

適正使用ガイド

(切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部癌)

抗体-光感受性物質複合体

アキシャルツクス® 点滴静注 250mg

薬価基準収載

Akalux® 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[※]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

★ 本ガイドは、本剤を適正にご使用いただくために、本治療の概要、患者選択の際の留意事項、本剤の調製・投与方法、本治療後の経過観察及び安全性情報等について紹介しています。ご熟読いただき、本剤の適正使用のガイドとしてご活用ください。

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

はじめに(適正使用のお願い)	3
1. アキシャルックス®とレーザー光照射による治療について	4
1.1 アキシャルックス®とレーザー光照射による治療とは	4
1.2 効能又は効果	5
1.3 用法及び用量	5
1.4 治療フロー	6
1.5 適正使用チェックリスト	7
2. アキシャルックス®投与前の確認事項	8
2.1 警告・禁忌・重要な基本的注意	8
2.2 患者選択の際の留意事項	9
3. 本治療の実施にあたって	10
3.1 施設要件及び医師、歯科医師要件	10
3.2 インフォームドコンセント	11
3.3 BioBlade®レーザーシステム取り扱い留意事項	12
4. アキシャルックス®の投与	14
4.1 投与前の準備	14
4.2 調製方法	16
4.3 投与方法	18
4.4 投与時の留意事項	19
5. レーザー光照射	20
5.1 レーザー光照射準備(レーザー装置、ディフューザー、ニードルカテーテル)	20
5.2 レーザー光照射時の留意事項	21
6. 経過観察	22
6.1 レーザー光照射直後(Day 2:照射当日)	22
6.2 レーザー光照射翌日～本剤投与後1週間	22
6.3 本剤投与後2週目以降(投与後4週間まで)	22
6.4 2サイクル以降の実施について	23
7. 安全性情報(注意すべき有害事象)	24
7.1 頸動脈出血及び腫瘍出血	25
7.2 舌腫脹及び喉頭浮腫	28
7.3 Infusion reaction(IR)	30
7.4 瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死	32
7.5 光線過敏症	34
7.6 重度の皮膚障害	36
7.7 低マグネシウム血症	37
8. 臨床成績(有効性及び安全性)	38
8.1 海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)	38
8.2 国内第I相試験(RM-1929-102試験)	42
8.3 治験薬投与後に認められた有害事象(全体での発現頻度4例以上)	44
9. Q&A	46
10. 参考文献	47
Drug Information	48

はじめに (適正使用のお願い)

本適正使用ガイドは、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)(以下、アキシャルックス®または本剤)とBioBlade®レーザシステムを用いたレーザ照射による治療(以下、本治療)の概要、患者選択の際の留意事項、本剤の調製・投与方法、本治療後の経過観察及び安全性情報(注意すべき有害事象とその対処法)等について紹介したものです。本治療を実施される前に、最新の本剤の電子化された添付文書(以下、電子添文)、本適正使用ガイド、ならびにBioBlade®レーザシステム電子添文及び取扱説明書をご熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

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。本治療は(1)本剤の点滴静注、(2)本剤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段階で構成されます。本剤が腫瘍細胞の細胞膜上に発現するEGFRに結合し、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ています。

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)に技術移転されました。

2015年に米国で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海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)が、2018年には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とした国内第I相試験(RM-1929-102試験)が実施されました。2019年、本邦にて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」を効能又は効果としたアキシャルックス®の製造販売承認を取得いたしました。現在も国際共同第Ⅲ相試験が継続中です(2023年10月時点)。

なお、本治療の実施にあたっては、事前に本治療についての講習の受講が必要となります。詳細はP.10をご参照ください。

最新の情報は、アキシャルックス®webサイト(<https://hcp.rakuten-med.jp/>)に掲載しております。併せてご利用ください。

【監修】

<アキシャルックス®(頭頸部癌)適正使用ガイド検討委員会>

国立がん研究センター東病院 副院長	林 隆一 先生
東京医科歯科大学 頭頸部外科 教授	朝蔭 孝宏 先生
国立がん研究センター東病院 頭頸部内科 科長	田原 信 先生

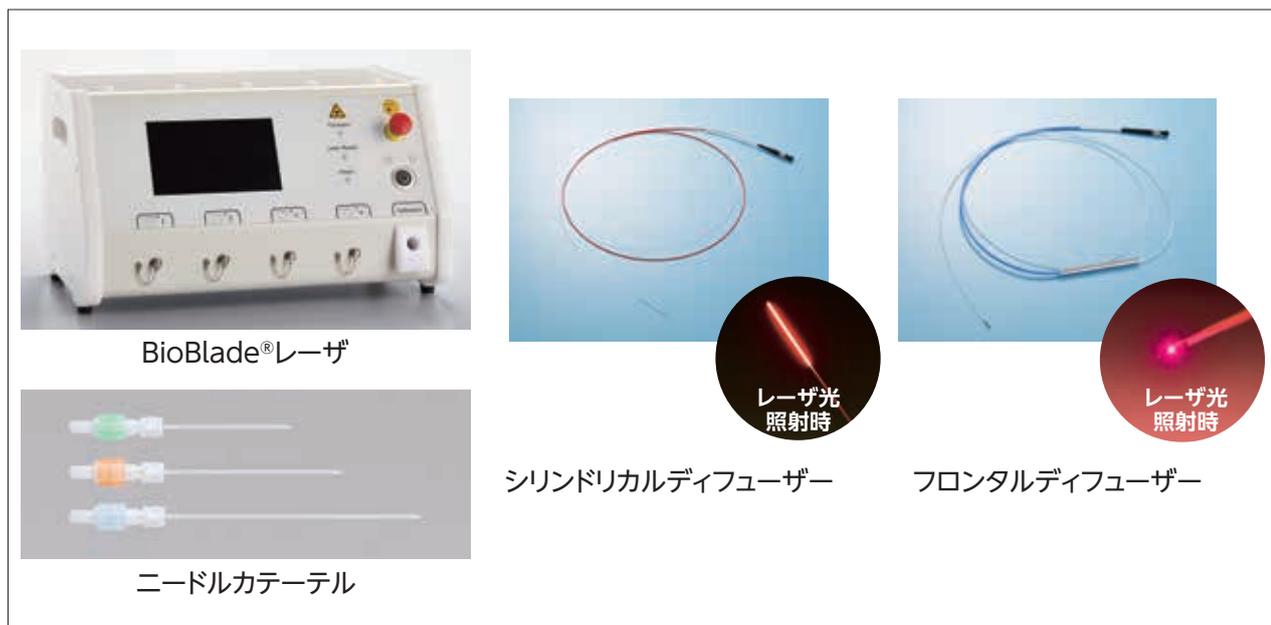


図2：BioBlade®レーザーシステム

1.2 効能又は効果

■ 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

<効能又は効果に関連する注意>

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。
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。
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。

1.3 用法及び用量

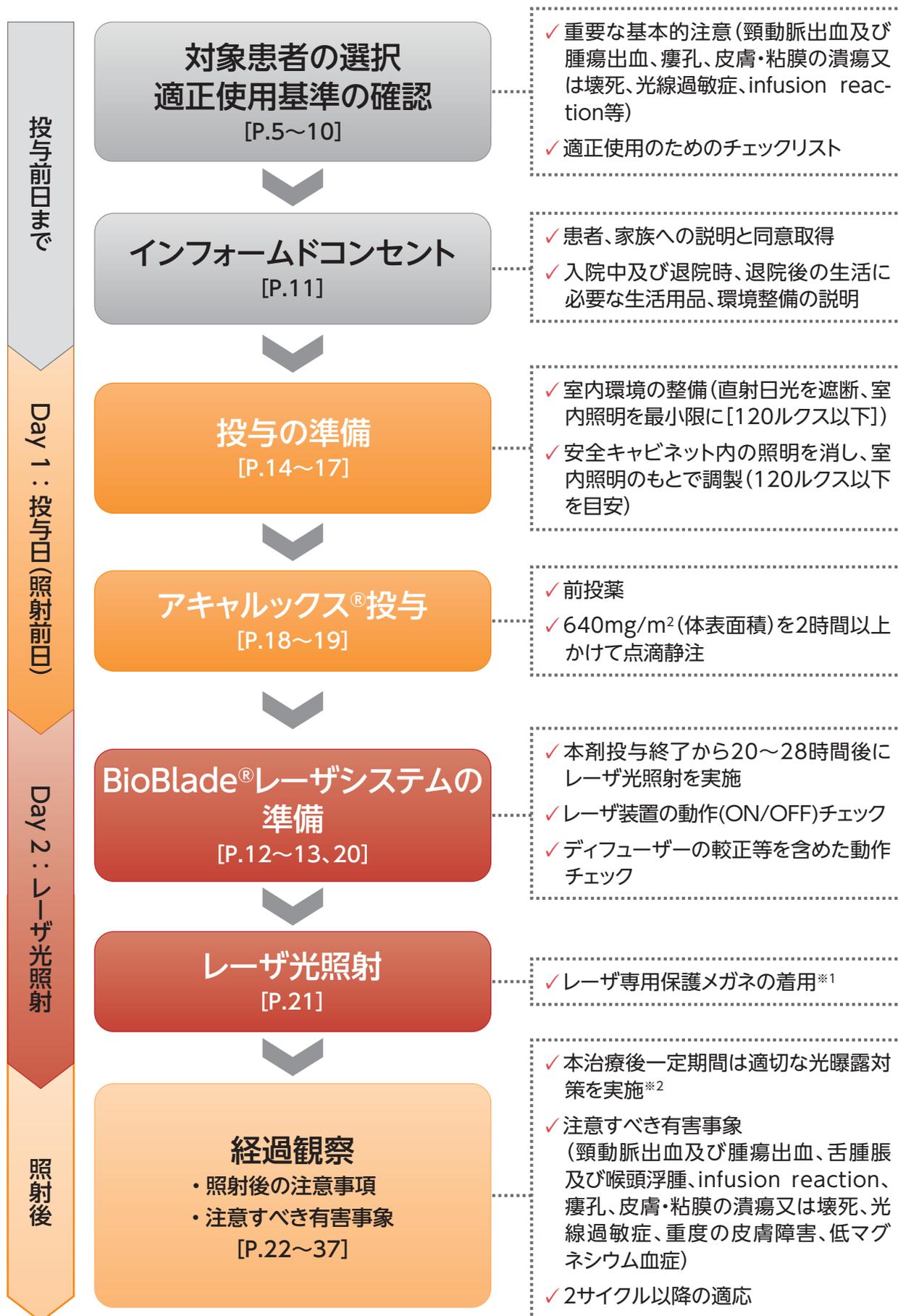
■ 用法及び用量：

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。

<用法及び用量に関連する注意>

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。
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。
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。(重要な基本的注意3. 及びP.30～31参照)
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。

