

平成 25 年 8 月 28 日
医薬食品局審査管理課
医療機器審査管理室

審議結果報告書

[類 別] 機械器具 31 医療用焼灼器
[一般的名称] PDT 半導体レーザー
[販 売 名] PD レーザ BT
[申 請 者] パナソニックヘルスケア株式会社
[申 請 日] 平成 24 年 12 月 28 日（製造販売承認申請）

【審議結果】

平成 25 年 8 月 28 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品の使用については関連学会との連携が必要であると判断されたことから、承認条件にその旨を明記することとされた。

次の条件を付した上で、再審査期間を 7 年間として承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

承認条件

1. 脳腫瘍摘出術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができ、かつ、同術中の病理検査が可能な体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

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療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下の通りである。

記

[類 別] : 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般的名称] : PDT 半導体レーザー

[販売名] : PD レーザ BT

[申請者] : パナソニックヘルスケア株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 12 月 28 日

[特記事項] : 希少疾病用医療機器

(悪性神経膠腫を使用目的として平成 20 年 12 月 15 日指定)

(悪性脳腫瘍を使用目的として平成 25 年 7 月 26 日申請)

[審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 25 年 8 月 15 日

[類 別]: 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般的名称]: PDT 半導体レーザー

[販 売 名]: PD レーザ BT

[申 請 者]: パナソニックヘルスケア株式会社

[申請年月日]: 平成 24 年 12 月 28 日

審査結果

「PD レーザ BT」(以下「本品」という。)は、光線力学的治療 (photodynamic therapy。以下「PDT」という。)に用いるレーザー照射装置である。PDT は光と腫瘍親和性光感受性物質との光化学反応により強い酸化力を有する励起状態の一重項酸素を発生させることで腫瘍細胞を変性・壊死させる治療法である。本品は、原発性悪性脳腫瘍を対象疾患とし、腫瘍親和性光感受性物質としてタラポルフィンナトリウム (販売名: 注射用レザフィリン[®]100mg (承認番号: 21500AMZ0050900)。以下「レザフィリン」という。)を併用する。

原発性悪性脳腫瘍患者に対する本品とレザフィリンを用いた PDT の有効性及び安全性を検討する目的で、本邦 2 施設において医師主導治験 (ME2906-BT-1 試験) が実施された。本治験では対照群は設定されず、登録された患者 27 例全員にレザフィリンが投与された。登録された患者のうち、3 例が術中迅速病理診断の結果、本治験の対象外であることが判明したため、3 例は PDT (レーザー光照射) を施行せず、治験を中止した。本治験の主要評価項目は PDT 施行 12 カ月後の全生存 (overall survival。以下「OS」という。) 率とされた。有効性の評価対象とされた 22 例の 12 カ月 OS 率は 95.5% (21/22 例) であった。初発膠芽腫患者 13 例に限定すると 12 カ月 OS 率は 100% であった。本治験の副次評価項目として、OS 期間、PDT 施行 6 カ月後の無増悪生存 (progression-free survival。以下「PFS」という。) 率、PFS 期間、PDT 施行 6 カ月後のレーザー照射部位における増悪抑制率、レーザー照射部位における増悪抑制期間、腫瘍縮小効果 (奏効率)、神経学的改善度 (改善率) が評価された。本治験において発生した重篤な有害事象について、本品の使用、レザフィリンの投与及びレザフィリン PDT との因果関係は否定された。レザフィリン及びレザフィリン PDT 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。本品に関する非臨床試験の評価資料として、電気的安全性、電磁両立性、機器の性能を裏付ける試験、機器の効能を裏付ける試験、機器の使用方法を裏付ける試験等の成績が提出された。これらの試験結

果等について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、下記の承認条件を付した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

使用目的

本品は、光感受性物質タラポルフィンナトリウム製剤を用いた光線力学的療法 (Photodynamic Therapy; PDT) に使用することを目的とするレーザ装置である。

対象疾患：原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出術を施行する場合に限る）

承認条件

1. 脳腫瘍摘出術に関連する十分な知識・経験を有する医師により、同術に伴う合併症への対応ができ、かつ、同術中の病理検査が可能な体制が整った医療機関において、本品が使用されるよう、必要な措置を講ずること。
2. 1. に掲げる医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品の操作に関する十分な技能や手技に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、必要な措置を講ずること。

審査報告

平成 25 年 8 月 15 日

1. 審議品目

[類 別] : 機械器具 31 医療用焼灼器

[一般的名称] : PDT 半導体レーザー

[販売名] : PD レーザ BT

[申請者] : パナソニックヘルスケア株式会社

[申請年月日] : 平成 24 年 12 月 28 日 (製造販売承認申請)

[申請時の使用目的] : 本申請品は、腫瘍親和性光感受性物質を投与した後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・壊死させる光線力学的療法 (Photodynamic Therapy: 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）

[特記事項] : 希少疾病用医療機器

(悪性神経膠腫を使用目的として平成 20 年 12 月 15 日指定)

(悪性脳腫瘍を使用目的として平成 25 年 7 月 26 日申請)

2. 審議品目の概要

PD レーザ BT (以下「本品」という。)は、光線力学的治療 (photodynamic therapy。以下「PDT」という。)に用いるレーザー照射装置である。PDT は光と腫瘍親和性光感受性物質との光化学反応により強い酸化力を有する励起状態の一重項酸素を発生させることで腫瘍細胞を変性・壊死させる治療法である。本品は、悪性脳腫瘍を対象疾患とし、腫瘍親和性光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム (販売名：注射用レザフィリン[®]100mg (承認番号：21500AMZ0050900)。以下「レザフィリン」という。)を併用する医療機器として製造販売承認申請がなされた。レザフィリンについては、Meiji Seika ファルマ株式会社により、平成 24 年 12 月に悪性脳腫瘍の効能・効果に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

