり、160mg/m²及び320mg/m²の用量段階ではChoi基準によるPRが認められた。

癌細胞死を誘導する本剤の作用は、細胞表面のEGFR(抗原)への本剤の結合及び690nmの光によるIR700の励起に依存する。アキャルックス®160mg/m²、320mg/m²及び640mg/m²を漸増投与したとき、血清中曝露量が用量に比例して増加することが示され、平均AUC_{0-∞}(μg・h/mL)はそれぞれ1,840、4,350及び13,400μg・h/mLであった。ヒトにおけるセツキシマブ250mg/m²単回投与時の平均AUC_{0-∞}は11,812±3,656μg・h/mLであり、この用量はセツキシマブが組織中のEGFRの完全な飽和を達成できる用量であると考えられ、アキャルックス®640mg/m²投与時の平均AUC_{0-∞}は、腫瘍での最適なEGFRの飽和を達成できる範囲内であった。

以上より、投与可能な最大用量(MFD)を640mg/m²に決定した。また、海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パートで用いたアキャルックス®(全用量段階)及び固定した光フルエンス(50J/cm²又は100J/cm²)による臨床効果として、薬理学的な抗腫瘍効果を十分発揮し、安全性プロファイルも許容可能であったことが

ら、照射可能な最大の光用量(MFDL)は、表在性病変では50J/cm²、深在性病変ではファイバー長1cmあたり100Jとした。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パートで決定されたMFD(640mg/m²)及びMFDL(表在性病変では50J/cm²、深在性病変ではファイバー長1cmあたり100J)を用いて、第IIa相パートを実施した。なお、国内第I相試験(RM-1929-102試験)でも同一の用法及び用量を用いた。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートでは、アキラルックス®を用いた本治療の忍容性が良好であり、初回治療で部分的なベネフィットを示した患者を対象として、4~8週ごとに最大4サイクルまで本治療を反復することとした。

本剤の反復投与は、初回投与後1ヵ月[半減期(T_{1/2})を最長の58.5時間と仮定すると、半減期の12.6倍]時点、すなわち全身に残存する本剤がほとんどない又は全くないと予想される時点を過ぎて行われるため、本治療を4週間隔で反復することは妥当と考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

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。[8.3、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。

〈用法及び用量に関連する注意の設定理由〉

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤又は放射線療法を併用した際の臨床成績は得られておらず、有効性・安全性は確認していないことから設定した。
- 7.2 本剤/レーザー光照射を複数サイクル実施する際の①サイクル数の上限及び②サイクルの間隔については、海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートの結果、本剤/レーザー光照射が複数サイクル実施された患者4/19例でCRが認められ、かつ当該患者に対する安全性が認められており設定した。
- 7.3 本剤は、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に色素IR700を結合させた複合体である。セツキシマブにおいては、重大なインフュージョンリアクションの報告があり、本剤の臨床試験においても本剤投与によるinfusion reactionを予防するため、本剤の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われていたことから記載した。
- 7.4 本剤の投与後に使用されるBioBlade®レーザーシステム使用にあたっての注意事項を記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈評価資料〉

試験番号	地域	試験の相	対象	試験デザイン 用法/用量	概要
国内第I相試験 (RM-1929-102 試験)	日本	I	切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者 3例(日本人)	単一施設、非盲検試験 アキラルックス®640mg/m ² 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/cm ² 、深在性病変: 100J/cm)する治療を1サイクル実施した。	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
海外第I/IIa相試験 (RM-1929-101 試験)	米国	I/IIa	第I相パート	多施設共同、非盲検、用量漸増試験	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ックス®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
			切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者 9例(外国人)	3用量のアキラルックス®160、320又は640mg/m ² (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光照射(表在性病変: 50J/cm ² 、深在性病変: 100J/cm)する治療を1サイクル実施した。	
			第IIa相パート	多施設共同、非盲検試験	
			切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者 30例(外国人)	アキラルックス®640mg/m ² 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/cm ² 、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。	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ックス®640mg/m ² (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

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①国内第I相試験(RM-1929-102試験)(日本人)¹⁾

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
試験デザイン	単一施設、非盲検試験
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)
主な選択基準	(1)放射線療法又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む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。 (2)白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法の使用が禁忌、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白金系抗悪性腫瘍剤による全身化学療法を受けている。 (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。 (4)年齢18歳以上の男女。女性患者の場合、妊娠中又は授乳中であってはならず(授乳中であつ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。男性患者の場合は、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。 (6)同意書に署名する。
主な除外基準	(1)セツキシマブに対する重大なinfusion reaction(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、セツキシマブ投与、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、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2mg/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2mg/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。 (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。
試験方法	アキラルックス®640mg/m ² 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/cm ² 、深在性病変：100J/cm)する治療を1サイクル実施した。

<p>評価項目</p>	<p><u>主要評価項目</u> 安全性</p> <p><u>副次評価項目</u> 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、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</p> <p>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】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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。
<p>解析計画</p>	<p>主要な抗腫瘍効果はmodified RECIST ver.1.1に基づいて評価した。</p>
<p>結果</p>	<p>〈安全性〉 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。</p> <p>〈薬物動態〉 アキラルックス®の薬物動態 [Ⅶ. 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度]の項参照</p> <p>IR700の薬物動態 [Ⅶ. 11. その他]の項参照</p> <p>〈有効性〉 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。</p>

注)本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

②海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)(外国人データ)²⁾

第I相パート

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ックス®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
試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増試験
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)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 18歳以上の男性又は女性。 (2) 担当医により、放射線療法又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む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を有する。 (3) 白金系抗悪性腫瘍剤による化学療法が禁忌、又は推奨されないと腫瘍内科医が判断した場合を除き、頭頸部癌に対する白金系抗悪性腫瘍剤による全身化学療法の治療歴がある。 (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。 (5) 女性は妊娠中又は授乳中ではなく、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。妊娠可能性のある女性は、セツキシマブ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、セツキシマブ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ヤ法を行う、又は生殖不能である。 (6) ECOG PSが0～2である。 (7) 同意説明文書に署名した。
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) セツキシマブに対する重大なinfusion reaction(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、セツキシマブ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、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) 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2mg/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2mg/dLを上回る)。 (8) 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。 (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。
試験方法	3用量のアキラルックス®160、320又は640mg/m ² (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光照射(表在性病変：50J/cm ² 、深在性病変：100J/cm)する治療を1サイクル実施した。
主な評価項目	<p><u>主要評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性 <p><u>副次評価項目</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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、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) <p>modified RECIST ver.1.1については[V. 5.(2)臨床薬理試験]の項参照</p>
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。

結 果	<p>〈安全性〉 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。</p> <p>〈薬物動態〉 アキラルックス[®]の薬物動態 [VII. 1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度]の項参照</p> <p>IR700の薬物動態 [VII. 11. その他]の項参照</p> <p>〈有効性〉 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。 ※: 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。</p>
--------	---

注)本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

2)薬力学的試験

[V. 5. (2) 1) 忍容性試験]の項参照

[V. 5. (3) 用量反応探索試験]の項参照

3)QT/QTc評価試験

該当資料なし

(3)用量反応探索試験

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)(外国人データ)²⁾

第I相パート

[V. 5. (2) 1) 忍容性試験]の項参照

第IIa相パート

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ックス®640mg/m ² (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
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
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 (アキラルックス®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)
主な選択基準	[V. 5. (2) 1) 忍容性試験 ②海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)(外国人データ) 第I相パート]の項参照
主な除外基準	[V. 5. (2) 1) 忍容性試験 ②海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)(外国人データ) 第I相パート]の項参照
試験方法	アキラルックス®640mg/m ² 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/cm ² 、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。
主な評価項目	<u>主要評価項目</u> ・安全性 <u>副次評価項目</u> ・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、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) modified RECIST ver.1.1については[V. 5.(2)臨床薬理試験]の項参照
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。
結果	<u>〈安全性〉</u> 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、紅斑及び嘔吐障害、神経系障害各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。 <u>〈薬物動態〉</u> アキラルックス®の薬物動態 [VII. 1. 血中濃度の推移 (2)臨床試験で確認された血中濃度]の項参照 IR700の薬物動態 [VII. 11. その他]の項参照 <u>〈有効性〉</u> <u>抗腫瘍効果[副次評価項目]</u> 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。 <u>全生存期間(OS) [副次評価項目]</u> 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。 <u>無増悪生存期間(PFS) [副次評価項目]</u> PFSの中央値は5.16ヵ月であった。

注)本剤の承認された用法・用量は、[V. 3. 用法及び用量]の項参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1種類の全身療法を必ず含む2種類以上の治療で効果が不十分又は進行が認められた局所再発頭頸部扁平上皮癌患者を対象に有効性及び安全性を評価する国際共同第Ⅲ相試験(ASP-1929-301試験)を現在実施中である。

試験デザイン	第Ⅲ相、無作為化、二群、非盲検、比較対照試験
対 象	1種類の全身療法を必ず含む2種類以上の治療で効果不十分又は進行が認められた局所再発頭頸部扁平上皮癌患者
実施予定国	日本・米国を含む数カ国

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

中等度以上の腎機能障害を有する患者、並びに肝機能障害を有する患者は臨床試験から除外されている。

また、国内第Ⅰ相試験(RM-1929-102試験)及び海外第Ⅰ/Ⅱa相試験(RM-1929-101試験)で、アキラルックス®による本治療を1サイクル以上受けた41例に発現した有害事象の発現割合及び種類を年齢別(65歳以上[22例、53.7%]及び65歳未満[19例、46.3%])に解析したところ、重篤な有害事象、治験治療中止に至った有害事象、及び死亡に至った有害事象の発現割合に、年齢による差異は認められなかった。最もよく見られた有害事象は疲労であり(65歳未満31.6%、65歳以上27.3%)、その他の高頻度で見られた有害事象は、65歳未満では口腔内痛(26.3%)、適用部位疼痛(21.1%)、浮腫(顔面[21.1%]、適用部位[15.8%]及び限局性[15.8%])及び嚥下障害(21.1%)、65歳以上では便秘(27.3%)、並びに適用部位疼痛、末梢性浮腫、嚥下障害及び紅斑(各22.7%)であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈一般使用成績調査(全例調査)〉

