

注射用レザフィリン®100mgに係る
医薬品リスク管理計画書

Meiji Seika ファルマ株式会社

注射用レザフィリン®100mg に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	注射用レザフィリン®100mg	有効成分	タラポルフィンナトリウム
製造販売業者	Meiji Seika ファルマ株式会社	薬効分類	874299
提出年月日		令和5年3月20日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
光線過敏症	食道穿孔（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	該当なし
肝機能障害		
呼吸困難（早期肺癌）		
食道狭窄（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）		
1.2. 有効性に関する検討事項		
原発性悪性脳腫瘍に対する有効性	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する有効性	

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
使用条件の設定

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2003年10月16日	薬効分類	874299
再審査期間	早期肺癌：8年 原発性悪性脳腫瘍：10年 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌：10年	承認番号	21500AMZ00509000
国際誕生日	2003年10月16日		
販売名	注射用レザフィリン®100mg		
有効成分	タラポルフィンナトリウム		
含量及び剤形	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		
用法及び用量	(1) 早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌 通常、成人には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時間後にレーザー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時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。		
効能又は効果	(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） (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） (3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌		
承認条件	(1) 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 (2) 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。		
備考	・2013年9月20日に、効能又は効果「原発性悪性脳腫瘍」の追加で一変承認取得 ・2015年5月26日に、効能又は効果「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」の追加で一変承認取得		

変更の履歴

前回提出日：
平成 30 年 8 月 31 日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」承認条件の改訂
2. 「添付文書」を「電子添文」に変更（軽微変更）
3. 通知に基づく様式変更（軽微変更）

変更理由：

1. 早期肺癌に係る再審査結果（平成 31 年 3 月 14 日付）を踏まえた記載整備
2. 添付文書の電子化に伴う記載整備
3. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（薬生薬審発 0318 第 2 号/薬生安発 0318 第 1 号 令和 4 年 3 月 18 日）に従う様式変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
光線過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤は、光感受性物質であることから、光線過敏症を発症するリスクがある。 光線過敏反応である可能性を否定できない副作用は、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌では認められなかったが、早期肺癌及び悪性脳腫瘍を対象とした国内臨床試験において、それぞれ 6.1% (3/49 例)、7.4% (2/27 例) に認められた。 本剤の投与後に遮光制限等を適切に実施し、光線過敏症に注意する必要があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 (1) 原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査 (2) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において、収集された光線過敏症に関連する情報を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の「全般的留意事項」の項、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 (1) 使用条件の設定 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。また、光線力学的療法に対して、十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤が適切に使用されるようにするため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 肝機能検査値異常は、早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する国内臨床試験において、32.4% (33/102 例) に認められた。また、製造販売後に重篤な肝障害が 1 例報告されているため、肝機能障害に注意する必要があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 (1) 原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査 (2) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査 【選択理由】 製造販売後の使用実態下において、収集された肝機能障害に関連する情報を検討するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。また、光線力学的療法に対して、十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤が適切に使用されるようにするため。</p>
<p>呼吸困難（早期肺癌）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>早期肺癌を対象とした国内臨床試験において、レーザー照射後に、照射部位の肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難が発現した症例が 2.0%（1/49 例）に認められた。また、製造販売後では、早期肺癌を対象とした使用成績調査において、重篤な気管支狭窄が発現した症例が 1.68%（2/119 例）に認められ、うち 1 例は呼吸困難を伴っていた。レーザー照射後の肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難に注意する必要があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の実薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において収集された呼吸困難に関連する情報を検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、<u>電子添文</u>の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。また、光線力学的療法に対して、十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤が適切に使用されるようにするため。</p>
<p>食道狭窄（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する国内臨床試験において、レーザー照射後に、照射部位の癒痕化による食道狭窄が発現した症例が 7.7%（2/26 例）に認められ、食道狭窄が発現した 2 例中 1 例は嚥下障害を伴っていた。また、同臨床試験において PDT 施行 84 日後に内視鏡通過不能な食道狭窄が 1 例に認められ、内視鏡的食道拡張術及びステロイド局所注射が実施された。食道狭窄及び食道狭窄に伴う嚥下障害に注意する必要があることから、重要な特定されたリスクとした。なお、同臨床試験における食道痛の発現率は、53.8%（14/26 例）であった。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の実薬品安全性監視活動 ・追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において、収集された食道狭窄に関連する情報を検討するた</p>

め。
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」の項、「その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。また、光線力学的療法に対して、十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤が適切に使用されるようにするため。</p>

重要な潜在的リスク	
食道穿孔（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験において食道穿孔は認められていないが、類薬による光線力学的療法において食道穿孔が報告されている（Int J Cancer 2012; 131(5): 1228-34.）。レーザー光照射後の食事摂取が強い炎症を惹起し組織を脆弱化させ、食道穿孔を生じる可能性があることから、レーザー光照射翌日まで絶食とし、補液による栄養管理を行うなど、術後管理に注意する必要がある。食道穿孔は重篤な転帰をたどる可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の実薬品安全性監視活動 ・追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下において、収集された食道穿孔に関連する情報を検討するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」の「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> (1) 使用条件の設定 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、適正使用に関する情報を提供し、理解を促す必要があると考えるため。また、光線力学的療法に対して、十分な知識と経験を有する医師のもとで、本剤が適切に使用されるようにするため。</p>	