本品は既承認品「PD レーザ」(承認番号：21600BZZ00026000)を設計の基礎として開発され、既承認品と同一の波長 (664nm (±2nm)) のレーザーを発振する PDT 用の半導体レーザー装置である。本品の主な仕様は、照射パワー：265mW (±20%)、照射面の平均パワー密度：150mW/cm² (±20%)、照射面のビーム直径：12.25mm (±1.25mm)、照射時間：180 秒である。既承認品は早期肺癌に対して内視鏡下で PDT を施行する装置であったのに対して、

本品は脳腫瘍摘出後の摘出腔に遺残する腫瘍組織に対して PDT を施行するため、術者の使いやすさを考慮し、操作方法に改良が加えられている。主な改良点は2点あり、1点目が既承認品は手で操作していたレーザ照射のスイッチを本品はフットスイッチとした点、2点目が腫瘍摘出後の摘出腔に照射することを考慮した術野に直接触れない専用の照射ユニットを開発し、構成品に加えた点である。本品は、本体装置、照射ユニット、光ケーブル、電気ケーブル、フットスイッチ及び電源コードから構成され（図1参照）、レーザ光から目を保護するための専用の保護メガネ（図2参照）が付属している。照射ユニットの内部構造及び照射されるレーザ光（治療用レーザ及びガイド光）の光学系は図3及び図4のとおり。本品による治療中の概念図は図5のとおり。