1.4 治療フロー



※1：患者はレーザー専用保護メガネもしくはアルミなどの金属層による遮光機能を備えたアイパッチにより両目を保護してください。

※2：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、または本剤投与後4週間は直射日光を避けるようご指導ください。

1.5 適正使用チェックリスト

本治療の実施にあたっては、最新の薬剤電子添文、BioBlade®レーザシステム電子添文及び取扱説明書をご確認の上、本治療の実施が適切と判断される患者について実施してください。

<input type="checkbox"/> : 本剤投与の適格性をご確認ください。 <input type="checkbox"/> : 本剤の投与は禁忌となっております。 <input type="checkbox"/> : 本剤の投与可否について判断し、慎重に投与してください。			
診断名	<input type="checkbox"/> 切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部癌	<input type="checkbox"/> その他	本剤の適応については最新の電子添文をご確認ください。
同意	<input type="checkbox"/> 取得	<input type="checkbox"/> 未取得	本剤投与前にインフォームドコンセントを行ってください。

【化学放射線療法等の標準的な治療の前治療歴・治療適応】

化学放射線療法等の標準的な治療を受けたことがある、または適応がない	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	化学放射線療法等による標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。
-----------------------------------	-----------------------------	------------------------------	--

【禁忌・重要な基本的注意】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある(P.8参照)	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の投与は禁忌です。他の治療をご検討ください。
頸動脈への腫瘍浸潤が認められる	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	本剤の投与は禁忌です。他の治療をご検討ください(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ります)。
頸静脈等への腫瘍浸潤が認められる	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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ご判断ください(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ります)。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ってください。
皮膚または粘膜への腫瘍浸潤が認められる	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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ご判断ください(レーザ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ります)。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ってください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	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ご指導ください。
妊婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	妊婦また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してください。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ます ³⁾ 。
授乳婦	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	授乳しないことをご確認ください(ヒトでの乳汁移行に関するデータはありませんが、ヒトIgGは乳汁中に移行するため、本剤も移行する可能性があります)。
小児等	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい	使用経験がなく、安全性は確立していません。

2. アキシャルックス®投与前の確認事項

2.1 警告・禁忌・重要な基本的注意

<<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。

<<禁忌>>

(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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. 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ります](重要な基本的注意1. 及びP.25～27参照)

<<重要な基本的注意>>

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ってください(禁忌2. 及びP.25～27参照)。
2. レーザ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ってください(P.32～33参照)。
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ご指導ください(P.22～23、P.34～35、P.46～47参照)。
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してください(P.30～31参照)。
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してください。

2.2 患者選択の際の留意事項

前項2.1に加えて、以下の事項にもご留意ください。

- 化学放射線療法等による標準的な治療が可能な場合には、これらの治療を優先してください。
- 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ません。
- 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ません。

3. 本治療の実施にあたって

本治療の実施にあたっては、①施設要件及び医師、歯科医師要件を満たしていること、②本治療についての講習を受講いただくことの2点が必須となります。

3.1 施設要件及び医師、歯科医師要件

本治療の実施にあたって必要となる施設要件、医師、歯科医師要件及び指導医の要件は以下の通りです。

施設要件

- ① 日本頭頸部外科学会に認定された指定研修施設、または次のいずれかに該当する日本口腔腫瘍学会に認定された指定研修施設であること
 - ・厚生労働大臣が指定するがん診療連携拠点病院等(都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院、地域がん診療病院など)
 - ・特定機能病院
 - ・都道府県知事が指定するがん診療連携病院(がん診療連携指定病院、がん診療連携協力病院、がん診療連携推進病院など)
 - ・外来化学療法室を設置し、外来腫瘍化学療法診療料1又は外来腫瘍化学療法診療料2の施設基準に係る届出を行っている施設
 - ・抗悪性腫瘍剤処方管理加算の施設基準に係る届出を行っている施設
- ② 常勤の頭頸部がん指導医、または口腔がん専門医がいること。常勤の頭頸部がん指導医が一時的に不在の場合は、頭頸部アルミノックス治療指導医と連携すること
- ③ 本治療の医師要件、または歯科医師要件を満たす常勤の医師、または歯科医師がいること
- ④ 「頭頸部がん診療連携プログラム(日本臨床腫瘍学会)」における連携協力医師との連携が組めること
- ⑤ 常勤麻酔医が1名以上在籍すること
- ⑥ 緊急手術の実施体制を有すること
- ⑦ 医療機器の保守管理体制を有すること
- ⑧ 医療安全管理委員会を有すること
- ⑨ 耳鼻咽喉科専門医が1名以上在籍すること

医師、歯科医師要件

- ① 頭頸部がん専門医、または口腔がん専門医であること
- ② 本治療に関する講習会を受講・修了していること
- ③ 抗体薬を含むがん化学療法の使用経験を有すること。なお、本剤による治療においては副作用等の全身的管理を要するため、患者の治療に当たる歯科医師は、頭頸部癌の化学療法及び副作用発現時の対応に十分な知識と経験を持つ医師との緊密な連携のもとに診療すること
- ④ 楽天メディカル担当者と定期的にコミュニケーションがとれること
- ⑤ 本治療の安全対策に協力できること

本治療に関わる指導医の資格基準

- ① 本治療の医師、歯科医師要件を全て満たすこと
- ② 複数例の本治療の実施経験があり、本治療の施術者に対して適切な指示が出せること
- ③ 術中に起こりうる合併症及びトラブルに対する十分な知識と判断能力を有すること

※：上記指導医の要件は、治療の普及と共に適宜見直しを行うこととする。

3.2 インフォームドコンセント

本治療の実施にあたっては、患者さん及び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。

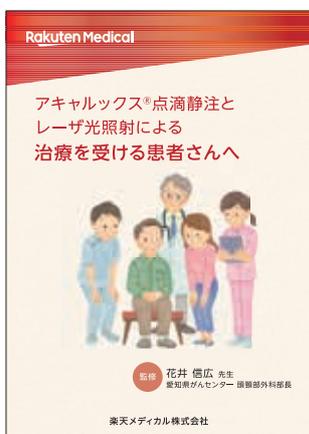
本治療中及び治療後一定期間*は、適切な光曝露対策が必要となります(P.22～23、P.34～35、P.46～47参照)。患者さんには、光曝露を避けるための帽子やサングラス、手袋、長袖の衣類、靴下などを持参していただく必要があります。また、退院後にも自宅の照明やカーテンなど、環境の整備が必要となる場合もあります。患者さん及びそのご家族に、入院前に必ずご説明いただき、理解を得ていただくようお願いいたします。

なお、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ご用意しています。また、患者向けwebサイト(<https://pts.rakuten-med.jp/>)にも情報を掲載しております。ぜひご利用ください。

※：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^注、または本剤投与後4週間^注直射日光等の照射の1時間後に照射部位の皮膚反応を評価し、紅斑等の皮膚反応が発現していないことを確認してください。皮膚反応の発現が認められなくなるまでの間、直射日光を避けるよう指導してください(皮膚過敏性反応の確認方法についてはP.23参照)。



患者向けパンフレット



インフォームドコンセント用資材



3.3 BioBlade® レーザシステム取り扱い留意事項

<レーザー装置及びディフューザーの取り扱い留意事項>

詳細はBioBlade®レーザーシステムの電子添文及び取扱説明書をご参照ください。

BioBlade® レーザシステム (レーザー装置、各種ディフューザー及びニードルカテーテル)

■ 照射前点検

- ・術前にレーザー装置(BioBlade®レーザー)の外観や動作(電源ON/OFF)に異常がないことを確認してください。
- ・レーザー光照射を開始する前に、使用するディフューザーの較正(キャリブレーション)等を含めた動作チェックを実施した上で照射を行ってください。なお、ディフューザーの較正が正常に完了するまで照射はできません。

■ 照射後点検

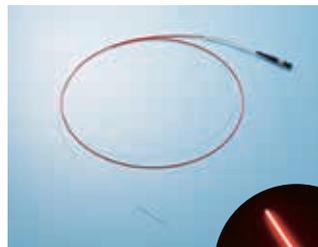
- 次回の使用に備え、レーザー装置の外観や動作(電源ON/OFF)に異常がないことを再確認してください。

ディフューザー(シリンダリカル[組織内照射用]及びフロントル[表面照射用])

- ディフューザーが破損すると、レーザー光が意図せず照射されたり、照射がコントロールできなくなるおそれがあります。
- ディフューザーの先端チップは繊細なので、触ったり、曲げたり、汚れを拭き取ったりしないでください。
- ディフューザーの最小曲げ半径は50mm前後です。



BioBlade®レーザー



シリンダリカル
ディフューザー



レーザー光
照射時



フロントル
ディフューザー



レーザー光
照射時



ニードルカテーテル

皮膚または粘膜表面より10mm以上深部にレーザー光照射が必要な場合は、ニードルカテーテルを腫瘍に穿刺し、その内腔にシリンダリカルディフューザーを挿入してレーザー光照射を行います。

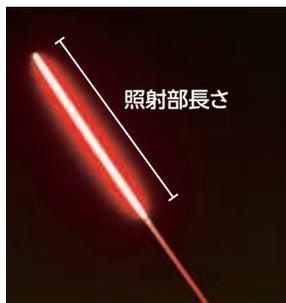
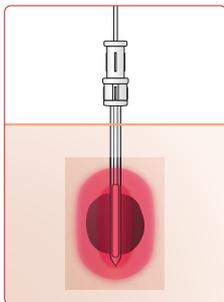
BioBlade®レーザーシステム

【参考】ディフューザーの種類

本治療に用いるディフューザーは、先端チップの形態によって、「シリンドリカルディフューザー（組織内照射用）」と「フロントルディフューザー（表面照射用）」の2種類に分けられます。

病変の部位や大きさによって、どちらか1種類のみを使用することもあれば、2種類のディフューザー両方を使用する場合があります。

■ シリンドリカルディフューザー



先端チップが円筒型をしたディフューザーで、主に組織内病変に対して用います。

CTまたは超音波ガイド下で、経口腔的または経皮的に先端閉鎖ニードルカテーテルを留置します。ニードルカテーテルにシリンドリカルディフューザーを挿入し、カテーテル内部にあるディフューザーの先端から、レーザー光を腫瘍に照射します。照射部長さは20mm、30mm、40mmの3種類があり、腫瘍のサイズに合わせて選択します。

■ フロントルディフューザー



先端チップの前方から照射するタイプのディフューザーで、表在性病変に対して用います。

レーザ装置で設定した照射領域径にエイミングビーム径が一致するようにディフューザーを把持して、レーザー光を照射します。照射領域径は直径17～38mmの範囲で調節できます。

