

2022年1月1日作成

－医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。－

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗体-光感受性物質複合体

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）製剤

アキシャルックス®点滴静注250mg

Akalux® IV Infusion 250mg

条件付き早期承認品目

注1) 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）

（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]

製造販売元 **楽天メディカル株式会社**

はじめに

アキャルックス®点滴静注250mg（一般名：セツキシマブ サロタロカンナトリウム；以下、本剤）は、キメラ型抗ヒト上皮成長因子受容体（EGFR）モノクローナルであるセツキシマブに色素IRDye®700DX（以下、IR700）を結合させた新医薬品です。本剤投与20～28時間後にBioBlade®レーザシステムを用いて腫瘍部位にレーザ光を照射することにより、がん細胞を選択的かつ特異的に破壊し、がん細胞周囲の正常組織の損傷を最小限にすることが可能と考えられています。

本治療は、米国立衛生研究所（National Institute of Health）の小林久隆博士のグループにより開発され、2011年にRakuten Medical社（旧Aspyrian Therapeutics社）に技術移管されました。

2015年に米国で再発頭頸部癌患者を対象とした海外第I/IIa相試験（RM-1929-101試験、以下101試験）が、2018年には本邦で同患者集団を対象とした国内第I相試験（RM-1929-102試験、以下102試験）が実施されました。2019年4月に本邦にて先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、また、2020年5月に条件付き早期承認制度が適用されました。同年9月に切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌を効能又は効果として製造販売承認を取得いたしました。

なお、本治療の実施にあたっては、事前に本剤及びBioBlade®レーザシステムについての講習の受講が必要となります。

本冊子では、国内外での使用経験に基づき、ご使用に際しての注意事項を項目ごとに解説しました。つきましては、本剤をご使用いただく前にご精読の上、適正使用にご留意くださいますようお願いいたします。

なお、本剤のご使用に関しては「適正使用ガイド」もご参照ください。

目次

1. 警告.....	1
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）.....	2
4. 効能又は効果.....	4
5. 効能又は効果に関連する注意.....	7
6. 用法及び用量.....	8
7. 用法及び用量に関連する注意.....	10
8. 重要な基本的注意.....	12
9. 特定の背景を有する患者に対する注意.....	14
11. 副作用.....	16
14. 適用上の注意.....	21
15. その他の注意.....	22
引用文献.....	23

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ります。

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ました。

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います。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します。

また、本治療の実施にあたっては、患者さんとそのご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ご説明いただき、同意を得てから実施してください。

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〕本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<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ました。

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ご確認ください。

本剤の組成は以下のとおりです。

	成分名	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2)	250 mg
添加剤	無水リン酸一水素ナトリウム	42.6 mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	27.6 mg
	トレハロース水和物	4.5 g
	ポリソルベート-80	10 mg

注2)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。

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さんに投与する際も留意が必要です。

2.2 101試験、102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ました。

101試験の第II a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、Grade3以上の出血の詳細は以下の表のとおりです。

101試験の第II a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）でした。

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	持続期間	因果関係	転帰
101試験 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
101試験 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

<出血に関する参考情報>

●疫学

頭頸部癌患者では出血が発現することが知られています。進行性頭頸部癌患者で出血が死因の11.6%を占めるという報告があり、また5%の患者が頸動脈破裂によって死亡した試験が報告されています¹⁾。

●投与前の注意事項

頸動脈に浸潤している腫瘍については、頸動脈への腫瘍壊死が生じた場合に出血し重篤な転帰となる可能性があります。頸動脈への腫瘍浸潤がある患者では本治療を行うべきではなく、禁忌に設定されています。したがって、本剤投与前に頸動脈浸潤の有無を、理学的所見に加えてCT、MRI、超音波検査等を用いた画像診断を行い可能な限り正確な評価をする必要があります。