図1 外観



図2 保護メガネ

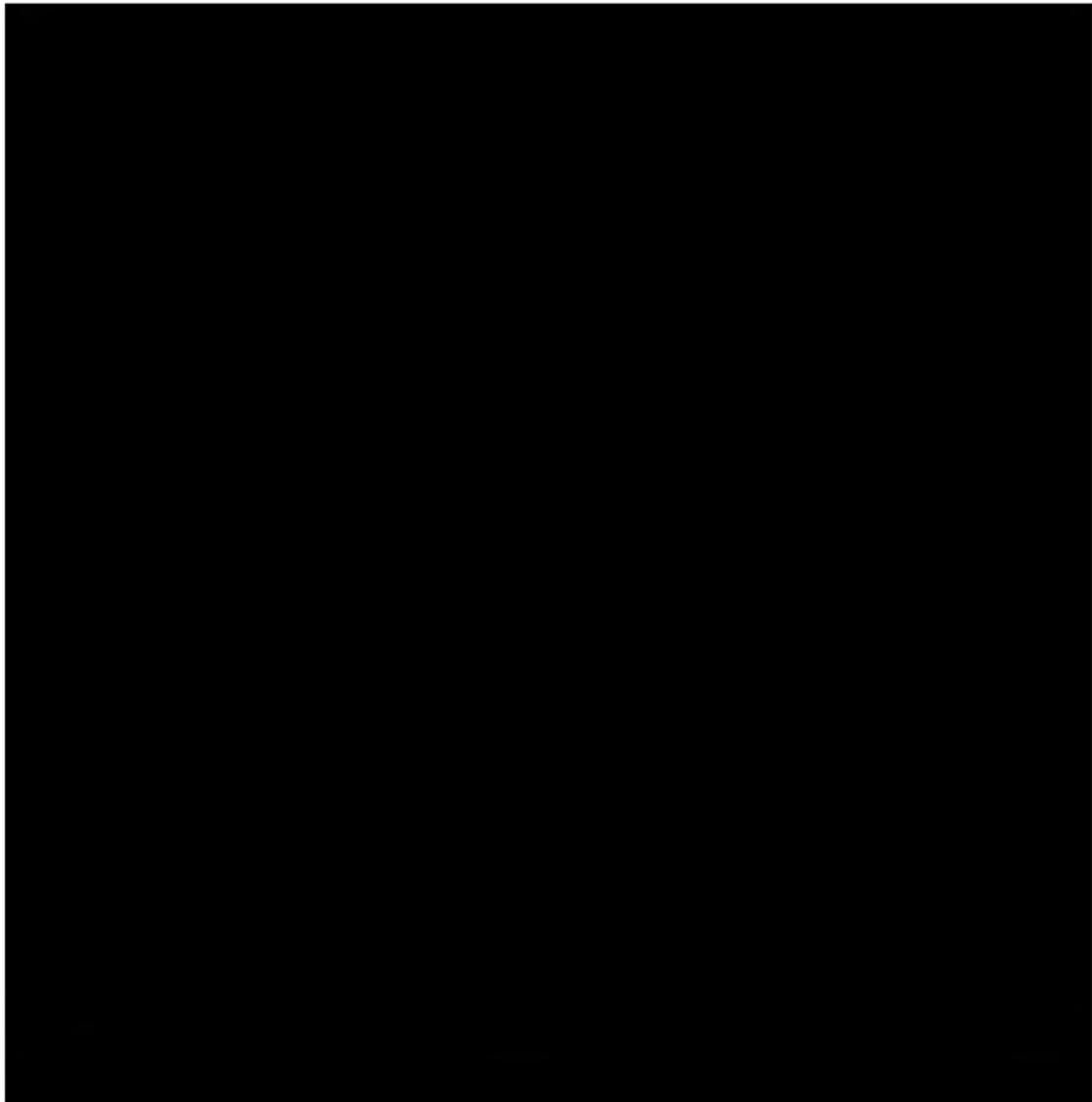


図3 治療用レーザー光（波長 664nm）

図4 ガイド光（波長 532nm）

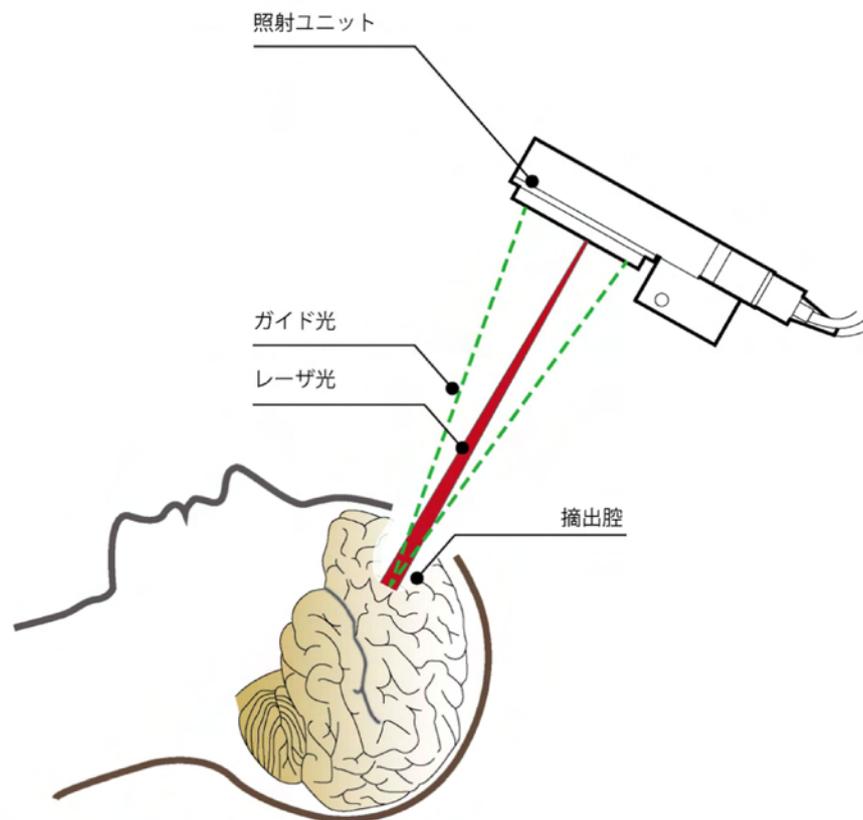


図5 本品による治療中の概念図

3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料並びに独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。本品の審査にあたっては、レザフィリンの光励起に用いられるレーザー照射装置として必要な品質、有効性及び安全性が確保されているか否かを中心に評価し、「チ. 臨床試験の試験成績に関する資料」については後述するとおりレザフィリンの審査結果を引用した。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは「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20達第8号）第5項に該当しない旨の申し出がなされている。

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

(1) 起原又は発見の経緯

PDTは腫瘍親和性光感受性物質の存在下に殺細胞効果を発揮することから、腫瘍選択的な治療として様々な疾患領域への発展が期待されており、現在、早期肺癌、表在性食道癌、表在性早期胃癌及び早期子宮頸癌が保険収載されている。また、癌治療以外では加齢性黄

斑変性症に用いる医薬品及び医療機器が既に承認され、保険収載されている。現在、本邦で承認されている PDT 用のレーザー照射装置「PD レーザ」（承認番号：21600BZZ00026000、以下「既承認 PDT 用レーザー」という。）は早期肺癌を対象疾患とし、レザフィリンを併用する医療機器として承認されている。悪性脳腫瘍においては腫瘍細胞が正常脳組織に浸潤しているため、腫瘍組織と正常組織の混在部位では、如何にして神経機能を維持しつつ腫瘍細胞を傷害し得るかが治療の鍵となる。PDT は、この神経機能の維持と腫瘍細胞の傷害という相反する課題の克服のために有効に働く可能性が考えられる。悪性脳腫瘍治療における PDT の狙いは、手術によって腫瘍組織を可能な限り摘出した後の残存浸潤腫瘍細胞を選択的に傷害し、神経機能を温存しつつ腫瘍再発までの期間を延長させることにある。現在施行し得る最善の技術を用いた外科的手技に、PDT を術中に追加することで従来の集学的治療への上乗せ効果による生存率の向上が期待され、本品の開発に至った。

悪性脳腫瘍患者を対象に、本品及びレザフィリンを用いた PDT（以下「レザフィリン PDT」という。）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、平成■■年■■月から、悪性脳腫瘍患者を対象に、レザフィリン PDT の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験（医師主導治験。以下「ME2906-BT-1 試験」という。後述する「チ. 臨床試験成績に関する資料」の項参照）が実施された。今般、ME2906-BT-1 試験を主要な評価資料として、本品に係る製造販売承認申請がなされた。

<希少疾病用医療機器としての指定の経緯>

本品は当初、「本医療機器は、光感受性物質タラポルフィンナトリウム製剤とともに使用し、悪性神経膠腫の治療に用いる。」を予定される使用目的、効能又は効果として、平成 20 年 12 月に希少疾病用医療機器に指定（指定番号（20 機）第 16 号）された（レザフィリンは「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、希少疾病用医薬品に指定（指定番号（20 薬）第 219 号）された）。

その後、本品について平成■■年■■月に「本医療機器は、光感受性物質タラポルフィンナトリウム製剤とともに使用し、悪性脳腫瘍の治療に用いる。」を予定される使用目的、効能又は効果として再度、希少疾病用医療機器の指定申請がなされた（レザフィリンは平成 25 年 8 月に、「悪性脳腫瘍」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定（指定番号（25 薬）第 309 号）された。）。

(2) 外国における使用状況

平成 25 年 7 月現在、海外において、本品及びレザフィリンの承認を取得又は申請している国又は地域はない。

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品の性能に関する仕様として、レーザ光の波長、レーザ光の照射パワー（最大照射パワー）、レーザ光の照射パワー密度、レーザ光の照射時間、レーザ光の照射エネルギー密度が設定された。また、医用電気機器の安全に関する安全通則（JIS T 0601-1: 1999 医用電気機器—第 1 部: 安全に関する一般的要求事項）、電磁両立性に関する規格（JIS T 0601-1-2: 2002 医用電気機器—第 1-2 部: 安全に関する一般的要求事項—電磁両立性—要求事項及び試験）、診断及び治療レーザ装置に関する規格（IEC 60601-2-22: 1995 Medical electrical equipment Part 2: Particular requirements for the safety of diagnostic and therapeutic laser equipment）、レーザ製品の安全基準（JIS C 6802: 2011 レーザ製品の安全基準）への適合性が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 「観察モード」について