4. アキシャルックス®の投与

4.1 投与前の準備

Infusion reaction(IR)の予防及び対策

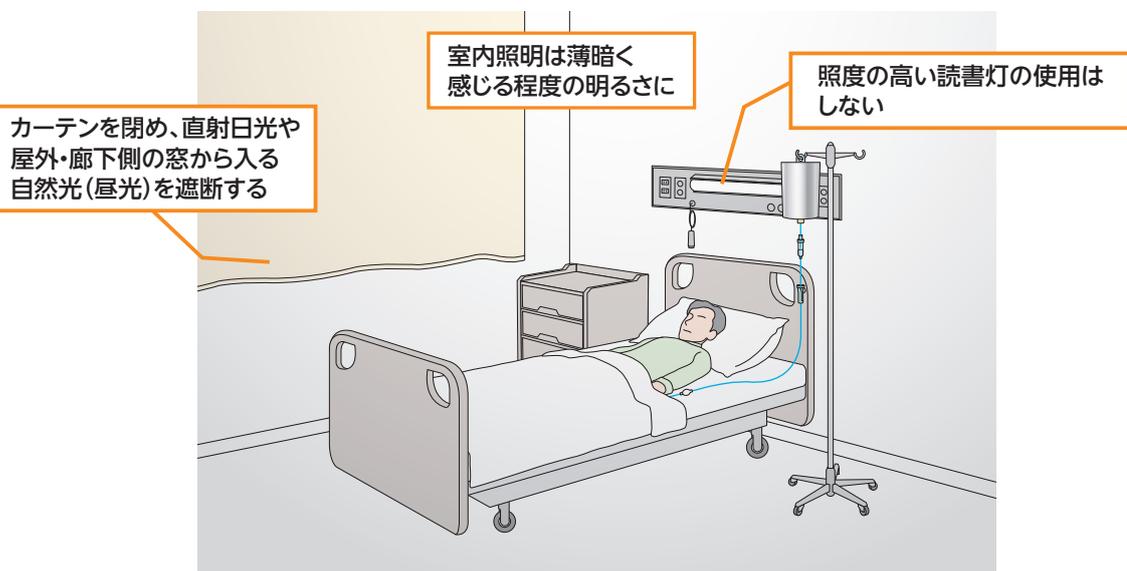
- 本剤投与時にIR(P.30～31参照)があらわれることがあります。IRを軽減させるため、本剤投与前に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤の前投薬を行うほか(投与スケジュールの詳細はP.18参照)、重度のIRに備えて、緊急時に十分な対応ができるよう準備を行ってください。

光曝露対策

- 窓がある場合は、カーテン／ブラインドを閉めて直射日光を遮ってください。また、投与中は屋外や廊下側の窓からの自然光(直接／間接昼光)も入らないようにしてください。
- 室内照明は、照度を可能な限り小さくしてください(120ルクス以下を目安)。
- 投与中及び投与後は、患者の光曝露を避けるため、帽子、スカーフ類、サングラス、長袖、長ズボン、手袋、靴下等を着用するよう指導し、肌の露出を避けてください。
- 紫外線用の日焼け止めでは、本治療に伴う光線過敏症の保護にはなりません。患者にも紫外線用の日焼け止めでは保護にならないことをご指導ください。

【参考】投与中及び投与後の室内の明るさについて

日本産業規格(JIS)により、病室の推奨照度は100ルクスと定められています(P.15参照)。これは室内全体(床面)の明るさの目安であり、ベッド周囲の読書灯などは多くの場合、より高い照度に設定されています。室内照明は薄暗く感じる程度の明るさにし、照度の高い読書灯は使用しないでください。また、投与中は、屋外や廊下側の窓から入る自然光(直接／間接昼光)も避けてください。



【参考】保健医療施設の照度基準(JIS Z 9110:2010照明基準総則より抜粋)

推奨照度(lx) [照度範囲]	領域、作業または活動の種類		
	診療・検査空間	執務空間、共用空間	作業
1,000 [750~1,500]	手術室*1 救急室、処置室 視機能検査室(眼科明室)*2		視診、救急処置、分娩 介助、注射、予防接 種、製剤、調剤、技工、 検査
500 [300~750]	診察室 回復室 一般検査室(血液、尿などの検査)、 計測室 生理検査室(脳波、心電図、視力な どの検査) 剖検室、病理細菌検査室、アイソ トープ室 霊安室	研究室、事務室、医局、看護婦 室、保健婦室、薬局 製剤室、調剤室、技工室、中央材 料室 会議室*5 図書室	剖検 窓口事務
300 [200~500]	X線室(撮影、操作、読影など)、X線 透視室、内視鏡検査室、聴力検査 室 消毒室、滅菌室、麻酔室 温浴室、水浴室、運動機械室、物療 室	院長室、所長室 講堂、展示室、栄養室、相談室 宿直室 配膳室、食堂	包帯交換(病室)、ギブ ス着脱 ベッドの読書
200 [150~300]		育児室、面会室 待合室*6 カルテ室、薬品倉庫 汚物室 浴室、洗濯場、便所、洗面所 更衣室 病棟の廊下、外来の廊下*6	
150 [100~200]		階段*7	
100 [75~150]	病室*3	玄関ホール	
75 [50~100]	眼科暗室、眼底検査室*4		
50 [30~75]		動物室 暗室(写真など) 非常階段*7	
5[3~7]		深夜の病室及び廊下*8	

*1:手術部位の照度は、10,000~100,000lx。

lx:ルクス

*2:相関色温度は5,000K以上で、50lxまで調光できることが望ましい。

*3:全般照明:床面照度。

*4:0lxまで調光できるものとする。

*5:照明制御を可能とする。

*6:床面照度。

*7:出入口には移行部を設け、明るさの急激な変化を避ける。

*8:足元灯などによる。

日本産業規格JIS Z 9110:2010 照明基準総則 表12-保健医療施設 及び
JIS Z 9110:2011 照明基準総則(追補1) 表0-作業領域又は活動領域の推奨照度の照度範囲 より作表

4.2 調製方法

- 体表面積に基づき調製してください(640mg/m²)。
- 本剤は希釈して使用しないでください。
- 他の薬剤との混注はしないでください。
- 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してください。

【参考】

- ・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してください。
- ・バイアルを開封した後は点滴静注バッグに移し、速やかに投与してください(投与方法はP.18～19参照)。

1 バイアル中の薬剤充填量及び性状

1バイアル	50mL(セツキシマブ サロタロカンナトリウム 250mg)
過量充填	あり
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
浸透圧比	約1(生理食塩水に対する比)



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。

体表面積別投与量換算表

体表面積	640mg/m ² (体表面積)	
	セツキシマブ サロタロカン ナトリウムとして	抜き取り量
1.20m ²	768mg	154mL
1.30m ²	832mg	166mL
1.40m ²	896mg	179mL
1.50m ²	960mg	192mL
1.60m ²	1024mg	205mL

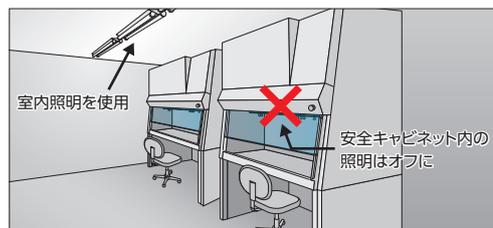
体表面積	640mg/m ² (体表面積)	
	セツキシマブ サロタロカン ナトリウムとして	抜き取り量
1.70m ²	1088mg	218mL
1.80m ²	1152mg	230mL
1.90m ²	1216mg	243mL
2.00m ²	1280mg	256mL

*体表面積(m²)= $\sqrt{\{(身長[cm] \times 体重[kg]) / 3,600\}}$

調製の手順

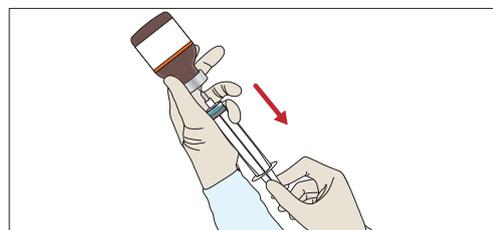


- ①患者の体表面積から本剤の投与量を計算し、必要な数のバイアルと空の点滴静注バッグ^{※1}、専用の遮光カバー^{※2}を用意します。事前に空の点滴静注バッグに遮光カバーをかけておきます。次の②～④の作業は15分以内を目安に行ってください。

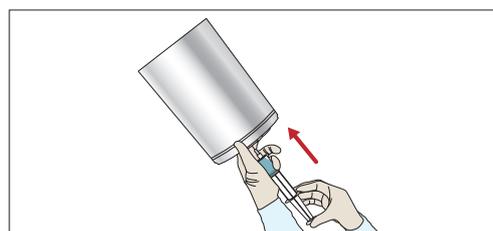


- ②本剤は光に不安定なため、安全キャビネット内の照明を切って作業します。作業中は室内照明の間接光のみにし、手元の照度は120ルクス以下を目安にしてください。

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.15参照）。



- 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。



- 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。

*遮光のため、調製後は遮光カバーのチャックを閉めてください。
*開封後の使用は1回限りとし、使用後の残液は速やかに廃棄してください。

*点滴静注バッグに移した後は、速やかに患者に投与してください（投与前の準備はP.14～15、投与方法及び投与時の留意事項はP.18～19参照）。

※1 空の点滴静注バッグ：施設でご準備ください(本剤との適合性が確認された製品例はP.19表参照)

