

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販売名〕 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〕 Meiji Seika ファルマ株式会社
〔申請年月日〕 平成 24 年 12 月 25 日

〔審議結果〕

平成 25 年 8 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

なお、本品目の再審査期間は 10 年とすることとされた。

【承認条件】

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。

審査報告書

平成 25 年 8 月 15 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]	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]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にタラポルフィンナトリウムを 100mg 含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (平成 25 年 8 月 12 日 薬食審査発 0812 第 1 号)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 25 年 8 月 15 日

[販 売 名] 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] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 12 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬を用いた光線力学的療法の原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）に対する有効性は期待され、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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (1) 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 I 期肺癌）
(2) 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）
(下線部追加)

[用法・用量] (1) 早期肺癌
タラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。
(2) 原発性悪性脳腫瘍
通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。
(下線部追加)

[承認条件] 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 25 年 6 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	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]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にタラポルフィンナトリウムを 100mg 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<u>(1) 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。</u> 早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌） <u>(2) 悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	<u>(1) 早期肺癌</u> タラポルフィンナトリウムとして 40mg/m ² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。 <u>(2) 悪性脳腫瘍</u> タラポルフィンナトリウムとして 40mg/m ² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。 (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本承認申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本承認申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績、及び「臨床に関する資料」のうち臨床薬理試験成績は提出されていない。

1. 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

(1) 本薬の概要

悪性腫瘍に対する光線力学的療法（以下、「PDT」）は、腫瘍組織に集積性を有する光感受性物質を投与した後、半導体レーザ装置を用いて腫瘍組織にレーザ光を照射することにより、レーザ光を吸収した光感受性物質が、励起一重項酸素分子を生成し、当該一重項酸素が非特異的に腫瘍細胞を傷害することで腫瘍増殖を抑制すると考えられている治療法である。

タラポルフィンナトリウム（以下、「本薬」）は、日本石油化学株式会社（現 JX 日鉱日石エネルギー株式会社）により探索された植物クロフィル由来の PDT 用光感受性物質であり、本薬を有効成分とする注射用レザフィリン 100mg は、本邦において早期肺癌に関する効能・効果で 2003 年 10 月に承認されている。

(2) 開発の経緯等

2013 年 5 月現在、海外において、本薬の承認を取得又は申請している国又は地域はない。

本邦では、悪性脳腫瘍患者を対象に、本薬を用いた PDT の有効性及び安全性を検討した臨床研究の結果を踏まえ、2009 年 3 月から、悪性脳腫瘍患者を対象に、本薬を用いた PDT の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験（ME2906-BT-1 試験）が医師主導治験として実施された。

今般、ME2906-BT-1 試験成績を主要な試験成績として、悪性脳腫瘍の効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は「悪性神経膠腫に対する光線力学療法における光感受性増強」を予定される効能・効果として、2008 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号（20 薬）第 219 号）。また、本薬を用いた PDT 施行時に使用される半導体レーザー装置については、パナソニックヘルスケア株式会社により開発され、2012 年 12 月に、下記の内容を「使用目的、効能又は効果」として製造販売承認申請が行われている。

- 本装置は、腫瘍親和性光感受性物質を投与した際にレーザー光照射を行い、腫瘍に蓄積した前記物質の光化学反応により生じた一重項酸素によって、腫瘍細胞を変性・壊死させる PDT に使用することを目的としたレーザー装置である。

対象疾患：悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

2. 非臨床に関する資料

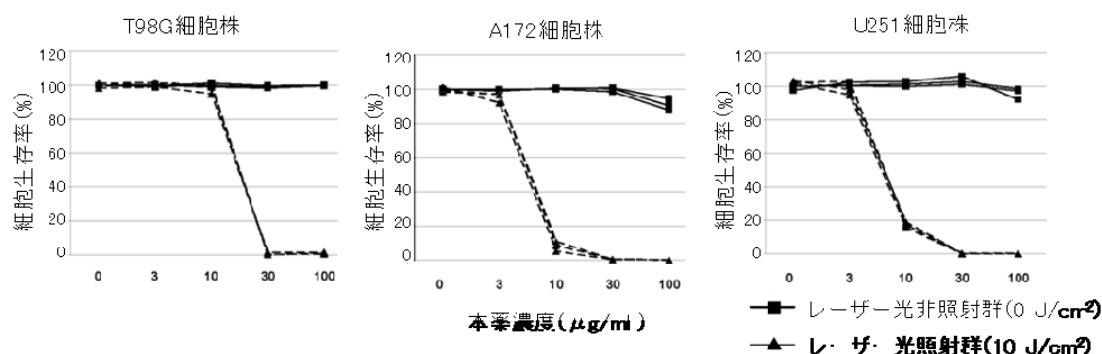
薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

膠芽腫由来細胞株に対する作用（報告書 Photodynamic therapy with talaporfin sodium induces dose-dependent apoptotic cell death in human glioma cell lines）

ヒト膠芽腫由来 T98G 細胞株、A172 細胞株及び U251 細胞株に対して、タラポルフィンナトリウム（以下、「本薬」）を用いた光線力学的療法（以下、「PDT」）の腫瘍増殖抑制作用が、酸化還元色素を用いた吸光度を指標として検討された。それぞれの細胞株に対して、本薬 3、10、30 及び 100 $\mu\text{g/mL}$ を 24 時間処理後、本薬を培養液中から除去し、レーザー光（10J/cm²）を照射した。レーザー光照射 48 時間後の細胞生存率（対照群（本薬非処理かつレーザー光非照射）を 100%とした時のそれぞれの群の吸光度の割合）が算定された（下図）。



本薬を用いた PDT の膠芽腫由来細胞株（T98G、A172 及び U251 細胞株）に対する増殖抑制作用
各細胞株について実験（n=3）を 3 回実施し、それぞれの平均値をプロットした。

以上の結果より、本薬を用いた PDT は膠芽腫に対して腫瘍増殖抑制作用を示す、と申請者は説明している。

<審査の概略>

悪性脳腫瘍に対する本薬を用いた PDT の有効性について

本承認申請において、申請効能・効果は「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に

限る)」と設定されているものの、膠芽腫以外のヒト脳腫瘍由来細胞株等に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用について検討した薬理試験成績は提出されていない。

他方、本薬を用いた PDT の作用機序について、レーザ光照射により、細胞内に取り込まれた本薬から励起一重項酸素分子が生じ、当該一重項酸素が非特異的に腫瘍細胞を傷害することで腫瘍増殖を抑制すると考えられている（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）。

機構は、本承認申請において提出された資料（参考資料として提出された下記の公表論文を含む）に加えて、上記の作用機序、及び初回承認申請時に提出された資料において、種々の悪性腫瘍細胞に対して腫瘍増殖抑制作用が示されていること（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）を踏まえ、膠芽腫を含めた種々の悪性腫瘍細胞に対する本薬を用いた PDT の腫瘍増殖抑制作用は期待できると判断した。

- ・ ラット神経膠腫由来 C6 細胞株を右脳に移植したラットにおいて、本薬の腫瘍組織への集積が認められた（Lasers Med Sci 2008 23; 237-45）。
- ・ C6 細胞株を右脳に移植したラットにおいて、本薬を用いた PDT により腫瘍細胞の凝固壊死及びアポトーシスが観察された（Photodiag Photodyn Ther 2008; 5: 198-209）。

3. 臨床に関する資料

（i）臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本承認申請では、臨床薬理試験成績は提出されていない。

＜審査の概略＞

本薬の脳腫瘍組織への集積性の差異について

術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（以下、「ME2906-BT-1 試験」、「（ii）＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞国内第Ⅱ相試験」の項参照）では、初発膠芽腫患者を中心に有効性が評価されている。一方、タラポルフィンナトリウム（以下、「本薬」）の申請効能・効果は、「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定されている。機構は、本薬の脳腫瘍組織への集積性について、膠芽腫と膠芽腫以外の組織型（悪性度）の脳腫瘍との差異を含めて説明するように求め、申請者は以下のように回答した。

術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者（脳腫瘍組織内の本薬濃度測定対象 43 例^{*}）を対象に、本薬投与下における光線力学的療法（以下、「PDT」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内臨床研究（以下、「国内臨床研究」、「（ii）＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞国内臨床研究」の項参照）において、本薬 40mg/m² が単回静脈内投与され、約 24 時間後に開頭手術により摘出された脳腫瘍組織内の本薬濃度が HPLC 法により測定された。国内臨床研究により得られた脳腫瘍組織内の本薬濃度の測定結果は、下表及び下図のとおりであった。なお、国内臨床研究に組み入れられた WHO 分類グレードⅣの神経膠腫患者は、全例が膠芽腫患者であった。