本品には、治療に用いるレーザ光（波長：664nm±2nm、照射パワー密度：150mW/cm²±20%）とは異なる照射モードとして、治療に用いるレーザ光に比べて低いパワー密度のレーザ光（波長：■nm±■nm、照射パワー密度：■mW/cm²±■%）の照射が可能な「観察モード」と称する照射モードも設定可能な品目として申請された。レザフィリンは光エネルギーの吸収により蛍光を発する性質を有するため、観察モードは当該性質を利用しレザフィリンの存在を確認するための位置付けで本品に搭載されていた。

総合機構は、観察モードを本品に搭載した意図、具体的な使用方法及び治験における使用の有無について、申請者に説明を求めた。

申請者は、観察モードの位置付けについて、以下の点を説明した。

- 観察モードとは、レーザ光の照射によるレザフィリンからの蛍光を観察するための照射モードである。
- レザフィリン PDT に観察モードは必須ではない。
- 術中 MRI、ナビゲーションシステム等の従来の診断手法で腫瘍の残存量が確認できない場合に参考情報として利用できる可能性はあるが、観察モードによる蛍光確認のみによって、レーザ照射（レザフィリン PDT 施行）の可否を決定しない。
- 観察モードは治験機器に搭載されていたものの、観察モードを用いたか否か記録されていない。

総合機構は、以上の申請者の説明も踏まえ、観察モードについて以下のように考える。

- 観察モードはレザフィリン PDT に必須ではなく、治験機器に観察モードは搭載されてい

たものの治験中に用いられたか否かは記録されていないため、観察モードがレザフィリン PDT の有効性に与える影響が不明である。

- 従来の診断手法で腫瘍が確認されない場合に使用することを想定していることから、本来はレザフィリンの診断薬としての効能を、本品と併用したうえで評価すべきと考えるものの、レザフィリンと本品の観察モードを併用した際の腫瘍の診断能について評価可能な資料が提出されていない。

以上のことから、総合機構は、本品に観察モードを搭載する妥当性がないと考える。総合機構は申請者に対して、観察モードを本品から除くことが妥当である旨を指摘し、申請者はこれを了承した。

(2) レーザ光の照射パワー密度及び照射時間の根拠について

本品の仕様は照射パワー密度：150mW/cm²、照射時間：3分に設定されている。申請者は、当該規定値の設定根拠について、以下のように説明した。

- 照射パワー密度について
レーザー光の照射パワー密度については、既承認PDT用レーザーの照射パワー密度と同一とした。
- 照射時間について
臨床研究において、摘出された脳腫瘍組織（レザフィリン含有）に対して、既承認PDT用レーザーと同一の照射時間：11分7秒（照射エネルギー密度：100 J/cm²）レーザー光を照射した結果、レーザー照射部位において、照射野に一致した境界明瞭なレザフィリンの蛍光の消失及び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。そこで、血管内皮損傷による血管閉塞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、照射時間：3分（照射エネルギー密度：27 J/cm²）に変更し、再度検討を行ったところ、レザフィリン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、照射時間：3分の条件でME2906-BT-1試験を実施した。

総合機構は、申請者の説明について、本品に設定されたレーザー光の照射パワー密度及び照射エネルギー密度がレザフィリン PDT を悪性脳腫瘍に適用するにあたって最適な条件であると結論づけるには限界があると考えられるものの、ME2906-BT-1 試験の結果からレザフィリン PDT の有用性が期待されたことを踏まえ、本品に設定されたレーザー光の照射パワー密度及び照射時間（レーザー光のエネルギー密度）について了承した。

(3) 照射パワーの許容変動幅の妥当性について

本品に設定されたレーザー光の照射パワー及び照射パワー密度の許容変動幅は「±20%」とされている。総合機構は、レーザー光の組織内への透過深度はレーザーの照射パワー密度に依

存すると考え、照射パワー密度の規定値 ($150\text{mW}/\text{cm}^2$) の -20% ($120\text{mW}/\text{cm}^2$) において、規定値である $150\text{mW}/\text{cm}^2$ と同等の治療効果が期待できるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本品には半導体レーザを用いている。半導体レーザはレーザ媒質に半導体を用いており、他の媒質を使用するレーザ装置に比べ比較的安定した出力が可能であるものの、技術的な限界として [] によって []%の出力の変動が生じる。また、製造工程における出力設定時の計測誤差や [] 時の [] における計測誤差等を最大限に見積もった場合、最大 \pm []%の変動が想定される。なお、IEC 60601-2-22 (医療用レーザ装置の安全性に関する特定要求事項) において、出力の変動が $\pm 20\%$ よりも大きくなるよう抑えることが求められていることから、レーザ治療装置に求められる許容変動幅として、 $\pm 20\%$ は妥当な範囲と考える。

また、設計時に出力変動による組織内への光侵達深さの検討も行っている。その結果、脳組織 (白質) 内のレーザパワー密度分布を [] シミュレーション (光学特性値として、波長 [] nm におけるヒト脳正常組織 (白質) の値を使用¹⁾) の結果を [] mW/cm^2 と [] mW/cm^2 とを比較した場合、一定のパワー密度が確保される組織内深度の差は [] mm 以下であることを確認している。よって、照射パワー密度の変動幅が $\pm 20\%$ の範囲内であれば深さ方向の治療可能な範囲についても同様に考え、大きな差はないと考える。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考える。

- 悪性脳腫瘍を治療対象とする本品のレーザ光のシミュレーションを行うためにヒト脳の正常組織の光学特性値を用いる点について

PDTの対象は腫瘍であるものの、本品によるレーザ照射は脳腫瘍を外科的に切除した後の摘出腔内切除面に対して施行され、かつ、レーザ照射は亜全摘切除が達成された病変部に限定されている。よって、レーザ照射される摘出腔内切除面は正常脳組織内に浸潤した腫瘍組織が散在する状態となっていることが想定されるため、組織内へのレーザ光の伝搬をシミュレーションする際に、ヒト脳の正常組織の光学特性値を用いることは妥当と判断した。