※2 遮光カバー：楽天メディカル株式会社より提供

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。

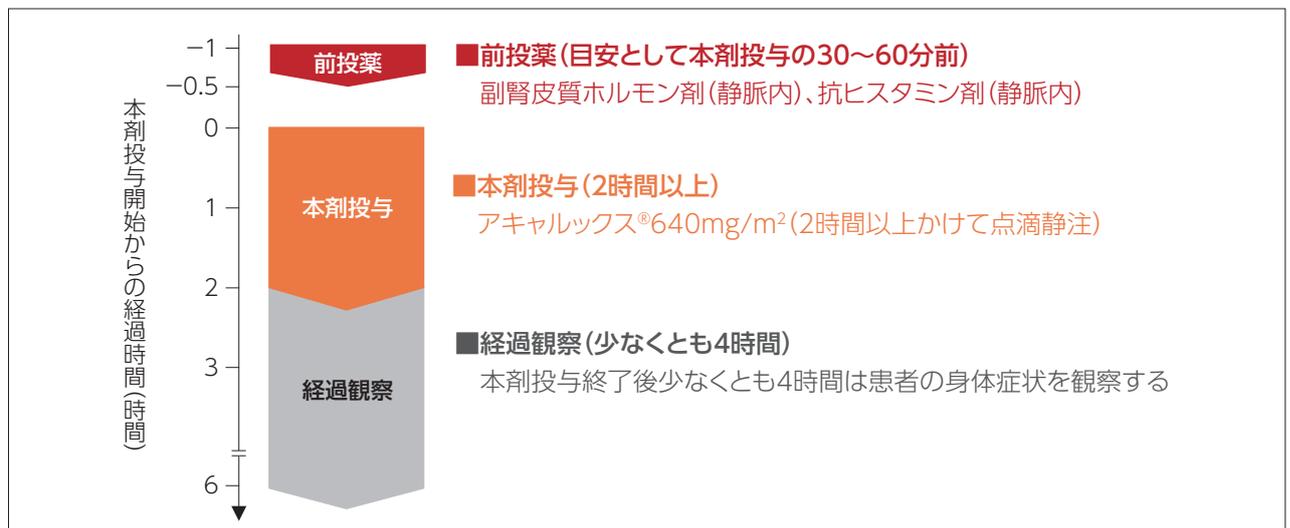
14.2.2 0.2又は0.22 μ mのインラインフィルターを使用すること。

4.3 投与方法

- Infusion reaction (IR)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ってください。
- 本剤は1日1回640mg/m²(体表面積)を2時間以上かけて点滴静注してください。
- 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ようにしてください。
- 患者に投与を行う部屋の窓はカーテンやブラインド等で覆ってください(P.14参照)。
- 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*等を被覆するようにしてください。
- 0.2または0.22μmのインラインフィルターを使用してください。

※：本剤との適合性が確認された製品例はP.19表参照

前投薬及び本剤の投与スケジュール例



【参考】

- ・本剤の臨床試験において規定されたIRの予防は以下の通りです。
 - >点滴日の開始時に、本剤に対する過敏症のリスクを抑制するため前投薬を行う。生理食塩液100mL、デキサメタゾンリン酸ナトリウム液3.3mg、及びd-クロルフェニラミンマレイン酸5mgを前投薬として静脈投与する。
- ・本剤投与にあたって滴下方式の指定はありませんが、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ました。
- ・臨床試験では5分以上の投与の中断があった場合には、遮光カバーでインラインフィルター、チューブ等を被覆していました。

<本剤との適合性が確認された材質>

医療機器	材質
輸液バッグ	エチレン-酢酸ビニル共重合体 ポリエチレン
フィルター	ポリスルホン ポリエーテルスルホン ※フィルター孔径：0.2又は0.22 μ m
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)) ポリブタジエン

<製品例>

医療機器	材質	メーカー名	製品例
輸液バッグ	エチレン-酢酸ビニル共重合体 ポリエチレン	テルモ	ハイカリック®IVHバッグ
		JMS	セーフミック®TPN/バッグ
		ニプロ	アリメバッグ α
輸液セット	<フィルター> ポリスルホン ポリエーテルスルホン <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)) ポリブタジエン	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、筒型) シュアプラグ®AD輸液セット
		JMS	プラネクタ®輸液セット(輸液フィルタ付)(IVフィルタ)
		ニプロ	ニプロフィルターセット(ナイロンフィルタ使用製品は除く) ケモセキア®輸液セット

注)各製品の最新情報(材質、フィルター孔径など)につきましては、メーカーにお問い合わせください。

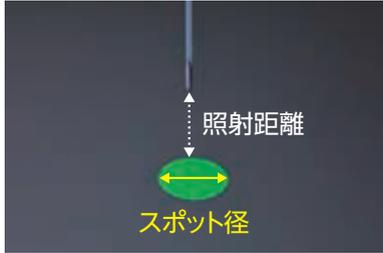
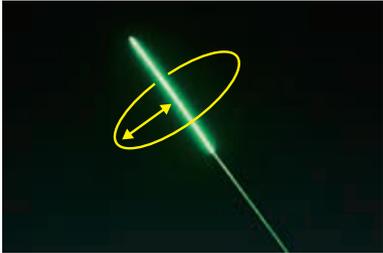
4.4 投与時の留意事項

- 重度のIR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してください(P.30～31 参照)。

5. レーザ光照射

5.1 レーザ光照射準備(レーザー装置、ディフューザー、ニードルカテーテル)

BioBlade®レーザーシステム(波長690nm)を使用し、下記の条件にてレーザー光を照射してください。

	フロントルディフューザー (表面照射用)	シリンドリカルディフューザー (組織内照射用)
光線量	50J/cm ²	100J/cm
照射範囲	 <p>スポット径 17~38mm 照射距離 スポット径の1.7倍程度</p>	 <p>半径10mm 照射部長さ: 20mm、30mm、40mm</p>

5.2 レーザ光照射時の留意事項

- レーザ光照射は、本剤投与終了から20～28時間後に、腫瘍近傍に留置したフロントルディフューザー、または腫瘍に一時的に挿入したニードルカテーテルを介してシリンドリカルディフューザーにより実施してください。
- ニードルカテーテルを骨周辺に穿刺する場合は、超音波エコー等で確認しながら無理な力がかからないように注意してください。骨にニードルカテーテルの先端が接触し破損することで、体内に破損物が遺残するおそれがあります。
- ニードルカテーテル穿刺時の直接損傷により組織・神経を損傷するおそれがあるので、ニードルカテーテルを穿刺する際には、組織・神経損傷を避けるため、血管系や神経などに当たらないよう超音波エコー等で確認しながら注意深く行ってください。
- 手技中は、室内の全員が必ずレーザー専用保護メガネを着用するようにしてください。患者はレーザー専用保護メガネもしくはアルミなどの金属層による遮光機能を備えたアイパッチ等により両目を保護してください。なお、保護メガネはBioBlade®レーザーシステムに適合したメガネを用いてください。波長の異なるレーザー治療用の保護メガネでは代用できません^{※1, 2}。
- 手技中に患者の皮膚等が光に曝露されるのを防ぐため、カバー等で覆うなどの保護対策を行ってください。また、病室から処置室または手術室までの移動時にも、毛布等で覆い、光曝露を可能な限り回避してください。
- 処置室または手術室の照明は、標準的な頭上からの室内照明とし、高強度の手術灯は点灯しないでください。
- フロントルディフューザーの照射用チップの先端に体液や組織を付着させないでください。付着した組織にレーザーのエネルギーが集積し、異常発熱により発煙が起こる可能性があります。体液や組織が付着した場合は新しいフロントルディフューザーに交換してください。



※1：保護メガネは、入射されたレーザー光をどの程度弱められるかを表す光学濃度(OD：Optical Density)の異なる多様な種類のものであり、目的に適合したものを使用しなければ安全を確保することはできない⁴⁾とされています。

※2：BioBlade®レーザーシステム用の保護メガネは、欧州のレーザー保護メガネの規格を定めたEN207規格に準拠しています(波長範囲680～700nmで光学濃度6.0～7.0以上、波長範囲520～540nmで光学濃度0.5未満、波長範囲680～700nmでレーティングD LB4 + IR LB5[RB2]、DIR LB2[RB3])。

6. 経過観察

本剤投与後一定期間は適切な光曝露対策を実施し、皮膚や眼が強い光にさらされるのを防ぐ必要があります。4週間経過した後も、当面は日光浴など強い光への曝露は避け、徐々に通常の光に慣れるよう患者さんにご指導ください(P.46～47 Q&A参照)。

6.1 レーザ光照射直後(Day 2: 照射当日)

- **病棟/ICU環境の準備**：室内に窓がある場合は、カーテン/ブラインドを閉めて直射日光を遮ってください。室内照明の照度は可能な限り小さくしてください。
- **患者環境の準備**：手術室/処置室から病棟/ICUへの移動時は、直射日光に曝露しないよう、覆布等で全身を保護してください。

6.2 レーザ光照射翌日～本剤投与後1週間

- 皮膚や眼が強い光に直接曝露されたり、直射日光に当たるのを避ける必要があります。
- 室内照明は薄暗く感じる程度の明るさとし、室内で過ごすように患者さんにご指導ください。

6.3 本剤投与後2週目以降(投与後4週間まで)

- 本剤投与後4週間は直射日光(窓からの日光も含む)を避け、室内照明の照度は可能な限り小さくしてください。また、街灯や屋内外の強い光にもさらされないように注意が必要です。
- 紫外線用の日焼け止めでは、本治療に伴う光線過敏症の保護にはなりません。患者さんにも紫外線用の日焼け止めでは保護にならないことをご指導ください。
- **誤って過度に明るい光に曝露されると、皮膚に刺すような痛みや灼熱感が生じる可能性があります。痛みや灼熱感があらわれたらすぐに光から離れ、皮膚が赤くなったり腫れた場合には、主治医または看護師、薬剤師に連絡するよう患者さんにご指導ください。**
- 本剤投与後4週間より前に直射日光に当たる可能性がある、もしくは患者から希望がある場合は、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、皮膚反応の評価を行ってください。**皮膚反応の消失が確認できた場合も、徐々に通常の光に慣れていくようにご指導ください。**
 - ・直射日光等の照射の1時間後に照射部位の皮膚反応を評価し、紅斑等の皮膚反応が発現していないことを確認してください。皮膚反応の発現が認められなくなるまでの間、直射日光を避けるよう指導してください(皮膚過敏性反応の確認方法については次ページ参照)。

【参考】皮膚過敏性反応の確認方法の例

本剤投与後7日目以降に、本剤の点滴静注を行っていない方の腕の一部(例：手掌背部2～3cmの範囲)に対して直射日光等を一定時間(臨床試験では10分間)、1回のみ照射します。重度の光毒性反応を回避するために、直射日光等の照射により皮膚に刺痛を感じたらテストを中止してください。

【参考】臨床試験における本剤投与後2週目の日常生活の注意点

臨床試験では、本剤投与後2週目の注意事項として、下記の点が定められていました。

- 読書灯などの強い光を放つ家庭用製品に注意する
- 日没後の外出は可
- 日中にどうしても外出しなければならない場合(自動車の運転を含む)は、顔及び手を含む全ての皮膚をカバーし、暗い色のサングラスを着用する(下記参照)

着用例：

- ・頭、首、鼻、耳を覆うことのできる広いつばの帽子
- ・頭や首を覆うスカーフ
- ・目と目の周囲の皮膚を隠すサングラス
- ・上半身と腕を覆う長袖の衣類
- ・下半身と脚を覆う長ズボン
- ・手袋
- ・靴下
- ・甲を覆う靴