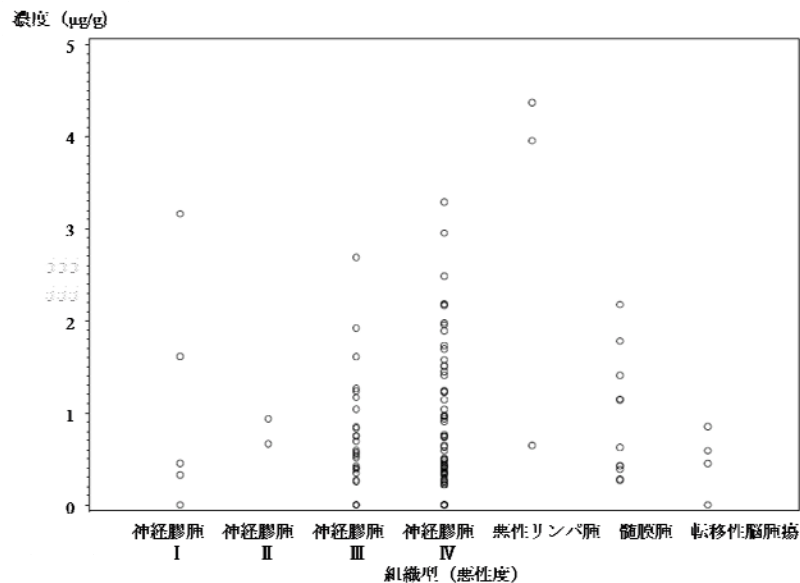
^{*}：腫瘍組織内の本薬濃度が測定された患者の延べ人数。なお、腫瘍組織内の本薬濃度が 1 回及び 2 回測定された患者は、それぞれ 33 例及び 5 例であった。

脳腫瘍組織内の本薬濃度

		患者数 ^{*1}	検体数 ^{*2}	腫瘍組織内の本薬濃度 (μg/g tissue) (平均値±標準偏差)
WHO 組織型分類 (悪性度)	神経膠腫 (グレード I)	2	5	1.11±1.30
	神経膠腫 (グレード II)	1	2	0.80
	神経膠腫 (グレード III)	9	28	0.72±0.61
	神経膠腫 (グレード IV)	26	64	0.87±0.77
	悪性リンパ腫	1	3	2.99±2.04
	髄膜腫	2	11	0.91±0.66
	転移性脳腫瘍	2	4	0.47±0.36

*1：腫瘍組織内の本薬濃度が測定された患者の延べ人数。

*2：一つの部位から複数検体の濃度測定を実施している場合があるため、患者数と検体数は一致していない。



脳腫瘍組織内の本薬濃度の分布図

本薬の脳腫瘍組織への集積性について、本薬は脳腫瘍の組織型（悪性度）を問わず脳腫瘍組織内に分布した。また、脳腫瘍組織内の本薬濃度は、悪性リンパ腫患者で高値を示す傾向が認められたものの、患者数及び検体数が多く得られた WHO 分類グレード III 及び IV の神経膠腫患者での腫瘍組織内の本薬濃度が広範囲に分布していることを考慮すると、個体間変動の範囲内であると考えられた。以上より、膠芽腫を含む各組織型（悪性度）の脳腫瘍の間で、本薬の脳腫瘍組織への集積性に顕著な差異は認められていないと考える。

機構は、上記の国内臨床研究では一部の組織型において検討された患者数及び検体数が限られており、本薬の脳腫瘍組織への集積性について明確に結論付けることには限界があると考えられるものの、得られた結果からは、本薬は脳腫瘍の組織型（悪性度）を問わず脳腫瘍組織内に分布し、また、膠芽腫と膠芽腫以外の組織型（悪性度）の脳腫瘍との間で本薬の腫瘍組織への集積性が明らかに異なる傾向は示されていないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第 II 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された臨床研究 1 報が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	ME2906-BT-1	II	悪性脳腫瘍患者	27	本薬40mg/m ² を単回静脈内投与*	有効性 安全性
参考	国内	臨床研究	—	悪性脳腫瘍患者	58	本薬 40mg/m ² を単回静脈内投与*	安全性

*：本薬の投与 22～26 時間後に半導体レーザー装置（PNL6405CNS）を用いて、手術による腫瘍切除後の摘出腔又は残存病変部に、波長 664nm のレーザー光（照射エネルギー密度：27J/cm²）を照射する。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験等で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2-01：ME2906-BT-1 試験<2009 年 3 月～2012 年 3 月>）

術前画像診断により悪性脳腫瘍（原発性、かつ WHO 分類グレードⅢ又はⅣの脳腫瘍）が疑われる患者（目標患者数：25 例）を対象に、本薬投与下における PDT の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（ME2906-BT-1 試験）が、国内 2 施設で実施された。

本薬の用法・用量については、40mg/m²を単回静脈内投与することとされた。また、レーザー光の照射方法については、本薬の投与 22～26 時間後に半導体レーザー装置（PNL6405CNS）を用いて、手術による腫瘍切除後の摘出腔又は残存病変に、波長 664nm のレーザー光（照射エネルギー密度：27J/cm²、照射パワー密度：150mW/cm²）を照射することとされた。なお、本薬を用いた PDT が施行された後、初発患者に対しては標準的な治療法である放射線化学療法を、再発患者に対しては保存的治療又は初発時の治療に応じた補助療法をそれぞれ実施することとされた。

本試験に登録された 27 例のうち、5 例（①本薬が投与されたものの、術中病理迅速診断の結果から本薬を用いた PDT の施行対象外と判断された患者 3 例*、及び②本薬が投与され PDT が実施されたものの、中央病理判定の結果から悪性でないと判断された患者 2 例）を除外した 22 例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 27 例全例が安全性の解析対象とされた。

*：腫瘍摘出手術が適当と判断されなかった患者（悪性リンパ腫）、原発性脳腫瘍と診断されなかった患者（海綿状血管腫）、及び標準的な治療法である放射線化学療法の施行が予定されなかった患者（上衣腫）各 1 例。

有効性について、本試験の主要評価項目として設定された PDT 施行 12 カ月後の全生存率（以下、「12 カ月 OS 率」）[95%信頼区間（以下、「CI」）] は、FAS では 95.5% [71.9%, 99.3%]（21/22 例）であった。また、本試験において主に集積することとされた初発膠芽腫患者の 12 カ月 OS 率 [95%CI] は 100% [100%, 100%]（13/13 例）であった。

安全性について、本薬の投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

<参考資料>

国内臨床研究（5.3.5.2-02：<20 年 月～実施中〔データカットオフ：20 年 月〕>）

術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、本薬投与下における PDT の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床研究が、国内 2 施設で実施された。

本研究において、58 例*¹に本薬が投与され、57 例*²が安全性解析対象とされた。安全性について、本薬の投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

*1：本薬が投与された患者の延べ人数。なお、本薬が 1 回、2 回及び 3 回投与された患者は、それぞれ 38 例、7 例及び 2 例であった。

*2：本薬投与後に手術を施行し、その 14 日後に再手術された患者については、本薬が 2 回投与されているものの、観察期間が重複するため、安全性解析上は 1 例として扱うこととされた。

＜審査の概略＞

(1) 臨床的位置付けについて

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 9th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA)、NCCN Central Nervous System Cancers Clinical Practice Guidelines in Oncology (v.2.2013)、新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 (南江堂、2012 年) を含む国内外の代表的な教科書及び診療ガイドライン等において、本薬を用いた PDT について記載されていない。

申請者は、悪性脳腫瘍に対する治療体系、及び当該治療体系における本薬を用いた PDT の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

悪性脳腫瘍に対する治療は、国内外で同様であり、手術により最大限に腫瘍を摘出することを基本とし、術後に組織型に応じて放射線療法又は化学療法を追加する集学的治療が行われている。

しかし、手術による腫瘍の摘出範囲は、腫瘍周囲に正常脳組織、特に運動野、言語野、その他重要な機能を有する組織が存在するか否かにより制限を受け、腫瘍周囲の正常脳組織の機能温存を図りつつ、腫瘍を最大限に摘出した後、浸潤部の腫瘍細胞の制御を図ることが、悪性脳腫瘍の治療において重要である。

