

## 審議結果報告書

令和 2 年 9 月 8 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      アキシャルックス点滴静注250 mg  
[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）  
[申 請 者 名]    楽天メディカルジャパン株式会社  
[申請年月日]    令和 2 年 3 月 26 日

### [審 議 結 果]

令和 2 年 9 月 4 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

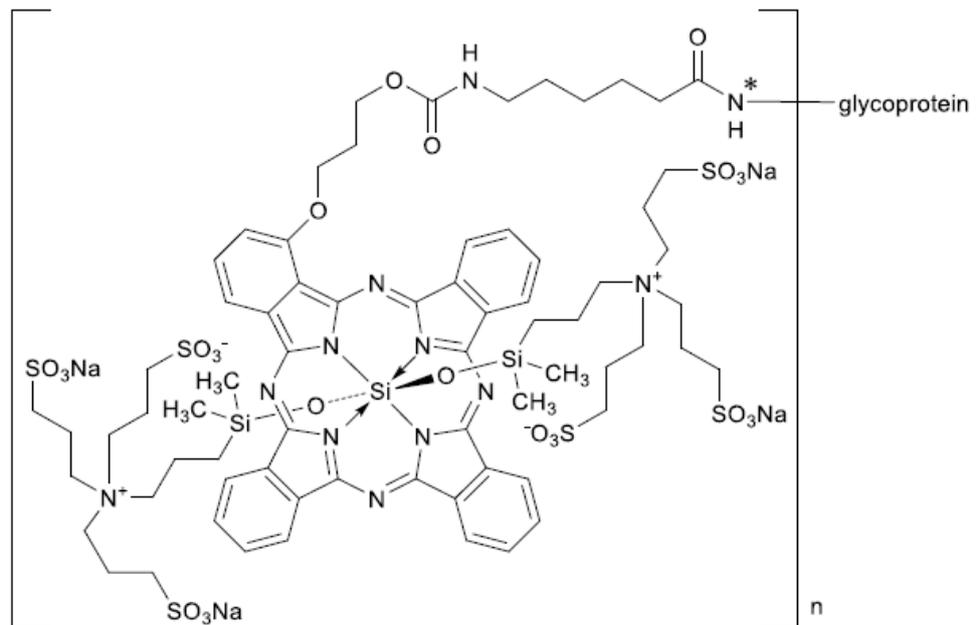
令和2年8月19日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販 売 名] アキシャルックス点滴静注 250 mg
- [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)
- [申 請 者] 楽天メディカルジャパン株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和2年3月26日
- [剤 形 ・ 含 量] 1バイアル中にセツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え) 250 mg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [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、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) ザニウミル]プロピル}ジメチルシラノラト-κO,κO')[(フタロシアニナト(2-)κN<sup>29</sup>, κN<sup>30</sup>, κN<sup>31</sup>, κN<sup>32</sup>)-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<sub>70</sub>H<sub>96</sub>N<sub>11</sub>O<sub>24</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>; 分子量: 1,752.22) ) の四ナトリウム塩が結合している。  
Cetuximab Sarotalocan Sodium is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: 156,000-158,000) consisting of tetrasodium salt of Sarotalocan (6-({3-((OC-6-13)-bis({3-[bis(3-sulfopropyl)(3-sulfonatopropyl)azaniumyl]propyl}dimethylsilanolato-κO,κO')[(phtalocyaninato(2-)κN<sup>29</sup>, κN<sup>30</sup>, κN<sup>31</sup>, κN<sup>32</sup>)-1-1]silicon}oxy)propoxy]carbonyl}amino)hexanoyl (C<sub>70</sub>H<sub>96</sub>N<sub>11</sub>O<sub>24</sub>S<sub>6</sub>Si<sub>3</sub>; molecular weight: 1,752.22)) attached to an average of 2-3 Lys residues of Cetuximab.
- [構 造] 主なサロタロカンナトリウム結合部位: L鎖 K145、H鎖 K215、H鎖 K292、H鎖 K416  
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

[特記事項] 先駆け審査指定医薬品（指定番号：先駆け審査（31薬）第4号、平成31年4月8日付け薬生薬審発0408第1号）、条件付き早期承認制度の適用対象（令和2年5月29日付け薬生薬審発0529第7号）

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目投与下におけるレーザ光照射の切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、infusion reaction、光線過敏症並びに重度の皮膚障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

[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/m<sup>2</sup>（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。

[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。

## 審査報告(1)

令和2年7月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

[販売名]	アカルックス注射液 250 mg
[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)
[申請者]	楽天メディカルジャパン株式会社
[申請年月日]	令和2年3月26日
[剤形・含量]	1 バイアル中にセツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え) 250 mg を含有する注射剤
[申請時の効能・効果]	再発頭頸部癌
[申請時の用法・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 640 mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を約2時間以上かけて点滴静注する。点滴静注後約24時間±4時間後に非熱性赤色光 (レーザー光) を病巣部位に照射する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	17
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	38
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	38

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

### 1.1 申請品目の概要

本薬/レーザ光照射は、半導体レーザ装置を用いて波長 690 nm 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 に結合した本薬が励起され、腫瘍細胞を傷害することが期待される治療法である。

本薬は、申請者により創製された ADC であり、EGFR に対する IgG1 サブクラスのキメラ型モノクローナル抗体であるセツキシマブと、光感受性物質であるフタロシアニン誘導体 (IR700 NHS エステル) が結合している。

### 1.2 開発の経緯等

海外において、申請者により、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本薬/レーザ光照射の第 I / IIa 相試験 (101 試験) が 2015 年 6 月から実施された。

なお、2020 年 5 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、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本薬/レーザ光照射の国内第 I 相試験 (102 試験) が 2018 年 3 月から実施された。

今般、101 試験及び 102 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、「アカルックス注射液 250 mg」を販売名として申請されたものの、医療安全上の観点から「アキシャルックス点滴静注 250 mg」へ変更することとされた。また、本薬は、2019 年 4 月に「頭頸部癌」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目 (指定番号: 先駆け審査 (31 薬) 第 4 号) に指定され、また、2020 年 5 月に医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている (令和 2 年 5 月 29 日付け薬生薬審発 0529 第 7 号)。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本薬は、EGFR に対するモノクローナル抗体であるセツキシマブのリシン残基に、波長 690 nm の光により励起されるフタロシアニン誘導体 (IR700 NHS エステル) が結合した ADC である。

### 2.1 原薬

セツキシマブ及び IR700 NHS エステルが原薬の重要中間体として管理されている。

#### 2.1.1 セツキシマブ

セツキシマブは、Merck Serono S.A.により MF (MF 登録番号 301MF10063) に登録されている。

##### 2.1.1.1 細胞基材の調製及び管理

別添のとおりである。

##### 2.1.1.2 製造方法

別添のとおりである。

### 2.1.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

セツキシマブの製造工程では、宿主細胞である Sp2/0-Ag14 細胞以外の以下の生物由来の原料等が用いられている。

① MCB の調製：

米国产<sup>1)</sup> のウシ胎児血清、ウシ由来コレステロール、ウシ血清アルブミン及びウシトランスフェリン並びに原産国不明のウシインスリン。

② WCB の調製：

ウシ胎仔血清、ウシ血清アルブミン及びウシ血清由来リポタンパク質。

③ 細胞培養工程：

ウシ血清アルブミン及びウシ血清由来リポタンパク質。

上記のうち、MCB の調製に使用される原料等以外はいずれも生物由来原料基準に適合していることが確認されている。また、MCB の調製に使用された原料等は、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け事務連絡）の条件を満たしており、使用可能とされている。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施されている。また、実生産スケールで得られたハーベスト前の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ試験、*in vitro* 外来性ウイルス試験、マウス微小ウイルス試験、逆転写酵素活性試験及び透過型電子顕微鏡観察が実施され、実施された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質による汚染は認められなかった。なお、ハーベスト前の未精製バルクに対する無菌試験、マイコプラズマ試験及び *in vitro* 外来性ウイルス試験は工程内管理試験として設定されている。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された（表 1）。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log <sub>10</sub> )			
	異種指向性マウス白血球ウイルス	ウシウイルス性下痢ウイルス	仮性狂犬病ウイルス	マウス微小ウイルス
低 pH ウイルス不活化	■	■	■	■
■ クロマトグラフィー	■	■	■	■
ウイルス除去ろ過	■	■	■	■
総ウイルスクリアランス指数	≥ 18.39	≥ 8.85	≥ 17.83	8.35

### 2.1.1.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。なお、開発の過程でセツキシマブの供給元が変更された（2.1.3.2 参照）。

### 2.1.1.5 特性

別添のとおりである。

### 2.1.1.6 管理

<sup>1)</sup> 米国が国際獣疫事務局（OIE）において BSE 発生リスクに係る清浄国として認定された平成 25 年以前に採取された。

セツキシマブの規格及び試験方法として、含量、確認試験（icIEF）、pH、糖鎖プロファイル、純度試験（SEC-LC、SDS-PAGE（非還元及び還元））、CEX-LC、エンドトキシン、微生物限度、EGFR 結合活性（ELISA 法）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

### 2.1.1.7 安定性

セツキシマブの主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 セツキシマブの主要な安定性試験の概略

	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	5±3℃	■カ月	ポリエチレンバッグ
加速試験	3	■±℃/■±%RH	■カ月	

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、■における■の増加傾向、■における■の減少傾向、■（■）の■の低下傾向、■（■）の■の低下傾向及び■（■）の低下傾向が認められた。

以上より、セツキシマブの有効期間は、ポリエチレンバッグを用いて、2～8℃で保存するとき、■カ月とされた。

## 2.1.2 IR700 NHS エステル

### 2.1.2.1 特性

IR700 NHS エステルは青～緑色の固体であり、性状、溶解性、モル吸光係数、最大吸収波長、最大蛍光波長、熱重量及び示差走査熱量について検討されている。

IR700 NHS エステルの化学構造は、IR、NMR（<sup>1</sup>H-及び<sup>13</sup>C-NMR）及び質量スペクトルにより確認されている。

### 2.1.2.2 製造方法

IR700 NHS エステルは、■を出発物質として合成される。

重要工程として、IR700 NHS エステルの合成（■に係る各工程）、■及び■工程が設定され、IR700 NHS エステルの合成及び■を行う各工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

### 2.1.2.3 管理

IR700 NHS エステルの規格及び試験方法として、性状、確認試験（IR 及び LC）、純度試験（純度（LC）、類縁物質（LC）、元素不純物（誘導結合プラズマ質量分析法）、残留溶媒（LC 及び GC））、水分及びエンドトキシンが設定されている。

### 2.1.2.4 安定性

IR700 NHS エステルの主要な安定性試験は表 3 のとおりである。

表3 IR700 NHS エステルの主要な安定性試験の概略

試験名	ロット数 (スケール)	保存条件	保存期間	保存形態
長期保存試験	3 (パイロット)	■ ± °C	1 ロット : ■ カ月 2 ロット : ■ カ月	褐色ガラス製容器 +アルミラミネート袋 +高密度ポリエチレン製容器

以上より、IR700 NHS エステルの■は、褐色ガラス製容器に入れたものをアルミラミネート袋に入れ、これを高密度ポリエチレン製容器に入れて■、■°Cで保存するとき、■カ月と設定された。なお、実生産スケールによる長期保存試験も実施中である。

### 2.1.3 セツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え)

#### 2.1.3.1 製造方法

原薬の製造工程は、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■及び充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、■、■、■、■、■及び■とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションを実施中である。

#### 2.1.3.2 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。

- 製法 A から製法 B : ■、■、製造所、■、■、■、■、■等
- 製法 B から申請製法 : ■、製造時の■の変更等

101 試験及び 102 試験には製法 A の製剤が用いられている。上記の製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

#### 2.1.3.3 特性

##### 2.1.3.3.1 構造及び特性

実施された原薬の特性解析は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の特性解析における評価項目

一次構造/高次構造	翻訳後修飾 (酸化、脱アミド化)、DAR、■、■、粒子径、熱安定性
物理的・化学的性質	分子量、電荷変異体、サイズ変異体、■、■、不溶性微粒子
糖鎖構造	N 結合型糖鎖プロファイル
生物学的性質	EGFR に対する結合親和性
	細胞増殖抑制作用、EGFR シグナル伝達阻害作用
	ADCC 活性
	■による■

