

衛研発第 3327 号  
平成 15 年 8 月 21 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記の通り報告する。

記

販売名 レザフィリン\*、注射用レザフィリン 100mg\*\*

一般名 タラポルフィンナトリウム

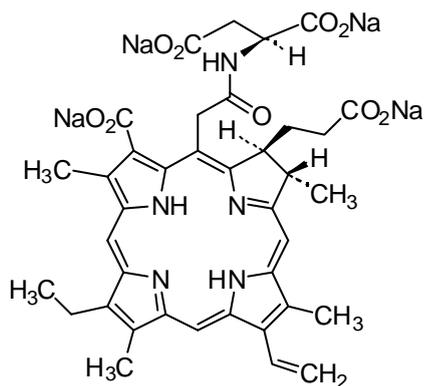
申請者名 和光純薬工業株式会社\*、明治製菓株式会社\*\*

申請年月日 平成 13 年 10 月 5 日

薬効分類名 その他の腫瘍用薬(429)

申請区分 1 - (1) 新有効成分含有医薬品

化学構造



( $C_{38}H_{37}N_5Na_4O_9$  ; 分子量 : 799.69 )

化学名

(英名) (+)-Tetrasodium N-[[2S,3S]-18-carboxylato-2-(2-carboxylatoethyl)-13-ethyl-2,3-dihydro-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylporphyrin-20-yl]acetate-L-aspartate

(日本名) (+)-N-[[2S,3S]-18-カルボキシラト-2-(2-カルボキシラトエチル)-13-エチル-2,3-ジヒドロ-3,7,12,17-テトラメチル-8-ビニルポルフィリン-20-イル]アセチル]-L-アスパラギン酸 四ナトリウム

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 15 年 8 月 21 日作成

[販売名] レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg  
[一般名] タラポルフィンナトリウム  
[申請者] 和光純薬工業株式会社、明治製菓株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 5 日

### 審査結果

他の治療が不可能な早期肺癌（病期 0 期又は Ⅰ 期）に対する光線力学的療法の効能・効果に対して提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当と判断した。

効能・効果：外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期 0 期又は Ⅰ 期肺癌）

用法・用量：タラポルフィンナトリウムとして 40mg/m<sup>2</sup> を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

承認条件：

- 1．承認から 3 年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。
- 2．本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該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、必要な措置をとること。

## 審査報告（１）

平成 15 年 7 月 25 日作成

### １．品目の概要

- [販売名] レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg  
[一般名] タラポルフィンナトリウム  
[申請者] 和光純薬工業株式会社、明治製菓株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 5 日  
[剤形・含量] 注射剤・1バイアル中タラポルフィンナトリウム 100mg を含有  
[申請時の効能・効果] 肺機能の温存が必要な患者で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。  
早期肺癌（病期 0 期又は Ⅰ期肺癌）  
[申請時の用法・用量] タラポルフィンナトリウムとして 40mg/m<sup>2</sup> を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。  
[特記事項] なし

### ２．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概略

#### イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、により探索された光線力学的治療法（Photodynamic Therapy 以下、PDT という）用光感受性物質である。悪性腫瘍に対する PDT は、腫瘍親和性のある光感受性物質を投与した後、腫瘍組織にレーザーを照射することにより光感受性物質が光化学反応を引き起こし、腫瘍組織を変性壊死させる治療法である。レーザー光を吸収した光感受性物質は基底状態（S<sub>0</sub>）より一重項状態（S<sub>1</sub>）に励起し、項間交差により三重項状態（T<sub>1</sub>）に遷移する。励起三重項状態の分子は、他の分子への電子の移動や水素の引き抜きによるラジカル反応を起こし（Type1 反応）最終的には過酸化物を生じ細胞を傷害する経路、及び周囲に存在する酸素分子に対して直接電子移乗を生じ励起一重項酸素分子を生成し（Type2 反応）、この励起一重項酸素分子により細胞が酸化され、細胞を傷害する経路により腫瘍細胞を壊死させると考えられている。悪性腫瘍の PDT に用いられる光感受性物質の選択にあたっては、生体に対し有害な作用がなく安定していること、腫瘍組織に選択的に取り込まれ、正常組織から速やかに排泄されること、組織透過性の高い長波長の光により効率よく励起することなどが条件とされており（医学のあゆみ 173: 887-890, 1995）、本薬はこれらの特性を有する物質として開発がなされたものである。本邦ではポルフィマーナトリウム（販売名：フォトフリン注、日本ワイスレダリー株式会社）が、1994 年 10 月に手術等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺又は子宮頸部の機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な、早期肺癌（病期 0 期又は病期 Ⅰ期肺癌）、表在型早期胃癌、表在型食道癌、子宮頸部初期癌及び異形成に対して承認されている。

本薬は、当初、により開発されたが、その後明治製菓株式会社が  
契約を締結し、開発を担当した。また、本薬による PDT 実施時に使用されるレ

ーザ装置については、松下産業機器株式会社が開発し、医療用具製造承認申請を提出している。

なお、2001年9月現在、外国において本薬を承認取得、承認申請している国はない。

#### ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬であるタラポルフィンナトリウムは、のにを化合物であり、664nm（生体内）に吸収帯を有する（吸収の強い波長を用いて効率よく励起するために、血液に含まれているヘモグロビンの吸収がなくなる波長 600nm 以上を励起することが多い。（Drug Discov Today 4: 507-517, 1999、癌治療におけるレーザー医学 p193-202、医学図書出版、東京、1991））。化学構造は元素分析、紫外可視吸収スペクトル（UV-VIS）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR）、質量分析により支持されている。物理的・化学的性質等として、性状、溶解性、吸湿性、融点（分解点）、熱分析、pH、酸解離定数、分配係数、異性体、旋光性、溶液状態での安定性、結晶多形、一重項酸素の生成、類縁物質、定量法（液体クロマトグラフ法）について検討がなされている。本薬は暗青緑色の粉末で、水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。また、pH6 以上では溶けやすく、酸性ではほとんど溶けない。吸湿性を有し、溶解後は光に対して不安定であり、波長 664nm のレーザー光を吸収して一重項酸素を生成することが確認されている（ホ頂参照）。原薬の規格及び試験方法としては、申請時には性状（外観、溶解性、旋光度、吸湿性）、確認試験（UV-VIS、IR）、pH、純度試験（重金属、類縁物質）、水分、エンドトキシン及び含量（定量法）が設定されていた。

製剤は 1 バイアル当たりタラポルフィンナトリウムを 100mg 含む凍結乾燥製剤であり、日局塩酸及び/又は日局水酸化ナトリウムを pH 調節剤として用い、pH を約 にしたものである。製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（UV-VIS）、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、質量偏差試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験及び含量が設定されていた。

#### 構造決定及び物理的・化学的性質について

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、タラポルフィンナトリウムが一重項酸素を生成することについて、タラポルフィンナトリウムのリン酸緩衝生理食塩水（pH7.4）に一重項酸素の捕捉剤（ウミホタルルシフェリン誘導体；MCLA）を添加し、特異的に発生する波長 465nm の化学発光を観察しているが、タラポルフィンナトリウムの量と一重項酸素の生成量に相関関係があるか説明を求めた。これに対し、申請者は、一重項酸素の検出はその寿命が極めて短いこと等から、測定値のバラツキが大きく定性的な検出が限界であり、定量法として試験系をバリデートすることは困難であると判断すると回答した。さらに、本試験方法はバリデートされた方法ではないものの、タラポルフィンナトリウム濃度の上昇に伴って化学発光強度が増加する傾向は観察されていると回答した。

審査センターは、「（紫外可視吸収スペクトルにおいて）664nm（生体内）に大きな吸収帯がある」とされていることから、その根拠を示すよう求めた。これに対し、申請者は、

培養細胞 (PTK<sub>2</sub>) に本薬を取り込ませた後、細胞を破碎して吸収スペクトルを測定したところ 664nm に吸収が認められた (Cancer Res 47: 4681-4685, 1987) 旨回答した。また、アルブミン共存下では生体分子と薬物との相互作用により生じる bathochromic shift により、リン酸緩衝液下の吸収帯よりも約 10nm 長波長側にシフトして、664nm に吸収帯をもつことが報告されている (癌と化学療法 23: 22-26, 1996) との説明が付け加えられた。

審査センターは、炭素の元素分析値は理論値と実測値の差が比較的大きい (0.9%) ことから、学会誌等で認められている許容範囲を参考として、分析値の妥当性を説明するよう求めた。これに対し、申請者は、学会等で認められている理論値と実測値の許容範囲は概ね ±0.3% であるが、タラポルフィンナトリウムは吸湿性が強いいため、測定中に水分含量が増加し炭素の元素分析値に負の誤差を与えた可能性があること、ナトリウムを含有する有機化合物の元素分析値は難燃性の炭酸塩を形成して炭素の元素分析値に 0.4 ~ 1.0% の負の誤差を与える傾向がある (有機微量定量分析 南江堂) と説明した。また、遊離塩であるタラポルフィンの元素分析値は学会誌等で認められている許容範囲に収まっていることから、元素分析値は構造を支持していると判断したと回答した。

審査センターは、原薬に含まれる可能性のある異性体として  
を挙げ、  
及び  
において  
と推定しているが、原薬の出発物質である  
は光学活性体と考えられるので、  
がホモキラルであるか、またジアステレオマーの混在はないのか説明するよう求めた。これに対し、申請者は、  
は  
から単離される天然物で、その立体が反転した化合物を合成することは極めて困難であり、  
の光学異性体を合成・単離した例はないこと、  
の類縁物質である  
は、X 線結晶構造解析により  
であるとされていることから、  
、ジアステレオマーの混在はないと考えていると回答した。

審査センターは、副生成物である RDP  
について、母核  
が開裂した化合物と推定した理由を説明するよう求めたところ、熱又は光により強制劣化させたタラポルフィンナトリウムを HPLC 法で分析し、多波長検出器により紫外可視吸収スペクトルを測定したところ、母核  
に特徴的な  
nm の吸収極大が不明瞭になっていること、RDP の NMR スペクトルを測定したところ、  
ppm 付近に観測される母核  
に直結した水素が観測されなかったことから、RDP を母核  
が開裂した化合物と判断したと説明した。

審査センターは、類縁物質の反復投与毒性試験が実施されていないことから、その理由を説明するよう求めた。申請者は、本薬は反復投与を前提とせず急速に静脈内投与することから、類縁物質の毒性を検出するためには単回投与毒性試験での急性致死毒性及び症状変化が最も重要な毒性パラメータであると考えたと回答した。審査センターは、P8  
及び製剤強制劣化品の急性致死毒性は原薬よりやや弱かったことも考慮した上で、申請者の回答を了承した。

#### 規格及び試験方法について

審査センターは、原薬の [ ] を性状に含めず、示性値として規定するよう求めたところ、申請者は、本薬は [ ] し [ ] が [ ] ことから、 [ ] を [ ] する必要があり、当該試験のような定量限界付近の低濃度では測定値が振れやすいため、性状の項に設定するのが妥当であると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、製剤の純度試験について、製剤における各類縁物質の実測値及び安定性試験結果から規格値の妥当性を説明するよう求めたところ、 P12 及び類縁物質総量の規格値が改められた。また、長期保存（15 /60%RH）条件下で RDP が増加していることから、これが個別に規定されることとなった。

審査センターは、（製剤について）含量均一性試験でなく質量偏差試験を規定している理由を説明するよう求めたところ、申請者は本薬は全成分をいったん溶解して、小分け・充てんして凍結乾燥していることから、内容物は均一であり質量偏差試験でばらつきを管理できると回答し、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、（製剤の）不溶性異物検査において、本薬の溶解液が暗青緑色を呈し、日局に規定されている [ ] を確認することができないことから、

[ ] 方法が用いられているが、この方法が日局の方法と同等以上の感度をもって検出できる方法であるか説明を求めた。これに対し、申請者は、 [ ] を用い、本方法と日局の方法との検出力の確認をしたところ、日局の方法では [ ] は確認できなかったが、本方法では [ ] が確認できたと回答し、審査センターはこれを了承した。

## 八．安定性に関する資料

原薬については、長期保存試験（15 /60%RH/暗所/ポリエチレン袋・両面アルミ包装/42 カ月）加速試験（35 /75%RH/ポリエチレン袋・両面アルミ包装/6 カ月）及び苛酷試験（温度：50 /24 週あるいは 70 /16 週あるいは 90 /8 週いずれも暗所/プラスチックキャップ付き褐色ガラス瓶（密栓）湿度：25 /91%RH あるいは 40 /75%RH いずれも開放褐色ガラス瓶/24 週、光：25 /60%RH/D65 ランプ（2,000lx）/開放シャーレあるいは遮光開放シャーレ/25 日）が実施された。苛酷試験（温度）の結果、pH 及び含量の低下並びに類縁物質の増加が認められ、湿度に対しては水分含量の大幅な増加、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、光の影響は小さいと考えられている。長期保存試験において、類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。また、加速試験においては、6 カ月保存時に含量の低下及び類縁物質（P8、P12）の増加が認められたが、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、原薬は温度及び湿度に対して不安定であるが、ポリエチレン袋/両面アルミ袋（気密）包装品は冷所保存で 3 年間安定であったことから、リテスト期間は 3 年とされ、審査センターはこれを了承した。

製剤については、長期保存試験（15 /60%RH/暗所/透明ガラスバイアル（密封）/42 カ月）加速試験（35 /75%RH/透明ガラスバイアル（密封）/6 カ月）及び苛酷試験（温度：50 /24 週あるいは 70 /16 週あるいは 90 /8 週いずれも暗所/透明ガラスバイアル（密栓）光：25 /60%RH/D65 ランプ（2,000lx）/透明ガラスバイアル（密封）あるいは

は透明ガラスバイアル（密封）+紙箱/25日）が実施された。苛酷試験（温度）の結果、pHの上昇、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、光の影響は小さいと考えられている。長期保存試験において、類縁物質の増加が認められ、加速試験においては、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、その他の試験項目についてほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、製剤は温度に対して不安定であるが、透明ガラスバイアル（密封）包装品を冷所で保存するとき3年間安定であったことから、有効期間は3年とされ、審査センターはこれを了承した。

また、製剤を生理食塩液で溶解したときの安定性（25/60%RH/暗所/透明ガラスバイアル（密封）/48時間）についての検討が行われ、48時間後には類縁物質の総量がわずかに増加したものの、規格の範囲内であった。また、溶解後は光に対して不安定であることから、遮光して保存する必要がある旨添付文書の適用上の注意に情報提供がなされている。審査センターは、溶解後は6時間以内に使用するよう添付文書に記載されていることから、その根拠を説明するよう求めたところ、申請者から、溶解後の安定性試験結果からは測定項目については遮光下で48時間まで安定であることが確認されたが、本薬は防腐剤を含まないことから、6時間以内に使用することとしたと説明がなされた。審査センターは溶解後の安定性について適切に情報提供をするよう指導した。

## 二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

本薬の毒性試験においては、本薬の色調に由来すると考えられる便や尿の着色、臓器・器官の着色（腎臓、肝臓、精巣、大腿骨、耳介等）が一般的に観察されている。また、本薬と光の反応による影響と考えられる耳介の肥厚・痂皮形成等も散見されている。

単回投与毒性はマウス（125, 150, 180, 216mg/kg、雌雄）、ラット（90, 120, 150, 180mg/kg、雌雄）及びイヌ（40, 60, 80mg/kg、雌雄）を用いて検討されており、静脈内投与によるマウスのLD<sub>50</sub>は雌雄とも164mg/kg、ラット及びイヌの概略の致死量はそれぞれ、120mg/kg及び60mg/kgと判断されている。また、マウスにおいては光照射の有無による本薬の毒性の変化を検討するために、通常照明下および無灯下における単回静脈内投与毒性試験（63～400mg/kg、雌雄）が実施されている。LD<sub>50</sub>は通常照明下で雄214mg/kg、雌187mg/kg、無灯下で雄245mg/kg、雌205mg/kgであり、光照射（通常の室内照明）による急性毒性の変化はないものと判断されている。

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラット28日間反復静脈内投与試験（5, 15, 30mg/kg/日）においては、いずれの投与量においても死亡動物は観察されなかったが、30mg/kg/日群では体重の増加抑制が観察され、15mg/kg/日以上群では総コレステロールの増加、トリグリセリドの減少等、肝臓への影響が示唆されている。また、病理組織学的検査においては15mg/kg/日以上群で尿細管上皮の好酸性沈着物、空胞化等が観察されており、腎臓への影響も示唆されている。なお、15mg/kg/日以上群では耳介の肥厚、痂皮形成等も観察されているが、これは本薬と光の反応によるものと推察されている。以上の結果より、無毒性量は5mg/kg/日と判断されている。イヌ28日間反復静脈内投与試験（5, 10, 25mg/kg/日、28日間回復群あり）においては、いずれの投与量においても死亡動物は観察されなかったが、25mg/kg/日群では1例の雌動物でALT、AST及びALPの著しい上昇が認められた。他の動物でもALPの上昇あるいは上昇傾向、