※ごく薄手の生地や目の粗い生地では強い光からの保護にならないため、暗い色で目の詰まった生地の衣服を着用する。

光曝露対策の詳しい情報は、患者向けパンフレット「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～」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webサイトからもご覧いただけます(<https://pts.rakuten-med.jp/>)。

また、本冊子Q&A(P.46～47)にも経過観察中の参考情報を掲載しております。併せてご参照ください。

6.4 2サイクル以降の実施について

- 次サイクルの治療を行う前に、前サイクルの有効性及び安全性評価を行ってください。
- 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ます。

7. 安全性情報(注意すべき有害事象)

頸動脈出血及び腫瘍出血 国内外で実施した臨床試験において、頸動脈出血(動脈出血)及び腫瘍出血が41例中5例(12.2%)に認められました。そのうちGrade 3以上の事象は4例(9.8%)、本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は1例(2.4%)でした。	P. 25
舌腫脹及び喉頭浮腫 国内外で実施した臨床試験において、舌腫脹及び喉頭浮腫が41例中7例(17.1%)に認められました。Grade 3以上の事象及び本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は認められませんでした。本治療による浮腫が原因として考えられる閉塞性気道障害が1例認められました。	P. 28
Infusion reaction(IR) 国内外で実施した臨床試験において、Grade 2のIRが41例中1例(2.4%)に認められました。また、本剤の主要な構成成分であるセツキシマブの電子添文においても、重度のIRに関して注意喚起がなされています。	P. 30
瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死 国内製造販売後において、本治療との因果関係が否定できない瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死に関連する症例が4例(2022年3月16日時点)報告されており、重篤2例、非重篤2例でした。 また、国内外で実施した臨床試験(101試験及び102試験)において、瘻孔、皮膚潰瘍が41例中3例(7.3%)に認められました。グレード3以上の事象及び本治療との因果関係が否定できない重篤な事象は認められませんでした。	P. 32
光線過敏症 国内外で実施した臨床試験において、Grade 1/2の光線過敏症(光線過敏性反応)が41例中2例(4.9%)に認められました。本剤は光感受性物質を含有しているため、光線過敏症が発現する可能性があります。	P. 34
重度の皮膚障害 国内外で実施した臨床試験において、Grade 1/2の皮膚障害が41例中20例(48.8%)に認められました。また、本剤の主要な構成成分であるセツキシマブの電子添文においても、重度の皮膚症状に関して注意喚起がなされています。	P. 36
低マグネシウム血症 国内外で実施した臨床試験において、Grade 1の低マグネシウム血症が41例中4例(9.8%)に認められました。また、本剤の主要な構成成分であるセツキシマブの電子添文においても、低マグネシウム血症に関して注意喚起がなされています。	P. 37

本項では、国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)の併合解析(安全性解析対象集団41例、日本人3例含む)による有害事象の発現頻度及び重症度、初回発現時期等を紹介しています。瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死については、国内製造販売後の情報も紹介しています。各試験の概要はP.38~45をご参照ください。

7.1 頸動脈出血及び腫瘍出血

- 頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者は禁忌です。
- 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ります。
- 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ってください。
- 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してください。

投与前の注意事項

- 国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)においては、頸動脈への腫瘍浸潤が認められる患者は組み入れ対象から除外されていました。
- 頸動脈に浸潤している腫瘍については、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。
- 本剤投与前に、頸動脈浸潤の有無について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。

発現時の対処方法

- 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置を行ってください。

発現頻度及び重症度(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)において発現した出血関連有害事象(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)は以下の通りです。

■ 本剤投与後に発現した出血関連有害事象(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)

基本語	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)	基本語	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
腫瘍出血	4(9.8)	3(7.3)* ¹	口腔出血	1(2.4)	0
動脈出血	1(2.4)	1(2.4)* ¹	処置後出血	1(2.4)	0
鼻出血	1(2.4)	0	創傷出血	1(2.4)	0
出血	1(2.4)	0	NCI-CTCAE ver.4.0 MedDRA ver.21.0		
内出血	1(2.4)	1(2.4)	同一患者に複数の異なる基本語が含まれる場合、それぞれ1カウントとした。 参考情報として、腫瘍出血及び動脈出血以外の出血関連有害事象も記載した。		
喉頭出血	1(2.4)	0	※1: Grade 5の症例1例を含む。		

- 頸動脈出血(動脈出血)及び腫瘍出血が5/41例(12.2%)に認められました。そのうちGrade 3以上は4/41例(9.8%)であり、本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は1/41例(2.4%)でした。
- 治療の中止に至った出血関連有害事象は、Grade 3の腫瘍出血(転帰回復)及びGrade 5の動脈出血(転帰死亡)各1例でした。なお、いずれの事象も本治療と因果関係なしと評価されました。
- Grade 4及び5の腫瘍出血を発現した症例の詳細は、P.26～27 症例1、2をご参照ください。

発現時期(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

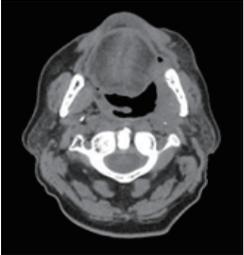
【参考】

- ・安全性解析対象集団41例における出血関連有害事象^{※2}の初回発現時期中央値は17.0日(範囲:1~34日)でした。
- ・各試験における出血関連有害事象^{※2}の初回発現時期中央値は、海外第I/IIa相試験 第I相パート(9例)では5.0日(範囲:5~5日)、第IIa相パート(30例)では19.0日(範囲:1~34日)でした。国内第I相試験(3例)では発現は認められませんでした。

※2: 腫瘍出血及び動脈出血以外の出血関連有害事象を含む

<症例1: Grade 4 腫瘍出血>(05-341)

海外第I/IIa相試験において、本治療と因果関係ありと評価された腫瘍出血を発現した症例の経過をご紹介します⁵⁾。

原疾患	再発頭頸部癌(左頬粘膜、左中咽頭、左上咽頭)	 <p>治療前</p>
患者背景		
年齢、性別	50代、男性	
病歴	心筋梗塞、うつ病、貧血、便秘症、C型肝炎、高血圧症、高血糖症	
原疾患随伴症状	顔面痛、開口障害、嚥下障害、嚥下痛、疲労	
治療歴	化学療法、放射線療法	
併用薬 ^{注)} (腫瘍出血発現前14日間)	アスピリン、ポリエチレングリコール、ニコチンパッチ、リドカイン粘性溶液2%、グルコン酸クロルヘキシジン、ガバペンチン、オキシコドン塩酸塩、フェンタニルパッチ、シタロプラム、ヒドロモルフォン等	

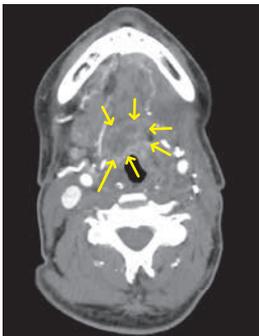
治療経過^{注)}

Day	臨床経過
1	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 1)。
2	Cycle 1のレーザー光照射実施。
5	腫瘍出血に伴う上気道閉塞を来し救急搬送。 救急室にて緊急で気管切開の後、手術室にて左顔面仮性動脈瘤破裂疑いに対して外頸動脈塞栓術施行。 術後鎮静下に挿管チューブ留置のまま集中治療室へ移送。
10	呼吸状態が安定したため、挿管抜去。 入院期間中、下記薬剤を投与： エノキサパリンナトリウム、ミダゾラム、クリンダマイシン、アルブテロール、フェンタニルカセット、フェンタニルクエン酸塩、ヒドララジン、ロラゼパム、オキシコドン、アセトアミノフェン、塩化カリウム、ガバペンチン、ムピロシチン、ドクサートナトリウム、硫酸マグネシウム、オンダンセトロン、フェンタニルパッチ、フロセミド等
12	状態が安定し、退院。腫瘍出血は回復。
因果性評価： 治療担当医師は、当該重篤有害事象(Grade 4)は本治療と「因果関係あり」と評価。	

注)併用薬及び治療薬は症例報告書の記載に基づいており、本邦未承認薬が含まれています。

<症例2 : Grade 5 腫瘍出血>(01-821)

海外第I/IIa相試験において、本治療と因果関係なしと評価された腫瘍出血を発現した症例の経過をご紹介します⁵⁾。

原疾患	再発頭頸部癌(右舌根、喉頭蓋前間隙)	
患者背景		
年齢、性別	50代、男性	
病歴	便秘症	
原疾患随伴症状	咽頭痛、構音障害、開口障害、嚥下障害	
治療歴	化学療法、放射線療法、手術(頸部郭清、舌部分切除、口腔底切除、遊離皮弁による再建等)	
併用薬 ^{注)} (腫瘍出血発現前14日間)	センナ、イブuproフェン、ジフェンヒドラミン・リドカイン・ナスタチン、アセトアミノフェン、フェンタニルパッチ、オキシコドン等	
		治療前

治療経過^{注)}

Day	臨床経過
1	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 1)。
2	Cycle 1のレーザ光照射実施。
55	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 2)。
56	Cycle 2のレーザ光照射実施。
	腫瘍出血発現前に紅斑、口腔内痛、限局性浮腫、末梢性浮腫、不眠症、皮膚潰瘍及び疲労が認められた。
74	Cycle 2実施18日後、息切れを伴う咳が出現。
75	朝、家族が大量出血を来した患者を発見。 病院に搬送され、死亡確認。死亡診断書における直接の死因は、「頸部血管破裂」及び「治療不可能な再発頭頸部扁平上皮癌」。
因果性評価： 剖検は行われなかったが、治験担当医師によると、死因は腫瘍床からの大量出血と考えられた。当該重篤有害事象(Grade 5)は本治療と「因果関係なし」と評価。	

注)併用薬及び治療薬は症例報告書の記載に基づいており、本邦未承認薬が含まれています。

7.2 舌腫脹及び喉頭浮腫

- 舌腫脹及び喉頭浮腫により、嚥下障害や呼吸困難等を伴うことがあります。
- 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。予防的気管切開の実施、速やかな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。

投与前の注意事項

- レーザ光照射後、照射部位あるいはその周辺に浮腫が生じた結果、上気道閉塞が起こる可能性があります。本剤投与前に照射部位の観察を十分に行ってください。

発現時の対処法

- 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、口腔ケア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。
- 臨床試験では、治験担当医師の判断によりデキサメタゾン注を手術室に持参し、照射直前に投与していました。

発現頻度及び重症度(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)において発現した舌腫脹及び喉頭浮腫(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)は以下の通りです。

■ 本剤投与後に発現した舌腫脹及び喉頭浮腫(本治療との因果関係なしと判断された有害事象を含む)

基本語	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
舌浮腫	5(12.2)	0
喉頭浮腫	2(4.9)	0
舌腫脹	2(4.9)	0