生物学的性質に関する検討の結果は、以下のとおりであった。なお、抗体の活性に係る生物活性については、抗体であるセツキシマブについても同時に比較評価が行われた。

- 法により、原薬とセツキシマブの EGFR に対する結合親和性が同程度であることが確認された。
- ヒト皮膚扁平上皮癌由来 A431 細胞株及びヒト咽頭癌由来 FaDu 細胞株を用いた評価により、原薬とセツキシマブの EGFR シグナル伝達阻害活性が同程度であることが確認された。
- FaDu 細胞株を用いた評価により、原薬とセツキシマブの細胞増殖抑制作用は同程度であることが確認された。
- ヒト T 細胞性白血病由来 Jurkat 細胞株及び A431 細胞株を用いた評価により、原薬の ADCC 活性はセツキシマブよりも弱いことが確認された。
- ヒト膵癌由来 BxPC3 細胞株を用いた評価により、波長 690 nm のレーザー光の照射下において本薬は細胞増殖抑制作用を有することが確認された。

### 2.1.3.3.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.3.3.1 における特性解析結果等に基づき、目的関連物質A\* が目的物質関連物質とされた。また、不純物B\*、不純物C\*、不純物D\* 及び 不純物E\* が目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物のうち、不純物B\*、不純物C\* 及び 不純物E\* は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物D\* は製剤の規格及び試験方法により管理されている。

### 2.1.3.3.3 製造工程由来不純物

エンドトキシン、バイオバーデン、不純物F\*、不純物G\*、不純物H\* 及び 不純物I\* が製造工程由来不純物とされた。エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、バイオバーデンは原薬の規格及び試験方法により、不純物F\* については原薬の工程内管理試験により管理されている。また、不純物G\*、不純物H\* 及び 不純物I\*の管理については、別添のとおりである。

### 2.1.3.4 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、含量、確認試験（SEC-LC）、pH、純度試験（SEC-LC（測定波長 nm 及び nm））、DAR、エンドトキシン、微生物限度、力価（ ）、EGFR に対する結合親和性（ELISA 法）及び定量法（SEC-LC）が設定されている。

### 2.1.3.5 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	2	5±3℃	■ カ月	プラスチック製 バッグ*
	申請製法	1			
加速試験	製法 B	2	■±℃/■±%RH	■ カ月	
	申請製法	1			
苛酷試験	製法 B	1	■±℃/■±5%RH	■ カ月	

\*：低密度ポリエチレン（内層）等からなる多層構造のバッグ

\* 新薬承認情報提供時に置き換え

長期保存試験では、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

加速試験では、██████ における██████ の減少傾向及び██████ の増加、██████ の低下傾向、CE-SDS (██████) の██████ の低下傾向、██████ (██████) の██████ の低下傾向、██████ ████████ の低下傾向、██████ (██████) の低下傾向並びに██████ の増加が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた変化に加え、██████ の低下傾向、██████ における██████ の減少、██████ の増加及び██████ の増加傾向、██████ (██████) の██████ の低下、██████ (██████) の██████ の低下、██████ ████████ の低下並びに██████ (██████) の低下が認められた。

原薬は光に対し不安定であることから、光安定性試験は実施されていない。

以上より、原薬の有効期間は、プラスチック製バッグを一次容器とし、██████ で遮光下、2～8℃で保存するとき、██████ カ月とされた。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 褐色ガラスバイアル (50 mL) に、内容液量 50 mL あたり原薬 250 mg (タンパク量) を含有する水性注射剤である。製剤には、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、トレハロース水和物、ポリソルベート 80 及び注射用水が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、無菌ろ過、充填、表示・包装及び試験・保管工程からなる。

重要工程は、██████ 及び██████ とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションを実施中である。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである。なお、当該変更は、いずれも原薬の製法変更と同時期に実施され、同等性/同質性が確認されている (2.1.3.2 参照) (原薬の製法変更と同様に、それぞれの製法を製法 A、製法 B 及び申請製法とする)。

- 製法 A から製法 B : 製造所、██████、██████、██████ 等
- 製法 B から申請製法 : ████████、██████ 等

製造工程の開発には QbD の手法が利用されている (2.3 参照)。

### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (SEC-LC 及びペプチドマップ)、pH、浸透圧、純度試験 (SEC-LC (測定波長 ██████ nm 及び ██████ nm) 及び CE-SDS (非還元及び還元))、薬物未結合抗体、DAR、エンドトキシン、無菌、不溶性微粒子、不溶性異物、採取容量、力価 (██████)、EGFR に対する結合親和性 (ELISA 法) 及び定量法 (SEC-LC) が設定されている。

### 2.2.5 製剤の安定性



機構は、提出された資料から、原薬の品質は適切に管理されていると判断した。製剤については、長期保存試験成績が未提出であることから（2.2.5 参照）、製剤の品質に関する最終的な機構の判断については審査報告（2）に記載する。

なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

## 2.R.1 新添加剤について

製剤には、静脈内投与における使用前例を超える新添加剤であるトレハロース水和物が含有されている。

### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用するトレハロース水和物は日本薬局方適合品であることから、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

機構は、トレハロース水和物について、提出された資料から、申請された製剤の使用量において、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 EGFR に対する結合親和性（CTD 4.2.1.1.1、4.2.1.1.9）

ヒト EGFR（組換えタンパク）に対する本薬及びセツキシマブの結合親和性が ELISA 法により検討された。その結果、本薬及びセツキシマブの EC<sub>50</sub> 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 20.6±2.6（n=3）及び 22.8±2.1 ng/mL（n=5）であった。

ヒト EGFR（組換えタンパク）に対する本薬及びセツキシマブの結合親和性が、反射型干渉分光法により検討された。その結果、本薬及びセツキシマブの K<sub>D</sub> 値（平均値±標準偏差、n=3）はそれぞれ 107±20 及び 582±112 pmol/L であった。

#### 3.1.2 細胞膜に対する傷害作用（CTD 4.2.1.1.2）

EGFR を内在性に発現する A431 細胞株と HER2 を強制発現させたマウス胚線維芽細胞株由来 NIH/3T3 細胞株との共培養下において、細胞膜に対する本薬/レーザ光照射の傷害作用が、細胞膜非透過性のエチジウムホモダイマー-1 を用いた DNA 染色を指標に検討された。その結果、レーザ光照射 90 分後に A431 細胞株においてのみ DNA が染色されたことから、A431 細胞株の細胞膜に対する傷害作用が認められた。

#### 3.1.3 EGFR の自己リン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.12）

本薬又はセツキシマブ存在下で培養した EGFR を内在性に発現する A431 細胞株及び FaDu 細胞株を用いて、EGFR のリガンドである EGF の結合による EGFR の自己リン酸化に対する本薬及びセツキシマブ 0.05、0.5、5 及び 50 µg/mL の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、EGF の結合による EGFR の自己リン酸化に対する本薬及びセツキシマブの阻害作用は表 7 のとおりであった。

表7 EGFR の自己リン酸化に対する本薬及びセツキシマブの阻害作用

細胞株	薬剤 (μg/mL)	リン酸化 EGFR の割合* (%)	
A431	本薬	50	10.521 ± 0.249
		5	25.759 ± 1.660
		0.5	53.845 ± 11.181
		0.05	94.931 ± 3.589
	セツキシマブ	50	9.528 ± 0.706
		5	24.197 ± 0.909
		0.5	67.954 ± 5.475
		0.05	95.249 ± 2.968
FaDu	本薬	50	8.357 ± 0.621
		5	10.036 ± 0.553
		0.5	21.212 ± 1.551
		0.05	73.646 ± 5.031
	セツキシマブ	50	7.976 ± 0.889
		5	11.798 ± 1.232
		0.5	25.922 ± 1.086
		0.05	76.889 ± 9.777

平均値 ± 標準偏差、n=3、\*：薬剤を添加しない状態を 100 とした際のリン酸化 EGFR の割合

### 3.1.4 ADCC 活性 (CTD 4.2.1.1.10)

ルシフェラーゼ遺伝子を導入した Jurkat 細胞株をエフェクター細胞として、A431 細胞株に対する本薬及びセツキシマブの ADCC 活性が、ルシフェラーゼ活性を指標に検討された。その結果、本薬及びセツキシマブの EC<sub>50</sub> 値 (平均値 (範囲)、n=3) は、それぞれ 15.45 (14.50~16.46) 及び 10.91 (10.17~11.71) ng/mL であった。

### 3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株等に対する増殖抑制作用

#### 3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1.6、4.2.1.1.7、4.2.1.1.11)

FaDu 細胞株に対する本薬及びセツキシマブの増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬及びセツキシマブの EC<sub>50</sub> 値 (平均値 (範囲)、n=3) は、それぞれ 35.73 (29.25~43.64) 及び 42.66 (37.30~48.79) ng/mL であった。

EGFR を内在性に発現する BxPC3 細胞株を用いて、波長 690 nm のレーザー光を 8 又は 32 J/cm<sup>2</sup> で照射した際の本薬の増殖抑制作用が、非対称性シアニン色素を用いた DNA 染色を指標に検討された。その結果、波長 690 nm のレーザー光を①8 及び②32 J/cm<sup>2</sup> で照射した際の本薬の EC<sub>50</sub> 値 (個別値、n=2) は、それぞれ①23.63 及び 33.46 ng/mL、並びに②6.58 及び 8.09 ng/mL であった。

A431、FaDu 及び BxPC3 細胞株並びにヒト扁平上皮癌由来 SCC-15 細胞株を用いて、EGFR の発現量及び本薬 10 μg/mL における波長 690 nm のレーザー光の増殖抑制作用が、フローサイトメトリー法により検討された。その結果、細胞表面上の EGFR の発現量及び波長 690 nm のレーザー光の ED<sub>50</sub> 値は表 8 のとおりであった。

表 8 各細胞株における EGFR の発現量及び本薬の増殖抑制作用

細胞株	EGFR の発現量*1	ED <sub>50</sub> 値 (J/cm <sup>2</sup> ) *2
A431	1,574,000	1.39、1.48
FaDu	608,000	6.33、7.74
BxPC3	408,000	7.78、7.68
SCC15	461,000	13.32、14.04

\*1：抗体結合能を測定し、定量化した値、\*2：n=2 (個別値)

### 3.1.5.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1.13)

BxPC3 細胞株を膵臓に移植したヌードマウス (5 例/群) を用いて、本薬/レーザ光照射の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植 2 週間後に本薬 100  $\mu\text{g}$  が静脈内投与された。本薬投与 24 時間後に腫瘍を外科的に露出し、波長 690 nm のレーザ光 250  $\text{J}/\text{cm}^2$  が 150  $\text{mW}/\text{cm}^2$  で照射され、腫瘍面積が算出された。その結果、対照 (リン酸緩衝液投与下におけるレーザ光照射) 群と比較して、本薬/レーザ光照射群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