病理組織学的検査における中心静脈周囲の肝細胞変性が認められており、肝臓への影響が示唆されている。なお、回復群では肝臓への影響は認められず、本薬の肝臓に対する影響は可逆的なものであると推察されている。無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

生殖発生毒性試験はマウス、ラット及びウサギを用いて検討されている。マウスを用いる優性致死試験（30, 100mg/kg）では、誘発優性致死作用は認められず、本薬の単回投与は雄性生殖能に影響を及ぼさないものと判断されている。ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚の発生に関する試験（5, 10, 20mg/kg/日）では、20mg/kg/日群の親動物で体重増加抑制や摂餌量の減少が観察されたが、生殖能及び初期胚発生にはいずれの投与量においても影響は認められておらず、親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 10mg/kg/日、親動物の生殖機能に対する無毒性量及び初期胚発生に対する無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（3, 10, 30mg/kg/日）では、30mg/kg/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められている。出生児(F<sub>1</sub>)では、30mg/kg/日投与群で哺育期間中の体重増加抑制が認められ、本薬投与群のほぼ全例で乳汁を介した本薬の暴露に起因すると考えられる腸管内容物の緑色化が観察されている。出生児の体重増加抑制は母動物の一般状態悪化が哺育機能に影響を及ぼしたという可能性も否定できないため、母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに出生児に対する無毒性量はいずれも 10mg/kg/日と判断されている。ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（2.5, 10, 40mg/kg/日）では、40mg/kg/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少が見られたが、生殖機能への影響は認められていない。胎児では、40mg/kg/日投与群で上後頭骨の骨化遅延を示す胎児数の増加が観察されているが、母動物の一般状態悪化に伴う二次的変化であると考察されている。以上の結果より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は 40mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。ウサギにおける胚・胎児発生への影響に関する試験（7.5, 15, 30, 40mg/kg/日）では、30mg/kg/日以上投与群の母動物で死亡が認められている。死亡動物では肝腫大、ニクズク肝等の所見が認められ、死因は肝機能障害によるものと推察されている。30mg/kg/日以上投与群の母動物では体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少も認められており、一般状態の悪化に伴うと考えられる早産も観察されている。胎児では、30mg/kg/日以上投与群で第一仙椎の腰椎化の発現数が高値を示したが、ウサギでは通常に認められる骨格変異であり、本薬の催奇形性を示唆するものではないと判断されている。以上の結果より、母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 15mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験が実施されており、復帰突然変異試験及び小核試験では陰性結果が得られているが、染色体異常試験においては短時間（6 時間）処理で黄色蛍光灯の光照射条件下で染色体異常の誘発性を有することが示されている。本薬の光照射条件下における遺伝毒性の有無を検索するために、細菌を用いる復帰突然変異試験、培養細胞を用いる染色体異常試験、培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験及びラット肝初代培養細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が軟白色蛍光灯による光照射及び光非照射条件下で実施されたが、いずれの試験においても遺伝毒性を示唆する結果は得られていない。

がん原性試験は、本薬に光非照射条件下では遺伝毒性がないこと、臨床において長期投与されないこと及び投与 2 週間後には皮膚光感受性がほぼ消失すること並びに皮膚光感受性が消失するまで患者の遮光管理を行うことより、臨床使用における発癌の可能性は低いと判断されており、実施されていない。

本薬の局所刺激性については、本薬を 25mg/mL の濃度で耳介静脈内又は静脈周囲皮下に投与する試験が実施されており、静脈内投与においては刺激性を示唆する所見は観察されなかったが、静脈周囲への投与では軽度の局所刺激性が観察されている。

抗原性試験はモルモットを用いて ASA 及び PCA 試験が実施されている。ASA 試験では本薬投与群において搔鼻が認められ、弱い抗原性を有することが示唆されているが、PCA 試験では陰性の結果が得られている。

本薬の光毒性を検討するためにラットを用いる皮膚光感受性試験が実施されている。本薬投与群（10, 20mg/kg 単回投与）では投与後 24 時間までに擬似太陽光（80mW/cm<sup>2</sup>、5 分照射）を照射した場合には皮膚反応が観察されたが、投与後 48 時間以降の照射によっては皮膚反応はほとんど認められていない。なお、比較対照物質として用いたポルフィマーナトリウム（10, 20mg/kg 単回投与）では投与後 14 日の光照射においても皮膚反応が観察されており、本薬の皮膚光感受性はポルフィマーナトリウムより短期間で消失するものと推察されている。

本薬を用いて光線力学的療法（PDT）を実施した際の影響を検討するためにイヌを用いて気管支分岐部への PDT が実施されている。PDT の影響と考えられる炎症性変化は気管支のレーザー照射部位及び隣接する肺、リンパ節等に認められ、その程度はレーザーの照射エネルギー密度の増加に伴って増強が認められている。PDT に伴う全身への影響は基本的に認められていない。In vitro におけるヒト血液を用いた PDT の影響の検討試験では、溶血性、凝固系の抑制（PT 及び APTT の延長）、血小板凝集能の抑制、アルブミン及びフィブリノーゲンの立体構造の変化が認められているが、臨床適用を考えた場合、レーザーが照射される局所における反応であり、照射によって生じた一重項酸素もその寿命の短さのために全身的に影響を与えることは不可能と考えられ、やはり全身に対する影響は少ないものと考察されている。

本薬の類縁物質の毒性の検討のため、マウスに本薬の主な分解物である P8 及び製剤の強制劣化品を単回静脈内投与し、その毒性について原薬との比較が行われている。概略の致死量は原薬 150mg/kg に対し、P8 及び強制劣化品では 200mg/kg であり、原薬よりやや弱いものと考察されているが、P8 においては局所刺激性の増強が認められている。また、本薬には安全性を確認する必要のある不純物（類縁物質）が 9 種存在するが、これらの毒性については既に実施済みのマウス単回投与毒性試験及びマウス小核試験において臨床投与時に推定される最大曝露量を超える曝露条件下で検討がなされており、これらの結果より各不純物の安全性は担保できるものと判断されている。

審査センターは、本薬を臨床用量（40mg/m<sup>2</sup>）投与したヒトにおける AUC がおよそ 2000 µg·hr/mL であり、ラット及びイヌの概略の致死量（ラット：120mg/kg、イヌ：60mg/kg）における AUC とそれほど大きな差が認められないことから、本薬の安全性について申請者に質した。申請者より、イヌにおける致死毒性は全身の血管内血液凝固に基づくものであり、原因としては投与後血中濃度の高値（イヌで死亡が観察された

60mg/kg 投与群と、ヒトの臨床投与量条件下の投与直後の血漿中薬物濃度を比較した場合、イヌで 16～21 倍の高値を示す) が考えられる。なお、ラットにおいても一般状態の変化及び致死毒性は投与後直ちに発現することから、イヌと同様の機序によるものと推察される。16 倍以上の安全域があることから、臨床投与条件下における安全性は確保できるものと考えたとの回答を得た。

審査センターは、本薬の非臨床試験データからは肝臓への影響が懸念されており、臨床試験においても肝機能値の異常が比較的高頻度に認められることから、本薬投与と肝臓への影響の関連性及び臨床使用時の安全性について申請者に質した。申請者より単回投与で観察された肝機能異常は全身性の血管内血液凝固に基づく肝障害によるものと考えられ、ヒトへの外挿性は薄いものと考えられる。しかし反復投与で観察された肝機能異常については、本薬の主排泄経路がヒト、動物共に胆汁と考えられることから、本薬投与と肝臓への影響にはある程度の関連性があるものと推測される。国内臨床試験で認められた肝機能値異常はいずれも軽度なものであったが、肝機能が低下している患者では本薬の排泄が遅延するおそれがあるため、添付文書の使用上の注意(1) 慎重投与の項に「肝障害のある患者〔排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕」と記載し、注意喚起を図る予定であるとの回答を得た。

審査センターは、本薬の化学構造を考えた場合、キレートが生じる可能性が推察されることより、このキレート作用が毒性として発現する可能性について申請者に質した。特にラット ICH-C 試験で観察された胎児の骨化遅延や着床後死亡、外形異常胎児数のわずかな増加について、微量金属のキレートが関与していないかどうか考察を求めた。申請者より、本薬が微量金属をキレートする可能性については否定できないが、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験共にヒトの臨床投与条件下における曝露量を超える条件下で実施されており、いずれも軽度な毒性変化しか認められていないことから、本薬のキレート作用が臨床使用において重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えたとの回答を得た。審査センターは、申請者の回答中で本薬のキレート能について明らかにされていないことから、調査を実施するように申請者に求めた。また、既存のキレート能を持つ薬物における毒性作用や催奇形性について文献調査を実施し、その上で本薬の安全性について考察するように指示した。その結果、申請者より、本薬の微量金属(Ca、Zn、Cu、Mg、Fe)に対するキレート能の検討が実施され、本薬のキレート作用は EDTA に比べて明らかに弱く、ラット血漿中に本薬を 3.2mg/mL (臨床用量投与時の投与直後の血漿中濃度の約 100 倍量) 添加しても、微量金属の測定値に変化が認められないことが確認された。既存のキレート剤の催奇形性については微量金属の変動(特に Zn あるいは Cu の欠乏)が関与していることが知られているが、本薬のキレート作用は極めて弱いことから、今回認められた ICH-C 試験における変化はキレート作用との関連性は薄いものとする。しかしながら、ICH-C 試験において観察された胎児の骨化遅延については、安全性に関する注意喚起の観点から、添付文書の「使用上の注意(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「動物実験(ラット)で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている」との記載を行う予定であるとの回答を得た。

審査センターは、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(黄色蛍光灯による光照射条件下)において光照射の影響と考えられる染色体異常が観察されている一方、光による

遺伝毒性への影響を見た試験ではいずれも陰性の結果が得られており、結果が食い違うことから、本薬の光による遺伝毒性誘発性について申請者に見解を求めた。申請者より、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験では被験物質処理後の培地交換の際に細胞が空気に暴露され、この時、同時に光も照射されていたため、本薬の薬理作用により、大量の酸素共存下に効率よく一重項酸素が発生し、これにより染色体異常が誘発されたものとする。一方、光照射の影響を検討した染色体異常試験では、培地が入っている状態でのみ光が照射されており、染色体異常は認められなかった。以上のように、本薬の光による遺伝毒性は大量の酸素共存下で光照射が実施され、大量の一重項酸素が生成する特殊な条件下で誘発されたものとする。なお、生体内で酸素濃度が低い条件下では同様な染色体異常が誘発される可能性は低いと考えるとの回答を得た。

審査センターは、本薬には弱いながらも抗原性が存在し、また頻度は低いながらも本薬による繰り返し治療が行われる可能性があることから、本薬の反復投与時のアナフィラキシー発現の可能性について、添付文書等で注意喚起を行う必要があるのではないかと申請者に質した。申請者より、本薬の抗原性は弱いと考えられることから、繰り返し投与を行われた際でもアナフィラキシーショックを生じる可能性は高くないと考えるが、注意喚起の観点から、添付文書の使用上の注意「(9)その他の注意」の項に「モルモット抗原性試験において一部の動物に搔鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本薬を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること」との記載を行う予定であるとの回答を得た。

以上、審査センターでは本薬の安全性については、安全域の狭さ、肝臓への影響、キレート作用による毒性発現、光遺伝毒性、抗原性について懸念したが、申請者が適切な考察を行い、必要に応じて注意喚起等の措置を講じていることから了承した。しかしながら臨床適用にあたっては、これらについて十分に観察し、注意することが必要であると考える。

## ホ．薬理作用に関する資料

### 1．提出された資料の概要

#### (1) 効力を裏付ける試験

本薬をリン酸緩衝生理食塩水 (pH7.4) に溶解した溶液 (150  $\mu\text{mol/L}$ ) に 664nm のレーザーを照射した時、一重項酸素に由来する 1270 nm の化学発光が観測された。また、一重項酸素又はスーパーオキシドと反応して 465 nm の発光を生ずるウミホタルルシフェリン誘導体 (MCLA) を、本薬の溶液 (10  $\mu\text{mol/L}$ ) に添加してレーザーを照射した時、465 nm の化学発光が観測された。1270 nm 及び 465 nm の化学発光は、一重項酸素の消去剤であるアジ化ナトリウム (15 mmol/L) の添加によってそれぞれ 7% 及び 3% に、ヒスチジン (20 mmol/L) の添加によってそれぞれ 3% 及び 26% に減少したが、スーパーオキシドの消去剤である SOD (0.5  $\mu\text{mol/L}$ ) の添加では 98% 及び 94% であった。

ヒト肺癌細胞株 (QG-56 及び PC-10)、ヒト鼻咽頭癌細胞株 (KB)、ヒト子宮癌細胞株 (HeLa S3) 及びマウス線維肉腫細胞株 (Meth-A) に、本薬 (3、10、30 及び 100  $\mu\text{g/mL}$ ) を添加し、24 時間培養後、培地中の本薬を取り除き、レーザーを 10  $\text{J/cm}^2$  照射し

た時、本薬の濃度に依存して細胞生残率の低下が認められ、30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上では全ての細胞に対し強い殺細胞効果が示された。一方、本薬単独（レーザー非照射群）では、いずれの細胞においても細胞生残率に対する影響はほとんど認められなかった。

マウス白血病細胞株（P388）及びその制癌剤耐性株（P388/ADR）に本薬（3、10、30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を添加し、24 時間培養後、培地中の本薬を取り除き、レーザーを 10  $\text{J}/\text{cm}^2$  照射した時、殺細胞効果は両細胞に対しほぼ同程度であった。なお、使用した P388/ADR のドキシソルピシンに対する感受性は、P388 に対し約 100 倍低いことが確認されている。

ヒト肺癌細胞株（QG-56）、ヒト子宮癌細胞株（HeLa S3）及びマウス線維肉腫細胞株（Meth-A）に本薬（3、10、30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を添加し、直ちにレーザーを 10  $\text{J}/\text{cm}^2$  照射した時、本薬の濃度に依存的な細胞生残率の低下が認められ、30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上では、全ての細胞に対し強い殺細胞効果が発現した。この結果より、申請者は本薬が細胞外に存在する場合でも、レーザーを照射すると殺細胞効果を発揮すると考察している。

ヒト肺癌細胞株（LC-6-JCK）又はヒト子宮癌細胞株（HeLa S3）を皮下移植したヌードマウスに本薬 5 及び 10  $\text{mg}/\text{kg}$  を静脈内投与し、投与 2 時間後に腫瘍部位にレーザーを照射（100  $\text{J}/\text{cm}^2$ ）した時、レーザー照射後 4 週までの腫瘍体積の増加は本薬の用量に依存して抑制され、LC-6-JCK については 10  $\text{mg}/\text{kg}$  投与で、HeLa S3 については 5 及び 10  $\text{mg}/\text{kg}$  投与で腫瘍が消失する個体が認められた。

マウス結腸癌細胞株（colon26）を皮下移植したマウスに、本薬 5  $\text{mg}/\text{kg}$  静脈内投与のみ又はレーザー照射（100  $\text{J}/\text{cm}^2$ ）のみの腫瘍増殖への影響が検討されている。本薬投与のみ又はレーザー照射のみの群において、処置後 7 日間の腫瘍体積増加は、無処置群と差は認められなかった。

マウス線維肉腫細胞株（Meth-A）又はマウス結腸癌細胞株（colon26）を皮下移植したマウスに本薬（投与 2 時間後照射の場合、2.5～10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、投与 4 時間後照射の場合、5～20  $\text{mg}/\text{kg}$ ）を静脈内投与し、投与 2 又は 4 時間後（colon26 に対しては投与 2 時間後のみ）に腫瘍部位にレーザーを照射（100  $\text{J}/\text{cm}^2$ ）した時、照射後 7 日間において、両腫瘍に対し投与量に依存した腫瘍増殖抑制効果を示した。インターバル時間が 2 時間のときには、両腫瘍とも 5  $\text{mg}/\text{kg}$  以上で腫瘍が消失する個体が認められ、10  $\text{mg}/\text{kg}$  投与では Meth-A において 100% の腫瘍消失率が示された。また、インターバル時間 2 時間と 4 時間を比較すると、同じ投与量では 2 時間の方が効果は強かった。