●発現時の対処法

出血が発現した場合、出血部位を確認し、出血部位に応じて、外科的止血法や塞栓術等の止血処理を行う必要があります。

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

<解説>

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CRT又はRTが実施されています。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ます。

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ますが、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ります²⁾。しかしながら、ニボルマブのCheckMate 141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%信頼区間]は13.3%[9.3, 18.3]であったこと³⁾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した。また、CRT又はRT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⁴⁾、標準的な治療として確立されていません。

以上のような状況を踏まえ、①本剤/レーザ光照射は、半導体レーザ装置を用いて波長690nmのレーザ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、②101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ます。

「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、以下に示した臨床試験結果に基づいて設定しました。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数 (例)	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国内	102試験	I	切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者	5	本剤640mg/m ² を2時間かけて単回静脈内投与し、20～28時間後に半導体レーザー装置を用いて、レーザー光を照射	有効性 安全性 PK
	海外	101試験	I/II a	切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者	①第I相 パート：9 ②第II a 相パート *3：31	①本剤160、320又は640mg/m ² を2時間かけて単回静脈内投与し、21～27時間後に半導体レーザー装置を用いて、レーザー光を照射 ②本剤640mg/m ² を2時間かけて静脈内投与し、21～27時間後に半導体レーザー装置を用いて、レーザー光を照射*4	有効性 安全性 PK

*3：第II a相パートには、第I相パートの1例も組み入れられた、*4：4～8週間の間隔を空けて、最大4回まで本剤/レーザー光照射を実施することが可能とされた

承認の根拠となった各試験の概要を下記に示します。

● 102試験

切除不能な局所再発^{注1)}の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第I相試験において、3例に対して、本剤640mg/m²の投与終了20～28時間後に波長690nmのレーザー光（照射エネルギー密度：50J/cm²（表在性病変）、100J/cm²（深在性病変））を照射した。中央判定（改変 RECIST ver.1.1）による奏効率[95%信頼区間]は66.7%[9.4,99.2]（部分奏効2例）であった。

本剤が投与された3例全例に副作用が認められ、副作用は適用部位疼痛（100%）、顔面浮腫、適用部位浮腫、限局性浮腫、舌炎、血圧上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常（各例、33.3%）であった。

注1) 放射線療法又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に抵抗性、かつ標準的な治療が困難な局所再発の患者

● 101試験

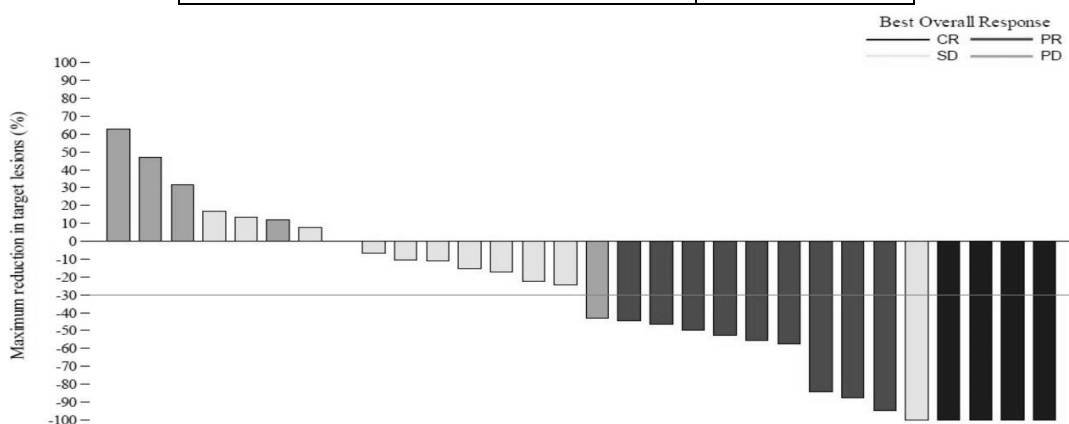
切除不能な局所再発^{注2)}の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第I相/IIa相試験の第IIa相パートにおいて、30例に本剤640mg/m²の投与終了21~27時間後に波長690nmのレーザー光（照射エネルギー密度：50J/cm²（表在性病変）、100J/cm²（深在性病変））を照射した^{注3)}。中央判定（改変 RECIST ver.1.1）による奏効率[95%信頼区間]は43.3%[25.46, 62.57]であった。