切除不能な局所再発又は局所再発の頭頸部癌患者を対象に、本剤の使用実態下における安全性等を明らかにする。

〈製造販売後臨床試験〉

「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件(抜粋)
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。

「V. 5. (6) 1) 治療的使用」及び「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照

(7) その他

色素(IR700)の安全性評価

「VII. 11. その他[遊離型IR700の血清中濃度]」の項参照

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

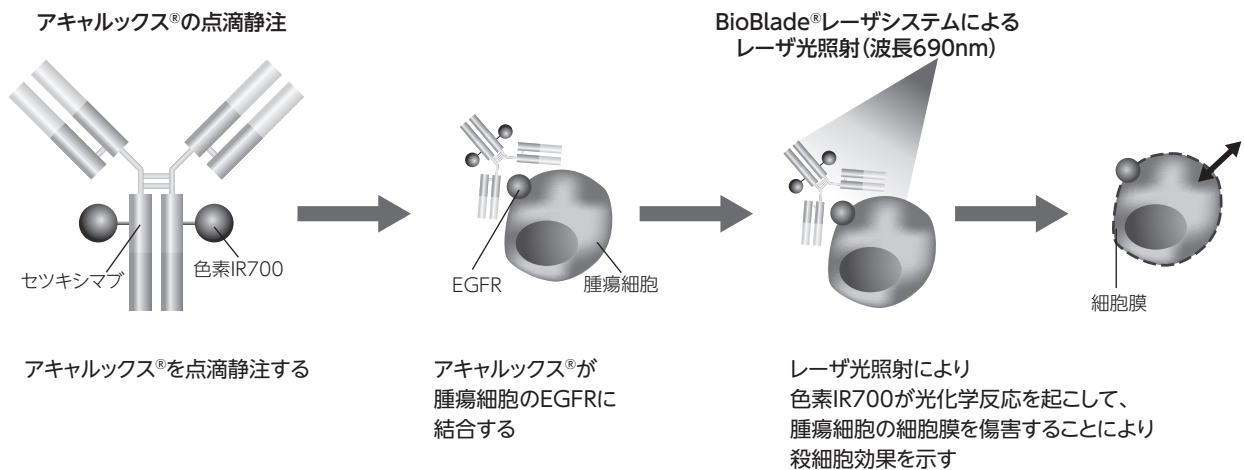
モノクローナル抗体

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁾

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ある。頭頸部癌における本治療は、アキラルックス[®]と医療機器のBioBlade[®]レーザーシステムとを併用する新しい局所治療である。本治療は(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[®]レーザーシステムによる波長690nmのレーザー照射の2段階で構成される。アキラルックス[®]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)



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) EGFRに対する結合親和性及び機能調節

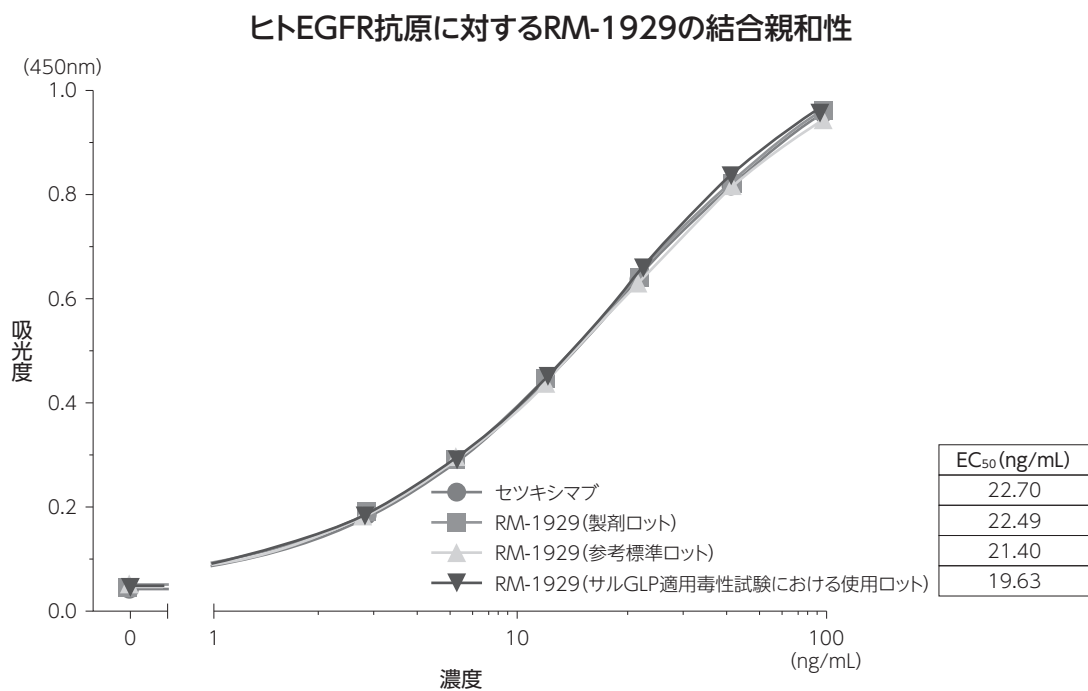
① ヒトEGFR抗原に対するRM-1929の結合親和性 (*in vitro*)⁴⁾

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。



②ヒト及びアカゲザルEGFRに対する結合親和性(K_d) (*in vitro*)⁵⁾

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

③EGFRシグナル伝達に対するRM-1929の作用(*in vitro*)⁶⁾

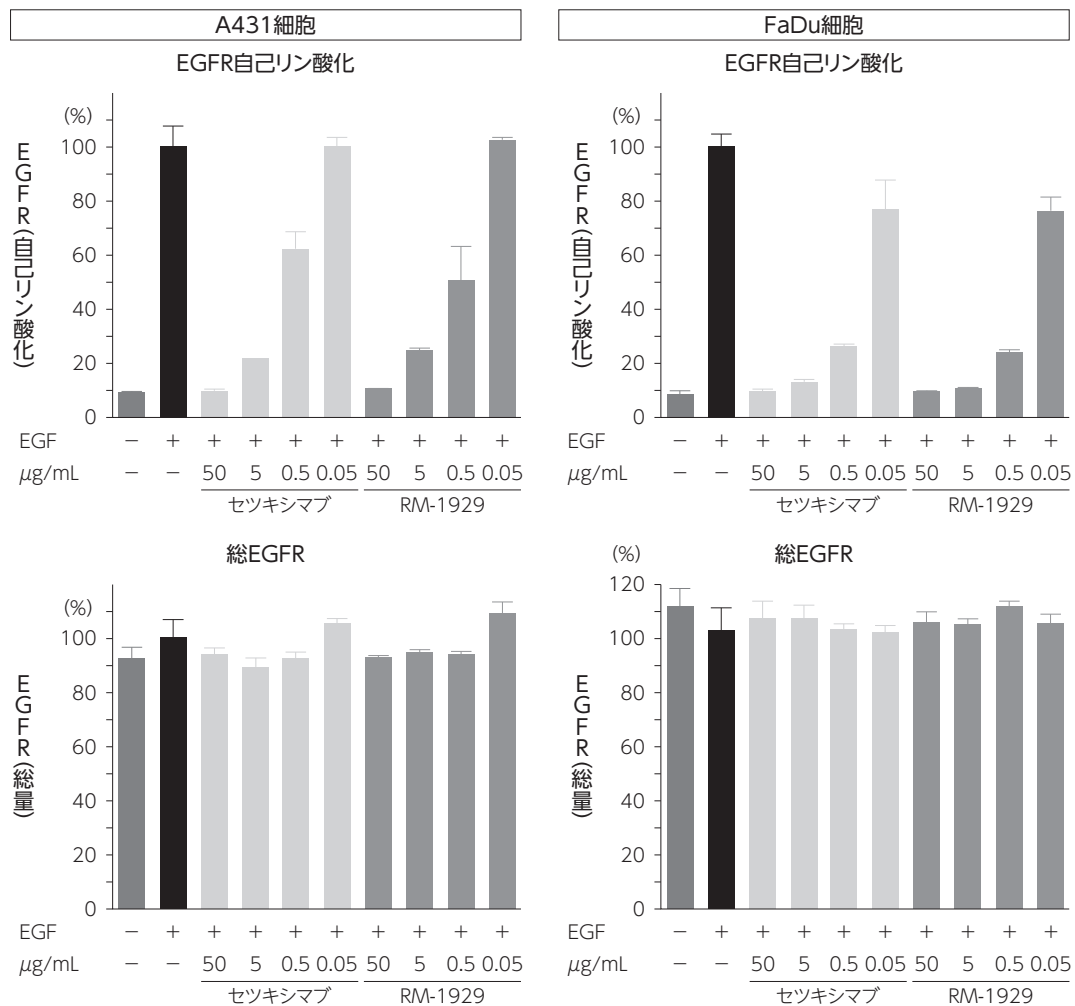
目的・方法

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



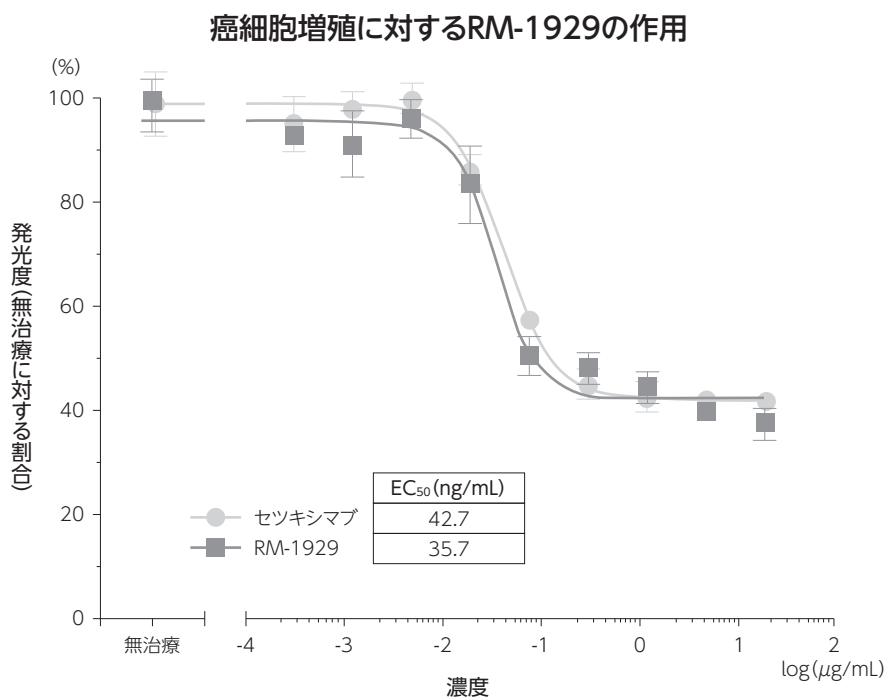
④EGFRを介した癌細胞増殖に対するRM-1929の作用 (*in vitro*)⁷⁾