マウス線維肉腫細胞株（Meth-A）又はマウス結腸癌細胞株（colon26）を皮下移植したマウスに本薬 5  $\text{mg}/\text{kg}$  を静脈内投与し、投与 2 時間後に腫瘍部位に 25～200  $\text{J}/\text{cm}^2$  のレーザーを照射した時、照射後 7 日間において、両腫瘍に対し照射エネルギー密度に依存した腫瘍増殖抑制効果を示された。両腫瘍とも照射エネルギー密度が 100  $\text{J}/\text{cm}^2$  以上で腫瘍が消失する個体が認められ、200  $\text{J}/\text{cm}^2$  の照射では Meth-A において 88%、colon26 において 100% の腫瘍消失率が示された。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)又はマウス結腸癌細胞株(colon26)を皮下移植したマウスに本薬 5 mg/kg を静脈内投与し、投与 0~8 時間後に腫瘍部位にレーザーを照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) した時、照射後 7 日間において、両腫瘍に対しインターバル時間が短いほど強い腫瘍増殖抑制効果が示された。両腫瘍ともインターバル時間が 2 時間以内で腫瘍が消失する個体が認められ、1 時間では Meth-A、colon26 とともに 100% の腫瘍消失率が示された。なお、Meth-A のインターバル時間 0 時間群 (本薬投与直後にレーザーを照射) で 11 例中 6 例が照射後 3 日以内に死亡し、生存例でも局所の障害が顕著であった。同様なマウスの急性死が類薬のポルフィマーナトリウムでも報告されていることから (Cancer Res 50, 539-43, 1990)、申請者は、微小循環障害による全身性のショックによるものであり、全身に対するレーザー照射面積が大きいため生じると考察している。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスにおいて、薬物投与量及びレーザー照射のタイミングとして、腫瘍内濃度と血漿中濃度がほぼ等しく抗腫瘍効果が得られる条件 (5 mg/kg 静脈内投与 2 時間後) を基準に、これと腫瘍内濃度がほぼ等しく血漿中濃度が低い条件 (15 mg/kg 静脈内投与 24 時間後) 及び血漿中濃度がほぼ等しく腫瘍内濃度が低い条件 (0.25 mg/kg 静脈内投与 10 分後) を設定し、それぞれの条件で腫瘍部位にレーザーを照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) した時、照射後 7 日間において、本薬 5 mg/kg 投与 2 時間後にレーザーを照射した群では、腫瘍消失率は 100% であった。一方、15 mg/kg 投与 24 時間後にレーザーを照射した群では、対照群の腫瘍体積の 37% まで腫瘍を退縮させたものの腫瘍が消失する個体は認められず、0.25 mg/kg 投与 10 分後にレーザーを照射した群では、対照群の腫瘍体積の 4% まで腫瘍を退縮させ、腫瘍消失率は 50% であった。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスに、本薬又はポルフィマーナトリウム 2.5、5 及び 10 mg/kg を静脈内投与し、本薬投与群は投与 2 時間後に、ポルフィマーナトリウム投与群は投与 2 時間後又は 48 時間後に腫瘍部位にレーザーを照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) した時 (本薬投与群は半導体レーザー装置 (波長 664 nm)、ポルフィマーナトリウム投与群はエキシマダイレーザー装置 (波長 630 nm))、照射後 14 日間において、両薬物ともそれぞれの条件において、投与量に依存した増殖抑制効果を示し、10 mg/kg 投与时においては、両薬物ともほぼ完全に腫瘍を消失させた。本薬投与 2 時間後にレーザー照射した群における効果は、ポルフィマーナトリウム投与 48 時間後にレーザー照射した群の効果とほぼ同等であった。また、ポルフィマーナトリウム投与群において、インターバル時間が 2 時間の時と 48 時間の時の抗腫瘍効果を比較すると、2 時間の時の方が強い傾向が認められた。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスに、本薬又はポルフィマーナトリウム 10 mg/kg を静脈内投与し、本薬投与群では 2 時間後に、ポルフィマーナトリウム投与群では 48 時間後に腫瘍部位にレーザー照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) を行い (本薬投与群は半導体レーザー装置 (波長 664 nm)、ポルフィマーナトリウム投与群はエキシマダイレーザー装置 (波長 630 nm))、照射終了 0 (直後)、2、4、24 時間後にエバンスブルー (EB) 溶液 (2.5%) を 10 mL/kg 静脈内投与し、この色素の腫瘍への分布抑制を腫瘍血管閉塞作用

の指標として検討されている。対照群の腫瘍内 EB 吸光度に対し、照射 0、2、4、24 時間後に EB を投与した時の腫瘍内 EB 吸光度は、本薬群で 83、53、19、23%、ポルフィマーナトリウム群で 77、46、30、29%であり、ともに 2 時間以降で有意に低かった。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスに、本薬 5 mg/kg を静脈内投与し、投与 1、2、4 又は 8 時間後に腫瘍部位にレーザー照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) を行い、照射終了 4 時間後にエバンスブルー (EB) 溶液 (2.5%) を 10 mL/kg 静脈内投与して、この色素の腫瘍への分布抑制を腫瘍血管閉塞作用の指標として検討されている。対照群の腫瘍内 EB 吸光度に対し、インターバル時間が 1、2、4 及び 8 時間における腫瘍内 EB 吸光度はそれぞれ 11、14、36 及び 53%であり、全て対照群に対し有意に低下していた。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスに、ポルフィマーナトリウム 1.25、2.5、5 mg/kg を静脈内投与し、投与 2 又は 48 時間後に腫瘍部位にレーザー照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) を行い、照射終了 4 時間後にエバンスブルー (EB) 溶液 (2.5%) を 10 mL/kg 静脈内投与して、この色素の腫瘍への分布抑制を PDT の腫瘍血管閉塞作用の指標として検討されている。対照群の腫瘍内 EB 吸光度に対し、ポルフィマーナトリウムを 1.25、2.5、5 mg/kg 投与し 2 時間後にレーザーを照射した時の腫瘍内 EB 吸光度はそれぞれ 56、32、19%、投与 48 時間後にレーザーを照射した時はそれぞれ 71、58、38%であり、どちらの照射タイミングにおいても腫瘍血管閉塞効果はポルフィマーナトリウムの投与量に依存して発現した。またインターバル時間 2 時間と 48 時間を比較すると、同じ投与量では 2 時間の方が腫瘍血管閉塞の程度が強かった。

マウス線維肉腫細胞株(Meth-A)を皮下移植したマウスに、本薬又はポルフィマーナトリウム 10 mg/kg を静脈内投与し、本薬投与群では 2 時間後に、ポルフィマーナトリウム投与群では 48 時間後に腫瘍部位にレーザー照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) を行い (レーザー装置は本薬投与群は半導体レーザー装置 (波長 664 nm)、ポルフィマーナトリウム投与群はエキシマダイレーザー装置 (波長 630 nm))、照射終了から 0 (直後)、4 及び 24 時間後に腫瘍部位を摘出して病理組織標本を作製し、腫瘍及びその周囲組織の血管における変化並びに腫瘍細胞の壊死について病理組織学的検査が実施されている。両薬物群において、レーザー照射直後には対照群に比べ組織学的な変化はみられなかったが、4 時間後には腫瘍組織の壊死が観察されると同時に、腫瘍血管並びに周囲組織の血管において、血管壁の変性・壊死、血液のうっ滞及び血管内でのフィブリン析出や血小板凝集が認められ、24 時間後にはそれらの変化は更に顕著であった。

その他、以下の公表論文及びレーザー装置申請者である松下産業機器株式会社の社内資料が参考資料として提出されている。

J. Natl. Cancer Inst. 80, 330-336, 1988

CHO 細胞に 0 ~ 15 µg/mL の本薬又は DHE(ポルフィマーナトリウムの主成分)を添加し、28 時間培養後、培地から薬物を除き、アルゴンダイレーザー装置にて 10 J/cm<sup>2</sup> のレーザー照射を行い、照射 7 日後のコロニー数を計測した時、本薬及び DHE はともに濃度依存

的な殺細胞効果を示し、DHE は 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、本薬は 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$  でほぼ完全に細胞を死滅させた。また、ラットカンガルー腎由来細胞株 (PTK<sub>2</sub>) に本薬 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を添加し、蛍光顕微鏡にて本薬の蛍光を観察した時、本薬の蛍光は細胞膜と核には存在せず、細胞質に点状に認められた。この蛍光部位は、ライソソームを染色するアクリジンオレンジの蛍光部位と類似していた。

*Lasers Surg. Med.* 9, 102-108, 1989

PTK<sub>2</sub> 細胞に本薬 (10 ~ 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加し、24 時間培養後、培地中の本薬を取り除き、直ちにアルゴンドイレーザ装置にて 10  $\text{J}/\text{cm}^2$  のレーザ照射を行った時、照射後 30 分でライソソームの膨化とライソソーム膜の破壊が認められた。照射後 2 時間では、更に多くの膨化したライソソームや液胞が観察された。

*Cancer Res.* 50, 3985-3990, 1990

マウス乳癌細胞株(BA)を皮下移植したマウスに、本薬を静脈内投与し、4~6 時間又は 24~26 時間後に腫瘍部位にアルゴンドイレーザ装置にてレーザを照射した時 (投与量はインターバル時間が 4~6 時間の場合 2.5~7.5  $\text{mg}/\text{kg}$ 、24~26 時間の場合 15~50  $\text{mg}/\text{kg}$ 、照射エネルギー密度はそれぞれ 50~500  $\text{J}/\text{cm}^2$ 、500  $\text{J}/\text{cm}^2$ )、照射後 40 日間において、4~6 時間後にレーザを照射したときは 2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  で 300  $\text{J}/\text{cm}^2$ 、5 及び 7.5  $\text{mg}/\text{kg}$  では 100  $\text{J}/\text{cm}^2$  以上の照射で腫瘍が消失する個体が認められ、投与量、照射エネルギー密度に依存して腫瘍消失率が高くなる傾向がみられたが、本薬を投与し 24~26 時間後にレーザを照射したときは、照射エネルギー密度が 500  $\text{J}/\text{cm}^2$  でも腫瘍消失率は 0%であった。一方、同様に、ポルフィマーナトリウム 2.5~7.5  $\text{mg}/\text{kg}$  を静脈内投与し、24~26 時間後に腫瘍部位に 50~500  $\text{J}/\text{cm}^2$  のレーザを照射した時、2.5  $\text{mg}/\text{kg}$  で 200  $\text{J}/\text{cm}^2$  以上、5 及び 7.5  $\text{mg}/\text{kg}$  では 100  $\text{J}/\text{cm}^2$  以上の照射で腫瘍が消失する個体が認められ、腫瘍消失率は投与量、照射エネルギー密度に依存して高くなる傾向がみられた。本薬投与 4~6 時間後のレーザ照射とポルフィマーナトリウム投与 24~26 時間後のレーザ照射条件における両薬物間の作用に明らかな差異は認められなかった。

*Cancer Res.* 52, 2890-2893, 1992

マウス乳癌細胞株 (BA) を皮下移植したマウスに、本薬 5  $\text{mg}/\text{kg}$  を静脈内投与し、投与 2、4、6、8、12、24 時間後にアルゴンドイレーザ装置 (波長 664 nm) を用いてレーザを照射 (200  $\text{J}/\text{cm}^2$ ) した時、照射後 40 日間において、腫瘍消失率はインターバル時間 2、4、6、8、12、24 時間において、それぞれ 100%、90%、45%、10%、0%及び 0%であった。また、投与 2、4、8、12、24 時間後における本薬の血漿中濃度はそれぞれ 9.88、4.16、1.27、0.44、0.20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、腫瘍内濃度は 5.04、4.40、3.36、2.65、1.83  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

松下産業機器 (株) 社内資料

マウス乳癌細胞株(BA)を皮下移植したマウスに、本薬を静脈内投与し、6 時間後に腫瘍部位にレーザ照射を行い (5  $\text{mg}/\text{kg}$  投与 200  $\text{J}/\text{cm}^2$  照射又は 7.5  $\text{mg}/\text{kg}$  投与 100  $\text{J}/\text{cm}^2$  照射) 半導体レーザ装置とアルゴンドイレーザ装置で比較した時、照射後 40 日間におい

て、5 mg/kg 投与 200 J/cm<sup>2</sup> 照射の場合、半導体レーザー装置での腫瘍消失率は 40%、アルゴンダイレーザー装置では 35%であり、7.5 mg/kg 投与 100 J/cm<sup>2</sup> 照射の場合、半導体レーザー装置では 30%、アルゴンダイレーザー装置では 55%であった。どちらの条件においても、両レーザー装置間における腫瘍消失率の差は、統計学的に有意なものではなかった。なお、無処置、薬物投与のみ、レーザー照射のみの各群はすべて進行性の腫瘍成長を示し、腫瘍消失率は 0%であった。

## (2) 一般薬理試験

一般症状・行動：Irwin 法によるマウスの一般症状・行動観察において、本薬 (6.25、12.5、25 及び 50 mg/kg i.v.) の影響は認められなかった。

中枢神経系：運動量測定装置における自発運動量評価 (マウス)、チオペンタール麻酔による麻酔増強作用評価 (マウス)、電撃又はペンチレンテトラゾール痙攣における抗痙攣作用評価及び痙攣誘発作用評価 (マウス)、Haffner 変法による鎮痛作用評価 (マウス)、直腸温 (ラット) 及び回転棒法による協調運動評価 (マウス) において、本薬 (12.5、25 及び 50 mg/kg i.v.) の影響は認められなかった。

自律神経系・平滑筋：モルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン及び BaCl<sub>2</sub> による収縮に対して、本薬 10<sup>-4</sup>g/mL を予め 3 分間適用することにより抑制された。また、10<sup>-5</sup> 及び 10<sup>-4</sup>g/mL を 30 分間適用することにより、単独で収縮作用を示し、またアセチルコリン収縮に対する抑制作用も認められた。申請者は、標本を洗浄した後においても非可逆的で自発的な収縮が認められたこと、並びに各種収縮薬に対する反応性も消失するか減弱したことから、上記の作用は組織障害によるものと考察している。

呼吸・循環器系：ペントバルビタール麻酔犬において、本薬 (2.5、5 及び 10 mg/kg i.v.) は、呼吸器系には影響を及ぼさなかったが、5mg/kg 以上で全末梢血管抵抗係数を増加させ、それに伴って心拍数、LV dP/dtmax 及び心係数を低下させた。また、心電図において軽度の QT 間隔延長が認められた。

消化器：炭末輸送法による胃腸管輸送能評価 (マウス) において、本薬 (12.5、25 及び 50 mg/kg i.v.) は影響を及ぼさなかった。

水・電解質代謝：本薬 (12.5、25 及び 50 mg/kg i.v.) は、ラットの尿量及び K、Na 及び Cl 排泄に影響を及ぼさなかった。

血液系：ヒト血液に本薬 (10、30 及び 100 µg/mL) を添加した時、血球成分 (赤血球数、白血球数、血小板数及び上清ヘモグロビン濃度)、血液凝固系 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン濃度) 並びに血小板凝集能 (ADP、コラーゲン及びアラキドン酸) に影響は認められなかった。

## 2. 審査センターにおける審査内容

審査センターは、申請資料中に提示された成績をもとに、本薬の作用機序及び検討した細胞の性質を踏まえて、本薬がヒト肺癌において有効性を示すとする根拠及び本薬の有効性に影響を及ぼす因子 (腫瘍の深さやサイズ等) について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

本薬による光線力学的療法 (PDT) の殺細胞効果は、レーザー光により励起された薬物

のエネルギーが組織内の酸素に移行することから生成する一重項酸素により生じる。In vivo における腫瘍細胞の壊死は、腫瘍細胞が直接一重項酸素により障害を受ける作用とともに、腫瘍血流阻害による二次的な作用が寄与して生じるものと考えられており、本薬におけるこれらの作用は、in vitro における殺細胞作用及び in vivo における腫瘍血管の閉塞及び障害作用を検討することにより確認された。なお、腫瘍血流阻害作用については、生体内における一重項酸素の寿命が非常に短く、レーザー照射により生じる一重項酸素の影響を及ぼす範囲はそれが生成した局所に限られること及び本薬を用いた PDT には血液凝固系や血小板凝集を直接促進する作用はないことから、腫瘍血管が一重項酸素により障害を受けることが引き金となって生じるものと考えられる。この一重項酸素による組織障害作用は非特異的なものであり、腫瘍組織に薬物が分布した状態でレーザーを照射すれば、抗腫瘍効果が発現すると考えられる。一般的に制癌剤の効果には癌細胞（癌腫）の感受性が大きく影響するが、本薬を用いた PDT の効果は in vitro 及び in vivo において癌腫によらず認められ、由来や増殖速度等の性質の異なる細胞間でその感受性に大きな差はみられなかった。このことから、本薬を用いた PDT はヒト肺癌に対しても有効性を示すものと考えられる。また、本薬を用いた PDT における投与量、レーザー照射のタイミングなどの検討は、マウスの非肺癌細胞を用いて行なわれたが、これらの検討成績をもって、ヒト肺癌に対する治療効果に及ぼす各因子の影響を十分推測できるものとする。一方、組織内のレーザー光強度は、表面からの深さに従い減衰するため、腫瘍の厚さは薬効に大きな影響を及ぼすと考えられる。臨床的に本 PDT の対象である内視鏡的早期肺癌は、内視鏡下の観察で長径が 1 cm 以下で辺縁部がはっきりしている病変である。長径が 1 cm 以下の病変の場合、その浸潤の程度は気管支軟骨周囲層へ達することはなく、病変の厚さは最大でも 5 mm 程度であると考えられている。主要な in vivo 試験において、PDT を施行した全個体（260 例）における腫瘍の厚さは 3～5.6 mm の範囲であり、平均値±標準偏差は 4.0±0.54 mm であった。これらの中で治癒した個体（85 例）における腫瘍の厚さの範囲は 3～5.6 mm、平均値±標準偏差は 4.0±0.55 mm と両者に差は認められず、腫瘍の厚さはこの範囲では治療効果に影響を与えていない。動物実験におけるレーザーの照射パワー密度や照射エネルギー密度は臨床試験の条件と同様であることから、腫瘍の厚さが 5 mm 程度までであればレーザーの深達性は問題なく、臨床効果も十分期待されるものとする。腫瘍の広さについては、病巣に確実にレーザーが照射されるか否かが問題となるが、今回の臨床適応は内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー照射が可能な病巣に限定している。