NCI-CTCAE ver.4.0 MedDRA ver.21.0

同一患者に複数の異なる基本語が含まれる場合、それぞれ1カウントとした。

- 舌腫脹及び喉頭浮腫が7/41例(17.1%)に認められました。Grade 3以上の事象及び本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は認められませんでした。本治療による浮腫が原因として考えられるGrade 4の閉塞性気道障害が1例認められました(詳細はP.29症例3参照)。

発現時期(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

- 安全性解析対象集団41例における舌腫脹及び喉頭浮腫の初回発現時期中央値は3.0日(範囲:2~55日)でした。

<症例3 : Grade 4 閉塞性気道障害>(04-833)

海外第I/IIa相試験において、本治療と因果関係ありと評価された閉塞性気道障害を発現した症例の経過をご紹介します。本症例では、このほかの重篤な有害事象として、口腔内痛(Grade 3)及び気胸(Grade 4)の発現が認められました⁵⁾。

原疾患	再発頭頸部癌(中咽頭)
患者背景	
年齢、性別	50代、男性
病歴	2型糖尿病、高血圧症、高脂血症、甲状腺機能低下症、便秘症、高血糖症
原疾患随伴症状	開口障害、口腔内痛、嘔気・嘔吐、気道障害
治療歴	放射線療法、手術(左頬部病変切除、口腔のレーザー・アブレーション及び左頸部郭清)
併用薬 ^{注)} (重篤有害事象発現前 14日間)	<口腔内痛発現前>メトホルミン、リシノプリル、レボチロキシン、テストステロン、ピサコジル、プロクロルペラジン、トラマドール、ヒドロモルフォン、粘性リドカイン2%、フェンタニル、センノシド、ヒドロコドン/アセトアミノフェン等。ヒドロコドン/アセトアミノフェンは閉塞性気道障害及び気胸発現前に中止。 <閉塞性気道障害及び気胸発現前>上記に加え、フェンタニル、クリンダマイシン1%ローション等。

治療経過^{注)}

Day	臨床経過
1	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 1)。
2	Cycle 1のレーザー照射実施。
13	照射野内の口腔内痛の増悪(Grade 2からGrade 3へ)により、経口摂取が困難となった。疼痛管理のために入院し、栄養管理のために経鼻胃管留置。疼痛管理のため、ヒドロモルフォン塩酸塩、口腔洗浄液及びキシロカインによる処置開始。
15	経鼻胃管を留置したまま退院。
30	口腔内痛が投与前レベルに回復。
因果性評価：治療担当医師は、口腔内痛悪化(Grade 3)は、本治療と「因果関係あり」と評価。	
43	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 2)。
44	Cycle 2のレーザー照射実施(左中咽頭、左頸部)。 照射後、抜管直後より急性上気道閉塞に伴う吸気性喘鳴及び陥没呼吸が出現し、緊急気管切開術を施行した。しかし、気管切開後も呼吸状態の改善が全く認められず、胸部レントゲンを撮像したところ、両側性自然気胸を認め両側に胸腔ドレーンを留置した。その後、呼吸状態の改善は認められたが、全身状態を考慮し鎮静下に人工呼吸器管理とした。左頸部病変への組織内照射による喉頭浮腫、上気道閉塞が疑われた。上気道閉塞と気胸との因果関係は明確ではないが、急性上気道閉塞に伴う二次性気胸の可能性も示唆された。
48	胸腔ドレーン抜去。
49	閉塞性気道障害は回復。
55	胸部レントゲンにて気胸消失確認。気胸回復。
因果性評価： 治療担当医師は、閉塞性気道障害(Grade 4)は本治療と「因果関係あり」、気胸(Grade 4)は「因果関係なし」と評価。	
	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>治療前</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>治療後</p> </div> </div>

注)併用薬及び治療薬は症例報告書の記載に基づいており、本邦未承認薬が含まれています。

7.3 Infusion reaction(IR)

- 海外第I/IIa相試験において、Cycle 2にGrade 2^{*}の注入に伴う反応を発現した症例が1例報告されました⁵⁾。
- 本剤の主要な構成成分であるセツキシマブの電子添文においても、重度のIRに関して注意喚起がなされています。

※：海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)、国内第I相試験(RM-1929-102試験)の有害事象の重症度は、NCI-CTCAE ver.4.0に基づいて評価した。

症状・身体所見⁶⁾

【参考】 注)セツキシマブを含む分子標的治療薬及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、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ります。

予防及び対策

●緊急時対応の準備：

本剤の投与を開始する際は、あらかじめ重度のIRに備えて緊急時に十分な対応のできる準備を行ってください。

●前投薬：

本剤投与時にあらわれることがあるIR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ってください(投与スケジュールの詳細はP.18参照)。

なお、本剤の臨床試験において規定されたIRの予防は以下の通りです。

- ・点滴日の開始時に、本剤に対する過敏症のリスクを抑制するため前投薬を行う。生理食塩液100mL、デキサメタゾンリン酸ナトリウム液3.3mg、及びd-クロルフェニラミンマレイン酸5mgを前投薬として静脈投与する。

発現時の対処法

●軽度～中等度の場合(Grade 1～2)：

本剤の投与速度を減速、または投与を一時中断し、経過を観察してください。

症状に応じて抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤の投与や酸素吸入などの対症療法を行ってください。

回復がみられたら投与速度を減速し、減速した速度で投与を継続してください。

●重度の場合(Grade 3)：

本剤の投与を直ちに中止し、再投与しないでください。症状に応じて対症療法を実施してください。

なお、本剤の臨床試験において規定されたIRの発現時の対処法は以下の通りです。

- ・IRの発現がみられた場合には直ちに適切な支持療法を実施し、本治験参加を中止する。

IRの各症状のGrade(CTCAE日本語版)については、下記のリンク先をご参照ください。

・JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)webサイト：ガイドライン・各種規準

<http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>

発現時期、発現頻度及び重症度 (安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

- 国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)において、IRが1/41例(2.4%)に認められました(詳細は症例4参照)。Grade 3以上の事象及び本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は認められませんでした。

<症例4: Grade 2 注入に伴う反応> (04-837)

海外第I/IIa相試験において、本治療と因果関係ありと評価されたIRを発現した症例の経過をご紹介します⁵⁾。

原疾患	再発頭頸部癌(口腔)
患者背景	
年齢、性別	50代、男性
治療歴	手術(根治切除、左舌部分切除)、化学放射線療法、薬物療法(カルボプラチン+パクリタキセル、ペムブロリズマブ[4サイクル])

治療経過

Day	臨床経過
1	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 1)。
2	Cycle 1のレーザ光照射実施。
29	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 2)。 Grade 2の注入に伴う反応(大腿部及び背部のそう痒/腫脹)が発現。本剤投与を中断し、ジフェンヒドラミン塩酸塩及びメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムを投与。まもなく症状は回復した。約65分間の中断後、本剤投与を再開した。
30	Cycle 2のレーザ光照射実施。
	Cycle 4まで本治療を継続したが、以降はIRの発現は認められなかった。
因果性評価: 治験担当医師は、当該有害事象(Grade 2)は本治療と「因果関係あり」と評価。	

7.4 瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死

- 国内製造販売後において、本治療との因果関係が否定できない瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死に関連する症例が認められました。
- 国内外で実施した臨床試験において、瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死に関連する症例が認められました。
- 術後のQOL低下リスクを考慮し、患者説明を行ってください。
- 瘻孔、皮膚・粘膜の潰瘍又は壊死が認められた場合には、適切な対応を行ってください。

投与前の注意事項

- 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ってください。
- 皮膚又は粘膜への腫瘍浸潤のある患者には、本剤の有効性およ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してください。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ります。

発現頻度及び重症度

- 国内製造販売後において、本治療との因果関係が否定できない瘻孔が4例(2022年3月16日時点)報告されており、重篤2例、非重篤2例でした。
- 国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)では、3/41例(7.3%)に瘻孔、皮膚潰瘍が認められました。重症度*がGrade 3以上の事象及び本治療との因果関係が否定できない重篤な事象は認められませんでした。

※：海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)、国内第I相試験(RM-1929-102試験)の有害事象の重症度は、NCI-CTCAE ver.4.0に基づいて評価した。

<症例5：瘻孔> (国内製造販売後)

国内製造販売後において、本治療との因果関係ありと評価された瘻孔を発現した症例をご紹介します。

原疾患	右頬粘膜癌		
患者背景			
年齢、性別	70代、男性	原疾患随伴症状	開口2～3cm
病歴	下咽頭癌、右上顎歯肉癌	治療歴	粘膜切除 BNCT(ホウ素中性子捕捉療法)

治療経過

Day	臨床経過
治療前	瘻孔リスクがあることを患者に説明し、同意取得。
1	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 1)。
2	Cycle 1のレーザー照射実施。重度の疼痛(1日間持続)、浮腫(3日間持続)が出現。
22	照射部位である右頬部にGrade 2の小さな瘻孔発現。ガーゼでの被覆のみで処置。
29	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 2)。
30	Cycle 2のレーザー照射実施。右頬粘膜に瘻孔が拡大。
64	本剤640mg/m ² 投与(Cycle 3)。
65	Cycle 3のレーザー照射実施。腰痛が出現。
93	右頬粘膜の瘻孔が拡大。
107	PDにより薬物療法(FP+パンプブロリズマブ)へ移行。瘻孔部はガーゼの保護のみ。

因果性評価：あり

PD：病勢進行、FP：5-フルオロウラシル(5-FU)+シスプラチン

※国内製造販売後症例は調査中で掲載していることもあるため、治療経過等については変更される可能性がある。



7.5 光線過敏症

- 本剤は光感受性物質を含有しているため、光線過敏症が発現する可能性があります。
- 本剤投与後一定期間^{※1}は適切な光曝露対策を実施するよう、患者さん及びご家族にご指導ください(P.22～23、P.46～47参照)。
- 誤って過度に明るい光に曝露され、皮膚が赤くなったり腫れた場合には、主治医または看護師、薬剤師に連絡するよう患者さんにご指導ください。

※1：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、または本剤投与後4週間は直射日光を避けてください。その後も急に強い光に曝露されないよう注意し、徐々に通常の光に慣れていくようご指導ください。

発現頻度及び重症度(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

- 海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験の併合解析では、2/41例(4.9%)に光線過敏症が認められました。重症度^{※2}はGrade 1(皮膚)及びGrade 2(眼)が各1例でした。

※2：海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)、国内第I相試験(RM-1929-102試験)の有害事象の重症度は、NCI-CTCAE ver.4.0に基づいて評価した。