悪性脳腫瘍に対する本薬を用いた PDT は、手術により腫瘍を最大限に摘出した後に、腫瘍組織に特定の波長のレーザ光を照射することで光感受性物質である本薬から励起一重項酸素分子を生成させ、当該一重項酸素により、正常脳組織の機能を温存しながら、残存した腫瘍細胞を傷害することで術後の治療成績を向上させることを目的としており、悪性脳腫瘍に対する既存の摘出手術の効果への上乗せ効果が期待される集学的治療の一つとして位置付けられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、初発膠芽腫に対して、本薬を用いた PDT の有効性は期待できると判断した。

有効性の評価項目及び有効性評価結果について

申請者は、ME2906-BT-1 試験における有効性評価項目の設定理由及び有効性の評価結果について、以下のように説明している。

本薬を用いた PDT の目的は、手術により腫瘍を最大限に摘出した後に残存した腫瘍細胞を傷害することで術後の治療成績を向上させ、延命を図ることであることから、有効性の評価項目として延命効果に関する評価項目を設定することが適切と考えた。また、ME2906-BT-1 試験で主に集積することとされた初発膠芽腫患者の治療成績として 12 カ月 OS 率が報告 (Neurol Med Chir (Tokyo) 2009; 49 Suppl: 35-96、N Engl J Med 2005; 352: 987-96) されていたことから、外部対照と比較する可能性も考慮して、12 カ月 OS 率を主要評価項目として設定した。

また、本薬を用いた PDT の有効性について、ME2906-BT-1 試験において得られた初発膠芽腫患者の 12 カ月 OS 率の結果 (「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞国内第 II 相試験」の項参照) は、外部対照ではあるものの、下記の 2 つの 12 カ月 OS 率を上回った。

- 初発膠芽腫患者における 12 カ月 OS 率は 60% 程度であった (Neurol Med Chir (Tokyo) 2009; 49 Suppl: 35-96、N Engl J Med 2005; 352: 987-96)。
- ME2906-BT-1 試験の 2 つの治療実施医療機関での、初発膠芽腫における 12 カ月 OS 率*は、50.0% (2 つの治療実施医療機関の結果は、それぞれ █████% 及び █████%) であった。

*：ME2906-BT-1試験の2つの治験実施医療機関における、初発膠芽腫に対する標準的な治療（手術及び術後の放射線照射とテモゾロミドとの併用療法）の12カ月OS率をレトロスペクティブに調査した結果。本調査の期間は、2017年1月から2018年12月までとされ、ME2906-BT-1試験及び他の臨床研究等に組み入れられた患者は対象外とされた。

さらに、初発膠芽腫患者における無増悪生存期間、PDT 施行 6 カ月後の無増悪生存率、レーザ光照射部位における増悪抑制期間、及び PDT 施行 6 カ月後のレーザ光照射部位における増悪抑制率の成績は下表のとおりであった。

有効性の評価結果（初発膠芽腫、中央判定）	
	初発膠芽腫
例数	13
無増悪生存期間中央値 [95%CI] (カ月)	12.0 [10.3, NE]
死亡又は増悪数 (%)	7 (56.0)
6 カ月無増悪生存率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]
レーザ光照射部位における増悪抑制期間中央値 [95%CI] (カ月)	NE
レーザ光照射部位における増悪数 (%)	1 (7.7)
レーザ光照射部位における 6 カ月増悪抑制率 [95%CI] (%)	100 [100, 100]

NE：推定不能、Kaplan-Meier法により推定

機構は、ME2906-BT-1 試験は非盲検非対照試験であることから、当該試験成績を基に本薬を用いた PDT の有効性の評価を行うことには限界があると考えるものの、下記の点等を踏まえると、本薬を用いた PDT の一定の有効性は認められたと判断した。

- ME2906-BT-1 試験の結果、初発膠芽腫患者の 12 カ月 OS 率、6 カ月無増悪生存率及びレーザ光照射部位における 6 カ月増悪抑制率はいずれも 100%であったこと。
- 初回承認申請時に提出された資料において、種々の悪性腫瘍細胞に対して本薬を用いた PDT の腫瘍増殖抑制作用が示されたこと（「2. 非臨床に関する資料」の項、及び「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）。
- 悪性脳腫瘍患者を対象とした国内臨床研究の結果から、本薬は PDT のレーザ光照射部位である悪性脳腫瘍の組織内に分布することが示唆されたこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iii) 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、悪性脳腫瘍患者に本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、光線過敏症及び肝機能検査値異常であるが、その他の有害事象を含め、既承認の早期肺癌と同様に注意することにより、本薬は忍容可能と判断した。

1) 悪性脳腫瘍患者における安全性プロファイル

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

ME2906-BT-1 試験において、全有害事象は 27 例（100%）、Grade 3 以上の有害事象は 16 例（59.3%）、重篤な有害事象は 6 例（22.2%）に認められた。

機構は、悪性脳腫瘍患者と既承認の早期肺癌患者との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

悪性脳腫瘍患者を対象とした ME2906-BT-1 試験及び既承認の早期肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「2906-2-1 試験」）における有害事象の発現状況は下表のとおりであった（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）。器官別大分類「胃腸障害」、「一般・全身障害及び投与部位の状態」、「傷害、中毒及び処置合併症」、「臨床検査」、「神経系障害」、「腎及び尿路障害」並びに「眼障害」において、早期肺癌患者と比較して悪性脳腫瘍患者で発現率が高かった。また、「呼吸器、胸郭及

び縦隔傷害」については、早期肺癌患者と比較して悪性脳腫瘍患者で発現率が低かった。

なお、既承認の早期肺癌患者を対象として製造販売後に実施された本薬の使用成績調査の結果、本薬及び本薬を用いた PDT と因果関係の否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 7/119 例（5.9%）に認められ、その内訳は、光線過敏性反応 3 例、気管支狭窄 2 例、発熱及び咳嗽各 1 例であった。

いずれかの試験で発現率が10%以上の有害事象（ME2906-BT-1試験及び2906-2-1試験）		
器官別大分類 基本語	例数（%）	
	悪性脳腫瘍患者 （ME2906-BT-1 試験）	早期肺癌患者 （2906-2-1 試験）
	27 例	40 例
胃腸障害		
腹部不快感	3 (11.1)	0
便秘	12 (44.4)	2 (5.0)
悪心	8 (29.6)	1 (2.5)
嘔吐	10 (37.0)	3 (7.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	20 (74.1)	11 (27.5)
傷害、中毒及び処置合併症		
創部分泌	8 (29.6)	0
創合併症	6 (22.2)	0
臨床検査		
ALT 増加	15 (55.6)	10 (25.0)
AST 増加	10 (37.0)	5 (12.5)
血中アルブミン減少	24 (88.9)	0
血中ビリルビン増加	3 (11.1)	0
血中カルシウム減少	14 (51.9)	4 (10.3)
血中クレアチニン増加	3 (11.1)	1 (2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (22.2)	0
血中カリウム減少	9 (33.3)	0
血中カリウム増加	3 (11.1)	0
血中ナトリウム減少	7 (25.9)	1 (2.5)
血中ナトリウム増加	7 (25.9)	0
C-反応性タンパク増加	26 (96.3)	21 (56.8)
フィブリン D ダイマー増加	9 (33.3)	0
γ-GTP 増加	16 (59.3)	2 (5.0)
ヘモグロビン減少	21 (77.8)	6 (15.0)
リンパ球数減少	22 (81.5)	0
血小板数減少	8 (29.6)	1 (2.5)
血小板数増加	14 (51.9)	0
総タンパク減少	11 (40.7)	0
赤血球数減少	14 (51.9)	1 (2.5)
白血球数減少	7 (25.9)	5 (12.5)
白血球数増加	17 (63.0)	7 (17.5)
好中球百分率増加	18 (66.7)	3 (7.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (29.6)	3 (7.5)
好中球数減少	2 (7.4)	6 (15.0)
神経系障害		
失語症	4 (14.8)	0
浮動性めまい	5 (18.5)	0
頭痛	15 (55.6)	1 (2.5)
腎及び尿路障害		
尿失禁	3 (11.1)	0
皮膚及び皮下組織障害		
紅斑	11 (40.7)	0
発疹	4 (14.8)	1 (2.5)
眼障害		

器官別大分類 基本語	例数 (%)	
	悪性脳腫瘍患者 (ME2906-BT-1 試験)	早期肺癌患者 (2906-2-1 試験)
	27 例	40 例
眼瞼浮腫	9 (33.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	2 (7.4)	12 (30.0)
咯血	0	15 (37.5)
喀痰増加	0	13 (32.5)
口腔咽頭痛	0	7 (17.5)
精神障害		
不眠症	2 (7.4)	5 (12.5)

(MedDRA/J ver.15)

ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、 γ -GTP : γ -グルタミルトランスフェラーゼ

機構は、以下のように考える。

呼吸器、胸郭及び縦隔障害（器官別大分類）以外の有害事象について、早期肺癌患者と比較して悪性脳腫瘍患者では全般的に発現率が高かった。早期肺癌患者と悪性脳腫瘍患者では、患者の背景因子及び本薬を用いた PDT 以外の治療方法が大きく異なることから、ME2906-BT-1 試験及び 2906-2-1 試験それぞれの有害事象の発現状況を直接比較することには限界があるものの、既承認の早期肺癌に対する承認審査時においても注意が必要とされている光線過敏症及び肝機能検査値異常に関連した有害事象（紅斑、発疹、水疱、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加等）を含め、早期肺癌患者と比較して悪性脳腫瘍患者では全般的に有害事象の発現率が高かったことについては注意が必要であり、悪性脳腫瘍患者における有害事象の発現状況については適切に情報提供する必要があると考える。また、重篤な有害事象として報告された 6 例（失語症、片麻痺及び発熱、同名性半盲、処置後感染、視野欠損、失語症及び不全麻痺、並びに片側失明各 1 例）はいずれも本薬との因果関係は否定されたものの、ME2906-BT-1 試験は単群で実施された臨床試験であり、本薬を用いた PDT と当該有害事象の発現との関連は明確でないことから、当該事象の発現状況についても情報提供する必要があると考える。しかしながら、悪性脳腫瘍患者において認められた有害事象は多くが Grade 2 以下であること、及び認められた有害事象のうち Grade 3 以上の有害事象（ALT 増加、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「 γ -GTP」）増加、血中ナトリウム減少等）のほとんどが、本薬投与に際して注意すべき事象として既に注意喚起されており、悪性脳腫瘍患者に対する本薬の投与時においても引き続き注意し、ME2906-BT-1 試験で認められたその他の有害事象も含め、発現した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、本薬は忍容可能と判断した。

2) 光線過敏症

申請者は、光線過敏症について、以下のように説明している。

ME2906-BT-1 試験において、皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）は 18/27 例（66.7%）に認められた。このうち、光線過敏反応の可能性を否定できない有害事象として、Grade 1 又は 2 の発疹 2/27 例（7.4%）、水疱 1/27 例（3.7%）及び紅斑 1/27 例（3.7%）が認められた。水疱（Grade 1）は、手術時に使用されたパルスオキシメーター装着部位に発現したことから、パルスオキシメーター等の皮膚への光による曝露が生じる機器を長時間継続的に装着した場合に、装着部位に光線過敏反応が生じる可能性がある旨の注意喚起を行う。

また、機構は、本承認申請において、遮光制限解除のための皮膚光感受性試験の実施時期が、初回承認時に設定された「本薬投与後 2 週間」から「本薬投与後 4～7 日」に変更さ

れていたことから、その適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

早期肺癌に対しては、現行の添付文書において本薬投与後 2 週間の遮光制限（照度 500 ルクス以下）を設定している。現行の遮光制限は、初回承認時の検討において、本薬投与後 2 週間までに約 80%の患者で光線過敏反応が消失した結果に基づき設定されたが、本薬投与後 2 週間より早い時期では検討されていなかった。悪性脳腫瘍患者を対象とした ME2906-BT-1 試験では、光線過敏反応の消失を確認する目的で、本薬投与後 2 週間よりも早い時期も含めて皮膚光感受性試験^{*1}が実施され、患者の手掌背部を直射日光で 5 分間曝露させることが規定された。ME2906-BT-1 試験における皮膚光感受性試験の結果、スコアが 0 となった患者（光線過敏反応が認められなかった患者及び光線過敏反応が認められた後に当該反応が消失した患者）の割合は、本薬投与後 4 日で 55.6%（15/27 例^{*2}）、本薬投与後 8 日で 77.8%（21/27 例）、本薬投与後 15 日で 100%（27/27 例）であった。また、500 ルクス以下の遮光制限が解除された後に認められた「皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）」の有害事象は 13/27 例に認められ、発疹を発現した 1 例を除き、本薬との因果関係は否定された。さらに、光線過敏反応が認められた患者（スコアが 1 以上となった患者）11 例の結果は下表のとおりであり、スコアが 3 以上となった患者は認められなかった。

以上より、皮膚光感受性試験の実施時期は、ME2906-BT-1 試験における皮膚光感受性試験の実施時期に準じて変更することが適切と考える。

*1：皮膚光感受性試験は、本薬投与前、本薬投与後 2～4 日、6 日～10 日、13 日～17 日、20 日～24 日、27 日～31 日、及び中止後に検査を実施することとされた。光線過敏反応が認められた場合には反応が消失するまで皮膚光感受性試験を繰り返すこととされた。

*2：本薬投与後 4 日の時点において、2/27 例で皮膚光感受性試験が実施されておらず、スコアは不明であった。

皮膚光感受性試験のスコア推移（ME2906-BT-1 試験）

被験者識別コード	本薬投与後の日数（日）													
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
* M01	—	1	—	—	—	—	1	—	—	—	0	—	—	
* M02	—	1	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
* M03	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	0	—	—	
* M05	—	2	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	
* M06	—	2	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	0	
* M08	1	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
* M09	—	1	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
* M10	—	2	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	0	
* M12	—	1	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
* M13	—	—	2	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
* M15	—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	0	—	

—：試験の実施なし、判定：0（変化なし）、1（わずかに見える紅斑）、2（明らかな紅斑）、3（強い紅斑又は浮腫）

機構は、以下のように考える。

本薬は光感受性物質であり、かつ本承認申請における本薬の用量及び投与経路は既承認の早期肺癌と同一であることから、本薬の投与後には、引き続き光線過敏症の発現に注意が必要であり、悪性脳腫瘍患者においても、早期肺癌患者への使用時と同様に患者及び医療関係者に対する適切な注意喚起、本薬が投与された患者に対する遮光制限等の実施が必要と考える。

また、ME2906-BT-1 試験において、500 ルクス以下の遮光制限の解除後において、13/27 例に皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）が認められ、このうち、発疹を発現した 1 例で本薬との因果関係が否定されなかったことを踏まえると、ME2906-BT-1 試験の規定内容に準じて 500 ルクス以下の遮光制限を解除可能と変更することについては根拠が十分でなく、現行どおりの遮光期間を設定して慎重に対応することが適切と判断した。

さらに、パルスオキシメーター等の皮膚への光による曝露が生じる機器の使用下での注意喚起についても必要と判断した。

3) 肝機能検査値異常

申請者は、肝機能検査値異常について、以下のように説明している。

ME2906-BT-1 試験において、全 Grade の肝機能検査値異常のうち発現率が 20%以上の事象は、 γ -GTP 増加 16 例 (59.3%)、ALT 増加 15 例 (55.6%)、AST 増加 10 例 (37.0%)、血中アルカリホスファターゼ増加 8 例 (29.6%)、及び血中乳酸脱水素酵素増加 6 例 (22.2%) であった。また、Grade 3 以上の肝機能検査値異常は、ALT 増加 4 例 (14.8%)、 γ -GTP 増加 2 例 (7.4%)、及び AST 増加 1 例 (3.7%) に認められた。以上より、本薬投与に際して肝機能検査値異常が発現する可能性はあるが、臨床上大きな問題となる新たな有害事象は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

ME2906-BT-1 試験で認められた肝機能検査値異常については、既承認の早期肺癌患者を対象とした臨床試験と比較して発現率が高く、また Grade 3 以上の事象を発現した患者も複数認められている。さらに、市販後自発報告においても重篤な肝機能障害を発現した例が認められていることから、本薬投与による肝機能検査値異常には、十分注意する必要がある。したがって、本薬の投与後には肝機能検査を実施し、適切にモニタリングを行う必要があることも含め、肝機能検査値異常については更なる注意喚起を実施することが適切と判断した。

(4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定されていた。

機構は、本薬の効能・効果について、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の検討結果から、申請どおり「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定することが適切であると判断した。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切と判断した。

- 悪性脳腫瘍の場合、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「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。

本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

本薬を用いた PDT は、手術により腫瘍を最大限に摘出した後、残存した浸潤部の腫瘍細胞を傷害することで治療成績の向上を目的とする局所治療法である。したがって、本薬の投与対象は、腫瘍を完全に摘出することが困難なため本薬を用いた PDT の施行が予定される悪性脳腫瘍患者であり、次の患者は本薬の投与対象に該当しない。