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

原発性悪性脳腫瘍に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の収集及び評価	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査	
<ol style="list-style-type: none"> 1) 安全性検討事項 光線過敏症、肝機能障害 2) 目的 使用実態下における本剤の副作用、特に未知の副作用の発生状況を明らかにし、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討すると共に、有効性に影響を与えると考えられる要因並びに長期的予後について検討する。 3) 実施計画案 <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：原発性悪性脳腫瘍に対して、本剤及び PD レーザ BT による PDT が実施された症例として 100 症例。 ・ 調査期間：2014 年 1 月～2023 年 3 月 ・ 登録期間：2014 年 1 月～2018 年 3 月 ・ 観察期間：本調査の観察期間は PDT 施行後 30 日とし、その後、患者の生存確認のために、5 年間の追跡調査を実施する。 ・ 調査方法：中央登録方式により実施する。 4) 実施計画の根拠 <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：国内臨床試験において発現率が最も低い副作用は 3.7%であり、それより低い発現率である 3.0%の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するためには、99 症例が必要であることから、100 症例と設定した。 ・ 観察期間：原発性悪性脳腫瘍患者を対象とした臨床試験において、有害事象の発現時期は最も遅い事象で PDT 施行後 29 日であったことから、本調査の観察期間を 30 日とした。 その後、生存確認のために、5 年間追跡調査を行うこととした。 5) 節目となる予定の時期及びその根拠 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。 6) 当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 	

化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査

	<p>1) 安全性検討事項 光線過敏症、肝機能障害、食道狭窄、食道穿孔</p> <p>2) 目的 使用実態下における本剤の副作用、特に未知の副作用の発生状況を明らかにし、安全性に影響を与えると考えられる要因について検討すると共に、有効性に影響を与えると考えられる要因について検討する。</p> <p>3) 実施計画案 <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対して、本剤、PD レーザ及びEC-PDT プローブによる PDT が実施された症例として 100 症例。 ・ 調査期間：2015 年 9 月～2019 年 6 月 ・ 登録期間：2015 年 9 月～2019 年 3 月 ・ 観察期間：観察期間は PDT 施行後 3 ヶ月間（13 週間）とする。 ・ 調査方法：中央登録方式により実施する。 ・ 重点調査項目：食道狭窄、食道穿孔 </p> <p>4) 実施計画の根拠 <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：国内臨床試験において発現率が最も低い副作用は 3.8%であり、それより低い発現率である 3.0%の頻度で発現する副作用を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するためには、99 症例が必要であることから、100 症例と設定した。なお、重点調査項目として設定している食道狭窄の同臨床試験での発現率は 7.7%であることから、100 症例の集積により食道狭窄を一定の精度で確認することが可能である。 ・ 観察期間:本薬を用いた PDT の実施後 30 日目までにすべての有害事象が発現したこと、本薬を用いた PDT 実施 84 日後に食道狭窄に対して内視鏡的食道拡張術及びステロイド剤の局注を実施した患者が存在すること、類薬を用いた PDT により PDT 実施約 2 ヶ月後に食道穿孔を発現した患者が報告されていること、これらの理由から観察期間を 3 ヶ月間（13 週間）とした。 </p> <p>5) 節目となる予定の時期及びその根拠 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>6) 当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準 <ul style="list-style-type: none"> ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 </p>
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
使用条件の設定	
	<ol style="list-style-type: none"> 1) 安全性検討事項 光線過敏症、肝機能障害、呼吸困難（早期肺癌）、食道狭窄及び食道穿孔（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌） 2) 目的 本剤の適正使用による安全性確保を目的として、使用にあたっての条件を設定する。 3) 具体的な方法 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、本剤による光線力学的療法についての講習を受けた医師であることを確認する。 4) 節目となる予定の時期及びその根拠 安全性定期報告時に患者への使用状況、安全性検討事項の発現状況等を確認する。その結果、リスク最小化活動の強化が必要と判断される場合は、添付文書の改訂、実施方法の改訂等を検討する。

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の実薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の収集及び評価				
追加の実薬品安全性監視活動				
追加の実薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する市販直後調査	該当せず	効能又は効果（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）に対する市販直後調査終了時	終了	作成済み （2016年4月提出）
原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査	100例	安全性定期報告時 再審査申請時 （2023年12月頃）	2014年1月より実施中 ^{注)}	再審査申請時 （2023年12月頃）
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査	100例	安全性定期報告時 再審査申請時 （2025年8月頃）	2015年9月より実施中	再審査申請時 （2025年8月頃）

注): 実薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査	100例	安全性定期報告時 再審査申請時 (2023年12月頃)	2014年1月より実施中 ^{注)}	再審査申請時 (2023年12月頃)
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査	100例	安全性定期報告時 再審査申請時 (2025年8月頃)	2015年9月より実施中	再審査申請時 (2025年8月頃)

注): 医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する市販直後調査による情報提供	効能又は効果（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）に対する市販直後調査終了時	終了
使用条件の設定	安全性定期報告時	実施中 ^{注)}

注): 早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍に関しては医薬品リスク管理計画策定以前より開始