光線過敏症の重症度(NCI-CTCAE ver.5.0)

CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
光線過敏症	疼痛を伴わない紅斑が体表面積の<10%を占める	体表面積の10-30%を占める圧痛を伴う紅斑	体表面積の>30%を占める落屑を伴う紅斑；光線過敏症；経口副腎皮質ステロイドを要する；疼痛コントロールを要する(例：麻薬性薬剤, NSAIDs)	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
【定義】光線に対する皮膚の感受性の亢進					

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版より引用

【参考】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⁷⁾

※：アキラルックス®の開発コード

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。

7.6 重度の皮膚障害

- 国内外で実施した臨床試験において、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎などの皮膚障害が認められました*。
- 本剤の臨床試験ではGrade 3以上の事象及び本治療と因果関係ありと評価された重篤な事象は認められませんでした。本剤の主要な構成成分であるセツキシマブの電子添文では重度の皮膚症状に関して注意喚起がなされており、本剤投与においても注意が必要です。

*：本治療との関連なしと判断された有害事象を含む

発現頻度及び重症度(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)において発現した皮膚障害関連有害事象は、以下の通りです。

■ 本剤投与後に発現した皮膚障害(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)

基本語	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
紅斑	7(17.1)	0
発疹	5(12.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	3(7.3)	0
皮膚乾燥	2(4.9)	0
斑状丘疹状皮膚疹	2(4.9)	0
皮膚臭異常	2(4.9)	0
皮膚炎	1(2.4)	0
アレルギー性皮膚炎	1(2.4)	0

基本語	全Grade n(%)	Grade 3以上 n(%)
全身性皮膚疹	1(2.4)	0
そう痒性皮膚疹	1(2.4)	0
膿疱性皮膚疹	1(2.4)	0
皮膚剥脱	1(2.4)	0

NCI-CTCAE ver.4.0 MedDRA ver.21.0
同一患者に複数の異なる基本語が含まれる場合、それぞれ1カウントとした。

- Grade 1/2の皮膚障害(皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、発疹、全身性皮膚疹、斑状丘疹状皮膚疹、そう痒性皮膚疹、膿疱性皮膚疹、皮膚剥脱、皮膚臭異常)が20/41例(48.8%)に認められました(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)。

発現時期(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

- 安全性解析対象集団41例における皮膚障害の初回発現時期中央値は9日(範囲：1～34日)でした。

【参考】

- ・ 類薬(セツキシマブを含む抗EGFR抗体薬)では、治療開始後1～2週間程度でざ瘡様皮膚炎、治療開始後約3～5週間で皮膚乾燥が発現しやすいとされています⁸⁾。

7.7 低マグネシウム血症

- 国内外で実施した臨床試験において、低マグネシウム血症が認められました^{※1}。
- 本剤の臨床試験ではGrade 3以上の事象及び重篤な事象は認められませんでした。本剤の主要な構成成分であるセツキシマブを含む他の抗EGFR抗体の電子添文では低マグネシウム血症に関して注意喚起がなされています。また、EGFRの阻害と低マグネシウム血症の関連を示唆する文献報告⁹⁾があり、本剤投与においても注意が必要です。

※1：本治療との関連なしと判断された有害事象を含む

発現頻度及び重症度(安全性解析対象集団[併合解析、日本人患者3例を含む41例])

- 国内外で実施した臨床試験(海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験)では、4/41例(9.8%)に低マグネシウム血症が認められました。重症度^{※2}はいずれもGrade 1でした(本治療との関連なしと判断された有害事象を含む)。

※2：海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)、国内第I相試験(RM-1929-102試験)の有害事象の重症度は、NCI-CTCAE ver.4.0に基づいて評価した。

対処法

- 自覚症状の確認だけでは副作用の発現を見逃すことがあるため、血清中電解質の測定も考慮し、注意深く患者の状態を観察してください。
- 異常が認められた場合には、必要に応じて、マグネシウムの補充や本剤の休薬、中止等の適切な処置を行ってください。

発現時期

【参考】

- ・ 類薬(セツキシマブ、パニツムマブ)における低マグネシウム血症の発現時期の中央値は、治療開始後8~9週間程度であったとの報告があります^{10, 11)}。

8. 臨床成績(有効性及び安全性)

8.1 海外第I/IIa相試験(RM-1929-101試験)(海外データ)⁵⁾

5)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

試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・第I相パート: 多施設共同、非盲検、用量漸増試験 ・第IIa相パート: 多施設共同、非盲検試験
目的	<ul style="list-style-type: none"> ・第I相パート: 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ャルクス®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 ・第IIa相パート: 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ャルクス® 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(第I相パート: 9例、第IIa相パート: 30例)(アキャルクス®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)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1)18歳以上の男性または女性。 (2)担当医により、手術、放射線療法またはプラチナ製剤による化学療法の治療効果が不十分と判断された、再発頭頸部扁平上皮癌を有する。 (3)プラチナ製剤による化学療法が禁忌、または推奨されないと腫瘍内科医が判断した場合を除き、頭頸部癌に対するプラチナ製剤による全身化学療法の治療歴がある。 (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)女性は妊娠中または授乳中ではなく、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、または閉経後の患者。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、セツキシマブまたは治験薬の投与中また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、セツキシマブまたは治験薬の投与中または投与中止後少なくとも2ヵ月間、母乳で育児しないことに同意しなければならない。男性は医学的に許容可能な避妊法である二重バリア法を行う、または生殖不能である。 (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(Grade 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、セツキシマブ投与また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、ステント留置また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、また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、または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、また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)継続中も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、または治験の要件遵守を制限する可能性がある精神疾患も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または治療を必要とする患者。

方法	<ul style="list-style-type: none"> ・第I相パート：3用量のアキラルックス®160、320または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。 ・第IIa相パート：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。
主要評価項目	安全性
副次評価項目	<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(抗薬物抗体[ADA])
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。

※：modified RECIST ver.1.1については、P.40参照

■第I相パート(9例)の結果

<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

<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(Dose-Limiting Toxicity)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。

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。

<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。

		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。

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定

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通りである。

【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全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。

■第Ⅱa相パート(30例)の結果

<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

<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。副作用は25例(83.3%)に認められ、主な副作用は顔面浮腫、疲労、紅斑及び嘔下障害各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%)等であった。

<有効性>

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。

		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

CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行

全生存期間(OS)[副次評価項目]

OSの中央値は9.30ヵ月(95% CI 5.16-16.92)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。

無増悪生存期間(PFS)[副次評価項目]

PFSの中央値は5.16ヵ月(95% CI 2.10-5.52)であった*。

*：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。

8.2 国内第I相試験(RM-1929-102試験)¹²⁾

12)社内資料：RM-1929-102試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.2) 承認時評価資料

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)
主な選択基準	<p>(1)手術、放射線療法、プラチナ製剤による化学療法の治療後に不応で、標準的な治療の選択肢がないと担当医が判断した再発頭頸部癌で、扁平上皮癌であることが組織学的に確認されている。</p> <p>(2)プラチナ製剤による化学療法の使用が禁忌、または推奨されないと腫瘍内科医が判断した場合を除き、頭頸部癌に対して過去にプラチナ製剤による全身化学療法を受けている。</p> <p>(3)治療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。</p> <p>(4)年齢18歳以上の男女。女性患者の場合、妊娠中または授乳中であってはならず(授乳中であってもスクリーニングから試験薬投与後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[日本で承認また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]、または生殖不能も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、試験薬投与後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試験薬投与後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。</p> <p>(5)ECOG PSが0～2である。</p> <p>(6)同意書に署名する。</p>
主な除外基準	<p>(1)セツキシマブに対する重大なinfusion reaction(Grade 3以上)の既往歴を有する患者。</p> <p>(2)登録前4週間以内に化学療法、セツキシマブ投与、または放射線療法を受けた患者。</p> <p>(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、または外科的結紮を行っている場合を除く。</p> <p>(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、または腫瘍が臨床的に測定不能な患者。</p> <p>(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。</p> <p>(6)肝機能障害、すなわちALP(肝臓由来)、AST、または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。</p> <p>(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)。</p> <p>(8)コントロール不良の併存疾患を有する患者。</p> <p>(9)試験薬投与の後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または治療を必要とする患者。</p> <p>(10)試験実施計画書の要件を遵守する意思がない、または遵守できない患者。</p> <p>(11)試験担当医師の判断に基づき、患者が試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。</p>
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。
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*、Choi基準及びPERCISTに基づき評価)、免疫原性反応(ADA)等
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。

*：modified RECIST ver.1.1については、P.40参照

<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%)

<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。副作用は適用部位疼痛3例(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1例(33.3%)であった。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観察期間中(Day 1～Day 7)にDLTの発現は認められなかった。

<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。

		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
CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：病勢進行

8.3 治験薬投与後に認められた有害事象(全体での発現頻度4例以上) [海外第I/IIa相及び国内第I相試験の併合解析]

海外第I/IIa相試験及び国内第I相試験の安全性解析対象集団の併合解析では、全41例(100%)で有害事象が認められた。全体の発現頻度が4例以上の有害事象を表に示す。

Grade 3以上の有害事象は26/41例(63.4%)に発現した。主なGrade 3以上の有害事象は適用部位疼痛5例(12.2%)、口腔内痛4例(9.8%)、腫瘍出血、腫瘍疼痛及び貧血各3例(7.3%)等であった。

重篤な有害事象は17例(肺炎及び腫瘍出血各3例等)、治験治療の中止に至った有害事象は5例(腫瘍出血、動脈出血、血中クレアチニン増加、末梢腫脹、発疹各1例)で認められた。

最終治療日から30日以内に死亡に至った有害事象は3例(7.3%)に報告され(腫瘍出血、動脈出血、肺炎各1例)、いずれも治験治療との関連なしと判断された。

副作用は41例中36例(87.8%)に認められた。主な副作用は適用部位疼痛9例(22.0%)、顔面浮腫7例(17.1%)、疲労及び嘔下障害各6例(14.6%)、適用部位浮腫、口腔内痛、舌浮腫、紅斑、口腔咽頭痛及び腫瘍疼痛各5例(12.2%)であった。