- 非浸潤性であり、摘出手術のみで良好な予後が期待される良性脳腫瘍（例：髄膜腫等）患者。
- 腫瘍の摘出手術の対象外と判断された悪性脳腫瘍（例：悪性リンパ腫等）患者。

なお、WHO 分類では、病理組織学的な悪性度をグレード I～IV に分類しており、一般的にグレード I 及び II を「良性」、グレード III 及び IV を「悪性」と扱われることが多いが、厳密には、悪性脳腫瘍は、腫瘍の増殖速度が速く浸潤性に発育する脳腫瘍、良性脳腫瘍は、腫瘍の増殖速度が遅く周囲の組織を圧排して発育する脳腫瘍と考えられており、WHO 分類

グレードⅡの脳腫瘍であっても、悪性脳腫瘍に該当する場合がある。

また、本薬はレーザ光照射の約 24 時間前に投与する必要があることから、術前の画像診断において、本薬の適用対象であることを判断する必要があるが、悪性脳腫瘍患者全般において、本薬投与前の術前画像診断のみに基づいて組織型を厳密に診断することは困難であることも踏まえると、本薬の投与対象を悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）とすることは適切と考える。

次に、機構は、本薬の申請効能・効果が、「(2) 有効性について」の項において本薬の有効性が期待された初発膠芽腫よりも広い範囲の悪性脳腫瘍と設定されていたことから、初発膠芽腫以外の悪性脳腫瘍患者を本薬の投与対象に含めることの妥当性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ME2906-BT-1 試験に登録された悪性脳腫瘍患者における、組織型ごとの有効性の結果は下表のとおりであった。なお、初発膠芽腫以外の悪性神経膠腫患者のうち、退形成性星細胞腫の 12 カ月及び 24 カ月 OS 率は、それぞれ 72.9%及び 50.7%、退形成性乏突起膠腫の 12 カ月及び 24 カ月 OS 率は、それぞれ 85.3%及び 81.5%と報告されている*（Neurol Med Chir (Tokyo) 2009; 49 Suppl: 35-96）。

*：現時点において、退形成性乏突起星細胞腫、膠肉腫、及び未分化特性を有する毛様細胞性星細胞腫に関する OS 率の報告は確認できなかった。

OS 率の追跡調査結果*（ME2906-BT-1 試験の追跡調査、FAS）

組織型	例数	12 カ月 OS 率 [95%CI] (%)	24 カ月 OS 率 [95%CI] (%)
悪性神経膠腫	22	95.5 [71.9, 99.3]	71.1 [46.2, 86.0]
初発膠芽腫	13	100 [100, 100]	57.0 [24.2, 80.0]
初発膠芽腫以外	9	88.9 [43.3, 98.4]	88.9 [43.3, 98.4]
退形成性星細胞腫	3	100 [100, 100]	100 [100, 100]
退形成性乏突起膠腫	2	100 [100, 100]	100 [100, 100]
退形成性乏突起星細胞腫	2	100 [100, 100]	100 [100, 100]
膠肉腫	1	0	0
未分化特性を有する毛様細胞性星細胞腫	1	100 [100, 100]	100 [100, 100]
悪性神経膠腫以外の悪性脳腫瘍	0	—	—

Kaplan-Meier 法による推定、*：ME2906-BT-1 試験に登録された悪性脳腫瘍患者のうち、FAS とされた患者で、かつ当該試験の終了時点において生存が確認された患者 21 例を対象に 24 カ月 OS 率についての追跡調査研究が実施された。

また、悪性神経膠腫以外の悪性脳腫瘍患者について、ME2906-BT-1 試験の対象は術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者とされていたものの、悪性神経膠腫以外の悪性脳腫瘍患者は登録されなかった。しかしながら、下記の点を踏まえると、本薬の投与対象に初発膠芽腫以外の悪性脳腫瘍患者を含めることは可能と考える。

- 本薬を用いたPDTは、光感受性物質である本薬とレーザ光による非特異的反応であり、本承認申請において提出された非臨床試験成績等から、本薬を用いたPDTは悪性腫瘍の種類に係わらず腫瘍増殖抑制作用が期待されたこと（「2. 非臨床に関する資料」の項参照）。
- 悪性脳腫瘍患者を対象とした国内臨床研究の結果から、本薬の脳腫瘍組織への集積性について、膠芽腫と膠芽腫以外の組織型の脳腫瘍とで本薬の脳腫瘍組織への集積性が明らかに異なる傾向は示されなかったこと（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。
- ME2906-BT-1 試験及び国内臨床研究において、初発膠芽腫以外の悪性脳腫瘍患者に対して本薬が投与されたが、安全性上の重大な懸念は示唆されなかったこと（「(iii) 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、上記の申請者の回答内容、及び下記の点を踏まえると、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項、及び「臨床成績」の項で ME2906-BT-1 試験で登録された患者の組織型に関する注意喚起及び情報提供を行うことを前提として、本薬の投与対象に初発膠芽腫以外の悪性脳腫瘍患者を含めることは可能であると判断した。

- 初発膠芽腫以外の悪性神経膠腫患者9例のうち、8例において2年間の生存が認められ、7例においてレーザ光照射部位における増悪抑制が1年間維持されていたこと等、一定の有効例が認められたこと。
- 本薬投与の適否は、術前に決定する必要があるが、悪性神経膠腫か否かも含めて術前の画像診断により脳腫瘍の組織型を正確に診断することは困難と考えられること。なお、ME2906-BT-1試験において、術前の画像診断により悪性脳腫瘍と診断されたものの、術中迅速病理診断により悪性脳腫瘍に該当しないことが判明した患者が3例認められた。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「タラポルフィンナトリウムとして 40mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。」と設定されていた。

機構は、以下の検討結果から、本薬の用法・用量、及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、下記の旨とすることが適切であると判断した。

<用法・用量>

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 術中蛍光診断薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

1) 本薬の投与量について

申請者は、本薬の投与量について、以下のように説明している。

ME2906-BT-1 試験における本薬の投与量として、既承認の早期肺癌と同一の用量を設定し、有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の投与量を既承認用量と同一の 40mg/m² と設定した。なお、他の用量の検討は行っていない。

機構は、ME2906-BT-1 試験で設定された用量以外の検討がなされていないことから、ME2906-BT-1 試験で設定された用量が最適な条件であるか否かについては不明と考えるものの、ME2906-BT-1 試験において本薬の有用性が期待されたことから、本薬の投与量を申請どおり設定することは可能と判断した。

2) レーザ光照射の実施時期及び条件について

申請者は、レーザ光照射の実施時期及び条件について、以下のように説明している。

腫瘍移植マウスを用いた検討の結果、本薬の腫瘍内濃度は血漿中濃度より緩やかに減衰し、本薬の血漿中濃度が約 1/2 になる時間においても本薬の腫瘍内濃度はある程度維持されており、一定の腫瘍増殖抑制効果が認められた。また、ME2906-BT-1 試験に先行して実施された国内臨床研究において、本薬の投与 3、6、12 及び 24 時間後の 4 つの時点でのレーザ光照射により生じる蛍光強度の差を、脳血管、正常脳組織及び脳腫瘍組織それぞれについて比較検討した結果、正常脳組織ではすべての時点で明らかな蛍光は認められなかった。一方で、脳腫瘍組織ではすべての時点で蛍光が認められ、本薬の投与 24 時間後においても蛍光強度の減衰は認められなかった。また、本薬は、血漿中濃度が高い時期では術中に流出する血液に含まれる本薬の蛍光が強く示されるため、正常脳組織と区別して脳腫瘍組

組織を視認する上で影響があるが、本薬の投与後 12 時間を経過すると本薬の血漿中濃度が低くなり、血液中に含まれる本薬の影響は減衰されることから、本薬の投与 24 時間後が最適な条件と考えた。以上より、悪性脳腫瘍患者に対するレーザ光の照射時期については、腫瘍摘出時間等の患者ごとのばらつきも考慮して、用法・用量で本薬投与 22～26 時間後と設定した。

また、国内臨床研究において、摘出された脳腫瘍組織に対して早期肺癌で使用されているレーザ光の照射条件（照射エネルギー密度 $100\text{J}/\text{cm}^2$ ：照射パワー密度 $150\text{mW}/\text{cm}^2$ かつ照射時間 11 分 7 秒間）のレーザ光を照射した結果、レーザ光の照射部位において、本薬の蛍光の消失及び腫瘍組織の壊死性変化が認められたものの、同時に血管内皮損傷も認められた。そのため、血管内皮損傷により血管閉塞が起こることで正常脳組織の虚血性壊死が惹起される可能性を考慮して、照射条件を照射パワー密度 $150\text{mW}/\text{cm}^2$ かつ照射時間 3 分間に変更し、照射エネルギー密度を $27\text{J}/\text{cm}^2$ と設定して再度検討を行ったところ、本薬の蛍光の消失が認められ、かつ明らかな血管内皮損傷が認められなかったことから、当該条件で ME2906-BT-1 試験を実施した。その結果、安全性上の問題は認められず、本薬の有効性も期待されたため、当該条件を設定した。