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、癌細胞増殖の阻害能を有することが示唆された。



⑤RM-1929による抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用(*in vitro*)⁸⁾

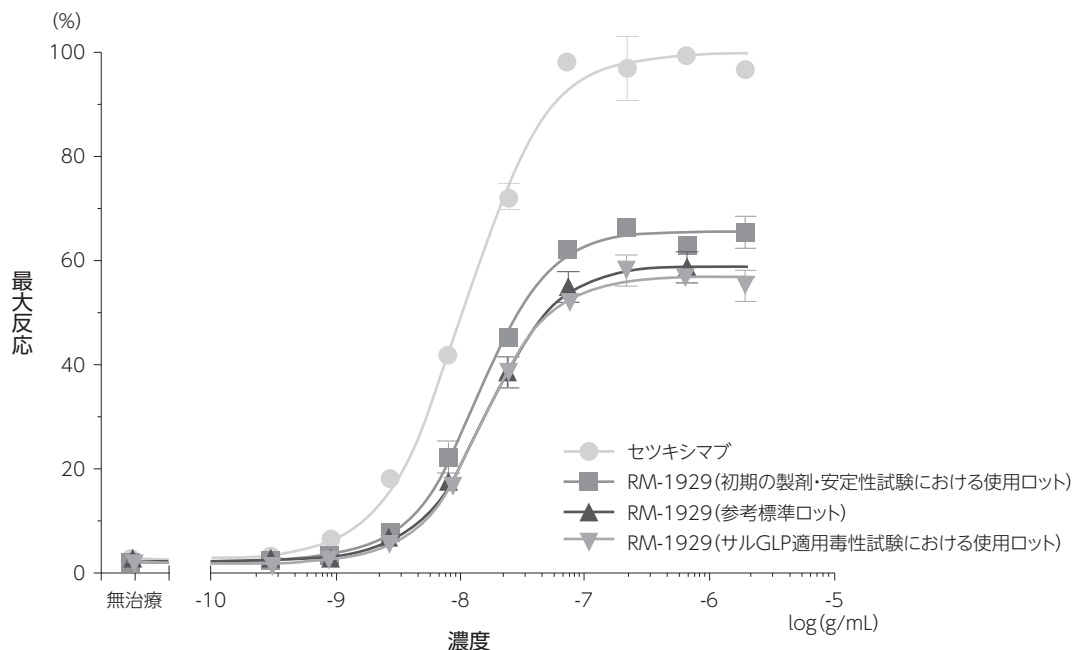
目的・方法

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%

2)RM-1929を用いた本治療の作用機序及び薬理作用

①膜破壊及びEGFR抗原を発現している細胞への作用(*in vitro*)⁹⁾

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て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全てのA431細胞の細胞膜にのみ結合し、光照射前は全細胞が無傷であったのに対し、本治療90分後には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。一方、NIH/3T3細胞は損傷を受けない状態を維持していた。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。

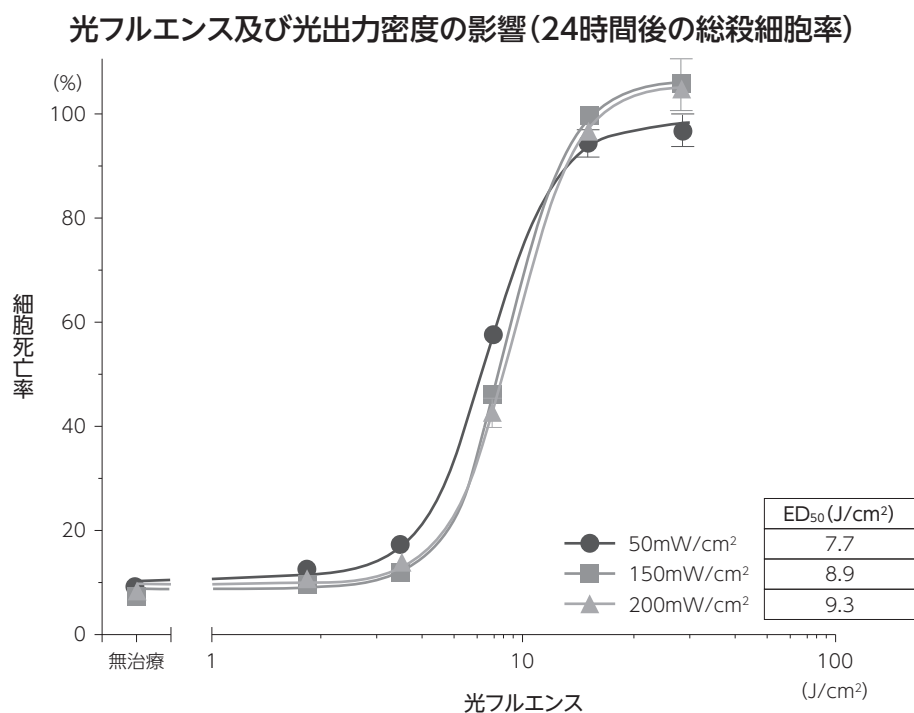
②光フルエンス及び光出力密度の影響 (*in vitro*)¹⁰⁾

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。



③細胞EGFRへの結合の必要性(*in vitro*)¹¹⁾

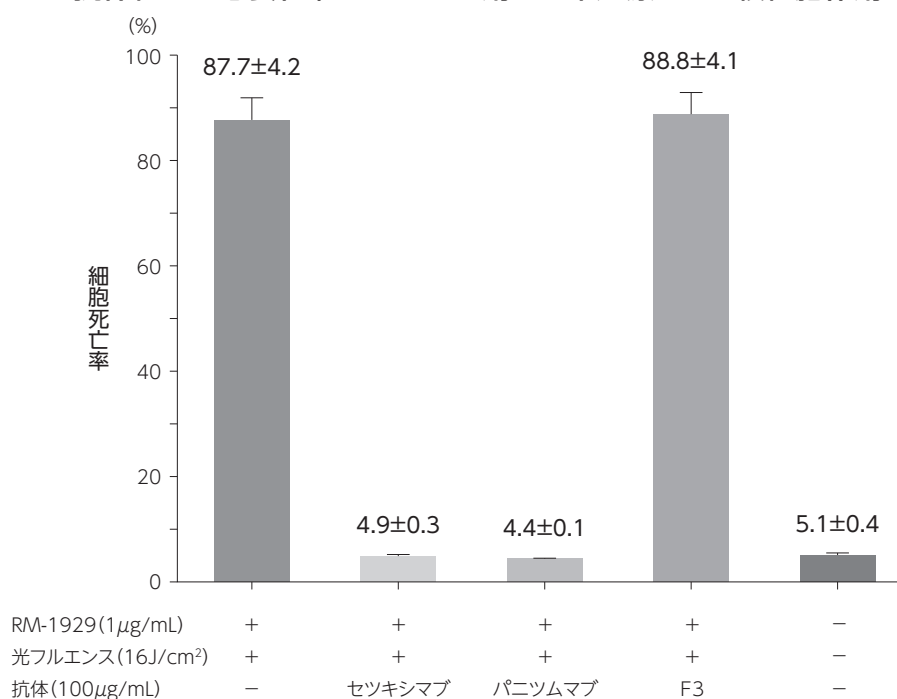
目的・方法

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)