- 本品のレーザ光が波長 664nm であるのに対して、[] シミュレーションにおいて、波長 [] nm の光学特性値を採用した点について

脳正常組織における光学特性値は、当該波長領域において急峻な変化はなく、同等の値を示すことは類推可能であるため^{1,2)}、本品のレーザ光のシミュレーションを行うために波長 [] nm の光学特性値を用いることは妥当と判断した。

- 照射パワー密度の許容変動幅 $\pm 20\%$ の妥当性について

総合機構は、上述の申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

以上のとおり、総合機構は、申請者の説明及び回答の際に提出された資料について了承し、当該資料を添付資料として追加するよう指示した。

申請者は、当該資料を「ホ. 性能に関する資料」のうち「機器の使用方法を裏付ける試験」に関する資料として追加提出した。

(4) レーザ光の照射面における照射パワー密度分布の妥当性について

総合機構は、照射面における照射パワー密度分布（以下「ビームプロファイル」という。）は、治療効果が及ぶ範囲に関わる重要な要素と考える。本品のビームプロファイルは図 6 に示すとおり、中央部の強度が高く、照射面の辺縁部の強度が低い、ガウス分布を疑似したビームプロファイルである（図 6 参照）。レーザー光はレザフィリンを賦活化し、一重項酸素を発生させるトリガーであることから、総合機構は、比較的高い照射パワー密度である中心部においては、十分な治療効果は期待できるものの、パワー密度が低い辺縁部においては中心部と同等の治療効果が得られない可能性があると考え、申請者の見解を求めた。

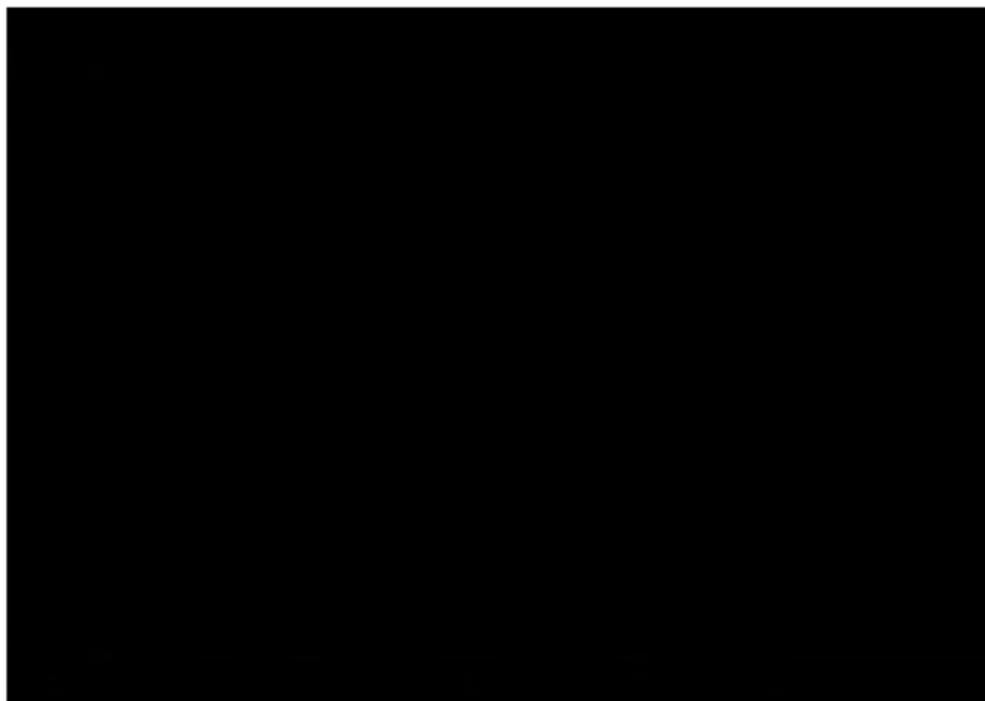


図 6 レーザ光照射面におけるパワー密度の分布

申請者は、以下のように説明した。

本品の設計時には、光の照射面におけるパワー密度が均一ではないことによる生体組織内のパワー密度分布への影響を検討するために、ビームプロファイルとして、一般的なガ

ウス分布（照射面の中心部のパワー密度が高い）とトップハット分布（照射面のパワー密度が均一）の二つの分布で生体組織内のパワー密度の分布を [REDACTED] シミュレーションにより比較し、大きな違いがないことを確認した（図7参照）。よって、レーザー照射面の辺縁部で中心部よりパワー密度が低いことを原因として、トップハット分布に比べ治療効果が著しく劣ることはない。レザフィリンの腫瘍組織及び正常組織内の濃度を考慮した PDT Dosimetry モデルによる PDT の治療効果に関する評価においても³、ガウス分布とトップハット分布とで著しい治療範囲の違いは認めていない。

なお、本品のビームプロファイルとしてトップハット分布を形成するためには、ガウス分布を形成するよりも複雑な光学系が必要であり、照射ユニット内の構造が複雑化することが想定された。このため、製造工程における製品の品質の安定性を考慮して、光学系がより単純となるガウス分布を選択して本品の設計を行った。