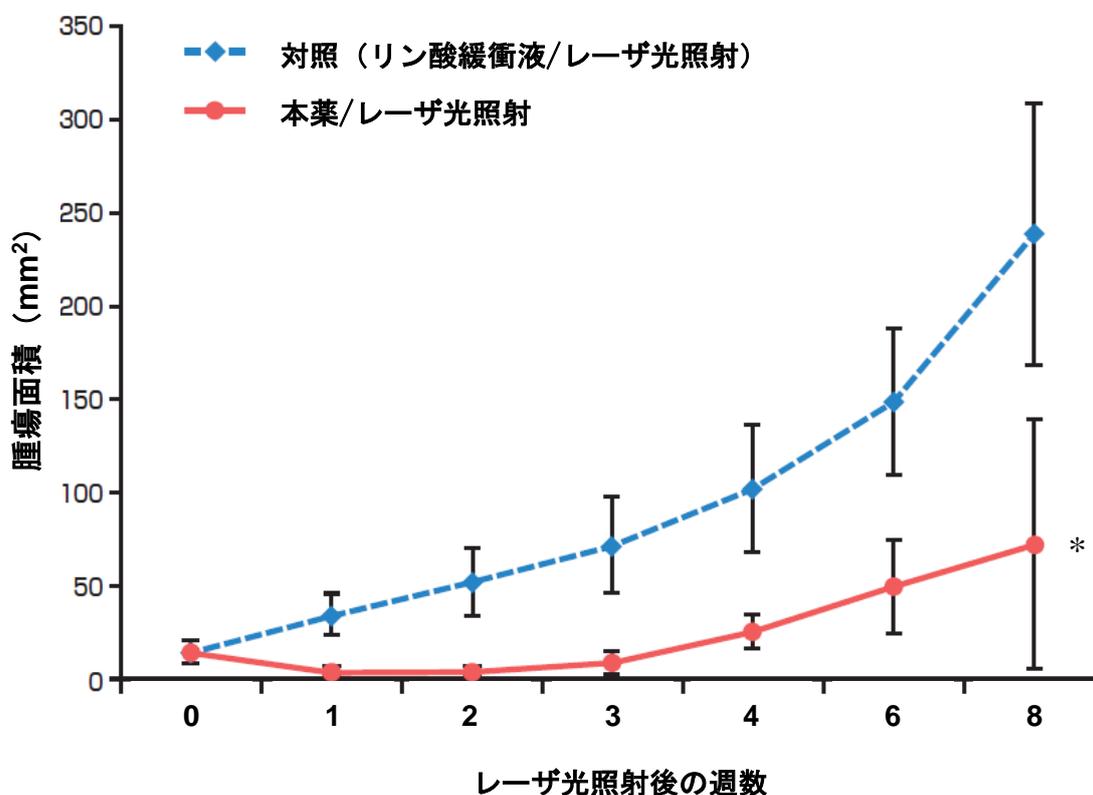


図 1 BxPC3 細胞株を膵臓に移植したヌードマウスにおける本薬/レーザ光照射の腫瘍増殖抑制作用  
 $n=5$ 、\* : 対照群に対して  $p < 0.001$  (Student's  $t$  検定)

## 3.2 安全性薬理試験

カニクイザルを用いた単回静脈内投与毒性試験において、本薬 40 及び 80  $\text{mg}/\text{kg}$  投与による中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が検討された (5.1 参照)。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

## 3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 3.R.1 本薬/レーザ光照射の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬/レーザ光照射の作用機序及び頭頸部癌に対する有効性について、以下のように説明している。

本薬は、EGFR に対する IgG1 サブクラスのキメラ型モノクローナル抗体であるセツキシマブのリシン

残基に、光感受性物質であるフタロシアニン誘導体を結合させた ADC である。本薬は、セツキシマブと比較して ADCC 活性は低いものの (3.1.4 参照)、セツキシマブと同様に EGFR に結合し (3.1.1 参照)、EGFR の自己リン酸化を阻害すること (3.1.3 参照) 等から、セツキシマブと同様にレーザー光照射非依存的な腫瘍増殖抑制作用を示す可能性がある。しかしながら、レーザー光照射後速やかな細胞膜に対する傷害作用が認められていること (3.1.2 参照) 等を考慮すると、本薬の作用機序におけるレーザー光照射非依存的な腫瘍増殖抑制作用の寄与は限定的と考える。したがって、本薬は、腫瘍細胞の細胞膜上に発現する EGFR に結合し (3.1.1 参照)、波長 690 nm のレーザー光照射により励起されたフタロシアニン誘導体が光化学反応を起こし (ACS Cent Sci 2018; 4; 1559-69)、腫瘍細胞の細胞膜を傷害することにより (3.1.2 参照)、殺細胞効果を示すと考える。

上記の作用機序に加えて、頭頸部癌では 90% 以上の患者で EGFR が発現している旨が報告されていること (J Clin Oncol 2015; 33: 3305-13)、本薬/レーザー光照射がヒト頭頸部癌由来細胞株等に対する増殖抑制作用を示したこと (3.1.5.1 及び 3.1.5.2 参照)、本薬/レーザー光照射は局所治療であること等を考慮すると、頭頸部癌に対する本薬/レーザー光照射の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の波長 690 nm のレーザー光照射に依存する殺細胞効果は新規の作用機序と考えられるものの、その分子レベルでの詳細な機序等については、不明な点が多く残されていると考える。本薬のレーザー光照射に依存しない腫瘍増殖抑制作用の寄与を含めた作用機序等に関する情報については、本薬の臨床使用時において、有効性の予測の観点から有益な情報となる可能性があることから、今後も引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、サル等において検討された。

##### 4.1 分析法

###### 4.1.1 測定法

血清中の本薬及び IR700 カルボン酸の定量は、          により行われ、定量下限値はそれぞれ 2.00 及び 0.0233 µg/mL であった。

##### 4.2 吸収

###### 4.2.1 単回投与

雌雄サルに本薬 40 又は 80 mg/kg を 2 時間かけて単回静脈内投与し、血清中本薬及び IR700 カルボン酸濃度が検討された (表 9)。本薬及び IR700 カルボン酸のいずれも PK パラメータに明確な性差は認められなかった。なお、IR700 カルボン酸は、いずれの投与量も投与後 4~8 時間の間で定量下限値未満であった。

表9 本薬及びIR700カルボン酸のPKパラメータ（雌雄サル、単回静脈内投与）

測定対象	投与量 (mg/kg)	性別	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>d</sub> (mL/kg)
本薬	40	雄	3	887.7±92.7	16,211±3,403	41.7±5.28	2.45±0.48	145.6±18.2
		雌	3	732.0±35.8	11,645±394.5	35.7±3.49	3.34±0.08	172.2±20.8
	80	雄	5	1,704±173.6	38,249±5,386	57.0±16.3	2.07±0.27	169.4±47.7
		雌	5	1,453±427.9	28,593±6,129	50.9±6.85	2.86±0.63	205.7±20.4
IR700カルボン酸	40	雄	3	0.06±0.00	0.10±0.01	—	—	—
		雌	3	0.06±0.01	0.14±0.03	—	—	—
	80	雄	5	0.14±0.02	0.36±0.14	3.39、2.73*	126,255、137,633*	496,718、673,061*
		雌	5	0.10±0.02	0.24±0.05	—	—	—

平均値±標準偏差（n=2の場合は個別値）、\*：n=2、—：算出せず

### 4.3 分布

雌雄サルに本薬40及び80 mg/kgを2時間かけて単回静脈内投与し、蛍光分析法により、本薬の組織分布が検討された。その結果、①投与後3日目（40 mg/kg投与時）、及び②投与後15日目（80 mg/kg投与時）において組織中/血液中放射能濃度の比が1を超える蛍光強度を示したのは、①肝臓、胆嚢及び腋窩リンパ節、②鼠径部リンパ節、腸間膜リンパ節、前立腺、腋窩リンパ節等であった。投与後3及び15日目における全組織中に残存する本薬は、それぞれ総投与量の38.4及び2.84%と推定された。

また、EGFRが発現する組織において、本薬はセツキシマブと同様の分布を示した<sup>2)</sup>。

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬の構成成分であるセツキシマブは胎児へ移行する旨が報告されていること（「平成20年5月7日付け審査報告書 アービタックス注射液100 mg」参照）等から、本薬も胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

### 4.4 代謝及び排泄

申請者は、以下の理由等から、本薬の代謝及び排泄に関する試験を実施しなかった旨を説明している。

- 本薬の構成成分であるセツキシマブは抗体医薬品であり、タンパク分解経路等を介して消失すると考えることから、「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」について（平成24年3月23日付け薬食審査発0323第1号）に基づき、当該試験は不要と考えること。
- 本薬を静脈内投与後、血清中IR700カルボン酸濃度はほとんどの測定時点で定量下限値未満であったことから、本薬の薬物部分の循環血中への移行は限定的と考えること（4.2.1参照）。
- 本薬の薬物部分の物理化学的性質<sup>3)</sup>を考慮すると、薬物代謝酵素により代謝を受ける可能性は低いと考えること。

また、申請者は、本薬の乳汁中への移行について、ヒトIgGが乳汁中に排泄される旨が報告されていること（J Mammary Gland Biol Neoplasia 1996; 1: 243-9等）から、ヒトIgGの定常領域を有する本薬についても乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

### 4.R 機構における審査の概略

<sup>2)</sup> セツキシマブ（16 mg/kg）を2時間かけて単回静脈内投与した対照群との比較。

<sup>3)</sup> 疎水性部分を取り囲む双性イオン部分を有し、水溶性の高い構造であること。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、及び光毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒としてリン酸緩衝液が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

ラット（IR700 カルボン酸投与）及びカニクイザル（本薬投与）を用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 10）。なお、カニクイザルの無毒性量（80 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$ ）は、それぞれ 1,624.2（雄）、1,173.8（雌） $\mu\text{g/mL}$  及び 43,098.3（雄）、41,092.4（雌） $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、臨床曝露量<sup>4)</sup>と比較して、それぞれ 3.2 倍及び 2.8 倍以上であった。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量/無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	静脈内	IR700 カルボン酸：0、10、30、100	死亡・瀕死安楽死：100（雄 2/18 例、雌 2/18 例）  100：活動性低下、非協調性運動、ALT、AST の高値、ハーダー腺の壊死・炎症、褐色脂肪組織の変性、肺静脈の炎症、眼球後方の筋肉の変性・炎症、副腎の壊死、心筋の変性・炎症 $\geq 10$ ：皮膚青緑色、青色尿  回復性（2 週間）：あり <sup>a)</sup>	概略の致死量：100 無毒性量：30	4.2.3.1.2
雌雄カニクイザル	静脈内	本薬：0、40、80 セツキシマブ：16	特記すべき所見なし	無毒性量：80	4.2.3.1.4

a) ハーダー腺の再生像あり

### 5.2 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験は実施されていない。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いる小核試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄を用いる小核試験が実施された（表 11）。いずれの試験においても IR700 カルボン酸が用いられ、結果は陰性であったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

<sup>4)</sup> 日本人患者に本薬 640 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与した際の  $C_{max}$  は 370  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{inf}$  は 14,700  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。

表 11 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	光照射 <sup>a)</sup>	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2 <i>uvrA</i>	S9-	無	0 <sup>b)</sup> 、100、250、500、1000、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+		0 <sup>b)</sup> 、100、250、500、1000、2500、5000	陰性	
			S9-	有	0 <sup>b)</sup> 、2.5、5.0、10、25、50、100、250、500	陰性	
			S9+		0 <sup>b)</sup> 、2.5、5.0、10、25、50、100、250、500	陰性	
	ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験	ヒト末梢血リンパ球	S9- (4時間)	無	0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9+ (4時間)		0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	
			S9- (24時間)		0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	
			S9- (4時間)	有	0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	
			S9+ (4時間)		0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	
			S9- (24時間)		0 <sup>b)</sup> 、125、250、500	陰性	
in vivo	ラット小核試験	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄			0、20、40、80 (2回投与/静注)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) LED 照明 5,000 K、30 分照射 (約 37,000 ルクス)、b) calcium/magnesium-free Dulbecco's phosphate buffered saline

#### 5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

#### 5.5 生殖発生毒性試験

本薬の生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、本薬の構成成分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、本薬においても胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があることから、添付文書で本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する予定である。

#### 5.6 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。なお、本薬の単回投与毒性試験では、投与部位に特段の影響は認められなかった。

#### 5.7 その他の試験

##### 5.7.1 光毒性試験

正常組織に対する本薬/レーザ光照射の影響を評価することを目的として、カニクイザルを用いた光毒性試験が実施された (表 12)。当該試験では、本薬 40 mg/kg の単回投与 24 時間後に、皮膚に対して

波長 690 nm のレーザー光 (50 J/cm<sup>2</sup>) が照射された。その結果、レーザー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た。

表 12 光毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	添付資料 CTD
雄 カニクイザル	静脈内	40	レーザー光照射部位における紅斑、浮腫 (試験 13 日まで) 試験開始 29 日後の皮膚組織における表皮・毛包の単細胞壊死、表皮の過形成	4.2.3.7.7

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 5.R.1 反復投与毒性試験について

申請者は、反復投与毒性試験を実施しなかった理由について、以下のように説明している。

本薬の投与間隔及び半減期を考慮すると蓄積が予測されないこと、ヒトにおける安全性は単回投与毒性試験成績から予測可能と判断し、本申請に際して本薬の反復投与毒性試験を実施しなかった。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加えて、下記の点を考慮すると、本申請に際して反復投与毒性試験を実施しないことは受入れ可能と判断した。