審査センターは、以上の回答を了承した。

また、審査センターは、一般薬理試験において認められた循環器系に対する影響（特に QT 延長）、摘出回腸の収縮抑制作用及び血液凝固系への影響について、临床上の安全性は担保できるのか説明を求め、申請者は以下のように回答した。

麻酔犬の循環器系に対する影響は、末梢血管抵抗の増加に伴う心拍数、LVP max dp/dt 及び心係数の低下であり、QT 延長も心拍数の低下に起因した変化と考える。これらの変化は 2.5 mg/kg 投与では認められず、臨床用量の約 5 倍である 5 mg/kg 投与では認められたが、投与前値からの変化率は対照群に比し 5～10%程度の差であり、投与終了後 20 分までに回復傾向を示した。従って、临床上、これらの作用が重篤な影響を及ぼす可能性

は低いと考える。摘出回腸における非特異的な収縮抑制作用及び単独での収縮作用は、臨床での治療時の血漿中薬物濃度 約 20  $\mu\text{g/mL}$  に近い  $10^{-5} \text{ g/mL}$  ( 10  $\mu\text{g/mL}$  ) から認められた。これらの作用は非可逆的な変化であり、本試験が室内照明下で実施されたことを考えあわせると、光と本薬の反応で生じた一重項酸素の組織障害によるものと考えられる。従って、これらの作用が生体内において発現する可能性は低いものとする。血液凝固系に対しては、本薬単独では作用が認められず、レーザー照射により凝固抑制作用が認められたが、治療局所でレーザー光に暴露される血液量は全身血液量に対してわずか 0.3% と考えられ、全身の血液凝固系への影響は小さいものとする。イヌを用いた PDT 試験でも血液凝固系への影響は認められていない。なお、国内臨床試験では、投与後数日以内の心電図検査において判定可能であった 44 例中 1 例で異常 ( 房室ブロック、洞性頻脈 ) が認められ副作用と取り扱ったが、本症例は不整脈の合併症がある患者であった。国内第 相試験では、血小板数について PDT 施行前及び施行後 1~4 週までの変化を検討し、変動がないことを確認している。また、米国第 相試験では、投与 4 週後の心電図検査において 26 例中 1 例で異常 ( 洞性徐脈 ) を認めたが、投与前にも認められた事象であり PDT との関連はないと考える。血液凝固系の検査項目であるトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン及び血小板数においては問題となる変化を認めない。

審査センターはこれらの回答を了承した。

## へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

### (1) 提出された資料の概要

#### 1) 動物における体内動態

##### 吸収

雌雄マウス及び雌雄ラットに 5 mg/kg、雌雄イヌに 25 mg/kg、本薬を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度の最終相の半減期 ( $T_{1/2}$ ) は約 0.6 ~ 5.0 時間であった。また、雌マウスの  $T_{1/2}$  及び  $AUC_0$  は雄マウスの 3.6 倍及び 2.2 倍であり、マウスにおいて雌雄差が認められた。

雄マウスの投与量毎の薬物動態は 0.625 ~ 7.5 mg/kg の範囲で線形であった。雄ラットにおいては 5 ~ 10 mg/kg の範囲で線形であったが、最終相の  $T_{1/2}$  及び定常状態分布容積 ( $V_{ss}$ ) は 40 mg/kg 以上の投与量で延長及び増加が認められた。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 ( 10 mg/kg ) を単回静脈内投与したとき、血漿中放射能濃度及び血液中放射能濃度推移から算出された  $AUC_0$  は 746  $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$  及び 419  $\mu\text{g eq}\cdot\text{hr/mL}$  であることから、血球移行が低いことが示唆された。

##### 分布

マウス線維肉腫 ( Meth-A ) を皮下移植した雄マウスに本薬又はポルフィマーナトリウムを各々 10 mg/kg 単回静脈内投与したとき、本薬はポルフィマーナトリウムに比べ、血漿中からの消失が速かった。腫瘍組織内の  $T_{max}$  は、本薬で 10min、ポルフィマーナトリウムで 10hr、また、腫瘍組織内濃度の  $T_{1/2}$  は本薬で 12.3hr、ポルフィマーナトリウムで 42.4hr であり、本薬はポルフィマーナトリウムに比べ、腫瘍組織内への分布及び消失が

速やかであった。

マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植した雄マウスに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (5 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、最高放射能濃度は血中以外の組織において、肝臓、腎臓、肺、気管の順で高く、投与 5 分後に最高放射能濃度を示した。腫瘍組織内濃度は投与 2 時間後に最高放射能濃度を示し、肺、気管より低く、食道、胃、皮膚及び腫瘍周囲組織である筋肉より高かった。

マウス乳癌 (BA) を皮下移植した雌マウスに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (5 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、肝臓、腎臓内放射能濃度は高く推移し、腫瘍組織内放射能濃度は投与直後から筋肉内濃度より高く、また投与 4 時間後以降は血漿中濃度より高く推移した。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、最高放射能濃度は血中以外の組織において、骨髄、下垂体、肝臓、腎臓、甲状腺、気管、肺、心臓、顎下腺の順で高く、投与 5 分後に最高放射能濃度を示し、また、ハーダー腺は投与 24 時間後に最高放射能濃度を示した。また、投与 14 日後においても腎臓組織内に残存が認められた。全身オートラジオグラフィーでも同様の分布を示し、他にリンパ液 (投与 5 分後)、腸内容物 (投与 1 時間後) に高い放射能が認められ、投与 14 日後においても腎臓の他に骨髄、脾臓及び骨髄に痕跡程度の放射能が認められた。

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬及びポルフィマーナトリウムをそれぞれ 10 mg/kg 静脈内投与したとき、ポルフィマーナトリウム濃度は、投与後 24 時間は本薬と同じかやや低く推移したが、投与 24 時間後以降では本薬濃度より高く推移し、投与 24~96 時間後の本薬及びポルフィマーナトリウムの  $T_{1/2}$  は 15.6hr 及び 83.4hr であった。皮膚内本薬濃度は、投与後 24 時間までは皮膚内ポルフィマーナトリウム濃度より高く推移したが、投与 24 時間後ではほぼ等しい濃度 (3~4  $\mu\text{g/g}$ ) となり、24 時間以降ではポルフィマーナトリウム濃度がより高く推移した。

妊娠 18 日目の雌ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、胎盤、卵巣及び子宮で投与 5 分後に、胎膜では投与 24 時間後に最高放射能濃度を示し、胎児全身内放射能濃度は投与 24~48 時間後で約 0.4  $\mu\text{g eq/mL}$  で、母体血漿中放射能濃度 (投与 5 分後: 約 181  $\mu\text{g eq/mL}$ 、投与 24 時間後: 約 2.5  $\mu\text{g eq/mL}$ ) に比べ低く推移した。妊娠ラットの全身オートラジオグラフィーでも、投与 5 分後に血液に次ぐ高い放射能が胎盤に認められたが、胎児及び羊水には放射能は認められなかった。非妊娠雌ラットの全身オートラジオグラフィーでも、卵巣に高い放射能が認められ、14 日後においても痕跡程度の放射能が認められた。

哺乳中の母ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は、投与 6 時間後に最高値を示したのち、血漿中濃度に伴った推移をし、投与 72 時間後では最高値の 0.7% まで低下した。

#### 蛋白結合

マウス、ラット、イヌ及びヒトおける血清蛋白結合率は、いずれの種においても 99% 以上であった。表在性悪性腫瘍患者 (米国人) に本薬 (2.5 mg/kg) を単回静脈内投与し、血漿を各分画に分離したとき、本薬の存在比率はアルブミン分画 65~70%、HDL 分画 29~33%、LDL 分画 1~2%、VLDL 分画 0% であった。

#### 代謝

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、血漿中では投与後の時間に関わらず主に本薬が検出され、極性の高い代謝物 UK1 及び UK2 が約 6 ~ 9%程度認められた。なお、両代謝物の構造は不明である。尿中では投与初期から代謝物 UK1 が検出され、時間経過とともにその量は増加し、その他に UK2 も検出され、代謝物が約 70 ~ 90%を占めた。胆汁中では主に本薬が検出されたが、時間経過とともに UK1、UK2 が検出され、投与 8 ~ 48 時間後で 10 ~ 40%存在することが示された。

$^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (25  $\mu\text{mol/L}$ ) をヒトの遊離肝細胞と 4 時間インキュベーションしたところ、本薬濃度の減少は認められず、ヒトではほとんど代謝されないことが示唆された。

マウス乳癌 (BA) を皮下移植した雌マウスを用いた投与後 96 時間の血漿、組織内 (腫瘍組織を含む) 尿中及び糞中放射能濃度測定結果から、本薬のアスパラギン酸側鎖は代謝されないことが示唆された。

### 排泄

雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 336 時間後までの尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 2.2% 及び 97.7%であった。

総胆管にカニューレを挿入した雄ラットに  $^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に投与量の 84.6%の放射能が排泄されたことから、本薬の主排泄経路は胆汁であることが示唆された。

$^{14}\text{C}$  で標識した本薬 (10 mg/kg) を単回静脈内投与した雄ラットから、投与後 8 時間まで採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に注入したとき、注入 48 時間後までの胆汁及び糞中には、それぞれ注入放射能量の 0.1% 及び 75.6%が排泄され、腸内容物に 19.0%、屍体に 3.2%の放射能が残存し、算出された再吸収率は 3.3%であった。

### 2) ヒトにおける体内動態

日本人早期肺癌患者に本薬 (40 mg/m<sup>2</sup> : 1 mg/kg) を単回静脈内投与した後の血漿中本薬と総クロリン濃度推移に差はなく、本薬の 相の  $T_{1/2}$  は 14.6hr、相の  $T_{1/2}$  は 138hr、全身クリアランスは 19.0 mL/hr/m<sup>2</sup> (約 0.5 mL/hr/kg)  $V_{ss}$  は 3.26 L/m<sup>2</sup> (約 90 mL/kg) であった。また、レーザ照射を開始した投与 4 ~ 6 時間後の血漿中濃度は約 20  $\mu\text{g/mL}$ 、皮膚光感受性がおおむね消失した投与 2 週間後の血漿中濃度は約 2  $\mu\text{g/mL}$  であった。

米国における表在性悪性腫瘍患者に本薬を 0.5 ~ 3.5 mg/kg 単回静脈内投与した試験では、薬物動態パラメータは投与量間で差がなく、相の  $T_{1/2}$  は 9.3 ~ 17.6hr (11.9  $\pm$  6.3hr)、相の  $T_{1/2}$  は 118 ~ 171hr (140  $\pm$  43.5hr)、全身クリアランスは 0.46 ~ 0.75 mL/hr/kg (0.65  $\pm$  0.25 mL/hr/kg)  $V_{ss}$  は 74.9 ~ 108 mL/kg (96.8  $\pm$  33.2 mL/kg) であり、日本人の薬物動態に類似していた。AUC<sub>0</sub> は投与量にほぼ比例して上昇したことより、本薬のヒトにおける薬物動態は線形であった。また、ヒトにおいて薬物動態に性差は認められなかった。

日本人早期肺癌患者に本薬を 40 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg) 単回静脈内投与した後の本薬及び総クロリンの投与 7 日後 (第 相試験) までの累積尿中排泄率は、それぞれ 3.44% 及び 3.96% であり、投与 14 日後 (第 相試験) までの累積尿中排泄率は、それぞれ 6.79% 及

び 7.59%であった。

## (2) 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、マウスで認められた性差について考察を求めた。

これに対し申請者より、マウスの薬物動態パラメータにおいて、 $V_{ss}$  は雌雄で類似しているが、全身クリアランスは雄で約 2 倍大きく、また本薬はほとんど代謝されないことから、性差の原因は主に消失の差によるものであり、マウスの主排泄経路は胆汁と推察されることから、胆汁排泄の差によると考えられるが詳細は不明であるとの回答がなされた。

審査センターは一般的に胆汁排泄について雌雄差があるとは考えにくく、この点について再度考察を求めている。

審査センターは、腫瘍移行性についてはマウスのデータしかないことから、ヒトにおける腫瘍細胞への移行性について考察を求めた。

これに対し申請者より、本薬の胆癌マウスにおける腫瘍組織及び正常組織への分布は速やかであり、また、ヒト及び動物における  $V_{ss}$  は類似していることから、分布に関して種差は少ないと考えられ、ヒトにおいても腫瘍組織に本薬が分布していると推察する、との回答がなされた。

更に、審査センターは、マウスのデータをヒトに外挿した場合、照射時における血漿中薬物濃度は腫瘍組織内薬物濃度より高くなることはないか、安全性からの観点も含めた考察を求めた。

これに対し申請者より、ヒトにおける本薬の腫瘍組織移行についてのデータはないが、担癌マウスとヒトの薬物動態の比較から、ヒトではレーザー照射時点において血漿中濃度が腫瘍内濃度を上回っていることが想定される。安全性の観点では、イヌに本薬を 20 mg/kg 静脈内投与し、1 時間後に気管支分岐部にレーザー照射を行ったところ全身に対する影響はなく、照射局所の炎症反応に基づく作用のみが認められ、この時の血漿中濃度は国内第 Ⅰ 相試験においてレーザー照射を実施した時の血漿中濃度とほぼ同じであった。更に、早期肺癌患者を対象とした国内臨床試験で認められた副作用に重篤なものはなく、自覚症状 71 件中 63 件は喀痰増加、血痰、咳など、臨床検査値異常変動 34 件中 12 件は CRP 上昇であり、これらは治療部位での局所的な反応や内視鏡的手技に起因すると考えられた。以上より、現在の治療条件において、レーザー照射時点での本薬の血漿中濃度が腫瘍内濃度を上回っていても、照射局所の障害を含め、臨床上重篤な作用を発現することはないと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、光照射により薬物動態に影響がないか説明を求めた。

これに対し申請者より、本薬は主としてアルブミンと結合しており、*in vitro* の試験において PDT 施行によりアルブミンの酸化変性が認められ、また、本薬自体は水溶液中で光照射により分解される。しかし、レーザー照射される血液量はヒトの全血液量の 0.3% 程度に過ぎず、その影響は僅かであり、薬物動態が大きく変化することはない、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、レーザー照射可能な時間帯における周辺組織及び血中における本薬の残存状況から、周辺組織にレーザーが照射された場合の安全性について考察を求めた。

これに対し申請者より、非臨床試験では、臨床適用部位である気管支分岐部の正常組織

に本薬が存在している状態でレーザー照射した場合の影響についてイヌを用いて検討しており、イヌに本薬の 10 及び 20 mg/kg を単回静脈内投与し、投与 1 時間後に気管支分岐部にレーザーを照射エネルギー密度 50 ~ 200 J/cm<sup>2</sup> で照射した結果、10 mg/kg 投与では 100 J/cm<sup>2</sup> においても照射局所の軽度な充血のみが観察されたが、20 mg/kg 投与では 50 J/cm<sup>2</sup> から内視鏡検査で局所の変色（赤、暗赤、黒、黄、白色化等）や腫脹などが、また光顕観察で壊死や炎症性変化が観察され、その程度は照射エネルギー密度の増加に伴って強くなった。20 mg/kg 投与 1 時間後の血清中及び気管組織内薬物濃度は、それぞれ 37.1µg/mL 及び 2.9 µg/g tissue であった。同様の正常組織の障害は、条件は異なるものの、イヌの気管側壁部、咽頭、舌及び口腔粘膜並びにラットの口腔粘膜及び結腸でも、本薬の投与量あるいはレーザーの照射エネルギー密度に応じて発現することを確認している。すなわち、正常組織においても腫瘍組織と同様に、組織内の本薬とレーザーの反応で生成した一重項酸素による組織障害が発現すると考える。一方、腫瘍移植マウスにおける本薬の 5 mg/kg 投与 2 時間後の腫瘍内濃度は、周囲の筋肉内濃度に比べ約 9 倍高い値であり、この条件で 100 J/cm<sup>2</sup> のレーザーを照射すると、83%の個体（20/24 例）で腫瘍の消失又は完全な壊死が認められたのに対し、周囲の正常組織は約半数例に筋肉の変色や軽度な拘縮が認められたのみであった。以上のように、本薬を用いた PDT は正常組織においても腫瘍組織と同様に組織障害を誘発するものの、本薬は腫瘍集積性が高く、投与後レーザー照射可能な時間帯における周辺組織濃度が腫瘍内濃度より低くなるため、周辺組織にレーザーが照射された場合でも腫瘍組織に比べ障害は小さいと考える。

