

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

アキヤルックス[®]点滴静注250mg

貯法：2～8℃で保存すること。

有効期間：12箇月

注¹⁾ 注意－医師等の処方箋により使用すること**Akalux[®] IV Infusion 250mg**

条件付き早期承認品目

| | |
|------|------------------|
| 承認番号 | 30200AMX00942000 |
| 販売開始 | － |

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

3.2 製剤の性状

| 販売名 | アキヤルックス [®] 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時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

7. 用法及び用量に関する注意

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半導体レーザを使用しレーザ光照射を行うこと。なお、レーザ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 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。

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]

9.4 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

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤を構成するセツキシマブを用いた動物実験（サル）において、

流産及び胎児死亡の発現頻度の上昇が報告されている¹⁾。[9.4参考]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用が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 顎動脈出血（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 および縫隔障害 | | 口腔咽頭痛 | 咳嗽、発声障害 |
| その他 | | 腫瘍疼痛 | 頸部痛、脱 水、体重減少、 ALT (GPT) 増加、着色尿 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は希釈して使用しないこと。

14.1.2 他の薬剤との混注はしないこと。

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

14.2 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0.22μmのインラインフィルターを使用すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

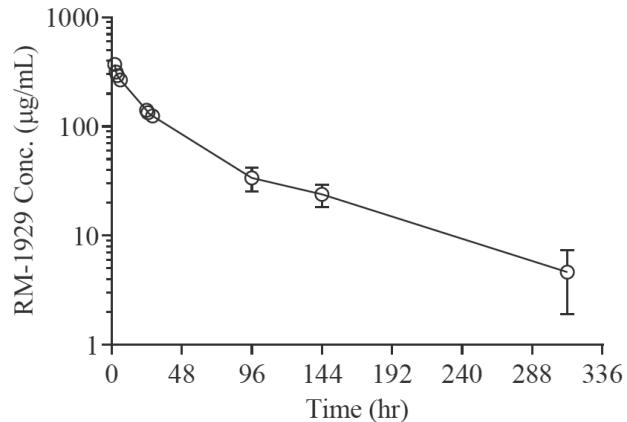
切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌の患者を対象とした第I相試験において、日本人患者に本剤640 mg/m²を2時間かけて単回静脈内投与したときのセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下のとおりであった。また、本剤を構成するフタロシアニン誘導体（IR700）は本剤投与終了直後以降、いずれの測定時点においても定量下限未満であった。なお、セツキシマブ サロタロカンナトリウムに対するIR700のモル換算した各C_{max}値の比は約0.7%であり、セツキシマブ サロタロカンナトリウムからのIR700の遊離は限定的であることが示唆された²⁾。

本剤640 mg/m²の単回静脈内投与後のセツキシマブ サロタロカンナトリウムの薬物動態パラメータ

| N | C _{max} (μg/mL) | AUC ₀₋₂₆ (hr*μg/mL) | AUC _{0-t} (hr*μg/mL) | T _{1/2} (hr) | CL (mL/hr/m ²) | V _{ss} (mL/m ²) |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|
| 3 | 370±17.2 | 5280±529 | 14300±1490 | 60.5±9.94 | 43.9±5.26 | 3070±223 |

平均値±標準偏差

本剤（640 mg/m²）単回静脈内投与後のセツキシマブ サロタロカンナトリウム血清中濃度の推移

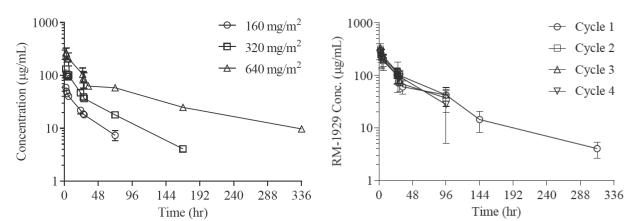


16.1.2 単回及び反復投与

切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者を対象とした第I/IIa相試験において、本剤 160, 320及び640 mg/m²^{注3)}を2時間かけて単回静脈内投与したときの血清中セツキシマブ サロタロカンナトリウム濃度推移、本剤 640mg/m²^{注4)}を2時間かけて最大4回まで反復静脈内投与した時の各投与サイクルにおける血清中セツキシマブ サロタロカンナトリウム濃度推移はそれぞれ下図のとおりであった³⁾。