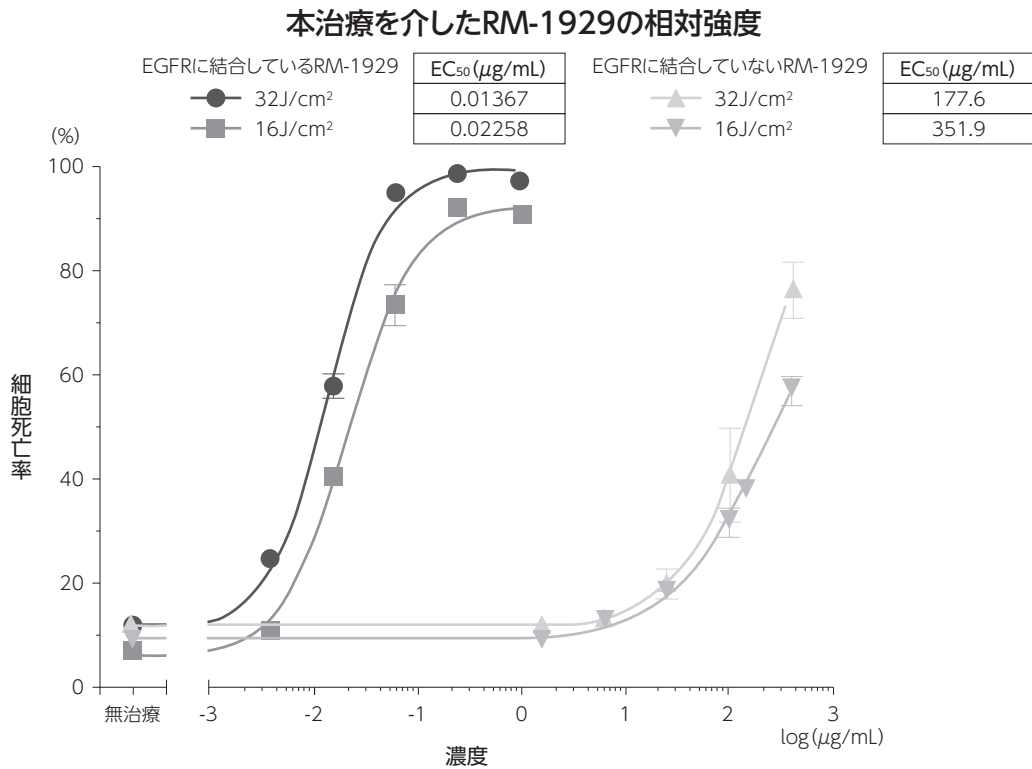
④本治療を介したRM-1929の相対強度(*in vitro*)¹²⁾

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。



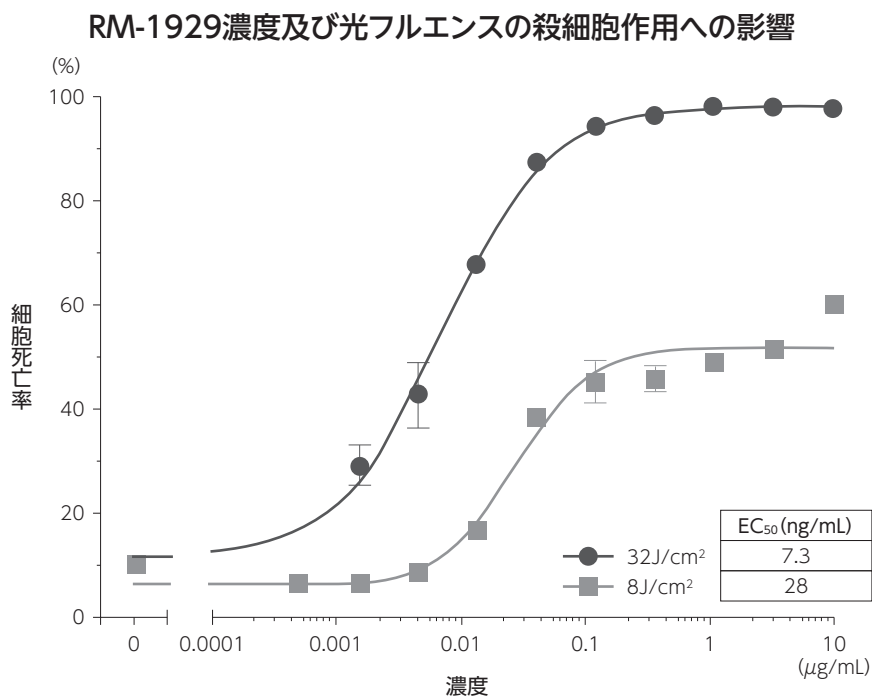
⑤RM-1929濃度及び光フルエンスの用量及び相互依存性 (*in vitro*)¹³⁾

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。

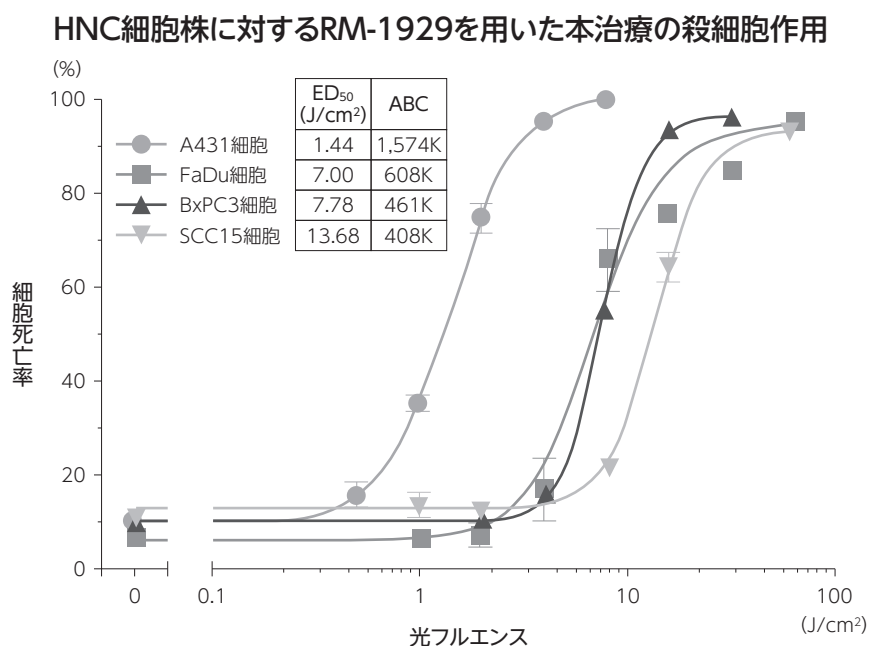


目的・方法

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7.00~13.68 J/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。



⑦RM-1929の活性誘導のための抗体に対する色素の比率(DAR) (*in vitro*)¹⁵⁾

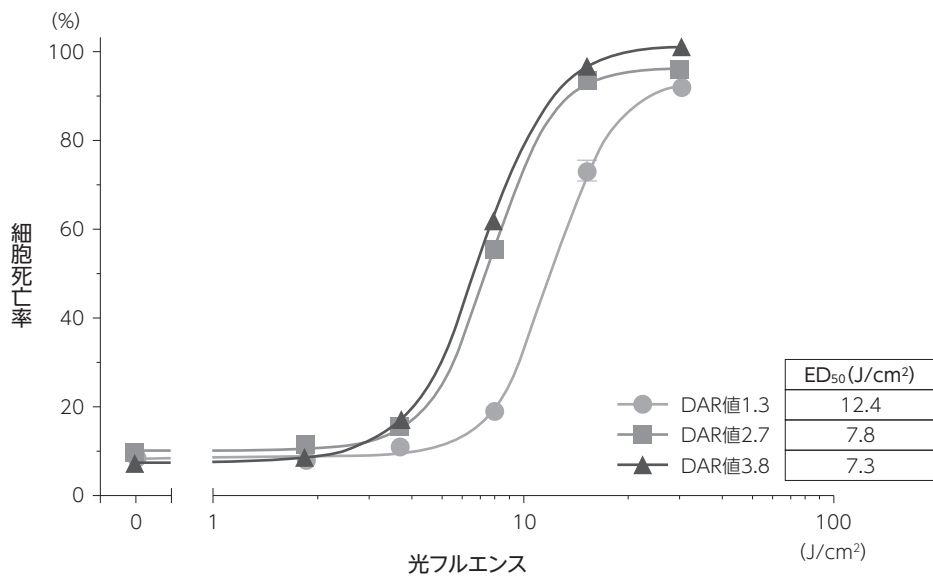
目的・方法

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。

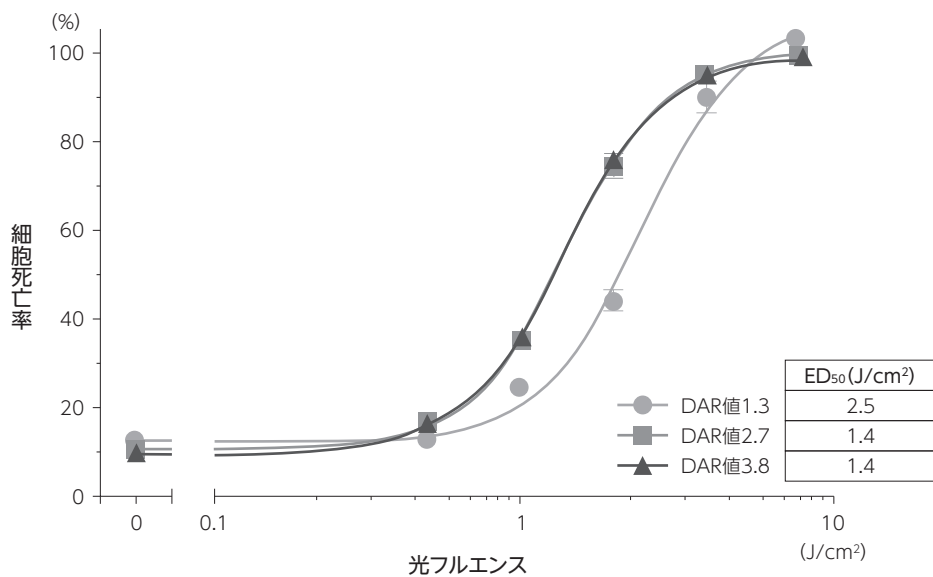
結果

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



3) ファントム組織への690nmの光の浸透度 (*in vitro*)¹⁶⁾

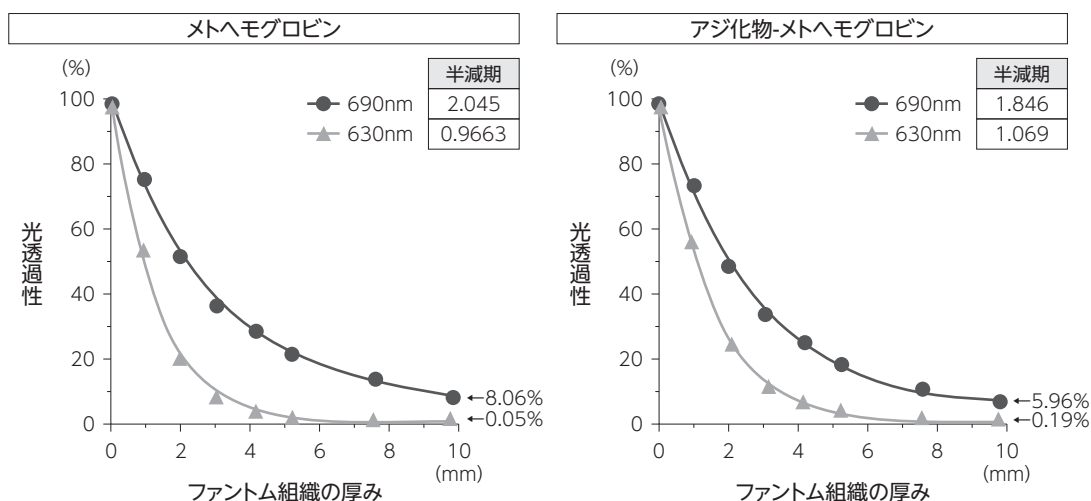
目的・方法

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む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	
	透過性6%	透過性8%
50	3	4
150	9	12
250	15	20