- サルを用いた単回投与毒性試験において、投与限界量まで投与した場合でも毒性所見は認められず、また、投与終了後 28 日までの観察においても遅発毒性は認められていないこと (5.1 参照)。
- 本薬の臨床試験で本薬を複数回投与された患者において、問題となる毒性所見は認められなかったこと (7.R.3.7 参照)。
- 本申請に係る本薬の投与対象は予後不良の進行癌患者であること。

### 5.R.2 光遺伝毒性について

機構は、ヒト末梢血リンパ球を用いた小核試験において、光照射 (LED 照明) 条件下では細胞毒性が認められなかったことから、光照射条件の適切性及び本薬の光毒性ポテンシャルについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

上記の小核試験に用いられた培養液に含まれるフェノールレッドの主な吸収波長は 415 及び 560 nm であり、本薬の最大吸収波長 (689 nm) とは乖離していることから、培養液により励起光が吸収された可能性は低く、光照射条件は適切であったと考える。また、本薬の細胞膜に対する傷害作用 (3.1.2 参照) には一重項酸素が関与している可能性があるものの、本薬は細胞膜を通過せず、本薬から生じた一重項酸素等が核内の DNA に影響を及ぼす可能性は低いと考えることから、本薬の光遺伝毒性ポテンシャルは低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

#### 6.1.1 分析法

##### 6.1.1.1 本薬の測定法

ヒト血清中の本薬及び IR700 カルボン酸の定量は、          法により行われ、定量下限値はそれぞれ 2.0 及び 0.025 µg/mL であった。

##### 6.1.1.2 抗セツキシマブ サロタロカン抗体及び抗セツキシマブ サロタロカン中和抗体の測定法

ヒト血清中の抗セツキシマブ サロタロカン抗体の検出は、固相化した                                  、          及び                                  標識した本薬、並びに          標識した                                  を用いた ELISA 法により行われ、検出感度は 50.6 ng/mL であった。

ヒト血清中の抗セツキシマブ サロタロカン中和抗体の検出は、ヒト扁平上皮癌由来 A431 細胞株を用いた蛍光検出法により行われ、検出感度は 1,249 ng/mL であった。

#### 6.1.2 開発過程における原薬及び製剤の製造工程の変更

開発過程において、原薬及び製剤の製造工程の変更が行われた（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。今般の申請で提出された海外第 I / IIa 相試験（101 試験）及び国内第 I 相試験（102 試験）では製法          により製造された本薬が使用された。

原薬及び製剤の製法変更時には、品質特性に関する同等性/同質性の評価が実施され、変更前後で原薬及び製剤は同等/同質であることが確認されている（2.1.3.2 及び 2.2.3 参照）。

### 6.2 臨床薬理試験

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

#### 6.2.1 国内臨床試験

##### 6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2.2 : 102 試験<2018 年 3 月～2018 年 7 月>）

切除不能な局所再発<sup>5)</sup>の頭頸部扁平上皮癌患者 3 例（PK 解析対象は 3 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬の用法・用量は、640 mg/m<sup>2</sup>を第 1 日目に 2 時間かけて単回静脈内投与することとされ、血清中本薬及び IR700 カルボン酸濃度が検討された。なお、レーザ光照射については、本薬の投与終了 20～28 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 690 nm のレーザ光（照射エネルギー密度 50 J/cm<sup>2</sup>（表在性病変）又は 100 J/cm<sup>2</sup>（深在性病変）<sup>6)</sup>）を照射することとされた。

本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。なお、IR700 カルボン酸は本薬投与終了直後<sup>7)</sup>以降、いずれの測定時点においても定量下限値未満であった。

抗セツキシマブ サロタロカン抗体の測定が実施された 3 例において、本薬投与後の血清中に抗セツキシマブ サロタロカン抗体は検出されなかった。

<sup>5)</sup> RT 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。

<sup>6)</sup> ファイバー単位長さ当たりのエネルギー量。

<sup>7)</sup> 本薬投与終了直後の濃度は 0.0342±0.00135 µg/mL であった。

表 13 本薬の PK パラメータ

n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-26h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (mL/m <sup>2</sup> )
3	370±17.2	5,280±529	14,300±1,490	60.5±9.94	43.9±5.26	3,070±223

平均値±標準偏差

## 6.2.2 海外臨床試験

### 6.2.2.1 海外第 I / II a 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 101 試験<2015 年 6 月~2018 年 5 月>)

切除不能な局所再発<sup>8)</sup> の頭頸部扁平上皮癌患者 39 例 (PK 解析対象は第 I 相パート及び第 II a 相パートで、それぞれ 9 及び 30 例<sup>9)</sup>) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。本薬の用法・用量は、第 I 相パートでは 160、320 又は 640 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて単回静脈内投与、第 II a 相パートでは 640 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて最大 4 回まで反復静脈内投与することとされ、血清中本薬及び IR700 カルボン酸濃度が検討された。なお、レーザ光照射については、本薬の投与 21~27 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 690 nm のレーザ光 (照射エネルギー密度 50 J/cm<sup>2</sup> (表在性病変) 又は 100 J/cm (深在性病変) <sup>6)</sup>) を照射することとされた。

第 I 相パート及び第 II a 相パートにおける、本薬及び IR700 カルボン酸の PK パラメータは、それぞれ表 14 及び 15 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC は概ね用量に比例して増加した。

抗セツキシマブ サロタロカン抗体の測定が実施された 33 例 (第 I 相パート : 8 例、第 II a 相パート : 25 例) において、本薬投与後の血清中に抗セツキシマブ サロタロカン抗体は、第 I 相パートで 2 例、第 II a 相パートで 1 例に検出された。なお、中和抗体は第 II a 相パートの 1 例に検出された。

表 14 第 I 相パートにおける本薬及び IR700 カルボン酸の PK パラメータ

用量 (mg/m <sup>2</sup> )	測定対象	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-26h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (mL/m <sup>2</sup> )
160*1	本薬	3	59.5±5.15	810±51.4	1,580±425	37.8±12.0	89.1±16.4	4,250±493
320	本薬	3	130±15.3	1,790±170	4,070±134	48.6±2.50	73.7±2.13	4,440±432
	IR700 カルボン酸	3	0.041±0.007	—	0.105*2	—	—	—
640	本薬	3	271±56.7	3,910±1,090	11,500±6,980	77.5±34.8	56.7±23.9	4,840±958
	IR700 カルボン酸	3	0.063±0.011	—	0.947±1.27	—	—	—

平均値±標準偏差、— : 算出せず、\*1 : 160 mg/m<sup>2</sup> 投与時の IR700 カルボン酸はいずれの測定時点においても定量下限値未満であり、PK パラメータは算出されなかった、\*2 : n=1

<sup>8)</sup> RT 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。

<sup>9)</sup> 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。

表 15 第Ⅱa相パートにおける本薬及び IR700 カルボン酸の PK パラメータ

サイクル	測定対象	n	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-26h</sub> (µg·h/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/m <sup>2</sup> )	V <sub>ss</sub> (mL/m <sup>2</sup> )
1	本薬	30	296±73.0	3,900±1,090*1	9,300±3,920*2	56.0±19.5*1	71.2±47.8*1	4,370±1,370*1
	IR700 カルボン酸	30	0.059±0.019	—	0.283±0.328*3	—	—	—
2	本薬	9	300±63.2	4,090±1,270*4	9,190±4,550*4	51.8±16.9*5	65.1±25.8*5	4,200±1,690*5
	IR700 カルボン酸	9	0.049±0.019	—	0.215、1.02*6	—	—	—
3	本薬	6	334±65.7	4,480±665	7,180±3,270	35.1±19.8	71.7±15.8	3,020±1,120
	IR700 カルボン酸	5	0.041±0.013	—	—	—	—	—
4	本薬	4	283±52.2	4,920、4,930*6	6,050±6,390	37.4、72.6*6	41.2、57.2*6	2,830、3,820*6
	IR700 カルボン酸	4	0.051±0.019	—	0.140、0.189*6	—	—	—

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、—：算出せず、\*1：n=26、\*2：n=28、\*3：n=11、\*4：n=8、\*5：n=7、\*6：n=2

### 6.2.3 曝露量と有効性及び安全性との関連

101 試験及び 102 試験の結果を基に、本薬の曝露量<sup>10)</sup> (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>) と有効性及び安全性との関連が検討された。

#### 6.2.3.1 曝露量と有効性との関連

本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> と奏効率との関連について検討された。その結果、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> と奏効率との間に明確な関連は認められなかった。

#### 6.2.3.2 曝露量と安全性との関連

本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> と、重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び注目すべき有害事象<sup>11)</sup> との関連について検討された。その結果、本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> と上記の有害事象の発現の有無との間に明確な関連は認められなかった。

### 6.2.4 腎機能及び肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響

腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者を対象に、本薬の PK を検討する臨床試験は実施されていない。

しかしながら、申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能又は肝機能の低下が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

- 本薬を構成する抗体部分については、標的抗原との結合を介した経路及びタンパク分解経路により消失すると考えられることから、腎機能及び肝機能の低下が本薬の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

<sup>10)</sup> 本薬の曝露量を四分位点で分割 (①C<sub>max</sub> (µg/mL) 及び②AUC<sub>0-∞</sub> (µg·h/mL) は、それぞれ①54.8 以上 220 以下、220 超 275 以下、275 超 332 以下、332 超 489 以下、及び②1,586.4 以上 7,191.7 以下、7,191.7 超 10,295.2 以下、10,295.2 超 12,854.6 以下、12,854.6 超 ~22,031.5 以下) して評価された。

<sup>11)</sup> 出血、皮膚反応、光過敏性、炎症、限局性疼痛及び浮腫と定義された。

- 本薬を構成する薬物部分について、本薬からの遊離は限定的<sup>12)</sup>であることから、腎機能又は肝機能の低下が薬物部分の曝露量に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

### 6.2.5 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬及び IR700 カルボン酸の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

- 本薬の PK パラメータについて、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められていないこと（6.2.1.1 及び 6.2.2.1 参照）。
- IR700 カルボン酸について、日本人患者及び外国人患者のいずれにおいても、本薬の投与終了直後に同程度の  $C_{max}$  となり、投与終了直後以降は定量下限値未満となったこと。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可能と判断した。

### 6.R.1 抗セツキシマブ サロタロカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について

抗セツキシマブ サロタロカン抗体の発現状況は、本申請で提出された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<sup>13)</sup>が可能であった患者（36 例）のうち、4 例<sup>14)</sup>（11.1%）で抗セツキシマブ サロタロカン抗体が検出された。

申請者は、101 試験及び 102 試験において、抗セツキシマブ サロタロカン抗体が陽性の患者（4 例）における血清中本薬濃度は、陰性の患者と明確に異なる傾向は認められなかったこと等を考慮すると、抗セツキシマブ サロタロカン抗体が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

抗セツキシマブ サロタロカン抗体が陽性の患者数は限定的であったことを考慮すると、抗セツキシマブ サロタロカン抗体が本薬の PK に及ぼす影響について明確に結論付けることは困難である。したがって、当該影響について引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 16 に示す国内第 I 相試験 1 試験、海外第 I / II a 相試験 1 試験の計 2 試験が提出された。

<sup>12)</sup> 国内第 I 相試験（102 試験）における、本薬 640 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与した際の本薬に対する IR700 カルボン酸のモル換算した各  $C_{max}$  値の比は約 0.7%であった。

<sup>13)</sup> 抗セツキシマブ サロタロカン抗体の測定を行った時点の直近の時点における血清中本薬濃度は、ほとんどの検体で定量下限値未満であった。

<sup>14)</sup> 海外第 I / II a 相試験（101 試験）における、本薬の初回投与前（ベースライン時）のみで抗セツキシマブ サロタロカン抗体が検出された 1 例を含む。

表 16 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	本薬 640 mg/m <sup>2</sup> 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*1 を用いて、レーザー光*2 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本薬 160、320 又は 640 mg/m <sup>2</sup> 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*4 を用いて、レーザー光*2 を照射 ②本薬 640 mg/m <sup>2</sup> 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*4 を用いて、レーザー光*2 を照射*5	有効性 安全性 PK