機構は、以下のように考える。

ME2906-BT-1 試験において設定された本薬投与からレーザ光照射までの時間が、本薬を用いた PDT のベネフィット・リスクバランスを最大化するための最適な条件であると結論付けることには限界があるものの、ME2906-BT-1 試験の結果、本薬の有効性が期待されたことを踏まえ、本薬の用法・用量に、本薬投与 22～26 時間後にレーザ光を照射する旨を設定することは可能と判断した。

また、レーザ光の照射条件についても、最適な条件であると結論付けることには限界があるものの、ME2906-BT-1 試験の結果から本薬の有効性が期待されたことを踏まえ、当該条件を添付文書により情報提供することが適切と判断した。

3) 術中蛍光診断薬との併用について

機構は、本薬と脳外科手術で用いられる術中蛍光診断薬との併用の可能性、並びにその場合の有効性及び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。

悪性脳腫瘍の可視化に用いる術中蛍光診断薬として、本邦においてアミノレブリン酸塩酸塩（以下、「5-ALA」）が承認されており、本薬と併用される可能性が考えられる。

本薬を用いた PDT のレーザ光波長は 664nm であり、5-ALA の悪性腫瘍細胞内での代謝物であるプロトポルフィリンIXの励起波長（ $400\sim 410\text{nm}$ ）とは異なることから、本薬を用いた PDT のレーザ光が 5-ALA の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考える。

また、5-ALA を用いた術中蛍光診断の励起光波長は $400\sim 410\text{nm}$ であり、本薬は 400nm 付近の波長でも励起されるものの、術中蛍光診断で照射する励起光のエネルギーは本薬を用いた PDT で照射するレーザ光と比較して非常に弱いことから、5-ALA を用いた術中蛍光診断の励起光が本薬を用いた PDT の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低いと考える。

しかしながら、本薬及び 5-ALA の併用投与時の臨床試験成績は得られておらず、併用時の安全性は確認されていないことから、慎重に使用することが望ましいと考える。

機構は、①本薬は 5-ALA を用いた術中蛍光診断の励起光波長（ $400\sim 410\text{nm}$ ）により励起されること、及び②本薬及び 5-ALA を併用した際の臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、術中蛍光診断薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行うとともに、資材により、本薬が励起される波長の情報についても情報提供することが適切と判断した。

4) PDT以外の治療法との併用について

機構は、悪性脳腫瘍患者に対して本薬とPDT以外の治療法を併用した場合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。

悪性脳腫瘍に対する治療法である放射線療法及び化学療法は、術後3～4週後に開始することが一般的である。ME2906-BT-1試験では、本薬を用いたPDTが施行された後、初発患者に対しては標準的な治療法である放射線化学療法を実施することとされ、再発患者に対する後治療は規定されなかった。当該試験において認められた有害事象は、PDT施行後1週間以内に発現した事象が最も多く、ほとんどの事象が2週間以内に発現したこと（発現時期別の有害事象発現件数は、PDT施行日：69件、PDT施行後1～7日：312件、PDT施行後8～14日：52件）から、本薬を用いたPDTが術後の放射線療法及び化学療法の有効性及び安全性に影響を与える可能性は低く、注意喚起は不要と考える。

一方、本邦において、術中に投与される抗悪性腫瘍剤として、カルムスチン脳内留置用剤が承認されている。カルムスチン脳内留置用剤の安全性プロファイルのうち、本薬を用いたPDTと共通した事象として肝機能検査値異常があるが、カルムスチン脳内留置用剤を用いた国内第I/II相試験では、Grade 3以上のALT増加は1/24例（4.2%）であり、肝機能検査値異常について重篤な有害事象は認められていない（http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201200140/620095000_22400AMX01402000_K100_1.pdf）。ただし、本薬を用いたPDT及びカルムスチン脳内留置用剤の併用に関する臨床試験成績は得られていないことを踏まえると、本薬を用いたPDT及びカルムスチン脳内留置用剤の併用については避けることが望ましい。

機構は、以下のように考える。

カルムスチン脳内留置用剤以外の抗悪性腫瘍剤との併用について、申請者の回答内容に加え、本薬の α 相及び β 相の $t_{1/2}$ はそれぞれ14.6時間及び138時間であること、並びに本薬投与4～6時間後及び2週間後の血漿中濃度はそれぞれ約20 μ g/mL及び約2 μ g/mLであること（「平成15年8月21日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン100mg」参照）を踏まえると、特段の注意喚起は不要と考える。

一方、本薬を用いたPDT及びカルムスチン脳内留置用剤の併用について、両治療法の安全性プロファイルから具体的な安全性上の懸念は現時点では明らかでないものの、本薬を用いたPDT及びカルムスチン脳内留置用剤の併用に関する臨床試験成績は得られていないことについては適切に情報提供し、併用に関する新たな安全性情報が得られた際には遅滞なく情報提供及び注意喚起する必要があると考える。

5) 小児の悪性脳腫瘍患者に対する本薬を用いたPDTの施行について

機構は、小児の悪性脳腫瘍患者に対する本薬を用いたPDTの施行について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児の悪性脳腫瘍患者に対する本薬を用いたPDTの有効性及び安全性について、臨床試験成績は得られていないことから、ベネフィット・リスクバランスを考慮した上で、慎重に施行することが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

小児の悪性脳腫瘍患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、本薬の安全性は確立していない旨については、添付文書により引き続き注意喚起を行う必要があると考える。また、悪性脳腫瘍については、既承認の早期肺癌の場合と異なり、小児の患者が想定されることも踏まえると、用法・用量において、「通常、成人には」と設定することが適切と判断した。

(6) 製造販売後の検討事項について

1) 本薬の使用成績調査について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、本薬が使用された悪性脳腫瘍患者を対象とする使用成績調査を計画している。

調査予定症例数は、ME2906-BT-1 試験において、発現率が最も低い副作用は 3.7%であったことから、3%の頻度で発現する副作用を 95%の確率で少なくとも 1 件検出可能な例数として、99 例が必要であることから、100 例と設定した。なお、調査予定施設数は、5 又は 6 施設であり、1 施設あたりの対象患者を 10 例/年とした場合、調査予定症例数 100 例を収集するための登録期間として、3 年間を予定している。

観察期間は、ME2906-BT-1 試験で認められたすべての有害事象が PDT 施行後 30 日以内に発現したことを踏まえて、30 日と設定した。また、本薬を用いた PDT が施行された患者の生存を 1 年経過ごとに確認する目的で、5 年間の追跡調査を実施する予定である。

なお、重点調査項目は設定しない予定である。

機構は、以下のように考える。

本薬の日本人患者における安全性について、既承認の早期肺癌患者を対象とした使用成績調査の結果が既に得られ、本薬投与による安全性情報は一定程度蓄積されている。しかしながら、今回の申請効能・効果である悪性脳腫瘍患者に対する本薬投与及び本薬を用いた PDT 施行の経験は限られていることを考慮すると、本邦の使用実態下での本薬を用いた PDT の安全性等を確認することを目的とした製造販売後調査の実施は必要と考える。ただし、ME2906-BT-1 試験において、本薬に関連する有害事象として特に注意が必要と考えられる新たな有害事象は認められていないこと（「(3) 安全性について」の項参照）から、現時点では重点調査項目を設定せずに、本薬を用いた PDT 施行時の有害事象の発現状況を全般的に調査することで差し支えないと考える。

また、調査予定症例数及び観察期間は、申請者の計画どおりに設定することは受け入れ可能と考える。

2) 本薬を用いた PDT の適正な施行について

機構は、悪性脳腫瘍に対する本薬を用いた PDT の施行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を用いた PDT の適正な施行のための方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

関連学会と協力して、本薬を用いた PDT の施行に関するガイドラインの作成、トレーニングプログラムの作成、及び講習会を行い、本薬を用いた PDT を施行する医師に対して、①本薬の投与対象、②本薬を用いた PDT（レーザ光照射）の施行対象、③手術環境、④PDT に使用する半導体レーザ装置の取扱い等の内容を情報提供する。