器官別大分類 基本語	第I/IIa相 【第I相パート】 (米国)			第I/IIa相 【第IIa相パート】 (米国)	第I相 (日本)	全体
	160mg/m ² N=3 n(%)	320mg/m ² N=3 n(%)	640mg/m ² N=3 n(%)	640mg/m ² N=30 n(%)	640mg/m ² N=3 n(%)	N=41* n(%)
全ての投与後有害事象	3(100)	3(100)	3(100)	30(100)	3(100)	41(100)
一般・全身障害及び 投与部位の状態	2(66.7)	3(100)	3(100)	26(86.7)	3(100)	36(87.8)
疲労	1(33.3)	0	1(33.3)	10(33.3)	0	12(29.3)
適用部位疼痛	0	1(33.3)	2(66.7)	3(10.0)	3(100)	9(22.0)
顔面浮腫	0	1(33.3)	0	5(16.7)	1(33.3)	7(17.1)
末梢性浮腫	0	0	0	6(20.0)	0	6(14.6)
適用部位浮腫	0	0	2(66.7)	2(6.7)	1(33.3)	5(12.2)
顔面痛	0	0	1(33.3)	4(13.3)	0	5(12.2)
発熱	0	1(33.3)	1(33.3)	3(10.0)	0	5(12.2)
腫脹	1(33.3)	0	0	4(13.3)	0	5(12.2)
限局性浮腫	0	0	0	3(10.0)	1(33.3)	4(9.8)
胃腸障害	3(100)	2(66.7)	1(33.3)	20(66.7)	1(33.3)	27(65.9)
嘔下障害	1(33.3)	1(33.3)	0	7(23.3)	0	9(22.0)
便秘	1(33.3)	1(33.3)	0	6(20.0)	0	8(19.5)
口腔内痛	1(33.3)	1(33.3)	0	4(13.3)	0	6(14.6)
舌浮腫	1(33.3)	0	0	4(13.3)	0	5(12.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔 障害	3(100)	2(66.7)	2(66.7)	16(53.3)	0	22(53.7)
咳嗽	0	2(66.7)	1(33.3)	4(13.3)	0	7(17.1)
口腔咽頭痛	3(100)	0	0	4(13.3)	0	6(14.6)
皮膚及び皮下組織障害	0	3(100)	0	18(60.0)	1(33.3)	22(53.7)
紅斑	0	1(33.3)	0	6(20.0)	0	7(17.1)
発疹	0	0	0	5(16.7)	0	5(12.2)

器官別大分類 基本語	第I/IIa相 【第I相パート】 (米国)			第I/IIa相 【第IIa相パート】 (米国)	第I相 (日本)	全体
	160mg/m ² N=3 n(%)	320mg/m ² N=3 n(%)	640mg/m ² N=3 n(%)	640mg/m ² N=30 n(%)	640mg/m ² N=3 n(%)	N=41* n(%)
感染症及び寄生虫症	0	1(33.3)	1(33.3)	14(46.7)	0	16(39.0)
肺炎	0	0	0	4(13.3)	0	4(9.8)
代謝及び栄養障害	2(66.7)	0	1(33.3)	11(36.7)	0	14(34.1)
脱水	1(33.3)	0	0	5(16.7)	0	6(14.6)
低マグネシウム血症	1(33.3)	0	0	3(10.0)	0	4(9.8)
臨床検査	1(33.3)	1(33.3)	0	7(23.3)	2(66.7)	11(26.8)
体重減少	0	1(33.3)	0	4(13.3)	0	5(12.2)
血管障害	3(100)	1(33.3)	0	6(20.0)	0	10(24.4)
低血圧	1(33.3)	1(33.3)	0	2(6.7)	0	4(9.8)
筋骨格系及び結合組織障害	1(33.3)	0	0	8(26.7)	0	9(22.0)
頸部痛	1(33.3)	0	0	3(10.0)	0	4(9.8)
良性、悪性及び詳細不明の 新生物(嚢胞及びポリープを含む)	0	1(33.3)	1(33.3)	7(23.3)	0	9(22.0)
腫瘍疼痛	0	1(33.3)	0	4(13.3)	0	5(12.2)
腫瘍出血	0	0	1(33.3)	3(10.0)	0	4(9.8)
血液及びリンパ系障害	0	0	0	7(23.3)	1(33.3)	8(19.5)
貧血	0	0	0	5(16.7)	1(33.3)	6(14.6)
腎及び尿路障害	0	1(33.3)	1(33.3)	4(13.3)	0	6(14.6)
尿閉	0	1(33.3)	0	3(10.0)	0	4(9.8)

MedDRA ver.21.0

※：海外第I/IIa相試験の1例が第I相パート(160mg/m²)及び第IIa相パートに登録された。併合解析(全体)では1例として解析されたため、全体の症例数は41例となる。

9. Q&A

Q.1 電子添文9.4に「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。」との記載がありますが、具体的な避妊期間の目安及びその根拠を教えてください。

A.1 本剤の構成成分である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患者及び妊婦は試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、米国食品医薬品局(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)。

Q.2 アキシャルックス®調製中及び投与中に目視で確認する際は、遮光カバーを外してもよいでしょうか。

A.2 本剤は光に不安定であるため、調製中及び投与中は常に点滴静注バッグを遮光カバーで被覆してください。目視検査が必要な場合は一時的にカバーを外すことが可能ですが、確認が終わり次第、カバーを元に戻してください。

Q.3 アキシャルックス®投与の際にパルスオキシメーターを使用してもよいでしょうか。

A.3 光感受性物質の投与後、パルスオキシメーター等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあります¹³⁾。本剤投与中及び投与後、レーザー光照射後にパルスオキシメーターを使用する場合は2時間ごとに付け替え、同じ指に2時間以上続けて装着しないようご注意ください。

Q.4 アキシャルックス®投与後、テレビやパソコンはいつから使用できますか？

A.4 臨床試験では、本剤投与後(Day 1)からパソコン及びテレビの使用が許容されていました。ただし、パソコンやテレビのリモコンなどを操作する際は、読書灯などの照度の高い照明の使用をしないように、患者さん及び付き添いのご家族にもご指導ください。

Q.5 アキシャルックス®による治療後はいつから外科手術や歯科治療が可能ですか。

A.5 本剤投与後1ヵ月間は、やむを得ない場合(リスクを上回るベネフィットがあると判断した場合)を除き、外科手術ならびに歯科治療はお控えください。

緊急の外科的処置が必要な場合は、手術室の強い光への曝露を避けてください。赤色灯に対しても過敏になっている可能性があるため、外科用ヘッドライトの光が直接皮膚に当たらないようにタオルやシーツで覆ってください。また、全ての皮膚・粘膜に、外科用ヘッドライトの光、ならびに標準的な天井照明以外の光が当たらないよう保護してください。

Q.6 アキシャルックス®による治療後に注意が必要な検査はありますか。

A.6 本剤投与後1ヵ月間は、やむを得ない場合(リスクを上回るベネフィットがあると判断した場合)を除き、上部・下部消化管内視鏡はお控えください。また、本剤投与後2ヵ月間は、強い光を使用する眼科検査を控えてください。強い光を使用する眼科検査を予定している場合は、あらかじめ主治医に相談するよう患者さん及びそのご家族にお伝えください。

Q.7 暖房器具は使用できますか。

A.7 本剤投与後4週間は赤色の光を発する暖房器具(赤外線ヒーター、赤外線ストーブ、こたつ等)の使用は避けていただくよう患者さん及び付き添いのご家族にもご指導ください。赤色の光を発しない暖房器具はご使用いただけます。

10. 参考文献

- | | 社内資料番号 |
|--|------------|
| 1. Mitsunaga M, et al.: Nat Med. 2011;17(12):1685-91. | AKBB-R0024 |
| 2. 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 |
| 3. アービタックス®注射液100mg電子添文 | |
| 4. 日本レーザー医学会安全教育委員会編：レーザー医療の基礎と安全. アトムス. 2016, p96-8. | |
| 5. 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 |
| 6. 日本がん看護学会監修：オンコロジックエマージェンシー. 医学書院, 2016, p128, p134. | |
| 7. 社内資料：サル単回投与毒性試験 | AKBB-R0021 |
| 8. 日本臨床腫瘍学会編：頭頸部がん薬物療法ガイドランス第2版. 金原出版. 2018, p44-5. | |
| 9. Tejpar S, et al.: Lancet Oncol. 2007;8(5):387-94. | AKBB-R0029 |
| 10. Ishiguro M, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2012;42(4):287-94. | AKBB-R0030 |
| 11. Boku N, et al.: Jpn J Clin Oncol. 2014;44(3):214-23. | AKBB-R0031 |
| 12. 社内資料：RM-1929-102試験(2020年9月25日承認、CTD2.7.6.2) 承認時評価資料 | AKBB-R0004 |
| 13. 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン(日本レーザー医学会・日本光線力学学会版). 2015年9月28日 第1.1版発行 | |

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

貯 法	2～8℃で保存すること。
有 効 期 間	18箇月
日本標準商品分類番号	874299
承認番号	30200AMX00942000
薬価基準収載年月	2020年11月
販売開始	2021年1月

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(アルブミン及びビリポたん白質)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(アルブミン及びビリポたん白質)を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	アキシャルックス®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。[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

<p>現頻度の上昇が報告されている。[9.4参照]</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤調製時の注意</p> <p>14.1.1 本剤は希釈して使用しないこと。</p> <p>14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>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。</p> <p>14.2.2 0.2又は0.22μmのインラインフィルターを使用すること。</p>																												
<p>11. 副作用</p> <p>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。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>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]</p> <p>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</p> <p>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]</p> <p>11.1.4 重度の皮膚障害 (頻度不明)</p> <p>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]</p>	<p>15. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>20. 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。</p>																												
<p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="87 840 782 1500"> <thead> <tr> <th></th> <th>20%以上</th> <th>10～20%未満</th> <th>10%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>一般・全身障害 および投与部位の状態</td> <td>適用部位疼痛</td> <td>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</td> <td>腫脹、発熱</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td></td> <td>嚥下障害</td> <td>口内炎、嚥下痛、舌潰瘍、口腔内痛</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td></td> <td>紅斑、発疹</td> <td>光線過敏性反応、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹</td> </tr> <tr> <td>血液およびリンパ系障害</td> <td></td> <td></td> <td>貧血</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td> <td></td> <td>口腔咽頭痛</td> <td>咳嗽、発声障害</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>腫瘍疼痛</td> <td>頸部痛、脱水、体重減少、ALT (GPT) 増加、着色尿</td> </tr> </tbody> </table>		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	<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 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。</p> <p>21.3 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。</p> <p>21.4 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。</p> <p>22. 包装 1バイアル</p> <p>24. 文献請求先及び問い合わせ先 楽天メディカル株式会社 カスタマーサポートセンター 電話：0120-169-373 受付時間：9時～17時(土、日、祝日および当社休業日を除く)</p>
	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																										

- その他の詳細は電子添文をご参照ください。
- 電子添文の改訂に十分ご注意ください。

2022年6月改訂(第7版)

製造発売元
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

Rakuten Medical

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 ニ子玉川ライズ・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)



AKH0001BD0009
2020年10月作成
2023年11月改訂