\*1：Rakuten Medical 社製 PIT690.4-2500 が用いられた、\*2：照射エネルギー密度は表在性病変に対して 50 J/cm<sup>2</sup>、深在性病変に対して 100 J/cm<sup>2</sup>（ファイバー単位長さ当たりのエネルギー量）とされた、\*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：Modulight 社製 ML7710-690-ASP が用いられた、\*5：4～8 週間の間隔を空けて、最大 4 回まで本薬/レーザー光照射を実施することが可能とされた

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

## 7.1 評価資料

### 7.1.1 国内臨床試験

#### 7.1.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.2-2：102 試験＜2018 年 3 月～2018 年 7 月＞）

切除不能な局所再発<sup>5)</sup> の頭頸部扁平上皮癌患者（目標症例数：3～6 例）を対象に、本薬/レーザー光照射の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、640 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて単回静脈内投与<sup>15)</sup> することとされた。また、レーザー光照射については、本薬の投与終了 20～28 時間後に半導体レーザー装置を用いて、波長 690 nm のレーザー光（照射エネルギー密度 50 J/cm<sup>2</sup>（表在性病変）又は 100 J/cm<sup>2</sup>（深在性病変）<sup>6)</sup>）を照射することとされた。

本試験に登録された 5 例のうち、本薬が投与された 3 例が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

本薬投与後 7 日目までが DLT 評価期間とされ、DLT の発現は認められなかった。

有効性について、改変 RECIST ver.1.1<sup>16)</sup> 基準に基づく中央判定による奏効率の結果は、表 17 のとおりであった（2018 年 11 月 6 日データカットオフ）。

<sup>15)</sup> infusion reaction を予防するため、デキサメタゾンリン酸ナトリウム 3.3 mg 及び d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 5 mg を静脈内投与し、当該 2 薬剤の投与終了 15～30 分後にチャレンジ投与としてセツキシマブ 100 mg を 30 分以上かけて静脈内投与することとされた。セツキシマブ投与中に Grade 3 以上の infusion reaction が認められない場合に、セツキシマブ投与終了 30～90 分後に本薬を投与することとされた。

<sup>16)</sup> 本薬/レーザー光照射が局所治療であることを考慮し、レーザー光照射した病変を標的病変、レーザー光照射しなかった病変を非標的病変と定義された。

表 17 最良総合効果及び奏効率  
(改変 RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、中央判定、2018 年 11 月 6 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	3 例
CR	0
PR	2 (66.7)
SD	0
PD	1 (33.3)
NE	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	2 (66.7 [9.4, 99.2] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

## 7.1.2 海外臨床試験

### 7.1.2.1 海外第 I / II a 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 101 試験<2015 年 6 月~2018 年 5 月>)

切除不能な局所再発<sup>8)</sup>の頭頸部扁平上皮癌患者(目標症例数は第 I 相パート:12~24 例、第 II a 相パート:30 例)を対象に、本薬/レーザ光照射の有効性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、第 I 相パートでは 160、320 又は 640 mg/m<sup>2</sup>、第 II a 相パートでは 640 mg/m<sup>2</sup> を 2 時間かけて静脈内投与<sup>15)</sup>することとされた。また、レーザ光照射については、本薬の投与終了 21~27 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 690 nm のレーザ光(照射エネルギー密度 50 J/cm<sup>2</sup>(表在性病変)又は 100 J/cm<sup>2</sup>(深在性病変)<sup>6)</sup>)を照射することとされた。なお、第 II a 相パートに組み入れられた患者のうち、本薬/レーザ光照射の初回実施後に CR 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 回まで本薬/レーザ光照射を実施することが可能とされた。

本試験に登録された 40 例(第 I 相パート:9 例、第 II a 相パート:31 例<sup>9)</sup>)のうち、本薬が投与された 39 例(第 I 相パート:9 例、第 II a 相パート:30 例<sup>9)</sup>)が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

第 I 相パートにおいて、本薬投与後 7 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT の発現は認められず、本薬の推奨用量は 640 mg/m<sup>2</sup> と決定された。

有効性について、本試験の第 II a 相パートにおける、改変 RECIST ver.1.1<sup>15)</sup> 基準に基づく中央判定による奏効率の結果は、表 18 のとおりであった(2019 年 3 月 12 日データカットオフ)。

表 18 最良総合効果及び奏効率  
(改変 RECIST ver.1.1、第 II a 相パート、有効性の解析対象、中央判定、2019 年 3 月 12 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	30 例
CR	4 (13.3)
PR	9 (30.0)
SD	11 (36.7)
PD	5 (16.7)
NE	1 (3.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%) )	13 (43.3 [25.5, 62.6] )

\* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は、第 II a 相パートの 3/30 例 (10.0%) に認められた。死因は肺炎<sup>17)</sup>、腫瘍出血<sup>18)</sup> 及び動脈出血<sup>19)</sup> 各 1 例であり、いずれも本薬/レーザ光照射との因果関係が否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬/レーザ光照射の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本薬/レーザ光照射の有効性、安全性等を検討した海外第 I / II a 相試験 (101 試験) であると判断し、当該試験の第 II a 相パートを中心に評価する方針とした。

また、日本人患者における本薬/レーザ光照射の有効性及び安全性については、上記の頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、本薬/レーザ光照射の有効性、安全性等を検討した国内第 I 相試験 (102 試験) を中心に評価する方針とした。

### 7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な局所再発の頭頸部癌患者に対して、本薬/レーザ光照射の一定の有効性は示されたと判断した。

#### 7.R.2.1 臨床的位置付けについて

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬/レーザ光照射に関する記載は認められなかった。

申請者は、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治療体系、並びに当該治療体系における本薬/レーザ光照射の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

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 が実施されている。上記の治療後に、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

<sup>17)</sup> 71 歳男性。4 回目の本薬/レーザ光照射実施後第 14 日目に、深部静脈血栓症 (Grade 2) (本薬/レーザ光照射との因果関係は否定された) が認められ、抗凝固薬が投与されていた。第 29 日目に腹痛が認められたため受診し、腹腔内出血 (Grade 3) 及び肺炎と診断された。抗菌薬投与、酸素投与等が行われ、第 38 日目にホスピスに転院となり、第 41 日目に死亡した。なお、腹腔内出血及び肺炎について、いずれも本薬/レーザ光照射との因果関係が否定された。

<sup>18)</sup> 51 歳男性。2 回目の本薬/レーザ光照射実施後第 18 日目に、当該本薬/レーザ光照射されていない頭頸部扁平上皮癌からの出血を認め、第 19 日目に死亡した。

<sup>19)</sup> 51 歳女性。3 回目の本薬/レーザ光照射実施後第 24 日目に、心筋梗塞 (Grade 4) 及び敗血症 (Grade 4) が認められ、第 33 日目に回復し退院となった (いずれの事象も本薬/レーザ光照射との因果関係が否定された)。自宅に退院した当日に動脈出血を認め、死亡した。

ら、ニボルマブの CheckMate 141 試験<sup>20)</sup> 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る。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 (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本薬/レーザー光照射は、半導体レーザー装置を用いて波長 690 nm 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 に結合した本薬が励起され、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 II a 相パートにおける奏効率の結果 (7.1.2.1 参照) 等を考慮すると、本薬/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と考える。

なお、本邦において、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局所治療としてボロファラン (<sup>10</sup>B) を用いた BNCT が承認されているが、当該 BNCT と本薬/レーザー光照射の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないこと等から、両治療の使い分けについては現時点で不明であり、患者の状態等に応じて選択されるものとする。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の臨床的位置付けについては、現在実施中の下記の臨床試験の結果を踏まえて、より明確にされるものとする。ことから、当該試験の結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

- 2 つ以上の治療歴のある切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者 (目標症例数 : 275 例) を対象に、本薬/レーザー光照射と IC (セツキシマブ、MTX 又は DTX) の有効性 (主要評価項目 : PFS 及び OS) 及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第 III 相試験 (301 試験)。

#### 7.R.2.2 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、101 試験の第 II a 相パートにおける有効性の評価項目及び評価結果について、以下のように説明している。

切除不能な局所再発の頭頸部癌患者において、奏効が得られることにより、発声、嚥下、咀嚼、呼吸等の機能が温存され、QOL の向上が期待できることが報告されており (Cancer 2017; 123: 4583-93)、当該患者において奏効が得られることには臨床的意義があると考えことから、101 試験の第 II a 相パートの有効性の評価項目として奏効率を設定した。

本薬/レーザー光照射の有効性について、101 試験の第 II a 相パートの有効性の解析対象集団において、有効性の評価項目とされた①改変 RECIST ver.1.1<sup>16)</sup> 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) 及び②RECIST 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、それぞれ①43.3 [25.5, 62.6] (7.1.1.1 参照)、②36.7 [19.9, 56.1] であり、CheckMate 141 試験<sup>20)</sup> におけるニボルマブ

<sup>20)</sup> 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法 (根治目的又は術後の化学放射線療法を含む) 終了後から 6 カ月以内に病勢進行又は再発が認められた、原発部位が口腔、中・下咽頭及び喉頭の再発又は遠隔転移を有する頭頸部扁平上皮癌患者を対象に、ニボルマブと IC (セツキシマブ、MTX 又は DTX) の有効性及び安全性を比較することを目的とした国際共同第 III 相試験 (N Engl J Med 2016; 375: 1856-67)。

の奏効率（7.R.2.1 参照）を上回ったこと等を考慮すると、101 試験の第 II a 相パートの対象患者に対して本薬/レーザ光照射の有効性は期待できると考える。

なお、101 試験の第 II a 相パートにおいて、改変 RECIST ver.1.1<sup>16)</sup> 基準に基づく中央判定による腫瘍径（標的病変）の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、奏効持続期間<sup>21)</sup>の中央値 [95%CI]（カ月）は、12.2 [推定不能, 推定不能] であった<sup>22)</sup>。

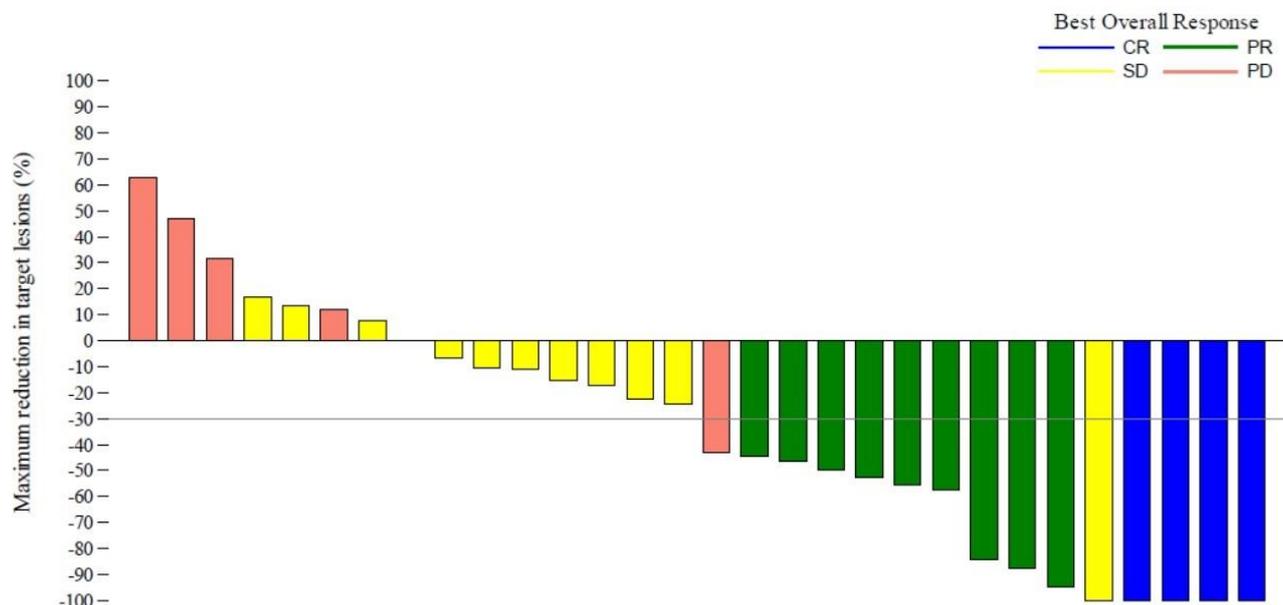


図 2 腫瘍径（標的病変）の最良変化率  
（改変 RECIST ver.1.1、101 試験の第 II a 相パート、有効性の解析対象、中央判定）

また、申請者は、日本人患者に対する本薬/レーザ光照射の有効性について、以下のように説明している。

日本人の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 102 試験において、2/3 例（66.7%）で奏効が認められた（7.1.1.1 参照）。