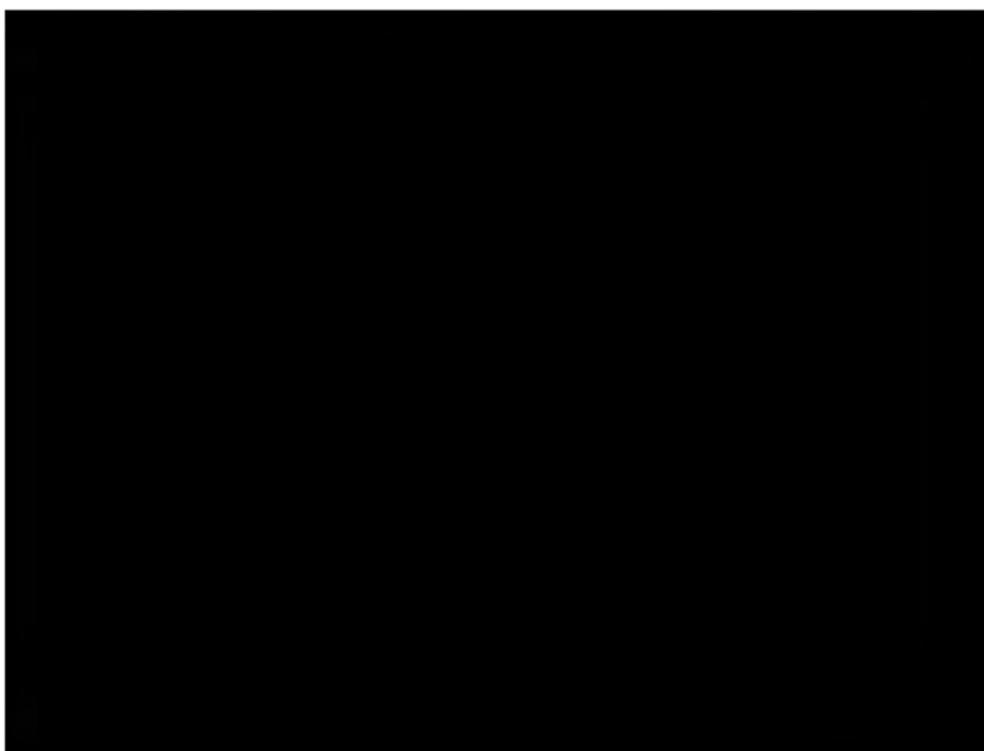


図7 生体組織中のパワー密度分布

総合機構は、申請者の説明について以下のように考える。

本品により発振されるレーザー光のビームプロファイルが脳腫瘍摘出腔の切除面に対するレザフィリン PDT において最適な設計であるか否かは確認できない。しかし、申請者の提示するシミュレーションの結果（図7参照）から、トップハット分布とガウス分布のいずれも、組織内での光の強度に大きな差があるとは言えないとの申請者の主張については否定できないと考える。一方で、組織内よりも光の散乱が少ない組織表層におけるレーザーの

パワー密度は、ビームプロファイルを反映し照射面中心部が高くなることから、PDT の効果を期待する照射対象部位を可能な限り照射面の中心部に配置させることができればより高い治療効果をもたらすと考え、添付文書において注意喚起するよう指示した。

申請者は、添付文書の「4.重要な基本的注意 (1)レーザー光照射時の留意事項」に「標的部位の中心にビームの中心を合わせてレーザー照射すること。」と記載し注意喚起すると回答した。また、トレーニングプログラム及び講習用の資料において情報提供すると説明した。

以上より、総合機構は、本品により発振されるレーザー光のプロファイルについて了承した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

本品は特定の貯蔵方法によらず安定性が確保されていることから、安定性及び耐久性に関する資料は省略された。

総合機構は、これを了承した。

ニ. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、これを了承した。

ホ. 性能に関する資料

【電気的安全性及び電磁両立性】

本品の電気的安全性、電磁両立性、レーザーに関する安全性については、仕様に設定した規格（JIS T 0601-1、JIS T 0601-1-2、IEC 60601-2-22、JIS C 6802）に適合することを示す資料が提出され、全ての規格に適合することが示された。

総合機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【機械的安全性】

「電気的安全性及び電磁両立性」の項に記載した規格（JIS T 0601-1）への適合を示す資料において、本品の機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

総合機構は、本品の機械的安全性については電気的安全性に関する規格への適合性から確認可能であるため、これを了承した。

【機器の性能を裏付ける試験】

本品の照射するレーザー光の波長、照射パワー（最大照射パワー）、照射パワー密度、照射時間、照射エネルギー密度については、仕様に設定した性能を有することを示す資料が提出された。

総合機構は、既述した「ロ. 仕様の設定に関する資料性能に関する資料 <総合機構における審査の概要>」のうち、「(2)レーザー光の照射パワー密度及び照射時間の根拠について」、「(3)照射パワーの許容変動幅の妥当性について」及び「(4)レーザー光の照射面における照射パワー密度分布の妥当性について」の項における検討の結果も踏まえ、性能に関する資料について審査した結果、これを了承した。

【機器の効能を裏付ける試験】

<提出された資料の概略>

- ・ 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、レザフィリン 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、レザフィリン 3、10、30 及び 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を 24 時間処理後、レザフィリンを培養液中から除去し、レーザー光（10 J/cm^2 ）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（レザフィリン非処理、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（図 8 参照）。

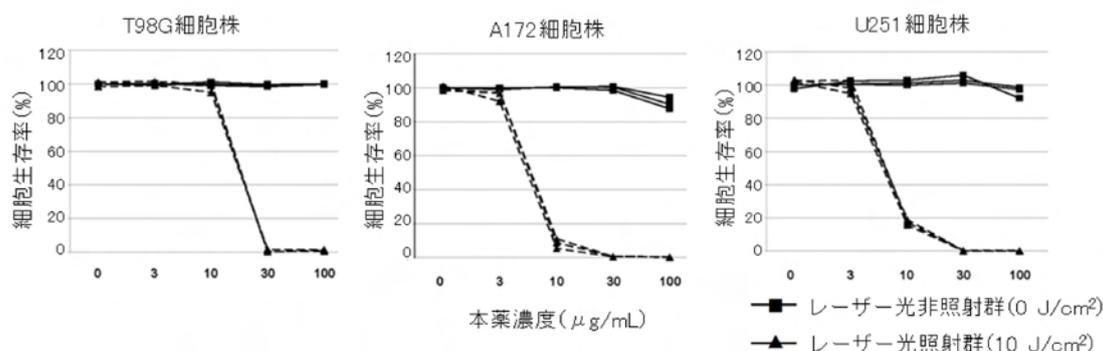


図 8 レザフィリン PDT の膠芽腫由来細胞株（T98G、A172 及び U251 細胞株）に対する増殖抑制作用
各細胞株について実験（n=3）を 3 回実施し、それぞれの平均値をプロットした。