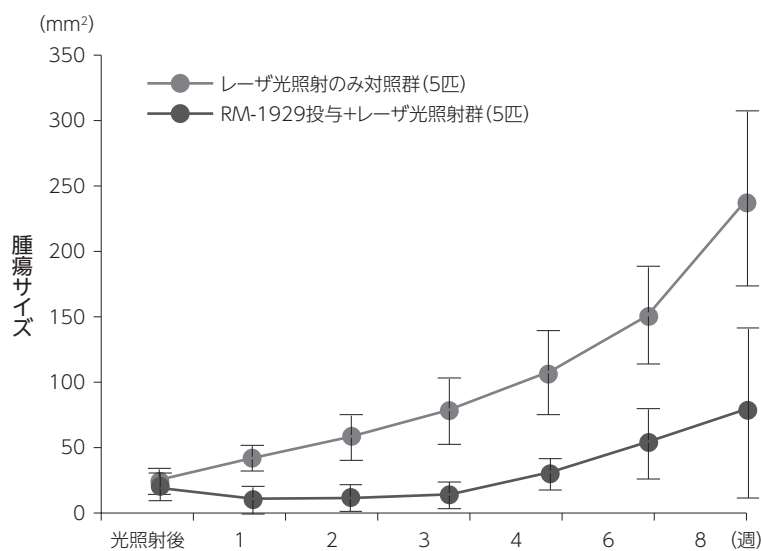
4)RM-1929を用いた治療：マウス異種移植における抗癌活性(マウス)¹⁷⁾

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100μg)し、フロントアルディフューザーに接続しているレーザー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+レーザー照射群(5匹)及び溶媒投与+レーザー照射した対照群(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)。



5)臨床で使用するレーザーシステムによる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)¹⁸⁾

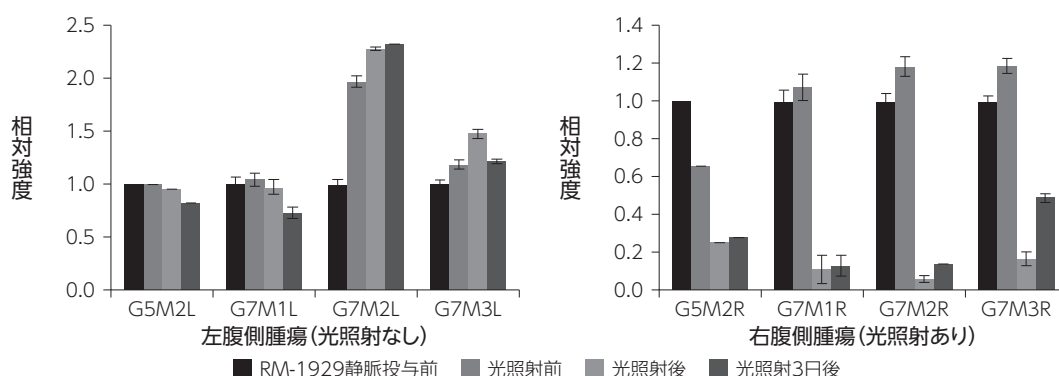
目的・方法

臨床試験で使用するレーザー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。

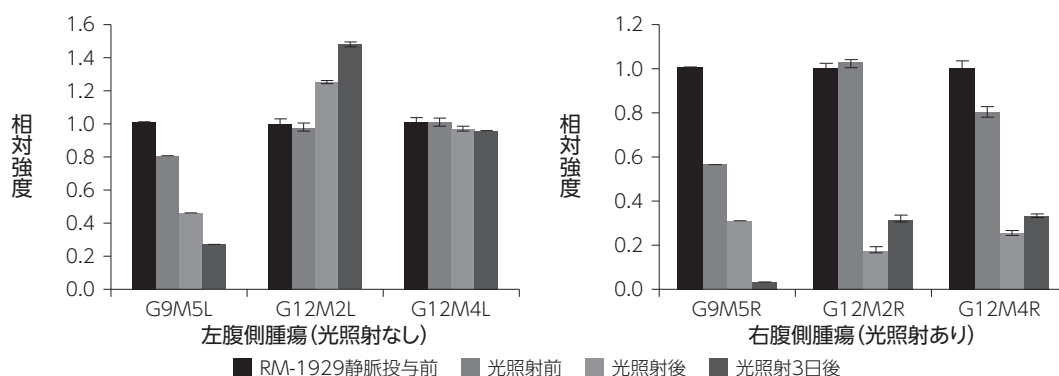
結果

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を示唆された。

(3)作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

RM-1929の血清中濃度は、バリデート済みの蛍光検出による内標準法を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。

1) 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)¹⁹⁾

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12,000μg·hr/mL²⁰⁾)。

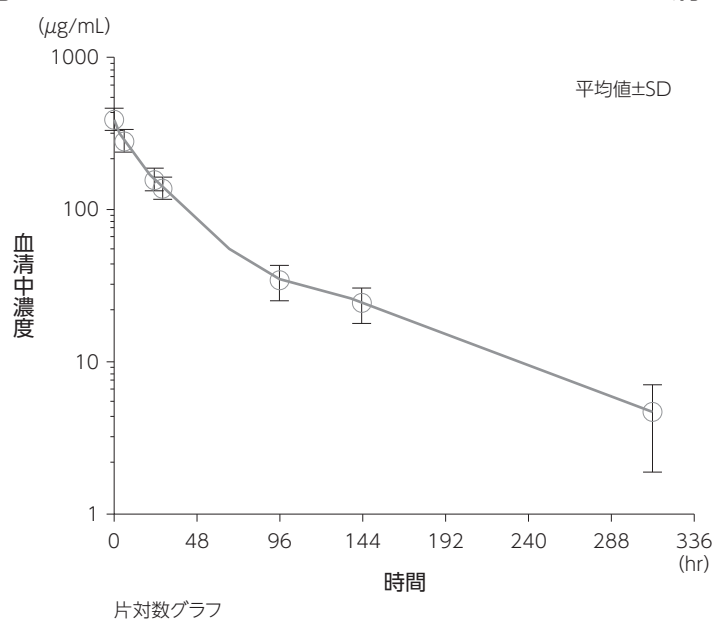
**アキャルックス®640mg/m²を
単回静脈内投与したときのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ**

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**



2) 単回及び反復投与での検討(頭頸部扁平上皮癌患者)(外国人データ)²¹⁾

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

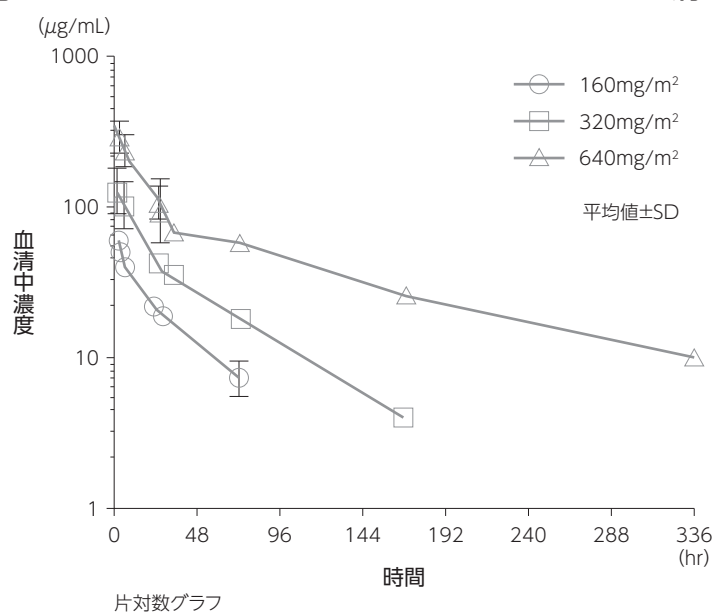
用量 (mg/m ²)	パラメータ	T _{1/2} (hr)	T _{max} ^{※1} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-t} (hr·µg/mL)	AUC ₀₋₂₆ ^{※2} (hr·µg/mL)	AUC _{0-∞} (hr·µg/mL)	CL (mL/hr/m ²)	V _{ss} (mL/m ²)
160	例数	3	3	3	3	3	3	3	3
	平均値	37.8	2.10	59.5	1580	810	1840	89.1	4250
	SD	12.0	2.08, 2.18	5.15	425	51.4	377	16.4	493
320	例数	3	3	3	3	3	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



注) 本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

第IIa相パート

サイクル2、3及び4におけるアキラルックス®投与時の曝露量(C_{max}、AUC_{0-t}、AUC₀₋₂₆、AUC_{0-∞})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。

アキラルックス®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

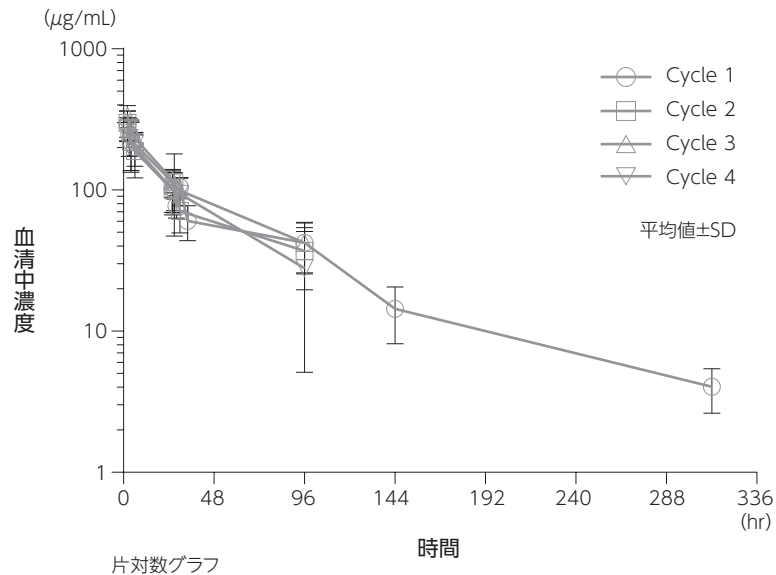
NR = not reported

※1：中央値(範囲)

