

## 審議結果報告書

平成 27 年 5 月 14 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 26 年 9 月 22 日

### [審 議 結 果]

平成 27 年 4 月 24 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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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 27 年 4 月 13 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 26 年 9 月 22 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100mg を含有する用時溶解注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号 : (26 薬) 第 330 号、平成 26 年 3 月 17 日付け薬食審査発 0317 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 13 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 26 年 9 月 22 日

### [審査結果]

提出された資料から、本薬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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、食道狭窄及び食道穿孔については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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  
(下線部追加)

[用法・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<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。  
(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<sup>2</sup> 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。  
(下線部追加)

[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。

## 審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 10 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 26 年 9 月 22 日  
[剤形・含量] 1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100mg を含有する用時溶解注射剤
- [申請時効能・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  
(下線部追加)
- [申請時用法・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  
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。  
(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<sup>2</sup> 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。  
(下線部追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（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、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、及び「非臨床に関する資料」のうち薬物動態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) 申請品目の概要

悪性腫瘍に対する光線力学的療法（以下、「PDT」）は、腫瘍細胞に集積性を有する光感受性物質を投与した後、腫瘍組織にレーザー光を照射することにより、レーザー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、当該分子が非特異的に腫瘍細胞及び腫瘍血管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ロフィル由来の PDT 用光感受性物質であり、2003 年 10 月に「早期肺癌」、2013 年 9 月に「原発性悪性脳腫瘍」を効能・効果として承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

2015年1月時点において、海外で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、局所遺残再発食道癌患者を対象に、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、2012年10月から、局所遺残再発食道癌患者を対象に、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（KUTR-015-2 試験）が実施された。

今般、KUTR-015-2 試験成績を基に、局所遺残再発食道癌の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、食道癌に対して本薬を用いた PDT を実施する際に使用される PD レーザ及び EC-PDT プローブについては、パナソニックヘルスケア株式会社により開発され、2014年12月に、以下の内容を使用目的又は効果として製造販売承認申請が行われている。また、「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」を予定される効能・効果として、本薬は2014年3月に希少疾病用医薬品に（指定番号（26薬）第330号）、PDT 半導体レーザ（PD レーザ及び EC-PDT プローブ）は2014年9月に希少疾病用医療機器に（指定番号（26機）第25号）それぞれ指定されている。

#### <PD レーザ>

##### 1. 使用目的

本品は腫瘍親和性光感受性物質を投与した後、レーザ光を照射することによって腫瘍に蓄積した上記物質を活性化させ、腫瘍細胞を死滅させる光線力学的療法（PDT: Photodynamic Therapy）に使用することを目的としたレーザ装置であり、下記医薬品とあわせて使用するものである。

製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社

一般名：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

##### 2. 効果

食道癌に対する化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学的療法に使用する。

#### <EC-PDT プローブ>

食道癌に対する化学放射線療法または放射線療法後の局所遺残再発例に対する光線力学的療法に使用する。

## 2. 非臨床に関する資料

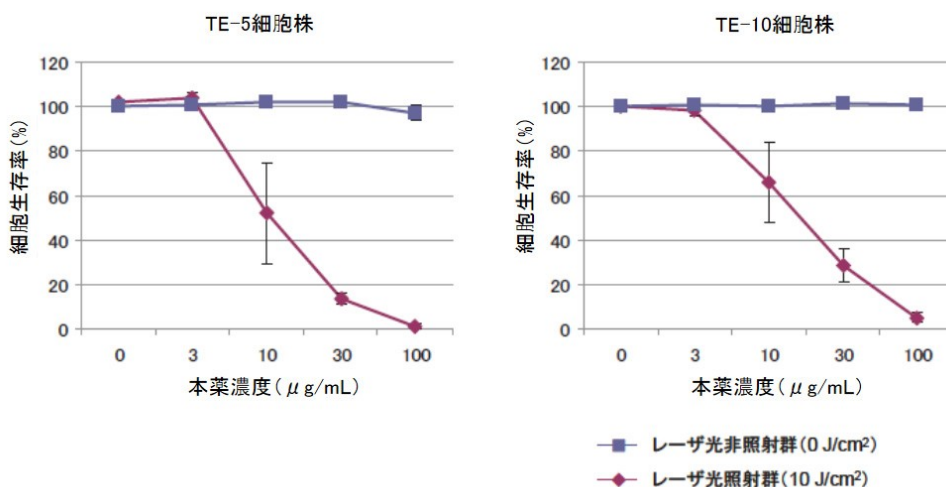
### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