以上の結果より、レザフィリン 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。

<総合機構における審査の概要>

- 悪性脳腫瘍に対するレザフィリンを用いた PDT の有効性について

レザフィリンの承認事項一部変更承認申請において、追加される効能・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レザフィリン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、レザフィリン PDT の作用機序については、レーザー光照射により、細胞内に取り込まれたレザフィリン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 日付審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」）。

総合機構は、本申請において提出された資料に加えて、前述の作用機序及びレザフィリンの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 審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」）を踏まえ、膠芽腫を含めた種々の悪性腫瘍細胞に対するレザフィリン 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、レザフィリンの腫瘍組織への集積が認められた⁴。
- C6 細胞株を右脳に移植したラットにおいて、レザフィリンを用いた 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⁵。

【機器の使用方法を裏付ける試験】

<提出された資料の概略>

機器の使用方法を裏付ける試験に関する資料は、申請時には添付されていなかったが、「ロ. 仕様の設定に関する資料 <総合機構における審査の概要> (3)照射パワーの許容変動幅の妥当性について」の項で既述のとおり、XXXXXXXXXXシミュレーションの結果を示す資料として、「照射パワー公差±20%の光伝搬に与える影響」及び「照射ビーム径の考察」が提出された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) レーザ光の照射方法について

総合機構は、レーザー光の照射方法がレザフィリン PDT の有効性に与える影響は極めて大きいと考え、レーザー光の照射方法の特定の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

脳腫瘍を専門とする脳神経外科医のコンセンサスとして、残存浸潤腫瘍細胞により増悪・再発する可能性が高い部位として認識されている以下の部位を照射対象部位と考えている⁶。

- 言語野、運動野等の機能的に重要な領域で、それ以上の摘出を行わない、又は、行えないが、残存浸潤腫瘍細胞により増悪・再発する可能性が高い部位
- 脳深部又は摘出腔最深部などで、術中所見によって腫瘍組織の残存が疑われ、かつ、摘出が困難と思われた部位

ME2906-BT-1 試験のプロトコルには当該照射方針に関する規定はなく、照射対象部位の選択理由についても記録が残されていない。治験実施施設へのヒアリングにより、治験においても以上の選択理由により照射対象部位を選択し、レーザー光照射を施行したことを確認した。

なお、レーザー光の照射対象とすべき部位については、日本脳神経外科学会において作成中のガイドライン及び本品を使用する施設の医療従事者に対して行われる講習会テキスト（以下「学会ガイドライン等」という。）に明記される。

総合機構は、申請者の説明について以下のように考える。

申請者が提示する部位がレザフィリン PDT の照射対象部位として妥当であるか、という点については、ME2906-BT-1 試験における照射対象部位の選択理由に関する記録がない状況で、治験実施施設へのヒアリング結果のみをもって妥当な検証ができるとは言い難い。一方、腫瘍摘出術を施行したとしても極めて予後が不良である悪性脳腫瘍を対象とするレザフィリン PDT は、腫瘍摘出術に追加して施行することで、治療後再発までの期間を延長することで生存期間の延長を期待する治療法と考える。したがって、再発の可能性が高い部位を照射対象部位とする治療方針については、レザフィリン PDT の治療コンセプトから考えて受け入れ可能と考える。

以上より、総合機構は、照射対象部位に関する申請者の主張は概ね妥当なものとするものの、照射対象部位については製造販売後調査の調査項目として含め、照射対象部位の妥当性については引き続き確認が必要と考える。また、総合機構は、申請者が関連学会と協力することにより、製造販売後に得られた情報を基に学会ガイドライン等の改訂等の必要な措置を講じ、治療成績の向上に努めることも継続的に検討していくことが必要と考える。

総合機構は、以上の検討内容について申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(2) レーザ光照射の対象疾患及びレーザー光照射適否の判断について

本品は、対象疾患を「悪性脳腫瘍（腫瘍摘出術を施行する場合に限る）」として申請された。申請者は、レザフィリン PDT の対象疾患について、以下のように説明している。

レザフィリン 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、本品の対象疾患は、高い摘出率で腫瘍を摘出したとしても浸潤領域から再発する可能性が高く、浸潤領域への PDT の施行により治療成績の向上が見込まれる悪性脳腫瘍患者であり、以下の患者は本品の対象疾患に該当しない。

- 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）
- 腫瘍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）
- 摘出率が低く、PDT により予後の改善が見込めない症例

総合機構は、後述する「チ. 臨床試験成績に関する資料 <審査の概略> (4) 効能・効果について レザフィリンの投与対象について」の項における検討の結果も踏まえ、本品によるレーザー照射の対象疾患を「原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出術を施行する場合に限る）」とすることが適切と考える。

しかしながら、レザフィリンは術前の画像診断に基づき投与の可否を決定するため、レザフィリンが投与された患者であっても、摘出した組織に対する病理検査等において、摘出した組織が悪性腫瘍であることを否定される場合も想定される。

以上のことから、総合機構は、本品によるレーザー照射はレザフィリン投与例全例に対して施行されるべきではなく、術中に改めて悪性脳腫瘍と判断された患者に対して腫瘍の残存が疑われた場合にのみ行うべきと考え、その妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

レザフィリン PDT は、腫瘍を完全に摘出することが困難なため PDT の施行により治療成績の向上が見込める悪性脳腫瘍患者を対象としている。したがって、レザフィリンが投与された患者であっても、摘出した組織に対する術中病理検査の結果の他、術中に得られた様々な所見等を総合的に検討し、悪性脳腫瘍の残存が完全に否定された対象にレーザー照射を行うことは不適切と考える。よって、本品の導入施設の医療従事者に対する講習等で、術前の画像診断のみではなく、術中所見によって腫瘍の残存が疑われる部位にレーザー照射を行うよう、以下の内容を添付文書の「重要な基本的注意」において注意喚起することとする。

<対象疾患について>

- レザフィリン投与時の診断のみではなく、術中所見によって悪性脳腫瘍の残存が疑われた場合にのみ本品によるレーザー光照射を行うこと。

総合機構は、申請者の見解及び対応について妥当なものと判断し、これを了承した。

(3) 術中蛍光診断薬との併用について

総合機構は、脳神経外科手術で用いられる術中蛍光診断薬とレザフィリン PDT 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た。