※2：2時間の点滴静注後24時間

アキラルックス®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



注)本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

(3)中毒域
該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法
ノンコンパートメント解析により算出した。

(2)吸収速度定数
該当しない

(3)消失速度定数
該当資料なし

(4)クリアランス
[Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度]の項参照

(5)分布容積
[Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度]の項参照

(6)その他
内因性要因薬物動態^{19,21)}

国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)から得られた薬物動態の結果を比較することにより、日本人と日本人以外の被験者間の民族的差異を検討したところ、いずれの薬物動態パラメータについても、日本人被験者の値は外国人被験者において認められた値の範囲内であった。また、投与28日後(各サイクル)の抗薬物抗体(ADA)で評価した免疫原性は、これらの試験で評価したセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

以上より、薬物動態及び免疫原性の観点から、セツキシマブ サロタロカンナトリウムは民族的な内因性要因に影響を受けず、用量調整も不要であると考えられた。

外因性要因
該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1)解析方法
母集団(ポピュレーション)解析は実施していない。

(2)パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ
該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

〈参考：カニクイザル²²⁾〉

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²³⁻²⁵⁾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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当しない

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当しない

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

[遊離型IR700の血清中濃度]

IR700の血清中濃度は、バリデート済みの蛍光検出による内標準法を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により測定した。

(1)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)²⁶⁾

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光照射した。

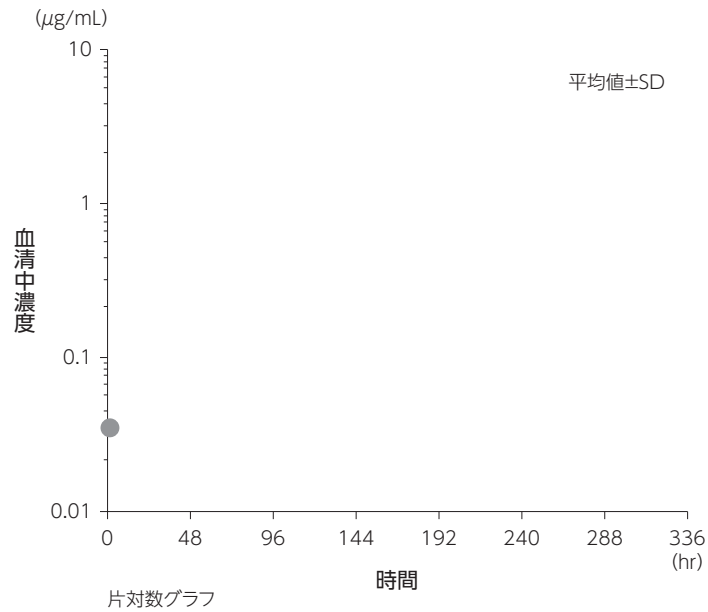
セツキシマブ サロタロカンナトリウム及びIR700の分子量をそれぞれ、150000及び1950g/molと仮定すると、モル換算した C_{max} 値の比(IR700/セツキシマブ サロタロカンナトリウム)は約0.7%と算出され、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

**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**



(2) 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)²⁶⁾

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

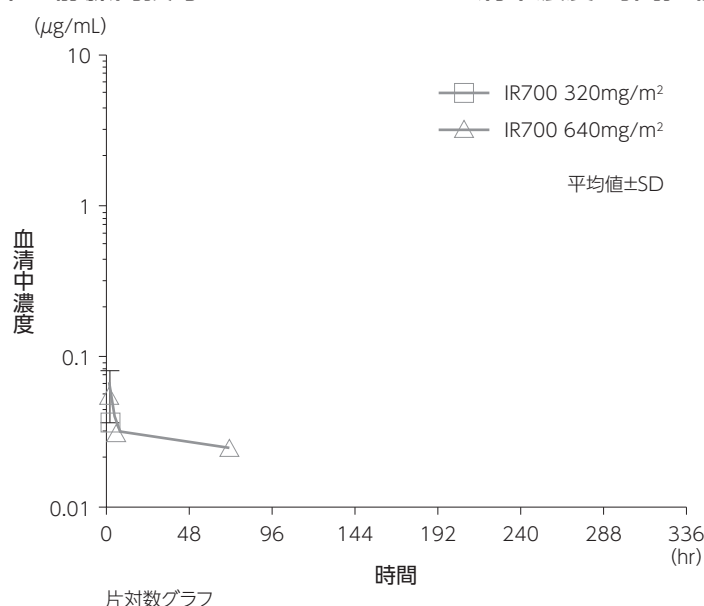
IR700の薬物動態パラメータは320及び640mg/m²投与のみで算出可能であった。セツキシマブ サロタロカンナトリウム及びIR700の分子量をそれぞれ、150000及び1950g/molと仮定すると、アキラルックス®320~640mg/m²を投与したときのモル換算したAUC_{0-t}平均値の比(IR700/セツキシマブ サロタロカンナトリウム)は各用量で0.2~0.6%と算出され、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

アキラルックス®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)

アキラルックス®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



注)本剤の承認された用法・用量は、「V. 3. 用法及び用量」の項参照。

第IIa相パート

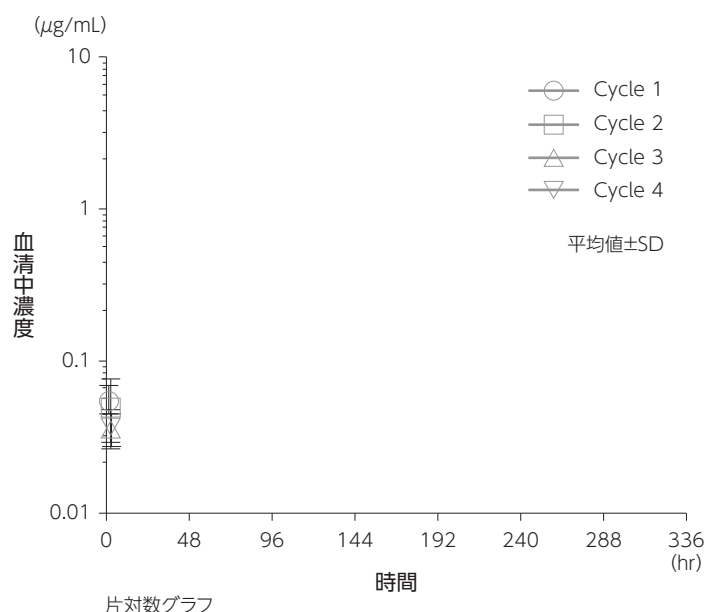
モル換算したIR700のAUC_{0-t}平均値の比(IR700/セツキシマブ サロタロカンナトリウム)は4サイクルを通して0.2~0.5%と算出され、第I相パートと同様に、血中に存在する遊離型IR700は全体の1%未満であり、IR700の遊離は限定的であることが示唆された。

**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**



Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

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。

(解説)

本剤/レーザー光照射の実施にあたっては、がん化学療法及び光線力学的療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされる必要がある。

従って、緊急時に十分対応できる医療施設において、本治療が適切と判断される症例についてのみ使用される必要があることから設定した。

本警告を遵守するために、本剤/レーザー光照射に関する技術及び知識の習熟が必要であり、本剤/レーザー光照射の実施に関する講習を行い、本剤/レーザー光照射を実施する医師に対して、①本剤/レーザー光照射の適切な対象、②レーザー光照射に使用する医療機器(半導体レーザー装置、ディフューザー、ニードルカテーテル等)の取扱い、③本剤/レーザー光照射に関する安全対策等の内容を情報提供する等の対応を行う。本剤/レーザー光照射の適正な実施のために、関連学会と連携して、医師及び施設の要件を設定する。

また、本治療の実施にあたっては、患者と家族に本治療の効果、起こりうる副作用とその対策について十分に説明し、同意を得てから実施すること。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

2.1 本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いことから設定した。治療に際しては、十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対して過敏症の既往歴がないかを確認すること。本剤を構成する抗体はセツキシマブであり、セツキシマブに対して過敏症の既往がある患者に投与する際も留意すること。

2.2 国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)において、出血関連の有害事象が報告されており、頸動脈に浸潤している腫瘍を有する患者において、本剤/レーザー光照射により腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれる可能性があることから、本剤の投与及びレーザー光照射を実施すべきではないため記載した。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートにおいて、全Gradeの出血は8/30例(26.7%：腫瘍出血3例、動脈出血、出血、内出血、処置後出血、創傷出血、鼻出血、喉頭出血及び口腔内出血各1例(重複あり))に認められており、Grade 3以上の出血の詳細は以下の表のとおりである。

101試験の第IIa相パートにおける出血の初回発現時期の中央値(範囲)は、19日(1~34日)であった。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)におけるGrade 3以上の出血

試験名	年齢	性別	PT (MedDRA ver.21.0)	Grade	発現時の 投与回数	発現時期 (日)	持続期間 (日)	因果関係	転帰
第I相パート	50代	男	腫瘍出血	4	1	5	8	あり	回復
	50代	男	腫瘍出血	5	2	21	1	なし	死亡
第IIa相パート	60代	男	腫瘍出血	3	2	1	6	なし	回復
	50代	女	動脈出血	5	3	34	1	なし	死亡
	80代	男	内出血	3	4	30	13	なし	不明

発現時期はアキシャルクス投与開始からの日数

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〔V. 治療に関する項目〕を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

〔V. 治療に関する項目〕を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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 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。
- 8.3 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〕
- 8.4 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。

(解説)