#### 効力を裏付ける試験

##### (1) 食道癌由来細胞株に対する作用（報告書 食道癌細胞に対するレザフィリンを用いた光線力学的療法の *in vitro* 殺細胞効果）

ヒト食道癌由来 TE-5 及び TE-10 細胞株に対する、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 0、3、10、30 及び 100µg/mL を 24 時間処理後、本薬を培養液中から除去し、レーザ光（照射エネルギー密度 10J/cm<sup>2</sup>）を照射した。レーザ光照射 48 時間後の細胞生存率（対照群（本薬非処理かつレーザ光非照射）を 100%とした時のそれぞれの群の吸光度の割合）は、下図のとおりであった。



本薬を用いた PDT のヒト食道癌由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用  
 平均値±標準偏差、n=3

以上より、本薬を用いた PDT は食道癌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。

## (2) レーザ光の追加照射の *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用 (報告書 [REDACTED])

局所遺残再発食道癌患者を対象とした臨床試験では、PDT 実施翌日に腫瘍の残存を認めた場合は、初回の PDT 実施時にレーザー光が適切に照射されなかった可能性があるため、レーザー光の追加照射が行われた(「3. (i) <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)。以上より、当該追加照射の効果を検討することを目的として、以下の *in vivo* 試験が実施され、「1 日目にレーザー光を照射する群」(下表の第 2 群)と「1 日目はレーザー光を照射せず、2 日目に照射する群」(下表の第 4 群)が比較された。

マウス線維肉腫由来 Meth-A 腫瘍組織片を皮下移植したマウスを用いて、皮下移植した腫瘍の厚さが 7mm 以上となってから 1 日目又は 2 日目に本薬が投与され(下表、参照)、本薬投与の 2 時間後にレーザー光(照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup>)が照射された。なお、ヒトにおける本薬の血漿中濃度は、レーザー光の追加照射時には初回照射時の約 1/2 となる(「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)が、マウスにおける本薬の血漿中濃度の最終相の半減期は約 0.6~5.0 時間(「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)と短いこと等から、追加照射時の本薬の血漿中濃度が初回照射時の約 1/2 となるように、レーザー光の追加照射前に本薬が追加投与された。

皮下移植した腫瘍の厚さが 7mm 以上となってから 2 又は 3 日目にレーザー光照射部位をマウスから摘出し、腫瘍壊死巣の深さを計測した結果(下表)、第 2 群と第 4 群で同程度であったことから、本薬の血漿中濃度が 1 日目の約 1/2 となる 2 日目にレーザー光を照射した場合も、1 日目にレーザー光を照射した場合と同程度の効果が得られることが示唆された、と申請者は説明している。

マウス線維肉腫由来腫瘍組織片移植マウスに対するレーザー光の追加照射の腫瘍増殖抑制作用

群	1 日目		2 日目		解剖の時期	腫瘍壊死巣の深さ (mm)
	本薬投与量 (mg/kg)	PDT (100J/cm <sup>2</sup> )	本薬投与量 (mg/kg)	PDT (100J/cm <sup>2</sup> )		
1	0	照射なし	0	照射なし	3 日目	-
2	5	照射	0	照射なし	2 日目 (PDT 24h 後)	4.7±0.8
3	5	照射	0	照射なし	3 日目 (PDT 48h 後)	5.0±0.8
4	5	照射なし	2.5	照射	3 日目 (PDT 24h 後)	5.2±0.7
5	5	照射	2.5	照射	3 日目 (PDT 24h 後)	4.8±1.0