注2) 放射線療法又は白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に抵抗性の局所再発の患者

注3) 本剤の初回治療後に完全奏効が得られなかった患者では、4~8週間の間隔を空けて、最大4回まで本剤投与及びレーザー照射を実施することが可能とされた。

第IIa相パートにおける有効性に関する成績

	例数 (%)
完全奏効 (CR)	4 (13.3%)
部分奏効 (PR)	9 (30.0%)
安定 (SD)	11 (36.7%)
進行 (PD)	5 (16.7%)
評価不能	1 (3.3%)



腫瘍径（標的病変）の最良変化率

（改変 RECIST ver. 1.1、101試験の第IIa相パート、有効性の解析対象、中央判定）

第IIa相パートにおいて本剤が投与された30例中25例（83.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、顔面浮腫（16.7%）、疲労（16.7%）、末梢性浮腫（13.3%）、適用部位疼痛（10.0%）、顔面痛（10.0%）であった。

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。

<解説>

5.1 102試験及び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ます。また、101試験及び102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おりません。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ました。

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、設定しました。

5.3 本申請においては、102試験、101試験の成績のみを評価しております。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ました（効能又は効果の設定根拠の解説をご参照ください）。

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。

<解説>

本剤の再発頭頸部癌患者に対する用法・用量（案）は、101試験及び102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ました。

101試験のパート1の開始用量は、RM-1929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ました。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（NOAEL）及びHNSTDをいずれも80mg/kgとしました。パート1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、パート1での開始用量を160mg/m²としました。

101試験のパート1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/cmに固定し、標準的な3+3用量設定法に従い、RM-1929の用量段階を160mg/m²、320mg/m²及び640mg/m²に設定し、漸増投与しました。用量段階を問わず、RM-1929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、RM-1929の最大耐用量（MTD）は未到達でした。RM-1929 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が認められました。

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の励起に依存します。RM-1929 160mg/m²、320mg/m²及び640mg/m²を漸増投与したとき、RM-1929の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13,400 μg・h/mLでした。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±3,656 μg・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、RM-1929 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した。

以上より、投与可能な最大用量（MFD）を640mg/m²に決定しました。また、101臨床試験のパート1で用いたRM-1929（全用量段階）及び固定した光フルエンス（50J/cm²又は100J/cm）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から、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としました。

101試験のパート1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、101試験のパート2を実施しました。なお、102試験でも同一の用法・用量を用いました。

101試験のパート2では、RM-1929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ました。

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RM-1929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ました。

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。

<解説>

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ました。

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、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ました。

参考までに複数回実施された際の安全性を以下に示します。

101試験の第Ⅱa相パートにおいて、本剤/レーザー光照射を複数回実施された患者は19/30例（63.3%：2回実施7例、3回実施8例、4回実施4例）であった。101試験の第Ⅱa相パートの本剤/レーザー光照射の実施回数別の安全性の概要を下表に示す。

実施回数別の安全性の概要（101試験の第Ⅱa相パート）

	例数 (%)			
	1回実施	2回実施	3回実施	4回実施
	11例	7例	8例	4例
全有害事象	11 (100)	7 (100)	8 (100)	4 (100)
Grade 3以上の有害事象	8 (72.7)	4 (57.1)	5 (62.5)	2 (50.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (25.0)
重篤な有害事象	5 (45.5)	3 (42.9)	3 (37.5)	2 (50.0)
本剤/レーザー光照射の中止に至った有害事象	1 (9.1)	2 (28.6)	2 (25.0)	0