PDT においてレーザー照射する場合、レーザースポットは円形（又は楕円形）となるため、腫瘍部位全体を照射するには、腫瘍の周辺部までやや広めに照射することになる。また、確実な効果を期待するためにも腫瘍の周辺部まで照射する必要があるため、PDT では腫瘍周辺の正常組織に対しても照射を行うことになる。臨床試験における照射部位の治療経過（症例報告書）をみると、正常組織も腫瘍部位と同じく炎症反応が認められているが、炎症の範囲は時間とともに腫瘍近傍の正常細胞の部分から修復しており、腫瘍細胞に比べ回復は早いものと考えられる。レーザー照射が対象病変に対して接線方向になった症例（No.4、10、33、34、35）における照射部位の腫瘍と腫瘍周辺部の治療経過も同様であった。以上のことから、本薬を用いた PDT は正常組織においても組織障害を誘発するものの、レーザー照射時に周辺組織にレーザーが照射された場合でも安全性は確保できるものと考えられる。ただし、本薬を用いた PDT の特長が腫瘍局所に限定した処置が可能な療法であることを勘案すると、治療対象とする腫瘍の周辺部以外の正常組織への照射は極力抑えるべきであると考え、との回答がなされた。

審査センターは、レーザー照射時には本薬が腫瘍以外の正常組織にも残存しており、当該組織が傷害される点に関する添付文書等での情報提供の必要性を申請者に照会中である。

審査センターは、繰り返し投与する場合の薬物動態が検討されていないことから、PDT を再度施行する場合の安全性について説明を求めた。

これに対し申請者より、本薬は通常繰り返し投与されることはないと考え。繰り返し投与されるとすれば、治療部位の効果が不十分であった場合や腫瘍の消失を確認後に新たに腫瘍が発見された場合が想定されるが、この場合、治療部位の効果判定や診断等までに 1 ヶ月以上の期間が必要と予想される。ヒトの 相の T<sub>1/2</sub> から算出した 1 ヶ月後の血漿中

濃度は約 0.3 $\mu$ g/mL であり、また米国第 相試験の 1mg/kg 投与における投与 28 日後の血漿中濃度は約 0.2 $\mu$ g/mL であったことから、投与 1 ヶ月後では血漿中濃度は十分に低下しており、蓄積は認められないと考える、との回答がなされた。

更に、審査センターは、再度 PDT を施行する際の投与間隔について、添付文書上で注意喚起する必要はないか説明を求めた。

これに対し申請者より、添付文書の使用上の注意(2)重要な基本的注意 6)項に、PDT を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない旨の記載に加え、再度本薬を投与する場合には休薬期間を 1 ヶ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから実施することを追記する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、本薬の血清蛋白結合率が約 99%と高く、分布容積も小さいことから、薬物相互作用について十分な検討がなされているのか、説明を求めた。

これに対し申請者より、血清蛋白と強く結合する薬物との薬物相互作用の可能性は否定できないが、血清蛋白結合率が高くて、分布容積が大きく、かつ肝クリアランスが小さい薬物（ベンゾジアゼピン系薬物、クロルプロマジン、ニフェジピン等）は血清蛋白結合の置換が非結合型薬物濃度にはほとんど影響しないと考える。一方、血清蛋白結合率が高く、肝クリアランスが大きい薬物（ハロペリドール、イミプラミン、プロプラノロール、ベラパミル等）には注意が必要である、との回答がなされた。

更に、審査センターは、臨床で併用される可能性のある薬物について調査し、薬物相互作用の有無に関する検討を求めた。

これに対し申請者より、添付資料へ - 34 及びへ - 35 が追加資料として提出された。本薬の血漿中の主な結合蛋白質はアルブミンであることから、本薬とアルブミンとの結合部位に関する検討の結果、本薬はダンシル-L-プロリン（ジアゼパム結合サイト）の血漿蛋白結合を競合的に阻害し、見かけの解離定数（Kd）を増加させる一方、ダンシル-L-アルギニン（ワルファリン結合サイト）の血漿蛋白結合及び Kd には影響を及ぼさなかったことから、本薬は血漿中のアルブミン上のジアゼパム結合サイトに結合することが明らかとなった。次に、国内第 相試験において併用された薬剤の血漿蛋白結合率及び結合サイト等に関する文献調査結果、並びに上記結合サイトの特定の検討結果を参考にして、検討する併用薬剤（ジアゼパム、イブプロフェン、インドメタシン、トルブタミド、ワルファリン、バルプロ酸ナトリウム、サリチル酸及びジゴキシン）を選定し、これらの薬剤について血漿蛋白結合に関する薬物相互作用の有無を本薬に対する併用薬剤の影響及び併用薬剤に対する本薬の影響の両面から *in vitro* で検討した結果、本薬及び併用薬剤単独のときの血漿蛋白結合率と、両者を併用したときの血漿蛋白結合率に差は認められなかったことから、本薬と各併用薬剤との間の薬物相互作用の可能性は低いと考えられた、との回答がなされた。審査センターは薬物相互作用に関する申請者の見解を妥当なものとするが、更に専門協議での議論を踏まえ判断したい。

## ト．臨床試験の成績に関する資料

### 1．提出された臨床試験の概略

評価資料として、国内第 相臨床試験 1 試験、国内第 相臨床試験 1 試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、国内第 相及び第 相臨床試験の追跡調査結果と

米国における第 相臨床試験 2 試験が提出された。参考資料として提出された米国における第 相臨床試験 2 試験は、後日、評価資料に変更された。

(1) 第 相臨床試験 (治験識別番号 2906-1-1 : 添付資料ト-1 公表論文はなし)

表在性悪性腫瘍に対する本薬と 664nm のレーザー光を発生する半導体レーザー装置を用いた PDT の安全性、有効性及び本薬の薬物動態と半導体レーザー装置の性能を検討し、第 相臨床試験における用量・用法を決定する目的で、 年 月から 年 月にかけて非盲検非無作為化試験が実施された。(薬物動態はへ項参照)

1) 試験方法

表在性悪性腫瘍患者を対象に、本薬の単回静脈内投与と照射エネルギー密度を組み合わせた増量試験が行われた。

用法・用量は、米国第 相臨床試験に登録された症例のうち、本薬投与量 1.0 ~ 2.5mg/kg、照射エネルギー密度 50 ~ 100J/cm<sup>2</sup> の範囲で PDT が行われた症例において著効率が 80%を越えており、また安全性にも問題となる事象がなかったことから、本薬 1.0、1.65 及び 2.5mg/kg に相当する 40、66 及び 100mg/m<sup>2</sup> の 3 用量に照射エネルギー密度 50 及び 100J/cm<sup>2</sup> を組み合わせた 6 ステップで、以下の投与計画に基づき低い用量から検討することとされた。

ステップ	投与量(mg/m <sup>2</sup> )	照射エネルギー密度(J/cm <sup>2</sup> )
	40	50
	40	100
	66	50
	66	100
	100	50
	100	100

本薬投与からレーザー照射までのインターバルはすべてのステップで 4 時間よりと設定された。次のステップへの移行は安全性に問題がない場合とされ、安全性に問題がない場合でも有効性が十分であると判断された場合は、その段階で試験を終了することとされた。各ステップにおいて 3 症例での検討が予定された。

薬物動態については、本薬投与前、投与 10 分、30 分、2 時間、6 時間、1 日、2 日、4 日、7 日、14 日後の血漿中濃度と、投与前日から投与後 7 日間まで毎日 24 時間毎に蓄尿した尿中の薬物濃度が測定された。有効性(抗腫瘍効果)の評価は、胸部 X 線、CT、または内視鏡写真等を用いた画像診断による腫瘍の計測と、可能な限り生検による病理診断を行い、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」(J Jpn Soc Cancer Ther 21(5): 929-942, 1989)に基づき判定された。画像及び病理診断は、投与前及び投与後(投与後は 1 カ月に 1 回以上)になされ、原則として評価が完結するまで実施することとされた。

安全性については、Performance Status (P.S.) 体重等の身体所見、臨床症状と、血液一般検査、血液生化学検査、眼検査(以上の検査は投与前及び投与後各週 1 回以上で 4 週まで実施)、12 誘導心電図(投与前及び投与後数日以内に実施)所見から検討された。なお、副作用の Grade については、日本癌治療学会「固形がん化学療法効果増強の判定基準」の別紙「副作用の記載様式」に準じて行われたが、本様式に記載されていないものは主治医による 4 段階評価(Grade1 : 軽度、Grade2 : 中等度、Grade3 : 高度、

Grade4：極めて高度)が採用された。

また、皮膚光感受性について、キセノン光源を用いたソーラーシミュレーター(Oriel社)を使用し、背部皮膚(2×2cm)に約 25J/cm<sup>2</sup> の擬似太陽光を照射する皮膚光感受性試験が、投与前及び投与後 2 日、4 日、7 日、その後 1 週毎に反応が消失するまで実施された。

## 2)対象症例の構成

ステップ 1 では、最初に登録された 3 例に含まれていた気管癌の症例で気管狭窄に伴う呼吸困難がみられ、この事象については重大と考えられたため、治験実施計画書を変更し表在型肺癌の対象部位から気管部が除かれた。その上で、安全性を検討する目的でさらに 3 例が追加され、計 6 例(表在型肺癌 5 例と気管癌 1 例、計 6 病変)が登録された。安全性評価対象は 6 例で、有効性については、観測不備による不完全例 1 例(気管狭窄に伴う呼吸困難のみられた症例)を除いた完全例 5 例が評価対象とされた。ステップ 2 では 3 例(表在型肺癌 3 例、3 病変)が登録され、すべて安全性、有効性の評価対象とされた。この段階で安全性に問題がなく、有効性も十分確保できたと判断され、ステップ 3 への移行はされなかった。

## 3)有効性(抗腫瘍効果)の検討

完全例の著効率及び奏効率(著効+有効/評価可能病変)は、病変別、症例別ともステップ 1 では 80%(4/5 例)、ステップ 2 では 100%(3/3 例)であった。

## 4)安全性の検討

有害事象は投与例 9 例全例に 74 件(自他覚症状 32 件、臨床検査値異常変動 42 件)みられた。自他覚症状はステップ 1 で 6 例 22 件、ステップ 2 で 3 例 10 件に認められた。その内訳は喀痰増加 100%(9 件)(ステップ 1 :100%(6 件)、ステップ 2 :100%(3 件)、以下同様)咳 77.8%(7 件)(83.3%(5 件)、66.7%(2 件))、咽頭痛 55.6%(5 件)(50%(3 件)、66.7%(2 件))、血痰 55.6%(5 件)(33.3%(2 件)、100%(3 件))、発熱 22.2%(2 件)(33.3%(2 件)、0%(0 件))、下痢、全身倦怠、呼吸困難及び嚔下痛各 11.1%(各 1 件、いずれもステップ 1 で発現)で、重症度は Grade1 は 30 件、Grade2 が 2 件で、Grade3 以上は認められなかった。また、すべての事象について本薬及び PDT との因果関係が否定できず、副作用とされた。臨床検査値異常変動は、ステップ 1 で 6 例 31 件、ステップ 2 で 3 例 11 件に認められた。その主なものは白血球増多 55.6%(5 件)(50%(3 件)、66.7%(2 件))、CRP 上昇 55.6%(5 件)(66.7%(4 件)、33.3%(1 件))、AST 上昇 44.4%(4 件)(50%(3 件)、33.3%(1 件))、ALT 上昇 44.4%(4 件)(50%(3 件)、33.3%(1 件))、血清総タンパク減少 33.3%(3 件)(16.7%(1 件)、66.7%(2 件))、総ビリルビン上昇 33.3%(3 件)(50%(3 件)、0%(0 件))、 $\gamma$ -GTP 上昇 33.3%(3 件)(50%(3 件)、0%(0 件))、BUN 上昇 33.3%(3 件)(50%(3 件)、0%(0 件))であり、重症度は Grade0 が 11 件、Grade1 が 8 件、Grade2 が 2 件、Grade3 が 1 件、Grade 分類なしが 20 件であった。うち、因果関係が否定できない 10 件が副作用とされた。ステップ 1 の気管癌の症例で、組織変性壊死に伴い発熱、CRP 上昇等の強い炎症反応が起き、PDT 施行 54 日後に治療部位に肉芽形成を、その後に癒着による狭窄を生じた。病変部位が主気管であったため狭窄に伴う呼吸困難(Grade2)が生じ、PDT 施行 81 日後に YAG レーザ光による処置が施行されたが再狭窄を生じ、PDT 施行 130 日後に狭窄部にステント留置が行われた。

皮膚光感受性試験の結果、投与後 2 週までに 9 例中 8 例において皮膚光感受性は消失

した。1例でわずかにみえる程度の紅斑があったが、3週後には消失した。

以上の試験結果から、ステップ の条件で有効性が示されかつ安全性でも問題となる事象はないと判断され、第 相試験での表在型肺癌に対する推奨用法・用量は、本薬 40mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup> 及びインターバル時間は 4 時間よりと決定された。

## (2) 第 相臨床試験 (治験識別番号 2906-2-1 : 添付資料ト-2、公表論文はなし)

第 相臨床試験で推奨された本薬 40mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup> 及びインターバル時間 4 時間よりという条件による PDT の内視鏡的早期肺癌 (深達度の浅い表在型肺癌) に対する有効性 (抗腫瘍効果) と安全性を確認する目的で、 年 月から 年 月にかけて非盲検非無作為化試験が実施された。また、本試験において、累積尿中排泄率から本薬の長時間における薬物動態が検討された。(薬物動態はへ項参照)

### 1) 試験方法

内視鏡的早期肺癌患者を対象に、本薬 40mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup> 及びインターバル時間 4 時間よりという条件による PDT が実施され、有効性、安全性が検討された。対象は、胸部 X 線所見が正常で、通常の病期診断に用いられる方法でリンパ節及び遠隔転移が認められない、腫瘍長径 2cm 以下の扁平上皮癌で、気管分岐部より亜区域支までに限局し、末梢辺縁部が内視鏡により確認できる、レーザー照射が十分行える、

原則として手術不能、あるいは手術を拒否した患者 (但し、患者が PDT を希望した場合は対象に含めてよいとされた)、骨髄、肝、腎、心肺機能が規定の条件 (白血球数 4000/mm<sup>3</sup> 以上、色素 10g/dL 以上、血小板 10×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup> 以上、AST 及び ALT60U/L 以下、総ビリルビン 2.0mg/dL 以下、BUN25mg/dL 以下、Cr1.5mg/dL 以下、3 カ月以内の急性心筋梗塞既往及び不安定狭心症がなく PaO<sub>2</sub>60Torr 以上) を満たす、P.S. が 0 ~2、3 カ月以上生存可能と判断される、前治療がある場合は先行治療終了後 4 週以上 (ただし、手術の場合は 3 週以上、放射線治療及びニトロソウレア系薬剤は 6 週以上、代謝拮抗剤及び BRM は 2 週以上) 経過している、の各条件を満たす 20 歳以上の症例とされた。

有効性については、投与前及び投与後 1 カ月毎に (原則 2 カ月後まで、判定が困難な場合は 3 カ月後まで) 実施される内視鏡による腫瘍の計測、形態観察、生検による病理組織学的診断をもとに、日本癌治療学会「固形がん化学療法直接効果判定基準」及び日本肺癌学会編「肺癌取扱い規約改訂第 4 版」(金原出版株、東京、1995) に準じて抗腫瘍効果が判定された。

安全性については、P.S.、体重等の身体所見、臨床症状と、血液一般検査、血液生化学検査、眼検査 (視力、色覚、視野について問診)、胸部 X 線検査 (以上の検査は投与前及び投与後 1 週毎に 4 週まで実施)、12 誘導心電図 (投与前及び投与後数日以内に実施) 所見から検討された。副作用の Grade については、「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準 (J Jpn Soc Cancer Ther 32(1): 61-65, 1997)」又は治験実施計画書に規定した基準 (咳、喀痰増加、血痰、CRP 上昇) に準じて行われたが、これらに定められていないものは主治医による 4 段階評価 (Grade1 : 軽度、Grade2 : 中等度、Grade3 : 高度、Grade4 : 重篤) が採用された。