検討された日本人患者数は限定的であるものの、上記の結果に加えて、下記の点等を考慮すると、日本人の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者においても、本薬/レーザ光照射の有効性は期待できると考える。

- 本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと（6.2.5 参照）。
- 切除不能な局所再発の頭頸部癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験は有効性に関して仮説を設定し、それを検討するために計画された試験ではないこと等から、当該試験成績を基に切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者に対する本薬/レーザ光照射の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、「7.R.2.1 臨床的位置付けについて」の項における

<sup>21)</sup> 奏効（CR 又は PR）が確定された患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義され、PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

<sup>22)</sup> 奏効持続期間の範囲は、2.1～12.2 カ月であった。

検討の結果に加えて下記の点等を考慮すると、日本人患者を含め、切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮患者に対する本薬/レーザー光照射の一定の有効性は示されたと判断した。

- 切除不能な局所再発の頭頸部癌患者における局所病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成等、患者の QOL を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えらる。
- 101 試験の結果、本薬/レーザー光照射により一定の奏効が認められたこと。
- 102 試験の結果、日本人の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者においても、奏効が認められたこと。

### 7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、切除不能な局所再発の頭頸部癌患者に対して本薬/レーザー光照射の実施時に特に注意を要する有害事象は、出血、腫脹、infusion reaction、光線過敏症及び皮膚反応（光線過敏症を除く）であり、本薬/レーザー光照射の実施にあたってはこれらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬/レーザー光照射の実施にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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のであれば、本薬/レーザー光照射は忍容可能と判断した。

#### 7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験において認められた安全性情報を基に、本薬/レーザー光照射の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験における安全性の概要は表 19 のとおりであった。

表 19 安全性の概要（101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験）

	例数 (%)	
	101 試験 第 II a 相パート	102 試験
	30 例	3 例
全有害事象	30 (100)	3 (100)
Grade 3 以上の有害事象	19 (65.3)	1 (33.3)
死亡に至った有害事象	3 (10.0)	0
重篤な有害事象	13 (43.3)	0
本薬/レーザー光照射の中止に至った有害事象	5 (16.7)	0

101 試験の第 II a 相パートにおいて、発現率が 20%以上の全 Grade の有害事象は、疲労 10 例 (33.3%)、嚥下障害 7 例 (23.3%)、末梢性浮腫、便秘及び紅斑各 6 例 (20.0%) であった。2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、貧血 3 例 (10.0%)、適用部位疼痛、限局性浮腫、嚥下障害、口腔内痛、低ナトリウム血症、肺炎、腫瘍疼痛及び腫瘍出血各 2 例 (6.7%) であった。認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (10.0%)、腫瘍出血 2 例 (6.7%)、限局性感染、敗血症、腫瘍疼痛、口腔内痛、腹痛、食道炎、誤嚥性肺炎、閉塞性気道障害、気胸、低血糖、動脈出血、深部静脈血栓症、内出血、貧血、心筋梗

塞、国際標準比増加及び尿路閉塞各 1 例 (3.3%) であり、うち、腫瘍疼痛<sup>23)</sup>、口腔内痛<sup>24)</sup> 及び閉塞性気道障害<sup>25)</sup> 各 1 例は本薬/レーザ光照射との因果関係は否定されなかった。認められた本薬/レーザ光照射の中止に至った有害事象は、末梢腫脹、血中クレアチニン増加、腫瘍出血、発疹及び動脈出血各 1 例 (3.3%) であった。

102 試験において、認められた全 Grade の有害事象は、適用部位疼痛、適用部位浮腫、顔面浮腫、限局性浮腫、血圧上昇、GGT 増加、白血球数減少、貧血、舌炎、肝機能異常及び全身性皮疹各 1 例 (33.3%) であった。認められた Grade 3 以上の有害事象は、適用部位疼痛 1 例 (33.3%) であった。重篤な有害事象及び本薬/レーザ光照射の中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人患者のみに認められた有害事象は、血圧上昇、GGT 増加、白血球数減少、舌炎、肝機能異常及び全身性皮疹各 1 例であり、いずれも Grade 2 以下であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験で発現率が高かった有害事象に加えて、当該 2 つの試験において発現した重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象等については、本薬/レーザ光照射の実施時に注意が必要であり、当該事象の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、頭頸部癌患者に対する本薬/レーザ光照射の安全性情報は極めて限られることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、速やかに医療現場へ提供する必要があると判断した。なお、102 試験において検討された日本人の患者数は限られているものの、下記の点等を考慮すると、本薬/レーザ光照射の中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/レーザ光照射は忍容可能と判断した。

- 日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を認めていないこと。
- 日本人患者のみに認められた有害事象はいずれも Grade 2 以下であったこと。

機構は、以下の項では、101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験における安全性の結果を基に、死亡に至った有害事象、本薬/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、本薬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に着目して検討を行った。

### 7.R.3.2 出血

申請者は、本薬/レーザ光照射による出血について、以下のように説明している。

出血として、MedDRA PT の「動脈出血」、「鼻出血」、「出血」、「内出血」、「喉頭出血」、「口腔内出血」、「処置後出血」、「腫瘍出血」、及び「創傷出血」に該当する事象を集計した。なお、102 試験において、出血は認められなかった。

<sup>23)</sup> 71 歳女性。2 回目の本薬/レーザ光照射実施後第 5 日目から腫瘍疼痛の増強を認め、照射部位である舌に加えて、頸部及び咽頭に灼熱痛を認め、第 8 日目に入院となった。照射部位である舌は腫脹しており、疼痛のため、嚥下及び気管切開孔を介しての会話が困難であった。経鼻胃管が留置され、オピオイド製剤等が投与された。腫瘍疼痛のコントロールが得られ、第 12 日目に退院となり、当該事象は回復したと判断された。

<sup>24)</sup> 51 歳男性。試験に組み入れられた時点より口腔内痛 (Grade 2) を合併していた。1 回目の本薬/レーザ光照射実施後第 13 日目に口腔内痛の増悪 (Grade 3) が認められ、オピオイド製剤が投与された。第 30 日目に当該事象は回復したと判断された。

<sup>25)</sup> 51 歳男性。2 回目の本薬/レーザ光照射実施後に気管チューブを抜管した際に上気道閉塞による吸気時の上気道性喘鳴及び陥没呼吸が認められた。緊急気管切開が行われたものの、酸素飽和度の低下を認めており、胸部 X 線検査で両側の気胸の合併が認められたため、胸腔ドレーンが留置された。閉塞性気道障害は本薬/レーザ光照射による上気道の浮腫が原因として考えられ、第 6 日目に回復したと判断された。

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））に認められた。Grade 3 以上の出血は 4/30 例（13.3%：腫瘍出血 2 例、動脈出血及び内出血各 1 例）に認められた。死亡に至った出血は 2/30 例（6.7%：腫瘍出血<sup>18)</sup> 及び動脈出血<sup>19)</sup> 各 1 例）に認められ、いずれも本薬/レーザー光照射との因果関係は否定された。重篤な出血は 4/30 例（12.2%：腫瘍出血 2 例、動脈出血及び内出血各 1 例）に認められ、いずれも本薬/レーザー光照射との因果関係が否定された。本薬/レーザー光照射の中止に至った出血は 2/30 例（6.7%：腫瘍出血及び動脈出血各 1 例）に認められた。

101 試験の第 II a 相パートにおける出血の初回発現時期<sup>26)</sup> の中央値（範囲）は、19 日（1～34 日）であった。

また、101 試験において、本薬/レーザー光照射により重篤な出血を発現した患者の詳細は表 20 のとおりであった。

表 20 重篤な出血を発現した患者一覧

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*1 (日)	持続 期間 (日)	因果 関係	転帰
101 試験 第 I 相パート	5	男	腫瘍出血*2	4	1	5	8	あり	回復
	5	男	腫瘍出血	5	2	21	1	なし	死亡
101 試験 第 II a 相パート	6	男	腫瘍出血	3	2	1*3	6	なし	回復
	5	女	動脈出血	5	3	34	1	なし	死亡
	8	男	内出血	3	4	30	13	なし	不明

\*1：各回における発現時期、\*2：本薬投与後第 5 日目に腫瘍出血が認められたため、救急治療室を受診し、大量の上気道出血が認められた。緊急気管切開が行われた上で、顔面左側の偽性動脈瘤に対する外頸動脈塞栓術が行われた。その後、再出血を認めず経過し、第 12 日目に退院となり、当該事象は回復したと判断された、\*3：本薬投与後第 2 日目に腫瘍出血が発現し、レーザー光照射は実施されなかった

機構は、頸動脈等への腫瘍浸潤が認められる患者における本薬/レーザー光照射の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①本薬/レーザー光照射により腫瘍壊死が生じた場合に出血する可能性があること、②101 試験において一定の割合で出血が認められたこと等から、当該患者に対する本薬/レーザー光照射には注意が必要である。したがって、頸動脈等への腫瘍浸潤が認められる患者のうち、当該血管に対する血管塞栓術、ステント留置又は外科的結紮を行っていない患者に対する本薬/レーザー光照射を禁忌に設定する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/レーザー光照射との因果関係が否定できない重篤な出血が認められていること等から、本薬/レーザー光照射に際して出血の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における出血の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、101 試験及び 102 試験の治験実施計画書において、頸動脈への腫瘍浸潤が認められた患者は除外されていたこと、本薬/レーザー光照射により動脈出血等の死亡に至った出血が認められていること等を考慮すると、頸動脈への腫瘍浸潤が認められた患者に対する本薬/レーザー光照射を禁忌に設定した上

<sup>26)</sup> 本薬/レーザー光照射を複数サイクル実施された患者については、各サイクルにおける初回発現時期。

で、当該患者に対する本薬/レーザー光照射に際して頸動脈出血を発現する可能性がある旨について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

### 7.R.3.3 腫脹

申請者は、本薬/レーザー光照射による腫脹について、以下のように説明している。

腫脹として、MedDRA PT の「適用部位浮腫」、「適用部位腫脹」、「顔面浮腫」、「喉頭浮腫」、「口唇腫脹」、「限局性浮腫」、「眼窩浮腫」、「眼窩周囲浮腫」、「皮膚浮腫」、「腫脹」、「舌腫脹」及び「舌浮腫」に該当する事象を集計した。

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表 21 のとおりであった。

表 21 いずれかの試験で 2 例以上に認められた腫脹の発現状況  
(101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験)

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

101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験において、死亡に至った腫脹、重篤な腫脹及び本薬/レーザー光照射の中止に至った腫脹は認められなかった。

101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験における腫脹の初回発現時期<sup>26)</sup>の中央値 (範囲) は、それぞれ 2.5 日 (1~33 日) 及び 2 日 (2~4 日) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/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<sup>25)</sup>が認められていること等から、本薬/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。したがって、臨床試験における喉頭浮腫の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.4 infusion reaction

申請者は、本薬/レーザー光照射による infusion reaction について、以下のように説明している。

infusion reaction として、MedDRA PT の「注入に伴う反応」に該当する事象を集計した。なお、102 試験において、infusion reaction 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 infusion reaction は 1/30 例 (3.3% : Grade 2 の注入に伴う反応) に認められた<sup>27)</sup>。死亡に至った infusion reaction、重篤な infusion reaction 及び本薬/レーザー光照射の中止に至った infusion reaction は認められなかった。

<sup>27)</sup> 本試験に登録されたものの、チャレンジ投与による Grade 3 以上の infusion reaction が発現した 1 例は、本薬が投与されなかった。