- 1回のみ実施された患者と比較して複数回実施された患者で発現率が15%以上高かった全Gradeの有害事象（複数回実施、1回のみ実施、以下、同順）
 - 疲労（8例（42.1%）、2例（18.2%））、末梢性浮腫（5例（26.3%）、1例（9.1%））、脱水（5例（26.3%）、0例）、口腔咽頭痛（4例（21.1%）、0例）、限局性浮腫（3例（15.8%）、0例）、口内炎（3例（15.8%）、0例）、鼻閉（3例（15.8%）、0例）及び鼻漏（3例（15.8%）、0例）
- 10%以上高かったGrade 3以上の有害事象
 - 限局性浮腫（2例（10.5%）、0例）、口腔内痛（2例（10.5%）、0例）、腫瘍疼痛（2例（10.5%）、0例）及び腫瘍出血（2例（10.5%）、0例）
- 発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象
 - 肺炎（1例（5.3%）、0例）、腫瘍出血（1例（5.3%）、0例）及び動脈出血（1例（5.3%）、0例）
- 発現率が10%以上高かった重篤な有害事象
 - 腫瘍出血（2例（10.5%）、0例）
- 本剤/レーザ光照射を1回のみ実施された患者では認められず、複数回実施された患者においてのみ2例以上に認められた有害事象
 - 脱水5例（26.3%）、口腔咽頭痛4例（21.1%）、限局性浮腫、口内炎、鼻閉及び鼻漏各3例（15.8%）、適用部位浮腫、悪寒、悪心、嚥下痛、舌腫脹、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、発声障害、呼吸困難、喉頭浮腫、尿路感染及び構語障害各2例（10.5%）

本剤/レーザ光照射を 1 回のみ実施された患者と比較して複数回実施された患者で発現率の高い有害事象が認められたものの、当該事象はいずれも非重篤な事象でした。

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EGFR（上皮細胞増殖因子受容体）モノクローナル抗体であるセツキシマブにIR700を結合させた複合体です。セツキシマブにおいては、重大なinfusion reaction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が行なわれていたことから記載しました。

7.4 本剤の投与後に使用されるBioBlade®レーザシステム使用にあたっての注意事項を記載しました。

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、102試験及び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ました。詳細は禁忌をご参照ください。

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ました。

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す。

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。

101試験の第II a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。

101試験の第I相パート及び第II a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、102試験及び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ました。光曝露対策の詳しい情報は、患者向け説明資料「アキラルッ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～」にも掲載しております。患者さんやご家族にお渡しください。患者向けウェブサイトからもご覧いただけます。

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ました。102試験において、infusion reactionは認められませんでした。101試験の第Ⅱ a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）に認められました。死亡に至ったinfusion reaction、重篤なinfusion reaction及び本剤/レーザー光照射の中止に至ったinfusion reactionは認められませんでした。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こと等から、当該投与の必要はないと考えます。

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ました。

<遮光管理>

患者さんには、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、靴下などを持参していただく必要があります。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ります。

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おります。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おります。

9. 特定の背景を有する患者に対する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

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]

9.4 生殖能を有する患者

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⁶⁾。[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。

<解説>

9.1.1 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ました。

9.4及び9.5

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ました。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ました。セツキシマブを投与したサルの胚・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患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ました。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ヵ月間を目安としてください。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ます (5×薬剤の半減期+6ヵ月)。

9.6 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ました。

9.7 国内第I相試験、海外第I/IIa相試験では除外されていることから記載しました。

11. 副作用

次の副作用が現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、8.3 参照]

11.1.4 重度の皮膚障害（頻度不明）

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>

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ました。その他の副作用は本剤の用法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ました。

11.1 死亡に至った有害事象、本剤/レーザー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ました。102試験、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ました。