注³⁾ 本剤の承認用量は640 mg/m²である。

本剤（160, 320及び640 mg/m²）単回静脈内投与後の血清中濃度の推移及び本剤（640 mg/m²）反復静脈内投与後の血清中濃度の推移



17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I相試験

切除不能な局所再発^{注4)}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 のレーザ光（照射エネルギー密度：50 J/cm²（表在性病変）、100 J/cm（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%信頼性区間] 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（各33.3%）であった⁵⁾。

注⁴⁾ 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

17.1.2 海外第Ⅰ相/Ⅱa相試験

切除不能な局所再発^{注5)}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のレーザ光（照射エネルギー密度：50 J/cm²（表在性病変）、100 J/cm（深在性病変））を照射した。^{注6)}中央判定（改変 RECIST ver.1.1）による奏効率 [95%信頼性区間] は43.3% [25.46, 62.57] であった。

注⁵⁾ 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⁶⁾ 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%) |

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、疲労、紅斑及び瞼下障害各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⁶⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セツキシマブ サロタロカンナトリウムは、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IR 700を結合させた抗体薬物複合体である。セツキシマブ サロタロカンナトリウムは腫瘍細胞の細胞膜上に発現するEGFRに結合し波長690 nmのレーザ光照射により励起されたIR700が光化学反応を起こし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^{7) 8)}。しかし、詳細な作用機序は解明されていない。

18.2 抗腫瘍効果

セツキシマブ サロタロカンナトリウムは、*in vitro*において、波長690nmのレーザ光照射により、ヒト咽頭癌由来FaDu細胞株等の増殖を抑制した⁹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

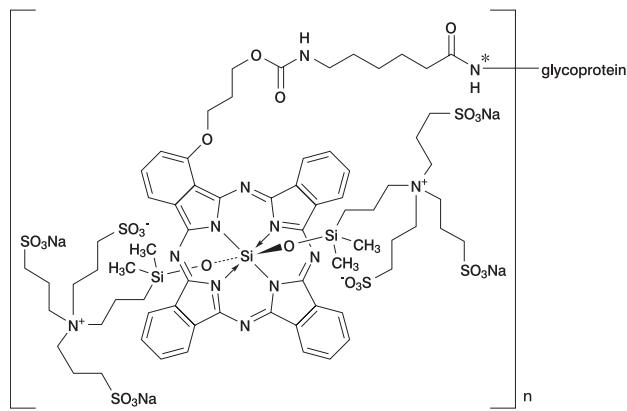
セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）(JAN)

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-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- κ O, κ O' [(フタロシアニナト(2-) κ N²⁹, κ N³⁰, κ N³¹, κ N³²)

-1-イル]シリコン(オキシ)プロポキシ]カルボニル)アミノ)ヘキサノイル(C₇₀H₉₆N₁₁O₂₄S₆Si₃；分子量：1,752.22)の四ナトリウム塩が結合している。

サロタロカンナトリウム部位の構造式



n=2～3

*抗体部分の Lys 残基の窒素原子

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。

21. 承認条件

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。

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。

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。

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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

- アービタックス注射液100mg添付文書
- 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）
- 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）
- 臨床薬理試験:IR-700の薬物動態（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.1.3.2）
- RM-1929-102試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.2）
- RM-1929-101試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.1.1）
- Mitsunaga M. et. al., Nature Medicine 2011; 17 (12) , 1685-91
- 本治療による殺細胞作用（2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.2.2.2.3）
- 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）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

電話：0120-169-373

受付時間：9 時～17 時 30 分（土、日、祝日および当社休業日を除く）

26. 製造販売業者等

26.1 製造発売元

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12-21-1 二子玉川ライズ・オフィス

Rakuten Medical