皮膚光感受性試験は、晴天の日の午前 11 時から午後 2 時までの間に直射日光に手掌背部を 5 分間曝露させ、紅斑などの光線過敏反応を起こすかどうか確認の上、写真撮影し、記録が残された。光線過敏反応が認められた場合は、反応が消失するまで直射日光や集中光を避け、異常が見られなくなるまで適宜同様の試験が繰り返された。

薬物動態について、対象患者のうち 3 例で投与前日から投与後 14 日まで毎日 24 時間毎の蓄尿を行い、本薬の尿中濃度が測定された。

## 2)対象症例の構成

登録例 41 例 (46 病変) のうち、登録後に対象病変の末梢辺縁が確認できないとされた 5 例 (5 病変) 同意撤回により治験薬が投与されなかった 1 例 (1 病変) 判定委員会によって病理学的に良性腫瘍の乳頭腫と判定された 1 病変の計 6 例 (7 病変) が不適格例とされた。有効性評価対象は不適格例を除いた 35 例 (39 病変) 安全性評価対象は本薬が投与された 40 例とされた。

## 3)有効性の検討

病変別の著効率は 84.6%(33/39 病変)、奏効率は 94.9%(37/39 病変)で、症例別の著効率は 82.9%(29/35 例)、奏効率は 94.3%( 33/35 例)であった。著効が得られなかった 6 病変について、5 例はレーザー照射が接線方向となったこと、他の 1 例は排気時にレーザー照射が不十分であったことがその原因とされた。

## 4)安全性の検討

有害事象について、自覚症状は投与例 40 例中 31 例 97 件にみられ、臨床検査値異常変動は 37 例 89 件にみられた。自覚症状の内訳は、血痰 35%(14 件)、喀痰増加 32.5%(13 件)、咳 30.0%(12 件)、発熱 27.5%(11 件)、咽頭痛 17.5%(7 件)、不眠 12.5%(5 件)、嘔吐、下痢、食欲不振各 7.5%(3 件)、皮膚掻痒症、便秘、血圧上昇各 5.0%(2 件)、心電図異常 2.7%(1 件)、水疱、かゆみ、発疹、手指しびれ、嚥下痛、むかつき、口内炎、腹痛、喀血、喘息発作、喉頭水腫 (浮腫) 気道出血、かぜ症候群、乳房硬結、胸痛、胸部痛、胸部不快感、頭痛、全身倦怠が各 2.5%(1 件)で、重症度は、Grade1 が 81 件、Grade2 が 14 件、Grade3 が 1 件、Grade 分類なしが 1 件であった。うち、本薬及び PDT との因果関係が否定されなかった副作用は 18 例 39 件であった。臨床検査値異常は、CRP 上昇 56.8%(21/37 例)、ALT 上昇 25.0%(10 件)、白血球増多 17.5%(7 件)、血色素減少、好中球減少各 15.0%(6 件)、白血球減少、AST 上昇各 12.5%(5 件)、血清カルシウム低下 10.3%(4/39 件)、尿タンパク増加 7.7%(3/39 例) 好中球増多、リンパ球増多、ALP 上昇、各 7.5%(3 例)、尿糖 5.1%(2/39 例) 単球増多、リンパ球減少、 $\gamma$ -GTP 上昇各 5.0%(2 件)、赤血球減少、単球減少、血小板減少、血中ナトリウム低下、クレアチニン上昇各 2.5%(1 件)で、重症度は Grade1 が 45 件、Grade2 が 19 件、Grade3 が 2 件、Grade 記載無しが 23 件であった。なお、かゆみ 1 件は皮膚光感受性試験を実施する前に直射日光に当たったため生じた事象で、皮膚掻痒 (症) 2 件のうち 1 件と水疱 1 件は皮膚光感受性試験において誘発された事象であるとされた。

皮膚光感受性試験の結果、投与後 2 週までに初回の皮膚光感受性試験が実施された 33 例中 28 例(84.8%)で皮膚光感受性が消失し、投与後 15 ~ 18 日に初回の皮膚光感受性試験が実施された 7 例はその時点で皮膚光感受性を示さなかった。投与後 2 週までの皮膚光感受性試験で皮膚光感受性を示した 5 例も 2 回目の試験で投与後 3 週までに皮膚光感受

性は消失したとされた。

(3) 米国における第 相臨床試験 (プロトコル番号 NP-001R2、NP-001R4 : 添付資料ト - 3、ト - 4 : 公表論文はト - 3 はなし、ト - 4 は Clin Cancer Res 4:2741-2746, 1998)

表在性悪性腫瘍に対する本薬と 664nm のレーザー光を発生するアルゴンドイレザー装置を用いた PDT の安全性、忍容性及び有効性、皮膚光感受性、さらに本薬の薬物動態を検討する目的で、非盲検非無作為化試験が 2 試験、 年 月から 年 月にかけて University of California Davis, School of Medicine で男性 9 例、女性 5 例 (計 14 例) を対象に (添付資料ト - 3)、 年 月から 年 月にかけて University of Louisville, The James Graham Brown Cancer Center で男性 6 例、女性 6 例 (計 12 例) を対象に (添付資料ト - 4) 実施された。なお、University of Louisville, The James Graham Brown Cancer Center の試験には当初 15 例が登録されたが、本薬投与前に中止された 3 例が有効性及び安全性の評価から除外された。(薬物動態はへ項参照)

#### 1) 試験方法

表在性悪性腫瘍患者を対象に、本薬の単回静脈内投与と照射エネルギー密度を組み合わせた増量試験が行われた。

用法・用量は、初回投与量を 0.5mg/kg とし、1.0、1.65、2.5、3.5、4.5、6.0、8.0mg/kg に各 3 例を組み入れ、安全性を確認しながら増量することとされた。なお、University of Louisville, The James Graham Brown Cancer Center においては 0.5、1.0mg/kg は各 1 例とされた。アルゴンドイレザーによる照射エネルギー密度は、25、50、100、200 J/cm<sup>2</sup> の内から病変の種類及びサイズにより担当医の判断で選択された。また、治療対象となる病変が一人の患者で複数個ある場合にも、個々の病変に対し異なる照射エネルギー密度で治療できるとされた。本薬投与後レーザー照射までのインターバルは 4~6 時間に設定された。レーザー照射法は、病変の表面にマイクロレンズを使用してレーザーを照射する表面照射法と、病変に対しシリンドリカルディフューザを針のように刺しこみながらレーザーを照射する穿刺照射法が用いられた (注：後者による照射は国内における臨床試験では実施されていない)。

安全性は、身体所見 (試験前、治療後 2 日並びに 1、2、3 及び 4 週に実施)、バイタルサイン (試験前、基準時 (治療直前)、治療後 0.5、1、2、4、6、8、12、18、24、48 及び 96 時間並びに 1、2、3 及び 4 週に実施)、神経学的検査 (試験前、基準時、治療後 1 及び 2 日並びに 1、2、3 及び 4 週に実施)、血液一般検査、血液生化学検査 (試験前、治療薬投与前、治療後 1 及び 2 日並びに 1、2、3 及び 4 週に実施)、尿検査 (試験前、基準時)、眼検査 (試験前及び治療後 12 週に実施)、及び 12 誘導心電図 (試験前、治療後 2 日、1 週及び 4 週に実施) 所見から検討された。腫瘍の評価 (治療薬投与前、治療後 1、2 及び 4 日並びに 1、2、3 及び 4 週) は、腫瘍の垂直方向の径 (長さ、幅、可能であれば深度又は高さ)、物理的外観 (紅斑、浮腫、硬さなど)、腫瘍近傍の皮膚の評価 (紅斑の有無、軽度、中等度又は高度と段階評価した重症度、水疱形成及び潰瘍の有無)、治療部位の写真撮影によりなされた。

また、背部皮膚に波長 360~800nm の擬似太陽光を 80mW/cm<sup>2</sup> 照射する皮膚光感受性

試験が投与前及び投与後 1、2 及び 4 日並びに 1、2、3 及び 4 週に実施され、皮膚光感受性は、わずかに視認できる紅斑、濃い明確な紅斑、又は強い紅斑及び浮腫と評価された。

有効性（抗腫瘍効果）は、腫瘍反応（投与前、投与直後、投与後 1、2 及び 4 日、並びに 1、2 及び 4 週、必要であれば最終評価は投与後 6 又は 12 週に実施）を肉眼的観察、触診、PDT 後の治療部位における腫瘍の大きさの測定、反応の評価から判定された。反応の評価は、著効：PDT 治療部位に肉眼的又は病理組織学的に腫瘍の証拠が認められない、有効：PDT 治療により腫瘍の大きさが 50%以上縮小、無効：有効評価より少ない縮小率、治療部位での腫瘍の増大又は疾患の病理組織学的証拠の存在の 3 段階で評価された。

薬物動態は、本薬を 0.5～3.5mg/kg 投与したときの血漿中濃度（試験前、基準時、本薬投与後 0.5、1、2、4、8、12、18 及び 24 時間並びに 2、3、4 及び 6 週）及び尿中濃度（試験前、本薬投与後 0～2、2～6、6～12 及び 12～24 時間の蓄尿）が測定された。

## 2)対象症例の構成

従来の治療に対し無効、あるいは治療を拒絶した患者、外科手術が危険と判断された患者、及び有効な治療法がない患者でレーザー照射を確認できる表在性悪性腫瘍を有する症例 26 例（64 病変）（病理組織学的所見が異なる 3 癌腫を有する症例が 1 例含まれている）が登録された。病期は、ステージ が 8 例、 が 1 例、 が 0 例、 が 16 例で未判定が 1 例であった。腫瘍の種類は、基底細胞癌が 5 例 23 病変、乳癌が 7 例 16 病変、有棘細胞癌（扁平上皮癌）が 11 例 15 病変、甲状腺癌（濾胞癌）1 例 6 病変、日光角化症 1 例 1 病変、悪性皮膚新生物 1 例 1 病変、結腸癌 1 例 1 病変、尿管癌 1 例 1 病変であった。4 週間の追跡期間を終了したものを適格例とした。評価可能例は、治療後 2.5 週で死亡した 1 例と経過観察が不能であった 1 例を除いた 24 例（62 病変）であった。有効性評価対象は 24 例（62 病変）、安全性評価対象は本薬が投与された 26 例とされた。

## 3)安全性について

有害事象は 26 例すべてにおいて計 114 件の自覚症状の発現と、4 例において投与期間中の肝機能検査値の上昇、1 例で心電図異常（徐脈）がみられた。主たる有害事象は、悪心 11 件、浮腫・顔面水疱 10 件、嘔吐 8 件、頭痛 8 件、便秘 8 件、照射部の痛み 7 件、そう痒感 7 件、照射部位の灼熱感 4 件、めまい 4 件、紅斑 3 件、刺痛 3 件、胸焼け 3 件等であった。臨床検査では、3.5mg/kg 投与例で AST、ALT、ALP の上昇がみられたが、治験担当医により PDT との関係はないと判断された。血液凝固系検査には問題となる変化はなく、心電図では 1 例で洞性徐脈を認めた以外顕著な変化はないとされた。眼科的検査では、軽度の眼内圧低下、視力のわずかな変化、色覚の変化などが認められたが、臨床的に大きな問題はないとされた。

皮膚光感受性試験は、口腔内扁平上皮癌で再治療を受けた症例の再治療時を除いた 25 例で実施され、0.5、1.0、1.65mg/kg 投与群の患者 14 例の内 13 例は投与後わずかに視診できる紅斑又は濃い明確な紅斑を認めたが、2 週以内に皮膚光感受性が投与前の状態に回復した。1.65mg/kg 投与群の 1 例で 4 週までわずかな紅斑が残存した。2.5mg/kg 投与群 6 例の内、3 例で投与後 1 日から 4 日にかけて濃い明確な紅斑から強い紅斑や浮腫がみられ、その内の 1 例ではさらに 3 週後まで濃い明確な紅斑が認められた。また、濃い明確な紅斑から強い紅斑や浮腫の見られた 1 例において、観察終了時の 4 週においてもわ

ずかに視診できる紅斑が認められた。3.5mg/kg 投与群 5 例の内、1 例で投与 1 日後に強い紅斑や浮腫、2 及び 4 日後に濃い明確な紅斑がみられ、視認できる紅斑は投与後 6 週まで認められた。他の 4 例では濃い明確な紅斑が 1 例に、わずかに視認できる紅斑が 2 例にみられたが 3 週以内に消失した。

#### 4) 有効性について

病変別の著効率及び奏効率は、0.5mg/kg 投与群で 50.0%(6/12 病変)及び 75.0%(9/12 病変)、1.0mg/kg 投与群で 46.2%(6/13 病変)及び 46.2%(6/13 病変)、1.65mg/kg 投与群で 87.0%(20/23 病変)及び 87.0%(20/23 病変)、2.5mg/kg 投与群で 80.0%(8/10 病変)及び 90.0%(9/10 病変)、3.5mg/kg 投与群で 50.0%(2/4 病変)及び 50.0%(2/4 病変)、全体で 67.7%(42/62 病変)及び 74.2%(46/62 病変)であった。

## 2. 審査センターでの審査の概要

### (1) 臨床的位置付けについて

#### 1) 肺癌治療における有用性について

審査センターは、早期肺癌治療における、PDT の国際的な普及状況と、Brachytherapy (気管支腔内照射) など、他の治療法の普及状況や有用性を踏まえた、PDT の臨床的な位置付けについて申請者に説明を求めた。さらに、審査センターは、本邦における PDT の実施状況及び本薬を用いる PDT が本邦での早期肺癌治療の標準的選択肢となりうるかについて申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ポルフィマーナトリウムを用いた早期肺癌治療としての PDT は日本を含む 6 カ国で承認されている。病期 0 期または 期の早期非小細胞肺癌は外科的に治癒可能とされているが、機能維持のため切除不可能の場合は放射線治療と PDT が選択される。Brachytherapy によって病巣をコントロールする方法もあるが、浸潤が気管支軟骨層までで内視鏡で確認できる浅い病変に対しては、PDT は皮膚光感受性以外の有害事象の発現が少なく、1 回の治療で治癒が期待できる。2001 年 7 月現在本邦においてポルフィマーナトリウムでの PDT に用いるエキシマダイレーザが設置されているのは 23 施設である。PDT 施行例数については、詳細は不明であるが、東京医科大学において、1980 年 3 月から 2001 年 2 月までの 21 年間に病期 0 期または 期の肺門部早期肺癌 183 病巣に PDT が施行されたとの報告がある (日本レーザー医学会誌 22:191, 2001)。肺門部早期肺癌では腫瘍死より将来の多発重複癌の発生が問題となることが多く、呼吸機能の温存が可能な PDT が良好な成績を上げている。ポルフィマーナトリウムに比べ本薬を用いた PDT では入院期間の短縮が期待され、PDT は早期肺癌治療の選択肢として更に普及すると考えられる。

審査センターは、早期肺癌の治療において、病期 0 期については将来的な癌の発生に備え肺機能の温存が必要と判断されることも多く PDT が治療の選択肢の一つとされているものの、病期 0 期及び 期とも手術による切除が標準的治療法であること、及び本薬による PDT 後の局所再発率は 15.4%(6/39 病変)とされており、早期癌を対象にしているにもかかわらず再発が相当数認められることから、本薬の適用について既承認のポルフィマーナトリウムと同様に手術等の他の治療が不可能な場合等に限る必要があると考えて

おり、この点について申請者の見解を求めている。

## 2) 本薬の適用対象となる腫瘍径について

審査センターは、提出された臨床試験では気管支壁への深達度診断が気管支鏡検査や組織診断によりなされたが、深達度診断における超音波気管支鏡の必要性和本薬の臨床試験における超音波気管支鏡の実施状況について申請者に尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

今回の適用では、内視鏡的早期肺癌の対象を腫瘍長径 1cm 以下の病変に限定している。腫瘍長径が 1cm 以下のものはリンパ節転移がなく、浸潤は気管支軟骨層までにとどまる（肺癌 32: 61-67, 1992）ので本検査は不要であるが、腫瘍長径が 1cm 以上のものでも表在性浸潤で気管支軟骨層を超えないものは PDT による根治治療が可能と判断されるので、そのような症例では超音波気管支鏡による深達度評価は有用と考えると回答した。

審査センターは、申請者の回答において、「今回の適用では、内視鏡的早期肺癌の対象を腫瘍長径 1cm 以下の病変に限定している。」としながら、治験の症例選択基準では腫瘍長径が 2cm 以下とされており、長径 1cm 以上の症例が登録されていること、回答中で「腫瘍長径が 1cm 以上のものでも表在性浸潤で気管支軟骨層を超えないものは PDT による根治治療が可能と判断されるので、そのような症例では超音波気管支鏡による深達度評価は有用と考える」としていることには矛盾があり、再度申請者の見解を整理するよう要請した。