● 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ご参照ください。

● 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ました。

101 試験の第Ⅱ a相パート及び102試験における腫脹の発現状況は以下のとおりです。

PT (MedDRA ver.21.0)	例 数 (%)			
	101試験 (第Ⅱ a 相パート) 30例		102試験 3例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腫脹	18 (60.0)	4 (13.3)	3 (100)	0
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ってください。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ります。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ってください。

● Infusion reaction

発現頻度は重要な基本的注意の項をご参照ください。

< Infusion Reaction (IR) > * 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IRは、細胞が障害される過程で生じます。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ますが、原因は不明です。

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IR、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、等が現われることがある

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ります。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ります。

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ます。

● 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ました。

11.2 その他の副作用 102試験及び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で複数例発現している副作用を列挙しました。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を投与された群に発現した副作用発現症例の頻度を集計しました。次ページに集計したデータを示します。

表 640mg/m²投与時の全副作用の発現状況

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

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 μm のインラインフィルターを使用すること。

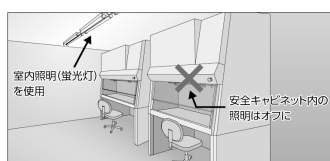
<解説>

注射剤の一般的注意を記載しました。また本剤は光感受性がある薬剤であることから薬剤調整時の注意事項、薬剤投与時の注意事項を記載しました。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ました。

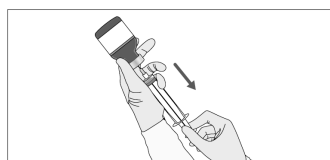
調製の手順



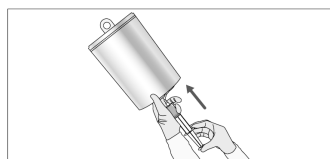
- ①患者の体表面積から本剤の投与量を計算し、必要な数のバイアルと空の点滴静注バッグ、専用の遮光カバーを用意します。事前に点滴静注バッグに遮光カバーをかけておきます。
次の②～④の作業は15分以内を目安に行ってください。



- ②本剤は光に不安定なため、安全キャビネット内の照明を切って作業します。作業中は室内照明(蛍光灯)の間接光のみにし、手元の照度は120ルクス以下を目安にしてください。
参考：一般的な安全キャビネット内の照明は1,000ルクス前後、製剤中の照度は1,000ルクスが目安とされています(JIS Z 9110:2010照明基準総則、P.16参照)。



- ③薬の量を確認しながらシリンジで抜き取ります。
なお、バイアルは50mL以上が抜き取れるように充填されています。薬を抜き取る際は量にご注意ください。



- ④点滴静注バッグに抜き取った薬液を移します。目視検査が必要な場合を除き、調製中は常に点滴静注バッグを遮光カバーで被覆するようにしてください。
※点滴静注バッグに移した後は、直ちに患者に投与してください。(投与前の準備はP.14～16、投与方法及び投与時の留意事項はP.19参照)

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。

<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ました。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ました。症例数は限られているものの、参考情報として記載しました。

引用文献

- 1) British Association of Head & Neck Oncology Nurses. 2005.
<https://bahnon.org.uk/>
- 2) 新臨床腫瘍学 改訂第 5 版 (南江堂、2018 年)
- 3) Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
- 4) Mendenhall WM, Mendenhall CM, Malyapa RS, Palta JR, Mendenhall NP. Re-irradiation of head and neck carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(4):393-8.
- 5) Roselló S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv100-iv118.
- 6) アービタックス®注射液100mg添付文書

☆本剤の添付文書については、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」
（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）及び弊社ホームページ
（<https://hcp.rakuten-med.jp/sites/>）に掲載しておりますので、ご参照いただきます
ようお願い申し上げます。

〈製品情報お問い合わせ先〉 楽天メディカル株式会社
カスタマーサポートセンターTEL：0120-169-373
[受付時間 9：00～17：00（土、日、祝日、当社休日を除く）]

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

Rakuten Medical