- 8.1 禁忌にも記載したとおり、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)において、出血関連の有害事象が報告されており、頸動脈に浸潤している腫瘍を有する患者において、本剤/レーザ光照射により腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれる可能性があることから、本剤の投与及びレーザ光照射を実施すべきではないため記載した。詳細は禁忌を参照すること。
- 8.2 本剤は、光感受性物質を含有しており、皮膚光線過敏症を発現する可能性があることから予防的処置方法を記載した。
臨床試験及び非臨床試験における光線過敏症の発現状況は以下のとおりである。
海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パートにおいて、全Gradeの光線過敏症は1/9例(11.1% : Grade 2の光線過敏性反応例)に認められた。死亡に至った光線過敏症、重篤な光線過敏症及び本剤/レーザ光照射の中止に至った光線過敏症は認められなかった。
海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートにおいて、全Gradeの光線過敏症は1/30例(3.3% : Grade 1の光線過敏性反応1例)に認められた。死亡に至った光線過敏症、重篤な光線過敏症及び本剤/レーザ光照射の中止に至った光線過敏症は認められなかった。
海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第I相パート及び第IIa相パートにおける光線過敏症の初回発現時期は、それぞれ、2日及び4日であった。
本剤の単回投与後に臨床用レーザで690nmレーザ光照射したカニクイザルにおける皮膚光毒性試験が実施された。当該試験では、本剤の投与24時間後に、皮膚に対してレーザ光が照射された結果、レーザ光照射部位において紅斑及び浮腫が認められたものの、いずれも回復性が確認されている。
遮光管理の解除については、国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)において実施された遮光管理に係る措置を参考に設定した。光曝露対策の詳しい情報は、患者向け説明資料「アキラルクス®点滴静注とレーザ光照射による治療を受ける患者さんへ～光線過敏症について～」にも掲載している。患者向けウェブサイトからも閲覧可能である(<https://rakuten-med.com/jp/pts/Akalux/>)。
- 8.3 本剤はセツキシマブと色素IR700の抗体薬物複合体(ADC)であり、本剤の構成成分であるセツキシマブでinfusion reactionの発現が注意喚起されていることから、本剤の投与に際してinfusion reactionの発現には注意が必要であり、infusion reactionに対する予防投与に関して注意喚起を行う必要があることから設定した。国内第I相試験(RM-1929-102試験)において、infusion reactionは認められなかったが、海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パートにおいて、全Gradeのinfusion reactionは1/30例(3.3% : Grade 2の注入に伴う反応)に認められた。死亡に至ったinfusion reaction、重篤なinfusion reaction及び本剤/レーザ光照射の中止に至ったinfusion reactionは認められなかった。なお、セツキシマブによるチャレンジ投与については、セツキシマブの投与に際してチャレンジ投与が推奨されていない(Ann Oncol 2017; 28: 100-18)こと等から、当該投与の必要はないと考える。
- 8.4 本剤の一般名はセツキシマブ サロタロカンナトリウム(遺伝子組換え)であり、セツキシマブ(遺伝子組換え)と類似しているため設定した。

<遮光管理>

患者は、光曝露を避けるための帽子やサングラス、手袋、長袖の衣類、靴下などを持参する必要がある。また、退院後にも自宅の照明やカーテンなど、環境の整備が必要となる場合もある。

患者向けの説明資料として、パンフレットやインフォームドコンセント用資材等を準備している。また、患者向けwebサイト(<https://rakuten-med.com/jp/pts/Akalux/>)にも情報を掲載している。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(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]

(解説)

禁忌に記載したとおり本剤の臨床試験において出血の発現が認められており、本剤/レーザー光照射により腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれる可能性が否定できないことから、頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤が認められる患者に対する留意事項として記載した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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]

(解説)

本剤は生殖発生毒性試験を実施しておらず情報が不足しており、リスクを考慮する必要があることから記載した。本剤の構成する抗体であるセツキシマブについて、流産、胚致死作用が報告されていることを踏まえ、本剤においても胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性がある旨も情報として記載した。セツキシマブを投与したサル胚・胎児発生への影響に関する試験において、流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇が報告されており、また生殖能を有する者および妊婦は治験から除外されていたことから、胎児への本治療の影響を避けるため、本剤/レーザー光照射による治療後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導することと設定した。本治療終了後の避妊期間として、妊娠可能な女性は、最後の本治療終了から少なくとも7ヵ月間を目安とすること。なお、避妊期間については、FDAのガイダンス (Oncology Pharmaceuticals : Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations) を参考に算出している (5×薬剤の半減期+6ヵ月)。

(5) 妊婦

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²⁷⁾。[9.4 参照]

(解説)

[Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者]を参照すること。

(6)授乳婦

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。

(解説)

本剤のヒト母乳中への移行のデータはなく情報が不足しており、リスクを考慮する必要があることから記載した。

(7)小児等

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。

(解説)

国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)では除外されていることから記載した。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(解説)

本剤の臨床試験成績に基づき、重大と考えられる副作用、その他の副作用を列挙した。その他の副作用は本剤の用法及び用量で使用された症例における副作用発現頻度をもとに分類した。

(1)重大な副作用と初期症状

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、8.3 参照]

11.1.4 重度の皮膚障害(頻度不明)

11.1 死亡に至った有害事象、本剤/レーザ光照射との因果関係が否定できない重篤な有害事象、本剤の構成成分であるセツキシマブにおいて注意が必要とされている有害事象等を検討し、頸動脈出血、腫瘍出血、舌腫脹、喉頭浮腫、Infusion reaction、重度の皮膚障害を重大な副作用として記載した。国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)で本剤の用法用量で使用された際に発現した副作用を頻度として記載した。

• 頸動脈出血、腫瘍出血

禁忌、重要な基本的注意、頸動脈・静脈等への腫瘍浸潤が認められる患者の項の解説を参照すること。

- 舌腫脹、喉頭浮腫

臨床試験において、本剤/レーザー光照射による浮腫が原因として考えられる閉塞性気道障害を発現した症例が認められていること等から、本剤/レーザー光照射に際して気道狭窄を起こす可能性がある喉頭浮腫等の発現には注意が必要であるため記載した。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パート及び国内第I相試験(RM-1929-102試験)における腫脹の発現状況は以下のとおり。

海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)の第IIa相パート及び国内第I相試験(RM-1929-102試験)における腫脹の発現状況

PT (MedDRA ver.21.0)	海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験) 第IIa相パート30例		国内第I相試験(RM-1929-102試験) 3例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
顔面浮腫	5 (16.7)	1 (3.3)	1 (33.3)	0
腫脹	4 (13.3)	0	0	0
舌浮腫	4 (13.3)	0	0	0
限局性浮腫	3 (10.0)	2 (6.7)	1 (33.3)	0
適用部位浮腫	2 (6.7)	0	1 (33.3)	0
舌腫脹	2 (6.7)	0	0	0
喉頭浮腫	2 (6.7)	0	0	0

- 対処

各施設における浮腫、腫脹の対処法に準じて、適宜対症療法等を行うこと。気道周辺に浮腫や腫脹が認められた場合には、気道閉塞のおそれがある。速やかに副腎皮質ホルモン剤投与や気道確保(気管切開)等の適切な対応を行うこと。

- Infusion reaction

発現頻度は重要な基本的注意の項を参照すること。

- <Infusion reaction> *薬剤投与より24時間以内に現れる過敏症等の症状の総称

発現機序/背景

分子標的治療薬(主としてモノクローナル抗体)投与後に現れるInfusion reactionは、細胞が障害される過程で生じる。サイトカインの発生や放出が関与していると考えられているが、原因は不明である。

症状・身体所見

セツキシマブを含む分子標的治療薬および抗がん剤投与に伴うInfusion reaction、過敏症の症状・身体所見

- 嘔気・嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、耳鳴、無気力症、発疹、血圧低下、頻脈、呼吸困難、喘息、顔面浮腫、血管浮腫、喉頭浮腫、気管支痙攣、低酸素症、呼吸不全、肺炎(間質性・アレルギー性)、非心原性肺浮腫、胸水、急性呼吸不全症候群、等

- このほか、過敏症の前駆症状として、くしゃみ、咳、熱感、蕁麻疹、そう痒感、顔面紅潮、息切れ、胸部閉塞感、動悸、頻脈、気管支痙攣、悪寒、冷汗、ふらつき・立ちくらみ、口唇や末梢のしびれ、脱力感、便意、尿意、腹痛、等があらわれることがある。

セツキシマブを含む分子標的治療薬および抗がん剤投与に伴う対策例

救急薬品、医療物品の準備：

発現時には、抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤のほか、気管支拡張薬、昇圧薬、輸液などの救急薬品や心電図モニター、酸素吸入、挿管セットなどの医療物品が必要となることがある。投与前にあらかじめ準備し、いつでも使用できるようにする必要がある。

投与中及び投与後の観察：本剤投与中のモニタリング及び投与後の経過観察が勧められる。

- 重度の皮膚障害

臨床試験において、本剤/レーザー光照射により発現した皮膚反応はいずれもGrade 2以下であったものの、①本剤/レーザー光照射により一定の発現率で皮膚反応が認められていること、及び②本剤の構成成分であるセツキシマブにおいて重度の皮膚症状が既知のリスクであることを考慮すると、本剤/レーザー光照射により皮膚反応の発現が想定されることから記載した。

(2) その他の副作用

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、皮膚潰瘍、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

(解説)

11.2 その他の副作用 国内第I相試験(RM-1929-102試験)及び海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)で本剤の用法及び用量で使用された際に発現した副作用で複数例発現している副作用を列挙した。副作用の頻度に関しては、臨床試験で本剤の承認用量である640mg/m²を投与された患者に発現した全副作用の発現状況を以下に示す。

アキシャルクス®640mg/m²投与時の全副作用の発現状況(全36例)