申請者は、国内第 相臨床試験の選択基準では日本肺癌学会編「肺癌取扱い規約改訂第 4 版」(1995 年 11 月)の内視鏡的早期肺癌の診断基準を採用し、腫瘍長径については 2cm 以下としたが、結果的に評価可能な 39 病変のうち長径 1cm を超えるものは 1 病変のみであったことから、本薬による PDT の対象となる腫瘍長径の条件については、第 相試験及び第 相試験の実績に基づき 1cm 以下とすることとした。なお、腫瘍長径については、同種同効薬であるポルフィマーナトリウムの取扱いを参考に、添付文書の「光線力学的治療に際しての留意点(2)」として、「本療法が適用となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること」と規定することとしている。

なお、超音波気管支鏡については、現在でも必ずしも広く普及している方法ではないが、内視鏡や CT と併用して用いることにより腫瘍が気管支軟骨層にとどまっていることをより正確に診断でき、PDT の有効性を高める治療技術として期待されることから、超音波気管支鏡を設置している医療機関であれば検査を実施することがよりよいと考えられ、添付文書の使用上の注意の重要な基本的注意の 3)として、「・・・気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることを CT、気管支エコー、生検等により確認すること。」と記載している。

審査センターはこの回答を了承した。

## 3) 光感受性について

本薬を用いた PDT のメリットとして、既存の装置に比し小型で施行可能な施設が増え

ると期待されることや皮膚光感受性の消失が早いことがあげられている。

審査センターは、皮膚光感受性については既承認薬との比較が不十分であることに加え、臨床試験において各施設で統一された条件で光過敏症対策がなされたか否かの情報が不十分であることから本薬を用いた PDT のメリットは明確でないと考え、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

既承認薬と同時比較はしていないが、第 相試験ではソーラーシミュレーターを背部へ光照射を行い、第 相試験では既承認薬と同様に手掌背部を直接日光に 5 分間暴露する方法で皮膚光感受性試験を実施し、第 相試験では 88.9%、第 相試験では 84.8%の症例で投与 2 週後に皮膚光感受性が消失しており、既承認薬より早いことが確認され、光線過敏症の発現頻度が低い結果を得ている。本薬を用いた PDT での皮膚光感受性の早期の消失すなわち入院期間の短縮は QOL の面で大きなメリットとなる。また、遮光管理については、試験実施各施設に照度計を配布し病室内が 500 ルクス以下であることを確認し、投与後 3 日間のサングラスの着用、皮膚光感受性試験で陰性となるまでの外出禁止をプロトコルで規定した。対象となった 40 例中誤って日光にあたった 1 例と強い希望で遮光を条件に外出した 3 例を除き、ほぼ統一した管理ができたと回答した。

審査センターは、既承認薬との比較が手掌背部を直接日光に 5 分間暴露する方法により行われており、暴露時の日光量が一定ではないことや、比較臨床試験を実施した結果ではなく既存薬における文献情報と本薬の試験結果の数値を単純に比較したものであることから、既承認薬との比較において当該メリットは必ずしも明確には示されていないと考える。

#### 4) レーザ装置について

審査センターは、本薬を用いた PDT におけるメリットのうち、申請者が主張したレーザー装置の小型化については、実際には対象患者数が少ないことから、装置が小型になることだけで施行可能な施設が増えると考えられるかどうか、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本薬の PDT に用いる半導体レーザー装置は、小型軽量で移動が可能であり、色素交換が不要でメンテナンスが容易であるので医療機関は導入しやすいと考える。

更に、審査センターは半導体レーザー装置が小型になったことだけで導入する施設が増えるかどうかは定かではなく、肺癌の早期発見や適応拡大による対象症例の増加やコスト、気管支内視鏡等の機器の改良等の問題も本薬を用いた PDT の臨床的位置づけを検討する上で重要な要素であると考え、現在、国内及び海外でそれぞれ使用されているレーザー照射装置、プローブについて違いがわかるようにまとめ、照射角度が大きくなるような内視鏡やプローブ、照射野を大きくしたプローブ、バルーン付きファイバー等の機器の開発状況を国内、海外それぞれについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

現在、国内でポルフィマーナトリウムと組み合わせて使用されているレーザー照射装置は、エキシマダイレーザー、YAG-OPO レーザで、米国ではポルフィマーナトリウムと組み合わせて使用されているアルゴンダイレーザー、KTP ダイレーザー及び半導体レーザー、ベルテポ

ルフィリンと組み合わせて眼疾患（加齢黄斑変性症）に使用される半導体レーザー、5 - アミノレブリン酸と組み合わせて光線角化症に使用される半導体レーザーがある。照射プローブとして、国内では前方照射型、側方照射型、全周照射型、全周性側方照射型があり、米国では全周照射型が使用されている。照射野を大きくしたプローブとしては、前方照射型にエアパーズを付けたものが使用されており、また、肺癌用のバルーン付きファイバーはスイスで開発されている。一方、内視鏡については、細径化が進むことにより先端部の角度を調節できる余地が大きくなり、より大きな角度での照射が可能になると考えられるが具体的な資料はない。

審査センターは、現在使用されている機器でも一定の効果は得られているものの、常に正確な照射野を得るには限界があり、将来的にはより照射の精度を上げるために様々な角度で照射が可能で接線方向の照射を減らせるようなプローブの開発が必要と考える。

## （２）用法・用量について

審査センターは、米国における第 Ⅲ 相臨床試験から国内第 Ⅲ 相臨床試験の治療法を設定したことの妥当性について、1)照射のインターバル、2)米国第 Ⅲ 相で 3.5mg/kg 以上の用量が検討されなかったこと、3)アルゴンダイレーザー装置と半導体レーザー装置との同等性、及び 4)安全性の観点から説明するよう申請者に求めた。

1)レーザー照射のインターバル（照射のタイミング）を本薬投与後 4～6 時間としたことについて

審査センターがレーザー照射のタイミングの決定経緯について尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

米国で行われたマウス効力薬理試験と第 Ⅲ 相臨床試験に基づいた考察を行いレーザー照射のインターバルを 4 時間よりと設定した。マウス効力薬理試験（添付資料ホ-6 及びホ-10）において、投与量と照射条件を固定しインターバル時間を変化させたところ、2、4 時間後照射で治癒率がそれぞれ 100%及び 90%と高い効果が得られたが、6 時間後照射では治癒率が半減し、8 時間後照射では治癒率が 10%に減じた。投与 6 時間後の本薬の血漿中濃度は 4 時間後の 1/2 であった。米国における第 Ⅲ 相臨床試験の抗腫瘍効果と本薬の血中濃度を解析した結果、人において十分な有効性が得られている投与 4 時間後の血中濃度は 24 時間後には 1/2 以下となり、マウス効力薬理試験のデータからは効果が期待できない。また、投与後 2 時間までの血漿中濃度の減衰がそれ以降に比べて大きいことから、4 時間よりと設定した。

審査センターは、非臨床試験においては投与 1～4 時間で高い効果が認められているにもかかわらず、臨床試験では本薬投与後 4 時間に固定されている点について必ずしも十分な説明がなされていないこと、本薬の抗腫瘍効果は腫瘍組織内の本薬濃度にも依存すると考えられるが、本薬の腫瘍内濃度の時間的推移は、必ずしも血中濃度とパラレルな挙動を示すわけではないことから、血中濃度のみを根拠とした申請者の説明は不十分であると考える。

審査センターは PDT における本薬の効果発揮にあたっては、レーザー照射時間に腫瘍内組織及び血漿中に本薬が必要十分な濃度で存在することが必要であり、また、安全性の観点からは腫瘍周辺組織の濃度が高い場合に、腫瘍周辺組織への照射により正常組織が傷害

されるおそれがあることから、レーザー照射時点では腫瘍組織に比べ腫瘍周辺組織で薬剤濃度が低くなっていることが必要であると考えた。そこで、レーザー照射可能な時間帯における本薬及びポルフィマーナトリウムの腫瘍組織とその周辺、血中における濃度の経時的変化を示した上で各時点における腫瘍組織への薬剤集積状況について説明し、さらにこの時間帯で周辺組織にレーザーが照射された場合の安全性について、非臨床試験における照射後の正常組織の検討結果、並びに臨床試験においてレーザー照射が接線方向になった症例における正常組織の状態から考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

レーザー照射時（本薬：投与後 2～4 時間、ポルフィマーナトリウム：投与後 24～48 時間）における本薬、ポルフィマーナトリウムの腫瘍、血漿、筋肉における組織分布を検討した（ポルフィマーナトリウム *Cancer Res* 59:4334-4342, 1999）ところ、本薬の腫瘍内濃度を 1 としたときの血漿、筋肉内濃度は投与 2 時間後で各々 0.88、0.12、投与 4 時間後では各々 0.25、0.06 であり、また、ポルフィマーナトリウムは、腫瘍内濃度を 1 としたときの血漿、筋肉内濃度は投与 24 時間後で各々 0.85、0.43、投与 48 時間後では各々 0.4、0.4 であった。以上の結果から、レーザー照射時には両薬剤とも血漿中濃度は腫瘍内濃度と同程度かやや低い値であったが、周辺組織に比べ腫瘍内に高く集積することが示された。なお、イヌの気管支分岐部の正常組織に本薬が存在している状態でレーザー照射した場合、正常組織においても本薬とレーザーとの反応で生成した一重項酸素による局所の組織障害が観察され、臨床試験においても接線方向照射例の腫瘍周辺部や正常組織も腫瘍部位と同じ炎症反応所見が認められている。

審査センターは、以上の回答を踏まえ、照射のタイミングを正常組織内濃度が腫瘍内濃度比べてより低く、かつ有効性において十分な効果が得られる投与後 4～6 時間に設定したことは結果として妥当であると判断した。

## 2) 米国第 相試験で 3.5mg/kg 以上の用量が検討されなかったことについて

審査センターは、米国第 相試験で 3.5mg/kg は MTD に達していないにもかかわらず、それ以上の用量が検討されなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本薬自体は顕著な細胞毒性を有さず、局所におけるレーザー照射により殺細胞効果を示すものであるため、一般の抗悪性腫瘍薬のように全身毒性が投与量の制限要因にはならない。また、PDT の安全性上の制限要因は治療部位の組織障害であり、その発現は治療効果が得られる条件より厳しい条件で生じると考えられるため、PDT において必ずしも MTD にあたる治療条件を求める必要はない。米国第 相試験において、3.5mg/kg までの用量で治療効果が十分高く、皮膚光感受性の消失に要する期間が延長する傾向がみられた以外臨床的に問題となる副作用はなかったことから、それ以上の用法・用量について検討する必要はないと判断した。

審査センターは上記の回答を了承した。

## 3) アルゴンダイレーザー装置と半導体レーザー装置との同等性について

申請者が、本邦の臨床試験にあたって参照した米国における第 相臨床試験においては、

本邦で用いられた半導体レーザー装置ではなく、アルゴンダイレーザー装置を用いて行われていたこと、非臨床試験成績として提出されたアルゴンダイレーザーと半導体レーザーの同等性の検証の十分性については疑問があることから、アルゴンダイレーザーを用いた米国臨床試験結果を参考にして、半導体レーザーを用いた本邦の臨床試験の設定をした妥当性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

アルゴンダイレーザー装置と半導体レーザーが発振するレーザー光はいずれも連続波で質的な違いはなく、波長と出力（照射パワー密度）、エネルギー（照射エネルギー密度）が等しければ物理的性質は等しくなる。国内第 相試験を行う前に、本薬と半導体レーザーを用いて抗腫瘍効果試験を行い（Jpn J Cancer Res85：1165～1170,1994）、アルゴンダイレーザーと同様の効果を発揮することを確認した

審査センターは、アルゴンダイレーザー装置と半導体レーザー装置の同等性の評価については、専門協議の議論を踏まえて判断したいと考えている。

#### 4)米国臨床試験での PDT の安全性について

米国第 相試験においては、そのほとんどが皮膚系病変であったのに対し、本邦における対象は肺の粘膜病変であり、原発組織が異なり、本薬の分布やレーザー照射の感受性が異なることから、米国臨床試験における副作用の発現状況を整理すると共に、本邦における臨床試験の投与量や照射エネルギー密度が米国臨床試験に基づき設定されたことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

米国臨床試験で PDT を施行した 26 例においてみられた副作用は、局所の炎症反応のみで重篤なものはなかった。皮膚癌や乳癌の皮膚転移など皮膚系病変を有する 18 例と口腔癌や咽頭癌などの粘膜病変を有する 8 例に分けて検討すると、副作用発現件数は皮膚系病変 38 件、粘膜病変 22 件で、症例あたりの発現件数は同様であった。また、光線過敏症や目に対するケアも遮光管理により対応可能と考えられ、本薬と半導体レーザー装置による PDT 試験の安全性は確保できると判断する。

また、米国臨床試験における有効性に関しては、抗腫瘍効果（著効率）において皮膚系病変 79.2%（38/48 例）、粘膜系病変 60%（3/5 例）であった。また、非臨床試験において、*in vitro* の試験結果（資料ホ-1、参ホ-1,2）から腫瘍細胞の違いによる本薬を用いた PDT 効果の差は小さいことが示唆されていたこと、また、マウス腫瘍モデルにおける薬剤の組織分布に関しては、肝が特異的に高いものの、試験の対象となった肺、食道、胃、皮膚に大きな差を認めなかったこと（資料ホ-25、参ホ-6）から、米国臨床試験結果を参考としたことは妥当と判断した。

審査センターは、上記の検討の結果から、申請者の主張する用法・用量の妥当性については必ずしも十分な根拠に基づくものとはいえず、本来であれば本邦における至適用法・用量を確認するための検討を実施すべきではあるが、申請用法・用量において抗腫瘍効果が得られており、一定の管理のもとで忍容性も認められると考えられる（(4)安全性についての項参照）ことから、結果的には当該申請用法・用量について許容しうるものであると考えている。

### (3) 有効性について

審査センターは、国内第 相試験で、登録例 41 例 46 病変中登録後に末梢部の辺縁が確認できないとされた症例が 5 例あったこと、また、レーザー照射が接線方向であったため無効とされた症例が有効性評価可能 39 病変中 5 病変あったことについて、術者の技術向上や気管支内視鏡等の機器の改良により末梢部辺縁の確認が確実にできるようになるか、腫瘍への照射が確実に行えるようになるか、申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

PDT におけるレーザー照射については気管支内視鏡の操作に習熟した医師であれば十分に実施可能であるが、内視鏡下で病変の広がりや深さを診断し病変に対し確実にレーザー照射する必要がある。治験実施時に病変の観察に使用した内視鏡はファイバースコープが主であったが、現在は CCD 搭載の電子スコープが普及している。さらに自家蛍光画像診断法が確立され、それを加味することで治験時より正確に病変領域の特定ができるようになった。このことで、効果の予測がしやすくなり、照射法についても、気管分岐部に位置する病変については直射プローブで、分岐部より末梢にある病変では照射角度が大きくなるよう内視鏡やプローブを配置し照射することで確実に照射が可能となる。更に、照射角度を大きくしたプローブあるいは照射野を拡大したプローブの開発でより正確な照射が可能となるが、レーザー照射を的確に行うには内視鏡の操作が重要であり、本療法は内視鏡技術に習熟した医師が実施するよう使用上の注意に記載している。

審査センターは、治験実施時にも内視鏡技術に習熟した医師が実施したと判断するが、当時の器材では無効例があったことを考えると、仮に器材が改良されたとしても引き続き内視鏡技術に習熟した医師による PDT の施行を徹底するべきと考える。

### (4) 安全性について

#### 1) 気管狭窄に伴う呼吸困難を生じた症例について

国内第 相試験において、PDT 後に照射部位に肉芽形成を生じ、結果的に気管狭窄をきたした症例が 1 例みられた。症例は 6□歳の男性で、気管上部に 15mm×15mm の中分化型扁平上皮癌が確認されたが、 年 月に左下葉部肺癌切除術の既往があり、 年 月 日に本薬 40mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与 4 時間後に病変部周囲に半導体レーザー装置を用い 50J/cm<sup>2</sup> で PDT が施行された。治療後に組織変性壊死に伴い発熱や CRP 上昇等強い炎症が生じ、PDT 施行 54 日後に治療部位に肉芽形成を認めた。その後さらに癒着部の癒着による気管狭窄が生じ、息苦しさを認めたため、PDT 施行 81 日後、87 日後及び 95 日後に YAG レーザ光による焼灼処置がおこなわれた。一旦狭窄は解除されたが、116 日後に再度狭窄に伴う息苦しさが出現したため、PDT 施行 119 日後、124 日後及び 127 日後に YAG レーザ光による治療を施行し、PDT 施行 130 日後にステントが挿入された。症例検討会において、この症例に生じた気管狭窄及びそれに対する処置は重大な副作用と考えられ、治験実施計画書の対象病変のうち表在型肺癌については気管部を除くように変更された。