申請者は、以下のように回答した。

本邦において、脳神経外科手術において腫瘍組織の可視化に用いるアミノレブリン酸塩酸塩（以下「5-ALA」という。）及び脳血管の造影に用いるインドシアニンググリーン（以下「ICG」という。）が承認されており、レザフィリン PDT と併用される可能性が想定される。

本品のレーザー光の波長は 664nm であり、5-ALA の代謝物であるプロトポルフィリン IX の励起波長（400～410nm）及び ICG の励起波長（805nm）とは一致しないことならびに本品のレーザー光照射時には脳血管に対して遮光措置が施され、レーザー光は照射されないことから、本品のレーザー光がこれら術中蛍光診断薬に何らかの影響を与える可能性は低いと考える。ただし、レザフィリン PDT の対象患者に 5-ALA や ICG を投与して使用した際の安全性や有効性についての検討は行っていないことから、これら術中蛍光診断薬との併用には十分な注意喚起を行う。

総合機構は、申請者の説明を妥当なものと判断し、レザフィリン PDT と本邦既承認の術中蛍光診断薬の併用について、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。

へ. リスク分析に関する資料

本品について、ISO14971「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、これを了承した。

ト. 製造方法に関する資料

本品の製造工程及び製造所に関する資料並びに品質管理に関する情報として製造工程中に実施される検査項目に関する資料が提出された。

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、これを了承した。

チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験の試験成績が提出された（添付資料チ-1.1：ME2906-BT-1 試験＜平成 21 年 3 月～平成 24 年 3 月＞）。また、参考資料として、国内で実施された臨床研究 1 報（参考資料ホ-3.参 1：＜平成 17 年 2 月～実施中 [データカットオフ：平成 20 年 8 月] ＞）が提出された。これらの試験は、東京女子医科大学病院及び東京医科大学病院の 2 施設で医師主導治験として実施され、当該試験成績は、レザフィリンの承認事項一部変更承認申請における添付資料としても提出されている。レザフィリンは、平成 25 年 8 月に開催予定の医薬品第二部会で審議予定である。

総合機構における、レザフィリンの審査結果は以下のとおりである。以下レザフィリンの審査結果の引用部分において、レザフィリンを「本薬」とし、Meiji Seika ファルマ株式会社を「申請者」とし、レザフィリンの承認事項一部変更承認申請を「本承認申請」とする。

（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) 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> <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。総合機構は、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) 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> <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。

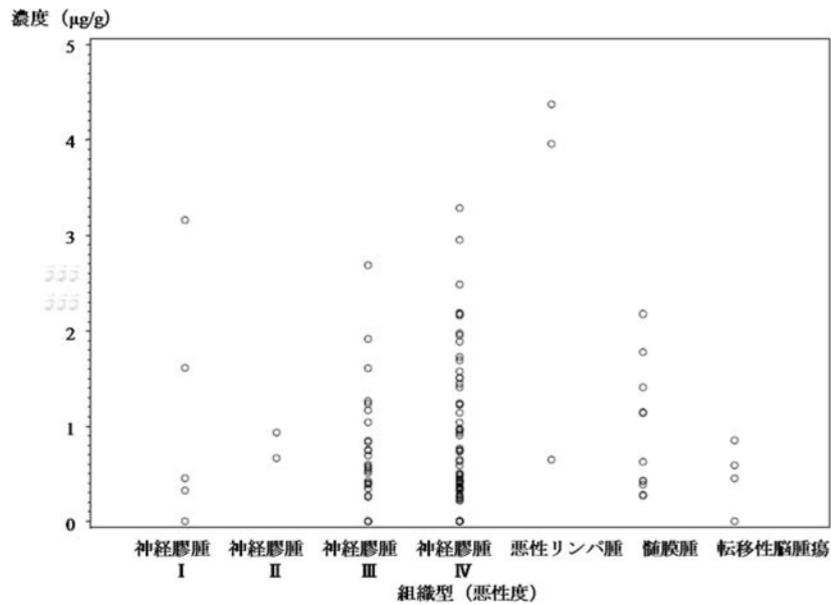
^{*}：腫瘍組織内の本薬濃度が測定された患者の延べ人数。なお、腫瘍組織内の本薬濃度が 1 回及び 2 回測定された患者は、それぞれ 33 例及び 5 例であった。

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 ($\mu\text{g/g tissue}$) (平均値 \pm 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 \pm 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 \pm 0.61
	神経膠腫 (グレード IV)	26	64	0.87 \pm 0.77
	悪性リンパ腫	1	3	2.99 \pm 2.04
	髄膜腫	2	11	0.91 \pm 0.66
	転移性脳腫瘍	2	4	0.47 \pm 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。

総合機構は、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（添付資料チ-1.1：ME2906-BT-1 試験<平成 21 年 3 月～平成 24 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（参考資料ホ-3.参 1：<平成■年■月～実施中 [データカットオフ：平成■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。

総合機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 有効性について

総合機構は、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 つの治験実施医療機関での、初発膠芽腫における 12 カ月 OS 率は、50.0% (2 つの治験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、平成■■年■■月から平成■■年■■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、レーザー光照射部位における増悪抑制期間及び PDT 施行 6 カ月後のレーザー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]
レーザー光照射部位における増悪抑制期間中央値 [95%CI] (カ月)	NE
レーザー光照射部位における増悪数 (%)	1 (7.7)
レーザー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

総合機構は、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ー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 (「3. 提出された資料の概略並びに総合機構における審査の概要 ホ. 性能に関する資料 機器の効能を裏付ける試験」の項及び「平成 15 年 8 月 21 日付 審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」)。
- 悪性脳腫瘍患者を対象とした臨床研究の結果から、本薬は PDT のレーザー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）

総合機構は、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。

総合機構は、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 審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」）。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) 27 例	早期肺癌患者 (2906-2-1 試験) 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)