機構は、101 試験及び 102 試験において、本薬投与による infusion reaction を予防するため、抗ヒスタミン薬等の予防投与、及びセツキシマブによるチャレンジ投与が実施されていたことから、当該予防投与及びチャレンジ投与の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の構成成分であるセツキシマブでは infusion reaction が既知のリスクであることを踏まえ、101 試験及び 102 試験では infusion reaction に対する予防投与が実施されていたこと等から、抗ヒスタミン薬等の予防投与について、添付文書を用いて注意喚起する予定である。一方、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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、infusion reaction の発現例数は限られているものの、本薬は ADC であること、本薬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等から、本薬の投与に際して infusion reaction の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における infusion reaction の発現状況について、添付文書を用いて医療現場に適切に情報提供するとともに、infusion reaction に対する予防投与に関する注意喚起を行う必要があると判断した。また、セツキシマブによるチャレンジ投与に関する申請者の説明を了承した。

#### 7.R.3.5 光線過敏症

申請者は、本薬/レーザ光照射による光線過敏症について、以下のように説明している。

光線過敏症として、MedDRA PT の「光線過敏性反応」に該当する事象を集計した。なお、102 試験において、光線過敏症は認められなかった。

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 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薬/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薬/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。

また、遮光管理解除の実施時期について、101 試験及び 102 試験では、本薬投与後 4 週間又は光感受性試験<sup>28)</sup> で皮膚反応を認めないことが確認されるまでと設定されていたものの、以下の点を考慮し、本薬投与後 1 週間と設定することが適切と考える。

- 101 試験の第 I 相パート及び 102 試験の光感受性試験において、それぞれ 2/9 例及び 1/3 例にごく軽度の紅斑が認められ、当該事象の発現時期が 101 試験の第 I 相パートでは 4 日及び 4~14 日、102 試験では 2 日であったこと。

<sup>28)</sup> 本薬投与前、本薬投与後 2 日目（レーザ光照射前）、4 日目（101 試験のみ）、7 日目にソーラーシミュレーターで光を照射して、紅斑（0：紅斑を認めない、1：ごく軽度の紅斑、2：明瞭な紅斑、3：中等度～重度の紅斑、4：重度の紅斑～軽度の痂皮形成）及び浮腫（0：浮腫を認めない、1：ごく軽度の浮腫、2：軽度の浮腫、3：中等度の浮腫、4：重度の浮腫）の 2 項目で皮膚反応が評価された。なお、本薬投与後第 7 日目に皮膚反応が発現している場合は、当該皮膚反応が消失したことが確認されるまで 1 週間毎に評価された。

- 上記2つの試験において、本薬投与後1週間以降に光線過敏症が発現した症例は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、光線過敏症を発現した患者は極めて限定的であったことから、本薬/レーザ光照射と光線過敏症との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、①本薬は光感受性物質を含むこと、②カニクイザルを用いた光毒性試験において本薬は光毒性を有する可能性が示唆されていること(5.7.1参照)等を考慮すると、本薬の投与により光線過敏症の発現が想定されることから、本薬の投与に際して光線過敏症の発現には注意が必要である。したがって、臨床試験における光線過敏症の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

また、遮光管理の解除について、本薬/レーザ光照射の安全性情報は極めて限られており、101試験及び102試験と異なる設定を行う根拠は薄弱であることから、臨床試験において実施された遮光管理に係る措置等について、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

#### 7.R.3.6 皮膚反応(光線過敏症を除く)

申請者は、本薬を用いたレーザ光照射による皮膚反応(光線過敏症を除く、以下、同様)について、以下のように説明している。

皮膚反応として、MedDRA PTの「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」、「全身性皮疹」、「斑状丘疹状皮疹」、「そう痒性皮疹」、「膿疱性皮疹」、「皮膚剥脱」及び「皮膚臭異常」に該当する事象を集計した。

101試験の第IIa相パートにおいて、全Gradeの皮膚反応は17/30例(56.7%:紅斑6例、発疹5例、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹及び皮膚臭異常各2例、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、そう痒性皮疹、皮膚剥脱及び膿疱性皮疹各1例(重複あり))に認められた。本薬/レーザ光照射の中止に至った皮膚反応は1/30例(3.3%:発疹1例)に認められた。Grade3以上の皮膚反応、死亡に至った皮膚反応及び重篤な皮膚反応は認められなかった。

102試験において、全Gradeの皮膚反応は1/3例(33.3%:全身性皮疹1例)に認められた。Grade3以上の皮膚反応、死亡に至った皮膚反応、重篤な皮膚反応及び本薬を用いたレーザ光照射の中止に至った皮膚反応は認められなかった。

101試験の第IIa相パート及び102試験における皮膚反応の初回発現時期<sup>26)</sup>の中央値(範囲)は、それぞれ9日(1~34日)及び23日であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬/レーザ光照射により発現した皮膚反応はいずれもGrade2以下であったものの、①本薬/レーザ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本薬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、本薬/レーザ光照射により皮膚反応の発現が想定されることから、本薬/レーザ光照射に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における皮膚反応の発現状況について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

### 7.R.3.7 本薬/レーザー光照射を複数回実施された患者における安全性について

申請者は、本薬/レーザー光照射を複数回実施された患者における安全性について、以下のように説明している。

101 試験の第 II a 相パートにおいて、本薬/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 II a 相パートの本薬/レーザー光照射の実施回数別の安全性の概要は表 22 のとおりであった。

表 22 実施回数別の安全性の概要（101 試験の第 II a 相パート）

	例数 (%)			
	1 回実施 11 例	2 回実施 7 例	3 回実施 8 例	4 回実施 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)
本薬/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

101 試験の第 II a 相パートにおいて、本薬/レーザー光照射を 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）は、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）であった。同様に、発現率が 10% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、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）であった。発現率が 5% 以上高かった死亡に至った有害事象は、肺炎（1 例<sup>17)</sup>（5.3%）、0 例）、腫瘍出血（1 例<sup>18)</sup>（5.3%）、0 例）及び動脈出血（1 例<sup>19)</sup>（5.3%）、0 例）であり、いずれも本薬/レーザー光照射との因果関係が否定された。発現率が 10% 以上高かった重篤な有害事象は、腫瘍出血（2 例（10.5%）、0 例）であり、いずれも本薬/レーザー光照射との因果関係が否定された。発現率が 10% 以上高かった本薬/レーザー光照射の中止に至った有害事象は認められなかった。また、本薬/レーザー光照射を 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は、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%）であった。

本薬/レーザー光照射を 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あったこと等を考慮すると、複数回実施においても本薬/レーザー光照射は忍容可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/レーザー光照射を 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が高かった有害事象、及び複数回実施された患者においてのみ発現した有害事象が認められたことから、複数回実施された患者における当該有害事象の発現については注意が必要であり、上記の発現状況について添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。なお、102 試験において本薬/レーザー光照射を複数回実施された日本人患者は認められておらず、当該患者に対する安全性について検討す

ることには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬/レーザー光照射の中止等の適切な対応により、日本人患者においても本薬/レーザー光照射の複数回実施は管理可能と判断した。

- 本薬/レーザー光照射を 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において、重篤な有害事象等の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。
- 日本人患者において本薬/レーザー光照射の単回実施は忍容可能であること（7.R.3.1 参照）。

#### 7.R.3.8 RT 施行歴のある患者に対する安全性について

申請者は、病変部位に対する RT 施行歴のある患者における安全性について、以下のように説明している。

病変部位に対する RT の最終照射日から 4 週間以内の患者は、RT による組織損傷が本薬/レーザー光照射の安全性に影響を及ぼす可能性があることから、101 試験及び 102 試験では当該患者は除外されており、当該患者に対する本薬/レーザー光照射の安全性に関する臨床試験成績は得られていない。しかしながら、RT による組織損傷の重症度及び当該組織損傷が回復するまでの期間は個々の患者によって異なることから、照射野内の臓器における臨床症状等に基づき、本薬/レーザー光照射の可否を判断すべきであると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、101 試験及び 102 試験では病変部位に対する RT の最終照射日から 4 週間以内の患者が除外された旨については、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 7.R.4 効能・効果について

本薬の申請効能・効果について、本申請時には「再発頭頸部癌」と設定されていた。しかしながら、本申請後に申請者より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように変更する旨が説明された。

<効能・効果>

進行又は再発頭頸部癌に対する局所治療

<効能・効果に関連する注意>

- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬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。
- 外科的切除又は化学放射線療法等による根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 遠隔転移を有する頭頸部癌に対して標準的な全身療法の治療歴を有する、もしくはその実施が困難と医師が判断した患者を対象とすること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

#### 7.R.4.1 本薬/レーザー光照射の実施対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/レーザー光照射の実施対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

101 試験の結果（7.1.2.1 及び 7.R.2 参照）等から、本薬/レーザー光照射の実施が推奨される対象は、切除不能な局所再発の頭頸部癌患者である。また、101 試験の対象とされなかった、①切除不能な局所進行の頭頸部癌患者、及び②非扁平上皮癌の患者に対する本薬/レーザー光照射の臨床試験成績は得られていないものの、それぞれ下記の点等を考慮すると、いずれも本薬/レーザー光照射の実施対象とすることは可能と考える。なお、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薬/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薬/レーザー光照射は推奨されないと考える。

- 上記①の患者のうち、標準的な治療が困難な患者に対しては、本薬/レーザー光照射に一定の臨床的意義があると考えること（7.R.2.1 参照）。
- 上記②の患者は、頭頸部癌全体の約 10%程度と極めて希少であり、かつ扁平上皮癌の患者に準じた治療が行われていること（新臨床腫瘍学 改訂第 5 版（南江堂、2018 年））。

以上より、101 試験及び 102 試験の対象患者の詳細を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「進行又は再発頭頸部癌に対する局所治療」と設定した。

- 臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者を選択すること。
- 外科的切除又は化学放射線療法等による根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 遠隔転移を有する頭頸部癌に対して標準的な全身療法の治療歴を有する、もしくはその実施が困難と医師が判断した患者を対象とすること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/レーザー光照射の実施対象に関する上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、101 試験及び 102 試験では、主に奏効率の結果を基に本薬/レーザー光照射の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られていないこと等を考慮すると、標準的な治療が可能な患者に対しては、これらの治療を本薬/レーザー光照射より優先する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、術後補助療法としての本薬/レーザー光照射の有効性及び安全性に関する臨床成績は得られておらず、当該患者に対する本薬/レーザー光照射は推奨されないことから、効能・効果に関連する注意の項において当該内容を注意喚起する必要があると判断した。

以上より、添付文書の「臨床成績」の項に 101 試験及び 102 試験の対象患者の詳細を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬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。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

### 7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は「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640 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を約2時間以上かけて点滴静注する。点滴静注後24時間±4時間後に非熱性赤色光（レーザー光）を病巣部位に照射する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より infusion reaction の予防投与法等に関する注意喚起について、以下のように変更する旨が説明された。

- 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。
- 本薬を5回以上治療した際の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬を4週間以内に反復治療した際の安全性は確立していない。
- 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬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うことが望ましい。
- レーザ光照射に際しての注意：
  - 楽天メディカルジャパン株式会社製の BioBlade® レーザ光システムを使用し非熱性赤色光（レーザー光）照射を行う。BioBlade® レーザ光システムの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取り扱い説明書を参照すること。

機構は、「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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640 mg/m<sup>2</sup>（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。」と整備し設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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回まで本薬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。
- 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬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うこと。
- 楽天メディカルジャパン株式会社製の PDT 半導体レーザーを使用し、レーザー光照射を行うこと。

#### 7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

101 試験の第 I 相パートにおいて、本薬 160～640 mg/m<sup>2</sup> を単回静脈内投与しレーザー光照射した結果、DLT の発現は認められなかったことから、本薬 640 mg/m<sup>2</sup> を用いたレーザー光照射の忍容性が確認された。以上の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で 101 試験の第 II a 相パート及び 102 試験が実施された。その結果、当該2つの試験の対象患者に対する本薬/レーザー光照射の臨床的有用性が認められたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、当該試験の設定等に準じて、本薬の用法・用量を「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640 mg/m<sup>2</sup>（体表面積）を約2時間以上かけて点滴静注する。点滴静注後24時間±4時間後に非熱性赤色光（レーザー光）を病巣部位に照