審査センターは、この症例を踏まえ、気管に生じた表在型肺癌については癒着による狭窄をきたす可能性があり、PDT の適応外とするか否かについて専門協議での議論を踏ま

えた判断が必要と考える。

## 2) 光線過敏症について

国内第 相試験において、安全性評価可能例 40 例のうち 3 例に光線過敏症がみられた。内訳は皮膚の掻痒症、かゆみ、水疱が 1 例ずつで、いずれも Grade 1 の軽度のものと判定された。色素沈着を認めたものはなかった。皮膚の掻痒症を認めた症例は以前にも同様の症状があり、視診上も変化がなかったが、投与翌日に出現したことから本薬に関係があると考えられた。しかし、かゆみを訴えた症例は遮光を無視して日光に当たったこと、水疱を認めた症例は皮膚光感受性試験で誘発されたと考えられることから、遮光を遵守し、皮膚光感受性試験により光線過敏症がないことを確認すれば、光線過敏症の予防は十分可能と判断する。国内の試験では、投与直後から 2 週間、遮光カーテン等を用いて室内を 500 ルクス以下に調整し、3 日間は指定のサングラスを着用のうえ、さらに投与後 2 週間は直射日光を避けるため外出を禁止された。それ以後の外出は皮膚光感受性試験により光線過敏症がないことを確認したうえで許可され、投与後少なくとも 4 週は日焼け止めクリーム塗布や長袖・手袋、サングラス着用を促された。一方、米国の第 相試験では、安全性評価対象 26 例のうち皮膚の掻痒感が 6 例に、紅斑が 3 例に、浮腫・顔面浮腫・顔面水疱が 10 例に認められた。この試験での遮光については、本薬を用いた PDT 後、少なくとも 48 時間は患者を試験施設に滞在させ、注射時と注射後は防護眼鏡と防護服を用いて患者の眼や皮膚を直接的及び間接的な日光や室内光にあたらないようにされた。しかし、国内第 相試験より多くの光線過敏症がみられたことについて、使用された薬剤とレーザー発生装置の違いだけではなく、国内第 相試験での遮光が米国での遮光法より有効であったと考えられることから、投与直後から 2 週間の外出禁止と室内の遮光、さらに皮膚光感受性試験により光線過敏症がないことを確認したうえでの外出許可と、少なくとも 4 週は日焼け止めクリーム塗布や長袖・手袋、サングラス着用等による眼や皮膚の保護は必要と判断し、添付文書に必要な情報を盛り込むよう申請者に求めている。

## 3) 肝機能検査値異常について

臨床試験中の肝機能検査値異常について、国内第 相試験において安全性評価対象 9 例中 2 例で ALT 上昇がみられたが、いずれもステップ の症例であり、照射エネルギーの増加に伴い上昇する傾向は認めなかった。また、国内第 相試験では安全性評価対象 40 例中 5 例で AST 上昇を、10 例で ALT 上昇を認めたがいずれも軽度(grade 2 以下)であり、背景因子においても一定の傾向はなかった。

米国第 相試験では安全性評価対象 26 例中 AST 上昇が 4 例に、ALT 上昇が 4 例に認められたがいずれも一過性であり、本薬の投与量や照射時間とは相関がなかった。

審査センターは、肝障害患者における安全性について、本薬の主代謝経路は胆汁であり、分布も肝臓で高いことから、添付文書での注意記載、市販後調査等を考慮する必要はないか説明を求めた。

これに対し申請者より、国内臨床試験において、投与前の AST(GOT)値が 64 U/L の症例及び合併症として慢性肝炎や肝障害を有する患者が 5 例あったが、これらの患者において肝機能値の推移及び皮膚光感受性試験の結果とも問題は認められなかった。しかしな

がら、ヒトにおける主排泄経路は胆汁と考えられ、肝機能が低下している患者では排泄が遅れる可能性があること、上記のデータだけで肝障害患者における安全性が担保できるとは考えられないことから、肝障害患者に対する安全性を考慮し、使用上の注意（(1)慎重投与の項）に「肝障害のある患者[排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。]」を追記する。なお、排泄の遅れによる皮膚光過敏性の持続期間延長の懸念については、添付文書(案)使用上の注意(2)重要な基本的注意の 5)に、本薬投与後は光線過敏反応が認められなくなるまで観察を行い、反応が認められる場合には日光及び集中光を避けるように規定しているとの回答がなされた。

審査センターは毒性試験においても肝機能異常が認められていることも鑑み、肝障害患者における本薬投与については、慎重な経過観察及び注意が必要と考える。また、肝障害患者投与における安全性に関して市販後の調査の必要性について再度、申請者の見解を求めている。

#### 4)心電図異常について

国内第 相試験において、40 例中 1 例で房室ブロックと洞性頻脈の心電図異常が認められた。この症例は不整脈の既往があったが、判定委員会で「関係あるかもしれない」とされた。米国第 相試験では投与 4 週後に記録された心電図において、26 例中 1 例で洞性徐脈の心電図異常がみられた。しかし、本薬投与直後から 24 時間連続記録されたホルター心電図モニターにおいて、26 例中 14 例で上室性期外収縮や上室性頻脈、心房細動等の上室性調律異常を、16 例で心室性期外収縮や心室性頻拍（ショートラン）を含む心室性の電気生理学的異常所見を、1 例で 1 度房室ブロックを、1 例で 2 度及び完全房室ブロックを認めた。

これについて申請者は、投与前の 24 時間心電図モニターがなされていないため本薬による PDT との関係は明らかでなく、また、心電図上記録されたこれらの不整脈に基づく臨床症状が出現していないと主張した。

審査センターは、4 週後の心電図においては危険性の高い不整脈を認めていないことは了承するが、投与後 24 時間のホルター心電図モニターで認められた心室性頻拍（ショートラン）や完全房室ブロックは致死的な不整脈となりうるので、本薬による PDT 後はこれらの不整脈に対する注意と臨床症状出現時の迅速な対応が必要と判断し、添付文書等による情報提供の方策について、申請者の見解を求めた。

申請者は、治療対象となる肺癌患者は高齢者が多いので、心肺機能が低下している可能性も考慮し、安全性に関する注意喚起の観点から、添付文書の使用上の注意のその他の注意の項に、海外臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある旨を記載すると回答し、審査センターはこれを了承した。

### 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査及び審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱など）があったが、

審査センターとしては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 担当者による協議の結果「適合」とされ、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

**4. 総合評価**

審査センターは、以上のような審査を行った結果、本申請の肺門部早期肺癌における本薬と半導体レーザー装置を用いた光線力学的治療法を承認して差し支えないと判断する。ただし、気管癌を適応外とすることの必要性、本薬投与後の照射の時期を 4～6 時間に固定することの妥当性、及び PDT におけるアルゴンダイレーザー装置と半導体レーザー装置の異同等について、専門協議の議論を踏まえ判断する必要があると考える。

## 審査報告(2)

平成 15 年 8 月 21 日作成

### 1. 申請品目

- [販売名] レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg  
[一般名] タラボルフィンナトリウム  
[申請者] 和光純薬工業株式会社、明治製菓株式会社  
[申請年月日] 平成 13 年 10 月 5 日

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料について

審査センターはマウスで認められた性差を、胆汁排泄の差と考えられるとの申請者の見解について、一般的に胆汁排泄に雌雄差があるとは考えにくいことから再度考察を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

本薬はほとんど代謝されず、ラットにおいて大部分が胆汁中に排泄され、胆汁中には未変化体がほとんどであること、マウスにおいても糞中濃度が高く、尿中濃度が低いことから、マウスにおける主排泄経路は胆汁と考えた。薬物の胆汁排泄及び肝取り込みにかかわるトランスポーターのヒトや動物の肝臓での発現量には性差が報告されている(J Pharmacol Exp Ther 275: 1011-1018, 1995、Am J Physiol 276: G556-565, 1999)ことから、本薬のマウスにおける薬物動態の性差は、トランスポーターの発現量の性差によるものではないかと推察した。しかしながら、米国臨床第 相試験における薬物動態で性差が認められなかったことから、本薬の肝取り込みや胆汁排泄に対するトランスポーターの関与の有無も含め、マウスにおける本薬の性差の原因は不明である。

審査センターは、ヒトにおいて性差が認められていないことも踏まえ、申請者の回答を了承した。

本薬の血清蛋白結合に基づく相互作用の可能性については、本薬の主要な結合蛋白であるアルブミンについて本薬の結合サイトを特定し、*in vitro* における併用の検討を行った結果、併用した薬剤との相互作用の可能性は低いとする申請者の見解に対して、専門委員からも特段の問題点は指摘されなかった。

#### 臨床に関する資料について

##### (1) 効能・効果について

###### (1) 効能・効果について

審査センターは、早期肺癌における標準的治療は手術による切除とされているが、提出された資料では標準的治療との比較検討はなされていないこと、本薬による PDT 後の局所再発率は 15.4%(6/39 病変; 追跡症例数 36 例、追跡期間中央値 832 日、範囲 457 日~2012 日)であり、早期肺癌を対象としているにもかかわらず再発が相当数認められるこ

とから、既承認のポルフィマーナトリウムと同様、適用を手術等の他の治療が不可能な場合に限る必要があると考え、申請者に見解を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

本薬の治療成績については既承認のポルフィマーナトリウムと同様であったこと、中心型早期肺癌の治療の病期 0 期では外科的切除にて治癒可能であり、呼吸機能温存が必要な場合 PDT による治療が行われること、病期 Ⅰ期では、外科的切除が標準的治療とされていることを踏まえ、効能・効果を「外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー照射が可能な下記疾患。早期肺癌（病期 0 期又は Ⅰ期肺癌）」に改める。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

なお、専門協議において、手術療法とは全く異なった療法としての PDT の存在価値を認めるならば今後既承認薬も含めて適応の拡大を検討すべきではないかとの意見も出されたが、申請にあたって提出された臨床試験の内容等から本薬の適応を他の治療が不可能な場合に限るとする審査センターの判断は概ね支持された。

また、国内第Ⅰ相試験で気管部表在癌への PDT 後に認められた気管狭窄に関しては、専門委員より、狭窄は気管のみならず起こりうること、気管部に生じた早期肺癌についても PDT の施行が必要となる症例が想定されることから、効能・効果から気管部を除外する必要はないが、添付文書等により情報提供を十分に行う必要があるとの意見が出された。

審査センターはこの議論を踏まえ、申請者に対して添付文書において気管部への照射に対する注意について記載を充実させるよう指示した。申請者は以下のとおり回答した。

気管癌の患者については、慎重投与の項に位置付け、肉芽形成による気管狭窄の可能性について注意喚起をすることとする。また、市販後調査の中で、気管部に起因する有害事象を集計し、該当症例の発生状況について調査を実施する。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## (2) 用法・用量について

### 1) レーザ照射のインターバル（照射のタイミング）について

非臨床試験においては本薬投与 1～4 時間後のレーザー照射で高い効果が認められているにもかかわらず、臨床試験では投与 4 時間よりと固定されている点について必ずしも十分な説明がなされていないとの審査センターの判断について、専門委員からも申請用法・用量の本薬投与 4～6 時間後のレーザー照射については、非臨床試験成績で本薬投与 6 時間後のレーザー照射で効果が投与 2 時間後の照射に比べ半減していることから、むしろ 2～4 時間後にレーザーを照射する方が効果が期待できるのではないかとの指摘があった。国内外共臨床試験での投与 2～4 時間後のレーザー照射の経験がないことから、申請用法・用量の変更は困難であるが、審査センターは引き続きレーザー照射のインターバルについて最適化の検討を行うことが必要であると判断し、申請者にこの点について見解を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

市販後調査として全例を調査する中でインターバル時間と有効性の関係についても調査し、この結果を踏まえてインターバル時間について投与 4 時間後より早い時間でのレーザー照射による治験の実施を含めて検討する。

審査センターは、申請者の回答を妥当と判断した。

#### 2)アルゴンダイレーザ装置と半導体レーザ装置の同等性について

専門委員より、提出された吸収スペクトル等から、アルゴンダイレーザ装置と半導体レーザ装置について、PDTの結果に影響を及ぼすような違いは認められないと考えられるとの意見があった。なお、レーザ装置に関して、波長精度のずれやスペクトル幅等の異同を審査センターで確認しておくこととされた。

### (3)本薬の適正使用について

本薬による PDT の施行にあたっては、内視鏡技術に習熟した医師による PDT の施行を徹底すべきとの審査センターの判断に対して、専門委員から PDT の施行にあたっては、照射部位への的確な照射や、照射野を判断する担当医師の技術が効果や安全性に直接影響を及ぼす重要な点であること、既承認薬での経験等から照射部位における出血や充血等の表面状態によってレーザの到達深度が変わってくるなど、PDT の施行にあたっては、十分な知識と経験が必要である点が指摘された。また、PDT を実施する医師に対してあらかじめ講習等を実施し、PDT の技術、知識の習熟を促すことも重要であるとの意見が出された。審査センターは、本薬による PDT 実施にあたっては、有効性及び安全性確保のためにこれらの技術や知識の習熟が必須であると考え、承認条件として「本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該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、必要な措置をとること。」を規定すると共に、申請者に講習等の具体的方策の立案を指示した。申請者は以下のとおり回答した。

本薬の承認条件に対する市販後の方策として、PDT 手技等について紹介するビデオ、資料作成、配布による情報提供、PDT 手技の指導のための研究会の開催、PDT の施行等に必要な設備を有し、PDT 施行に必要な知識・経験を有する医師のいる医療機関に限定した薬剤の納入を実施することとする。具体的には、日本呼吸器内視鏡学会、日本レーザー医学会、日本光線力学学会等の関連学会に対して必要な情報提供を行い、学会側の協力を得て、本薬の PDT に関する安全、技術講習会等を開催することとする。また、薬剤の納入にあたっては、日本呼吸器内視鏡学会の認定施設であって、上述の安全・技術講習会を受講した医師の医療機関に限定することとする。

審査センターは以上の回答を了承した。

### (4)本薬の安全性について

#### 1)光線過敏症について

審査センターは、国内臨床試験で実施された投与後少なくとも 4 週間の日焼け止めクリーム塗布や長袖・手袋・サングラス着用等による目や皮膚の保護について、添付文書に必要な情報を盛り込む必要があると判断し、申請者に対応を指示した。申請者は以下のとおり回答した。

添付文書の重要な基本的注意に、既に記載されている本薬投与後の光線過敏反応の確認に併せて、「なお、光線過敏反応が消失後も投与後 4 週間以内の外出に際しては、帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラス、日焼け止めクリームの使用により日光を避けることが望ましい。」の記載を追加することとする。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## 2) 肝障害患者に対する投与について

審査センターは、肝障害患者に対する本薬の投与は慎重な経過観察及び注意が必要と考え、慎重投与に位置付けるのみならず、市販後の調査の必要性について申請者の見解を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

本薬が承認された後の使用例数は少ないことが予想されるので、肝機能障害の有無による本薬の安全性については、使用成績調査を全例で実施する中で、肝機能障害の有無及び投与前の AST、ALT 値を基に層別して副作用の発現状況について調査することとする。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## (5) 市販後調査について

審査センターは、臨床試験段階では必ずしも多数の患者における検討が行われておらず、市販後において引き続き安全性を確認する必要があること、また、本薬による PDT について再発や生存期間等の長期的な予後については提出された資料からは明らかでないことから、市販後の調査においてこれらの点を調査し、調査結果を他の治療成績と比較検討することが必要であると判断した。このため、承認条件として、「承認から3年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。」を規定すると共に、申請者に市販後調査の骨子の提出を指示した。申請者は以下のとおり回答した。

既承認の類薬の推定年間症例数や本薬の使用にあたっては特定のレーザ装置を導入することが必要であること等を勘案すると、本薬の承認後も使用例数は少ないことが予測される。このため、市販後調査については、承認後3年間は全例を対象にし、PDT 施行局所の再発等を調査する。追跡期間は各症例3年間とし、その後も可能な限り長期の観察を続けることとする。

審査センターは、申請者の回答を了承した。

## 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請時の効能・効果を以下のように改訂し、さらに下記の承認条件を付した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請については原薬、製剤共に劇薬に該当し、再審査期間は6年、生物由来製品、特定生物由来製品のいずれにも該当しないとすることが適切であると判断する。

### 【効能・効果】

外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期0期又は1期肺癌）

**【承認条件】**

- 1．承認から3年間は可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本薬による光線力学的療法施行後の再発、生存期間等、長期的な予後について検討すること。調査結果について、手術等の他の治療法における成績と比較した結果をとりまとめて提出すること。
- 2．本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該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、必要な措置をとること。