機構は、以下のように考える。

本薬による PDT についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師によって用いられるよう、必要な措置をとることは重要と考え、申請者の説明を了承した。また、ME2906-BT-1 試験において、術前の画像診断により悪性脳腫瘍（原発性、かつ WHO 分類グレードⅢ又はⅣ）であると診断され本薬が投与されたものの、術中迅速病理診断の結果から当該試験の対象外と判断され PDT が施行されなかった患者が認められたことについては、資材等により適切に情報提供する必要があると判断した。

さらに、手術環境下における光に関連する注意喚起については、レーザ光以外の光による影響は不明であり、かつ照射対象部位以外の部位へのレーザ光照射についても具体的な安全性上の懸念は明らかではないが、忍容性が確認された ME2906-BT-1 試験の設定に準じて注意喚起を行うことが適切と考える。

(iii) 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「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」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。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (ME2906-BT-1試験)

有害事象は27/27例(100%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は18/27例(66.7%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率が10%以上の有害事象		
器官別大分類	例数 (%), 27例	
基本語	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	27 (100)	16 (59.3)
臨床検査		
C-反応性タンパク増加	26 (96.3)	1 (3.7)
血中アルブミン減少	24 (88.9)	1 (3.7)
リンパ球数減少	22 (81.5)	4 (14.8)
ヘモグロビン減少	21 (77.8)	4 (14.8)
好中球百分率増加	18 (66.7)	0
白血球数増加	17 (63.0)	0
γ-GTP増加	16 (59.3)	2 (7.4)
ALT増加	15 (55.6)	4 (14.8)
血中カルシウム減少	14 (51.9)	0
赤血球数減少	14 (51.9)	0
血小板数増加	14 (51.9)	0
総タンパク減少	11 (40.7)	0
AST増加	10 (37.0)	1 (3.7)
血中カリウム減少	9 (33.3)	1 (3.7)
フィブリンDダイマー増加	9 (33.3)	0
血小板数減少	8 (29.6)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (29.6)	0
血中ナトリウム減少	7 (25.9)	2 (7.4)
血中ナトリウム増加	7 (25.9)	0
白血球数減少	7 (25.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (22.2)	0
血中ビリルビン増加	3 (11.1)	0
血中クレアチニン増加	3 (11.1)	0
血中カリウム増加	3 (11.1)	0
胃腸障害		
便秘	12 (44.4)	0
嘔吐	10 (37.0)	0
悪心	8 (29.6)	0
腹部不快感	3 (11.1)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	20 (74.1)	0
頭痛	15 (55.6)	0
神経系障害		
浮動性めまい	5 (18.5)	0
失語症	4 (14.8)	2 (7.4)
皮膚及び皮下組織障害		
紅斑	11 (40.7)	0
発疹	4 (14.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症		
創部分泌	8 (29.6)	0

器官別大分類 基本語	例数（%）、27例	
	全Grade	Grade 3以上
創合併症	6 (22.2)	0
眼障害		
眼瞼浮腫	9 (33.3)	0
腎及び尿路障害		
尿失禁	3 (11.1)	0

(MedDRA/J ver.15.0)

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、6/27例（22.2%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、失語症2例（7.4%）、片側失明、発熱、処置後感染、同名性半盲、片麻痺、不全麻痺及び視野欠損各1例（3.7%）であった。いずれの事象も本薬及び本薬を用いたPDTとの因果関係は否定された。

(2) 国内臨床研究

有害事象（臨床検査値異常は除く）は51/57例（89.5%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は5/57例（8.8%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりである。

発現率が10%以上の有害事象（臨床検査値異常は除く）

器官別大分類 基本語	例数（%）、57例	
	全Grade	Grade 3以上
全有害事象	51 (89.5)	20 (35.1)
眼障害		
眼瞼浮腫	6 (10.5)	0
胃腸障害		
嘔吐	20 (35.1)	1 (1.8)
悪心	11 (19.3)	1 (1.8)
便秘	8 (14.0)	1 (1.8)
全身障害及び投与局所様態		
発熱	22 (38.6)	4 (7.0)
傷害、中毒及び処置合併症		
創合併症	10 (17.5)	0
神経系障害		
痙攣	15 (26.3)	4 (7.0)
頭痛	13 (22.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
湿性咳嗽	8 (14.0)	0

(MedDRA/J ver.15.0)

重篤な有害事象は、14/57例（24.6%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、痙攣4例（7.0%）、尿崩症、髄膜炎及び肺炎各2例（3.5%）、播種性血管内凝固、不整脈、完全房室ブロック、発熱、敗血症、脳ヘルニア、硬膜外血腫、麻痺、脳浮腫、髄液貯留、急性呼吸窮迫症候群、喉頭浮腫及びリンパ浮腫各1例（1.8%）であった。このうち、麻痺及び脳浮腫各1例は、いずれも本薬及び本薬を用いたPDTとの因果関係が否定されなかった。

発現率が10%以上の臨床検査値異常に関する有害事象は下表のとおりである。

発現率が10%以上の臨床検査値異常

基本語	検査実施患者数	例数 (%)	
		全 Grade	Grade 3 以上
C-反応性タンパク増加	54	51 (94.4)	0
血中アルブミン減少	23	18 (78.3)	7 (30.4)
ヘモグロビン減少	55	46 (83.6)	8 (14.5)
白血球数増加	55	38 (69.1)	0
血中ナトリウム減少	56	38 (67.9)	8 (14.3)
γ-GTP 増加	56	35 (62.5)	11 (19.6)
ALT 増加	56	32 (57.1)	9 (16.1)
血中カリウム減少	55	28 (50.9)	5 (9.1)
総タンパク減少	55	27 (49.1)	0
AST 増加	56	29 (51.8)	6 (10.7)
赤血球数減少	55	26 (47.3)	0
血小板数減少	55	23 (41.8)	5 (9.1)
リンパ球百分率減少	44	21 (47.7)	14 (31.8)
血小板数増加	55	18 (32.7)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	53	17 (32.1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	43	14 (32.6)	1 (2.3)
血中ビリルビン増加	57	14 (24.6)	0
白血球数減少	55	9 (16.4)	7 (12.7)

(MedDRA/J ver.15.0)

γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、13/57例（22.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、C-反応性タンパク増加6例（11.1%）、血中カリウム減少及びγ-GTP増加各3例（5.4～5.5%）、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、白血球数減少各2例（3.6～3.8%）、好中球百分率減少、リンパ球百分率減少、赤血球数減少、白血球数増加、ALT増加、AST増加及び血中ナトリウム減少各1例（1.8～2.3%）であった。このうち、ALT増加、AST増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各1例は、いずれも本薬及び本薬を用いたPDTとの因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-01）に対してGCP実地調査を実施した。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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬を用いた光線力学的療法の悪性脳腫瘍に対する有効性が期待され、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。本薬を用いた光線力学的療法は、レーザ光を吸収した本薬から励起一重項酸素分子が生成され、当該一重項酸素が非特異的に腫瘍細胞を傷害することで腫瘍増殖を抑制すると考えられている治療法であり、悪性脳腫瘍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える。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議

においてさらに議論したい。さらに、レーザ光照射に関する内容、本薬を用いた PDT の適正な施行に関する方策等については、医療機器である半導体レーザ装置の検討内容も踏まえて判断したい。

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、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 8 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	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〕	Meiji Seika ファルマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 24 年 12 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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。

なお、タラポルフィンナトリウム（以下、「本薬」）は、「悪性神経膠腫に対する光線力学療法における光感受性増強」を予定される効能・効果として、2008 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定され（指定番号（20 薬）第 219 号）、その後、「悪性脳腫瘍」を予定される効能・効果として、2013 年 8 月 12 日に希少疾病用医薬品に指定された（指定番号（25 薬）第 309 号）。

(1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (1) 臨床的位置付けについて」の項における検討の結果、悪性脳腫瘍患者に対する本薬を用いた光線力学的療法（以下、「PDT」）の臨床的位置付けについて、悪性脳腫瘍に対する既存の集学的治療に加えて、摘出手術成績への上乗せ効果が期待される集学的治療における治療法の選択肢の一つと判断した。

また、機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、術前画像診断により悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象とした国内第 II 相試験（以下、「ME2906-BT-1 試験」）は非盲検非対照試験であることから、当該試験成績を基に本薬を用いた PDT の有効性の評価を行うことには限界があると考えたものの、下記の点等を踏まえると、初発膠芽腫に対する本薬を用いた PDT の一定の有効性は認められたと判断した。