射する。」と設定した。なお、infusion reaction に対する予防投与方法（7.R.3.5 参照）及びレーザー光照射に用いられる機器については、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

また、本薬/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 II a 相パートの結果、本薬/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たこと（7.R.3.7 参照）から、当該試験での設定に準じた内容を用法・用量に関連する注意の項で注意喚起する。

加えて、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、用法・用量に関連する注意の項で当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

用法・用量に関する申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の用法・用量については、「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 640 mg/m<sup>2</sup>（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。」と整備し設定することが適切であると判断した。

また、用法・用量に関連する注意の項については、「7.R.3.6 本薬/レーザー光照射を複数回実施された患者における安全性について」の項における検討結果に加え、下記の点等を考慮し、以下のよう設定することが適切であると判断した。

- 本薬/レーザー光照射を複数回実施する際の注意喚起については、101 試験の第 II a 相パートでの設定を踏まえ、実施回数の上限及び実施間隔に加えて、CR が得られない場合に実施可能である旨も注意喚起することが適切である。
- infusion reaction に対する予防投与方法については、101 試験の第 II a 相パートでの設定等を踏まえ、抗ヒスタミン薬に加えて、副腎皮質ホルモン剤も投与する旨を注意喚起することが適切である。
- レーザー光照射に使用する医療機器の添付文書及び取扱い説明書を参照する旨の注意喚起については、一般的な内容であることから設定不要である。

<用法・用量に関連する注意の項>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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 回まで本薬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。
- 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与すること。
- 楽天メディカルジャパン株式会社製の PDT 半導体レーザーを使用し、レーザー光照射を行うこと。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のよう説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬/レーザー光照射時の安全性等を検討することを目的として、本薬/レーザー光照射が実施された全例を対象とし、副作用及び不具合の発現状況を安全性検討事項として設定した製造販売後調査の実施を計画している。

調査予定症例数については、101 及び 102 試験における有害事象の発現率等を考慮し、180 例と設定した。

観察期間については、101 及び 102 試験における有害事象の発現時期を考慮し、本薬/レーザー光照射の最終実施日より 6 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者に対して本薬/レーザー光照射を実施した際の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を踏まえ、頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、infusion reaction、光線過敏症並びに重度の皮膚障害を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

#### 7.R.7 本薬/レーザー光照射の適正な実施について

申請者は、製造販売後における切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者に対する本薬/レーザー光照射の適正な実施のための方策について、以下のように説明している。

切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者に対する本薬/レーザー光照射の実施経験は極めて限られていることから、製造販売後における本薬/レーザー光照射の適正な実施のために、本薬/レーザー光照射の実施に関する講習会を行い、本薬/レーザー光照射を実施する医師に対して、①本薬/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本薬/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予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

#### 7.2.1 国内第 I 相試験（102 試験）

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は適用部位疼痛 3 例（100%）であった。

重篤な有害事象及び治験治療の中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.2 海外第 I / IIa 相試験（101 試験）

##### 7.2.2.1 第 I 相パート

有害事象は全例に認められ、本薬/レーザー光照射との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、適用部位疼痛、咳嗽及び口腔咽頭痛各 3 例（33.3%）、適用部位浮腫、疲労、発熱、便秘、嚥下障害、口腔内痛、潮紅、低血圧、低カリウム血症及び不安各 2 例（22.2%）であった。

重篤な有害事象は 4/9 例 (44.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、腫瘍出血、腫瘍疼痛、口腔内痛、誤嚥性肺炎、脱水及び意識レベルの低下各 1 例 (11.1%) であり、うち、腫瘍出血、腫瘍疼痛及び口腔内痛各 1 例は、本薬/レーザ光照射との因果関係が否定されなかった。

本薬/レーザ光照射の中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 7.2.2.2 第Ⅱa 相パート

有害事象は全例に認められ、本薬/レーザ光照射との因果関係が否定できない有害事象は 25/30 例 (83.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は疲労 10 例 (33.3%)、嚥下障害 7 例 (23.3%)、末梢性浮腫、便秘及び紅斑各 6 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は 13/30 例 (43.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 3 例 (10.0%)、腫瘍出血 2 例 (6.7%) であり、いずれも本薬/レーザ光照射との因果関係は否定された。

本薬/レーザ光照射の中止に至った有害事象は 5/30 例 (16.7%) に認められた。2 例以上に認められた本薬/レーザ光照射の中止に至った有害事象はなかった。

### 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

### 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本薬/レーザ光照射の切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬/レーザ光照射は、半導体レーザ装置を用いて波長 690 nm 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 に結合した本薬が励起され、腫瘍細胞を傷害することが期待される治療法であり、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治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和2年8月18日

### 申請品目

[販売名]                   アキシャルックス点滴静注 250 mg  
[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)  
[申請者]                   楽天メディカルジャパン株式会社  
[申請年月日]               令和2年3月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

#### 1.1 臨床的位置付け及び有効性について

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本薬/レーザー光照射の海外第 I / II a 相試験 (101 試験) における改変 RECIST ver.1.1 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は 43.3 [25.5, 62.6] であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 臨床的位置付け及び有効性について」の項における検討の結果、上記の奏効率の成績に加えて以下の点等も考慮すると、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薬/レーザー光照射の一定の有効性は示され、本薬/レーザー光照射は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

- 切除不能な局所再発の頭頸部癌患者における局所病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成等、患者の QOL を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えられること。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、切除不能な局所再発の頭頸部癌患者に対して本薬/レーザー光照射の実施時に特に注意を要する有害事象は、出血、腫脹、infusion reaction、光線過敏症及び皮膚反応 (光線過敏症を除く) であると判断した。

また、機構は、本薬/レーザー光照射の実施にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、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のであれば、本薬/レーザー光照射は忍容可能と判断した。

専門協議において、上記の機構の判断は専門委員により支持された。

### 1.3 効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項に101試験及び102試験の対象患者の詳細について記載し、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 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。
- 本薬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。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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640 mg/m<sup>2</sup>（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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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回まで本薬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。
- 本薬投与時にあらわれることがある infusion reaction を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与すること。
- 楽天メディカルジャパン株式会社製の PDT 半導体レーザーを使用し、レーザー光照射を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬が半導体レーザー装置とともに使用されることを考慮すると、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対して本薬/レーザー光照射を適切に使用するために、レーザー光照射の条件等について添付文書等を用いて医療現場に情報提供することが重要である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の議論を踏まえ、レーザー光照射の条件等に関する情報は重要であること等から、用法・用量に関連する注意の項を下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 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回まで本薬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。
- 本薬投与時にあらわれることがある **infusion reaction** を軽減させるため、本薬投与前に抗ヒスタミン剤及び副腎皮質ホルモン剤を投与すること。
- 本薬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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬/レーザー光照射時の安全性等を検討することを目的として、本薬/レーザー光照射が実施された全例を対象に、調査予定症例数を180例、観察期間を本薬/レーザー光照射の最終実施日より6カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、**infusion reaction**、光線過敏症並びに重度の皮膚障害を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

さらに、本薬/レーザー光照射の適正な実施のためには、本薬/レーザー光照射に関する技術及び知識の習熟が必要と考えること等から、製造販売後において、本薬/レーザー光照射の実施に関する講習を行い、本薬/レーザー光照射を実施する医師に対して、①本薬/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本薬/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ことが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討することに加えて、本薬/レーザ光照射の適正な実施について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、infusion reaction、光線過敏症並びに重度の皮膚障害と設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮し、それぞれ180例及び初回治療日から最終治療日の6カ月後までと設定する。
- 本薬/レーザ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等の必要な措置を講ずる。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表23に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表24及び25に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表23 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 頸動脈出血及び腫瘍出血</li> <li>• 舌腫脹及び喉頭浮腫</li> <li>• infusion reaction</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 光線過敏症</li> <li>• 重度の皮膚障害</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査</li> <li>• 一般使用成績調査（全例調査）</li> <li>• 製造販売後臨床試験（301試験の継続試験）</li> </ul>	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 市販直後調査による情報提供</li> <li>• 患者向け資材の作成及び提供</li> <li>• 使用条件の設定</li> </ul>

表25 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	初回治療日から最終治療日の6カ月後まで
調査予定症例数	180例
主な調査項目	安全性検討事項：頸動脈出血及び腫瘍出血、舌腫脹及び喉頭浮腫、infusion reaction、光線過敏症並びに重度の皮膚障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、医療機器の使用状況、併用薬剤、有害事象等

## 1.6 その他

### 1.6.1 製剤の有効期間の設定について

申請者は製剤の有効期間について、以下のように説明している。

9カ月までの長期保存試験成績が得られていた申請製法の製剤1ロットについて、新たに得られた12カ月時点の試験成績から、製法■の製剤2ロットと同様に、実施期間を通して品質特性に変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてクロロブチルゴム栓及び褐色ガラスバイアルを用いて、アルミラミネートフィルム製袋及び紙箱で遮光し、2～8℃で保存するとき、12カ月と設定する。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者（治験国内管理人）において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験開始当時、治験実施計画書の作成、治験薬概要書の作成、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償及び記録の保存の業務に関する手順書を作成していなかった。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌

[用法・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 640 mg/m<sup>2</sup>（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。

#### [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。

#### [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]

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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]

#### [効能・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. 「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。

#### [用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、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うこと。
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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADC	antibody-drug conjugate	抗体薬物複合体
ADCC	antibody dependent cellular cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BNCT	boron neutron capture therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BSE	bovine spongiform encephalopathy	ウシ伝達性海綿状脳症
CAL	cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養された細胞
CE-SDS	capillary electrophoresis sodium dodecyl sulfate	SDS キャピラリーゲル電気泳動
CEX-LC	cation exchange liquid chromatography	陽イオン交換液体クロマトグラフィー
CI	confidence interval	信頼区間
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRT	chemoradiotherapy	化学放射線療法
DAR	drug-to-antibody ratio	薬物抗体比
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DTX	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
EGF	epidermal growth factor	上皮増殖因子
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
HCP	host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HRP	horseradish peroxidase	西洋ワサビペルオキシダーゼ
IC	investigator's choice	治験担当医師により選択された治療薬
icIEF	image capillary isoelectric focusing	イメージキャピラリー等電点電気泳動
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IR700 NHS エステル		ケイ酸 (4-), [2,5-ジオキソ-1-ピロリジニル 6- [[3- [(29H, 31H-フタロシアニン-1-イル $\kappa N^{29}$ , $\kappa N^{30}$ , $\kappa N^{31}$ , $\kappa N^{32}$ ) オキシ] プロポキシ] カルボニル] アミノ] ヘキサノアト (2-)] ビス [N- [3- [(ヒドロキシ- $\kappa O$ ) ジメチルシリル] プロピル] -3-スルホ-N,N-ビス (3-スルホプロピル) -1-プロパンアミニウマト (4-)] -, ナトリウム (1:4)
IR700 カルボン酸		ケイ酸 (5-), ビス [N- [3- [(ヒドロキシ- $\kappa O$ ) ジメチルシリル] プロピル] -3-スルホ-N,N-ビス (3-スルホプロピル) -1-プロパンアミニウマト (4-)] [6- [[3- (29H,

		31H-フタロシアニン-1-イル κN <sup>29</sup> , κN <sup>30</sup> , κN <sup>31</sup> , κN <sup>32</sup> ) オキシ] プロポキシ] カルボニル] アミノ] ヘキサノアト (3-) ] -, ナトリウム (1:5)
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MCB	master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	master file	原薬等登録原簿
MFI	mean fluorescence intensity	平均蛍光強度
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
QbD	quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
RT	radiotherapy	放射線療法
SD	stable disease	安定
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法
SEC-LC	size exclusion liquid chromatography	サイズ排除液体クロマトグラフィー
WCB	working cell bank	ワーキングセルバンク
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CheckMate 141 試験		ONO-4538-11/CA209141 試験
101 試験		RM-1929-101 試験
102 試験		RM-1929-102 試験
301 試験		RM-1929-301 試験
申請		製造販売承認申請
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)
ニボルマブ		ニボルマブ (遺伝子組換え)
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ (遺伝子組換え)
本薬		セツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え)
本薬/レーザ光照射		本薬投与下におけるレーザ光照射