PT (MedDRA ver.21.0)	All Grade	≥Grade 3	PT (MedDRA ver.21.0)	All Grade	≥Grade 3	PT (MedDRA ver.21.0)	All Grade	≥Grade 3
全副作用	31 (86.1)	15 (41.7)	呼吸器、胸郭および縦隔障害			神経系障害		
一般・全身障害および投与部位の状態			口腔咽頭痛	4 (11.1)	0 (0.0)	脳神経障害	1 (2.8)	0 (0.0)
適用部位疼痛	8 (22.2)	4 (11.1)	咳嗽	2 (5.6)	0 (0.0)	浮動性めまい	1 (2.8)	0 (0.0)
顔面浮腫	6 (16.7)	1 (2.8)	発声障害	2 (5.6)	0 (0.0)	構語障害	1 (2.8)	0 (0.0)
疲労	6 (16.7)	0 (0.0)	喉頭浮腫	2 (5.6)	0 (0.0)	失神寸前の状態	1 (2.8)	0 (0.0)
適用部位浮腫	5 (13.9)	0 (0.0)	咽喉乾燥	1 (2.8)	0 (0.0)	視野欠損	1 (2.8)	0 (0.0)
顔面痛	4 (11.1)	0 (0.0)	呼吸困難	1 (2.8)	0 (0.0)	筋骨格系および結合組織障害		
限局性浮腫	4 (11.1)	2 (5.6)	上気道分泌増加	1 (2.8)	0 (0.0)	頸部痛	2 (5.6)	0 (0.0)
末梢性浮腫	4 (11.1)	0 (0.0)	喉頭出血	1 (2.8)	0 (0.0)	骨痛	1 (2.8)	0 (0.0)
腫脹	3 (8.3)	0 (0.0)	鼻閉	1 (2.8)	0 (0.0)	瘻孔	1 (2.8)	0 (0.0)
発熱	2 (5.6)	0 (0.0)	閉塞性気道障害	1 (2.8)	1 (2.8)	筋骨格系胸痛	1 (2.8)	0 (0.0)
適用部位腫脹	1 (2.8)	0 (0.0)	咽頭癢	1 (2.8)	0 (0.0)	顎痛	1 (2.8)	0 (0.0)
無力症	1 (2.8)	0 (0.0)	鼻痛	1 (2.8)	0 (0.0)	感染症および寄生虫症		
悪寒	1 (2.8)	0 (0.0)	鼻漏	1 (2.8)	0 (0.0)	カンジダ感染	1 (2.8)	0 (0.0)
炎症	1 (2.8)	0 (0.0)	扁桃障害	1 (2.8)	0 (0.0)	壊疽	1 (2.8)	1 (2.8)
粘膜の炎症	1 (2.8)	1 (2.8)	臨床検査			口腔カンジダ症	1 (2.8)	0 (0.0)
異物感	1 (2.8)	0 (0.0)	アラニニアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.6)	0 (0.0)	膿疱性皮疹	1 (2.8)	0 (0.0)
胃腸障害			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	0 (0.0)	血液およびリンパ系障害		
嚥下障害	5 (13.9)	2 (5.6)	体重減少	2 (5.6)	0 (0.0)	貧血	3 (8.3)	1 (2.8)
口腔内痛	3 (8.3)	2 (5.6)	血中クレアチニン増加	1 (2.8)	0 (0.0)	眼障害		
舌浮腫	4 (11.1)	0 (0.0)	血圧上昇	1 (2.8)	0 (0.0)	近視	1 (2.8)	0 (0.0)
口内炎	3 (8.3)	1 (2.8)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.8)	0 (0.0)	眼窩周囲浮腫	1 (2.8)	1 (2.8)
嚥下痛	2 (5.6)	0 (0.0)	良性、悪性および詳細不明の新生物			精神障害		
舌腫脹	2 (5.6)	0 (0.0)	腫瘍疼痛	4 (11.1)	2 (5.6)	不安	1 (2.8)	0 (0.0)
舌潰瘍	2 (5.6)	0 (0.0)	腫瘍出血	2 (5.6)	1 (2.8)	不眠症	1 (2.8)	0 (0.0)
呼気臭	1 (2.8)	0 (0.0)	傷害、中毒および処置合併症			腎および尿路障害		
舌炎	1 (2.8)	0 (0.0)	注入に伴う反応	1 (2.8)	0 (0.0)	着色尿	2 (5.6)	0 (0.0)
口唇腫脹	1 (2.8)	0 (0.0)	頸部損傷	1 (2.8)	0 (0.0)	心臓障害		
口腔内出血	1 (2.8)	0 (0.0)	処置後出血	1 (2.8)	0 (0.0)	頻脈	1 (2.8)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (2.8)	0 (0.0)	処置による悪心	1 (2.8)	0 (0.0)	肝胆道系障害		
舌障害	1 (2.8)	0 (0.0)	処置による疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)	肝機能異常	1 (2.8)	0 (0.0)
舌の運動障害	1 (2.8)	0 (0.0)	ストーマ部疼痛	1 (2.8)	0 (0.0)			
皮膚および皮下組織障害			創合併症	1 (2.8)	0 (0.0)			
紅斑	5 (13.9)	0 (0.0)	創傷出血	1 (2.8)	0 (0.0)			
発疹	4 (11.1)	0 (0.0)	代謝および栄養障害					
ざ瘡様皮膚炎	2 (5.6)	0 (0.0)	脱水	2 (5.6)	0 (0.0)			
皮膚乾燥	2 (5.6)	0 (0.0)	低マグネシウム血症	1 (2.8)	0 (0.0)			
光線過敏性反応	1 (2.8)	0 (0.0)	高カルシウム血症	1 (2.8)	0 (0.0)			
斑状丘疹状皮疹	2 (5.6)	0 (0.0)	高カリウム血症	1 (2.8)	0 (0.0)			
皮膚潰瘍	2 (5.6)	0 (0.0)	低ナトリウム血症	1 (2.8)	0 (0.0)			
アレルギー性皮膚炎	1 (2.8)	0 (0.0)						
そう痒性皮疹	1 (2.8)	0 (0.0)						
皮膚剥脱	1 (2.8)	0 (0.0)						

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は光に不安定なので、点滴静注バッグ、インラインフィルター、チューブ等は、常に遮光カバーで被覆するとともに、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。

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。

(解説)

注射剤の一般的注意を記載した。また本剤は光感受性がある薬剤であることから薬剤調製時の注意事項、薬剤投与時の注意事項を記載した。また、タンパク質性粒子状物質が含まれることがあることからインラインフィルターの使用を記載した。

12. 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。

(解説)

抗セツキシマブ サロタロカン抗体の発現状況は、すべての臨床試験において検討された。抗セツキシマブ サロタロカン抗体の評価が可能であった患者 (36例) のうち、4例 (11.1%) で抗セツキシマブ サロタロカン抗体が検出された。症例数は限られているものの、参考情報として記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 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			

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験²⁹⁾

(1) 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

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"> 無毒用量：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)

(2) 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(ICH S9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。

(3) 遺伝毒性試験

1) 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500 μ g/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25 μ g/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50 μ g/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 *urvA*の50 μ g/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100 μ g/plate以上、代謝活性化系存在下で試験菌株TA98の250 μ g/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500 μ g/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、50 μ g/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。

2) 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、0.977~500 μ g/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62.5~500 μ g/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500 μ g/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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) 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。

(7) その他の特殊毒性

1) 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。

2) 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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 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

2. 有効期間

18箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存すること。

4. 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。

遮光性を高めるため、バイアルはアルミ袋に封入された状態で箱に入っている。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

患者用資材：「アキシャルクス®点滴静注とレーザー光照射による治療を受ける患者さんへ～光線過敏症について～」
(RMPのリスク最小化活動のために作成されている資材)

[I. 概要に関する項目]、「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：セツキシマブ(遺伝子組換え)、ニボルマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、ポロフィラン(10B)

7. 国際誕生年月日

2020年9月25日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2020年9月25日

承認番号：30200AMX00942000

薬価基準収載年月日：2020年11月18日

販売開始年月日：2021年1月1日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

2020年9月25日～2028年9月24日(8年間)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
4299406A1020	4299406A1020	1991109010101	629911001

14. 保険給付上の注意

保医発1117 第3号(令和2年11月17日)使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部改正等について(抜粋)

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。

XI. 文献

1. 引用文献

	社内資料番号
1) 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
2) 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	AKBB-R0005
3) Mitsunaga M et al.: Nature Medicine 2011;17(12):1685-91	AKBB-R0024
4) 社内資料：ヒトEGFR抗原に対するRM-1929の結合親和性	AKBB-R0008
5) 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
6) 社内資料：EGFRシグナル伝達に対するRM-1929の作用	AKBB-R0010
7) 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
8) 社内資料：RM-1929による抗体依存性細胞傷害(ADCC)作用	AKBB-R0012
9) 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
10) 社内資料：光フルエンス及び光出力密度の影響	AKBB-R0014
11) 社内資料：本治療による殺細胞作用(2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.3)	AKBB-R0006
12) 社内資料：本治療を介したRM-1929の相対強度	AKBB-R0015
13) 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
14) 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
15) 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
16) 社内資料：ファントム組織への690nmの光の浸透度	AKBB-R0019
17) 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
18) 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
19) 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
20) Fracasso PM et al.: Clin Cancer Res 2007;13(3):986-93	AKBB-R0025
21) 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
22) 社内資料：サル単回投与毒性試験	AKBB-R0021
23) Nanney LB et al.: J Invest Dermatol 1984;82(2):165-9	AKBB-R0026
24) Playford RJ et al.: Gut 1996;39(2):262-6	AKBB-R0027
25) Yano S et al.: Anticancer Res 2003;23(5A):3639-50	AKBB-R0028
26) 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2.7.2.2.2.2)	AKBB-R0003
27) アービタックス®注射液100mg添付文書	
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

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない(2020年9月時点)

2. 海外における臨床支援情報

海外では発売されていない(2020年9月時点)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

1) RMPの追加のリスク最小化活動として作成されている資料

患者向け資料

「アキラルックス®点滴静注とレーザ光照射による治療を受ける患者さんへ～光線過敏症について～」

製造販売元

楽天メディカルジャパン株式会社

〒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 9:00～17:30(祝祭日及び当社休日を除く)