- ME2906-BT-1 試験の結果、初発膠芽腫患者の PDT 施行 12 カ月後の全生存率（以下、「12 カ月 OS 率」）、PDT 施行 6 カ月後の無増悪生存率、及び PDT 施行 6 カ月後のレーザ光照射部位における増悪抑制率はいずれも 100%であったこと。
- 初回承認申請時に提出された資料において、種々の悪性腫瘍細胞に対して本薬を用いた PDT の腫瘍増殖抑制作用が示されたこと。
- 悪性脳腫瘍患者を対象とした国内臨床研究の結果から、本薬は PDT のレーザ光照射部位である悪性脳腫瘍の組織内に分布することが示唆されたこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ME2906-BT-1 試験における初発膠芽腫患者の 12 カ月 OS 率の結果について、初発膠芽腫患者 13 例における腫瘍摘出率は、全例で亜全摘出以上*（全摘出 5 例及び亜全摘出 8 例）であったこと等を踏まえると、当該結果は患者選択の偏りの影響を受けていることは否定できないものの、手術による腫瘍摘出率が亜全摘出以上の患者に対しては、

本薬を用いた PDT の一定の有効性は認められたと考える。したがって、ME2906-BT-1 試験に登録された患者の腫瘍摘出率を添付文書により情報提供した上で、腫瘍摘出率を考慮し、当該療法が有用と判断される患者に対して本薬を用いた PDT の施行を検討する必要がある旨を注意喚起する必要がある。

- ①レーザ光の組織内への透過深度は理論的には数 mm と考えられること、及び②レーザ光の 1 回当たりの照射範囲は直径 15mm とされていることを踏まえて、本薬を用いた PDT の治療効果の及ぶ範囲は限定的である旨を注意喚起する必要がある。
- ME2906-BT-1 試験は非対照試験であることから、悪性脳腫瘍に対する本薬を用いた PDT の標準的な治療への上乗せ効果の程度について、現時点では明確な結論は得られていない。したがって、本薬の製造販売後において、関連学会と協力する等して、本薬を用いた PDT の臨床的位置付けをより明確にするための情報を収集する必要がある。

*：亜全摘出及び全摘出は、それぞれ腫瘍の摘出率が 95%以上 100%未満、及び 100%の場合と定義された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、上記の内容について添付文書等により適切に情報提供するとともに、本薬の製造販売後において、関連学会と協力する等して、本薬を用いた PDT の臨床的位置付けをより明確にするための情報を収集し、当該情報が得られ次第速やかに情報提供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。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、悪性脳腫瘍患者に本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、光線過敏症及び肝機能検査値異常であるが、その他の有害事象を含め、既承認の早期肺癌と同様に注意することにより、本薬は忍容可能と判断した。

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。

(3) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定されていた。

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (1) 臨床的位置付けについて」、「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (2) 有効性について」、「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (3) 安全性について」及び「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (4) 効能・効果について」の項における検討の結果、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、ME2906-BT-1 試験で登録された患者の組織型に関する注意喚起を行うことを前提として、本薬の投与対象に初発膠芽腫以外の悪性脳腫瘍患者を含めることは可能と判断した。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- ME2906-BT-1 試験における本薬を用いた PDT の施行対象は、原発性の悪性脳腫瘍患者とされていたことから、効能・効果を「原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定することが望ましい。
- 本薬を用いた PDT の作用機序、術前の画像診断により悪性脳腫瘍の組織型を正確に診断することに限界があること、悪性脳腫瘍患者に対する治療選択肢が限定的であること等を踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、ME2906-BT-1 試験で登録された患者の組織型に関する注意喚起を行うことを前提とするのであれば、効能・効果を膠芽腫に限定せず「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）」と設定することは受け入れ可能と考える。ただし、ME2906-BT-1 試験で登録された患者の組織型に関する情報については、添付文書に加えて、資材も用いて適切に情報提

供し、適正使用を周知徹底する必要がある。

以上より、機構は、下記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するとともに、資材等も用いて、適正使用を周知徹底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。

<効能・効果>

原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 原発性悪性脳腫瘍の場合、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「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。

(4) 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量を「タラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。」と設定していた。

機構は、審査報告(1)における「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を、「通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。」と記載することが適切であると判断した。また、機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、術中蛍光診断薬との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を行うことが適切と判断した。なお、既承認の早期肺癌の添付文書において設定されている注射液の調製法の項については、用法・用量に関連する使用上の注意の項に含めて、記載整備する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。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 本薬を用いた PDT 及びカルムスチン脳内留置用剤の併用について、①両治療法はいずれも腫瘍摘出後の辺縁に作用すること、及び②カルムスチン脳内留置用剤の留置後に発現する有害事象（脳浮腫等）を増強する可能性が考えられることを踏まえると、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要がある。
- 既存の治療法による小児悪性脳腫瘍患者に対する治療成績は十分ではなく、新規の治療法が求められていることから、本薬を用いた PDT についても、当該患者を対象とした臨床開発を積極的に検討すべきである。

以上より、機構は、①下記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定すること、並びに②小児悪性脳腫瘍患者を対象とした本薬を用いた PDT の臨床開発を検討することを申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 原発性悪性脳腫瘍の場合、術中蛍光診断薬及びカルムスチン脳内留置用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。
- 注射液の調製法

1 バイアルに日局生理食塩液 4mL を加え、よく攪拌して溶解する。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性及び有効性を検討することを目的として、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 30 日とした使用成績調査を実施予定であり、さらに患者の生存確認を目的として 5 年間の追跡調査期間が設けられている。なお、本調査において重点調査項目は設定しない予定である。

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (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、本薬の使用成績調査については、申請者の説明する内容で製造販売後調査を実施することは受け入れ可能であると判断した。また、本薬を用いた PDT を適正に施行するためには、当該療法に関する技術及び知識の習熟が必要と考えており、製造販売後において、本薬による PDT についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師によって用いられるよう、必要な措置をとること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、本薬を用いた PDT を適正に施行するためには、有効性及び安全性の確保のために当該療法に関する技術及び知識の習熟は必須と考えることから、本薬を用いた PDT を適正に施行するための具体的な方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売後における適正使用の方策として、日本脳神経外科光線力学学会、日本脳神経外科学会、日本レーザー医学会及び日本光線力学学会の協力を得て、①本薬を用いた PDT の手技の詳細、留意事項等を纏めたガイドラインの作成（レーザー治療安全ガイドライン 2011 年版の改訂）、②当該 PDT に関するトレーニングプログラムの開発及び実施にあたっての支援（講習に使用するテキスト、ビデオ等の資料作成、集合形式又は個別形式による講習の実施等）を行う。また、本薬を用いた PDT の施行者の要件として下記の内容を設定した上で、申請者は、医療施設への半導体レーザー装置の導入及び定期点検時、本薬の注文時等の医療施設を訪問する際に、その都度、当該要件を満たした医師により本薬を用いた PDT が施行される予定であることを確認する。

- ・ 日本脳神経外科学会員の医師であること。
- ・ 本薬を用いた PDT に関するトレーニングプログラムを受講済みであること。
- ・ 悪性脳腫瘍に対する手術について、十分な経験を有すること。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
16	下 12	術中蛍光診断のレーザー光波長	術中蛍光診断の励起光波長
16	下 11	照射するレーザー光のエネルギーは	照射する励起光のエネルギーは
16	下 9	術中蛍光診断のレーザー光が	術中蛍光診断の励起光が
16	下 5	術中蛍光診断のレーザー光波長	術中蛍光診断の励起光波長

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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、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、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間

は10年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果] (下線部追加)

- (1) 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 I 期肺癌)

- (2) 原発性悪性脳腫瘍 (腫瘍摘出手術を施行する場合に限る)

[用法・用量] (下線部追加)

(1) 早期肺癌

タラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

(2) 原発性悪性脳腫瘍

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして $40\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

[承認条件]

本剤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。

[禁忌] (下線部追加)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者 [症状を増悪させるおそれがある。]
3. 肺癌において、腫瘍が気管支軟骨層より外側に浸潤している患者 [レーザ光が十分に到達しない可能性があり、気管支壁外に浸潤している患者では穿孔の危険性がある。]
4. 肺癌において、太い気管の広範な病巣又は気管狭窄を来している患者 [呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。]
5. 肺癌において、亜区域支より末梢側に腫瘍のある患者 [一般にレーザ光照射が困難とされている。]

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

原発性悪性脳腫瘍の場合、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (1) 原発性悪性脳腫瘍の場合、術中蛍光診断薬及びカルムスチン脳内留置用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) 注射液の調製法

1 バイアルに日局生理食塩液 4mL を加え、よく攪拌して溶解する。