平均値±標準誤差 (n=5、ただし第4及び5群はn=4)

<審査の概略>

機構は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認審査時において、悪性腫瘍に対する本薬を用いた PDT の増殖抑制作用が確認されていること（「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）及び本承認申請において提出された資料から、食道癌に対する本薬を用いた PDT の有効性は期待できると判断した。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

毒性試験では、生理食塩液が溶媒として用いられた。

(1) イヌ食道への PDT の影響の検討（参考資料、非 GLP 試験）

イヌ（雄 3 例/群）に本薬 20mg/kg が単回静脈内投与され、約 1 時間後に麻酔下で下部食道（食道胃接合部から約 5cm 吻側）にレーザー光（照射エネルギー密度 25、50 及び 100J/cm<sup>2</sup>）が照射され、PDT 実施後 1～7 日に照射エネルギー密度の差異が食道に及ぼす影響について検討された。なお、本試験においては、内視鏡検査による評価も実施された。

試験期間中に本薬投与及びレーザー光照射による死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。

すべての群で、体重の減少、嘔吐、照射部位を中心に食道粘膜の赤色化、白色塊、糜爛及び潰瘍、食道粘膜から漿膜にかけての壊死、出血、線維化及び炎症性細胞浸潤、肺胞壁の壊死、肺胞の出血、線維素析出等の炎症性変化等、50J/cm<sup>2</sup> 以上の群で、摂餌量の減少、食道粘膜の出血、食道漿膜外組織の炎症性変化、食道漿膜と大動脈との癒着、癒着した大動脈の壊死及び出血、胸膜における線維化等が認められた。照射局所の傷害面積は照射エネルギー密度の増加に伴い増大した。

(2) レーザ光の追加照射の影響の検討

マウス線維肉腫由来 Meth-A 腫瘍組織片を皮下移植したマウスを用いて、レーザー光の追加照射の腫瘍増殖抑制作用が検討された試験（「(i) <提出された資料の概略> (2) レーザ光の追加照射の *in vivo* 腫瘍増殖抑制作用」の項参照）において、第 3 群（1 日目のみ PDT 実施、以下、「初回照射群」）及び第 5 群（1 及び 2 日目に PDT 実施、以下、「2 回照射群」）の試験成績を比較し、追加照射した場合の安全性について検討された。

試験期間中に、本薬投与及びレーザー光照射による一般状態の悪化及び死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。両群で、腫瘍の表層下及び表面の暗赤色、黒色及び白色化並びに腫瘍塊の表皮側に壊死が認められ、壊死巣の深さは、両群で同程度（初回照射群 5.0±0.8 及び 2 回照射群 4.8±1.0mm）であった。腫瘍周囲組織では、両群の各 1 例で皮膚に軽度な壊死が認められた。以上より、腫瘍に対して追加照射を実施した場合の重大な安全性上の懸念

はないと判断された。

#### <審査の概略>

機構は、提出された資料から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

### 3. 臨床に関する資料

#### (i) 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	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	KUTR-015-2	Ⅱ	CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者	26	40mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与*1	有効性 安全性
参考	国内	KUTR-015-1	I / Ⅱ	CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者	19	40mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与*2	安全性 有効性

CRT：化学放射線療法、RT：放射線療法

\*1：本薬の投与 4～6 時間後（及び必要に応じて 22～32 時間後）に半導体レーザー装置（PNL6405EPG）を用いて、レーザー光（照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup>）を照射する。

\*2：本薬の投与 4～6 時間後（及び必要に応じて翌日）に半導体レーザー装置（PD レーザ）を用いて、レーザー光（照射エネルギー密度 50、75、100J/cm<sup>2</sup> のいずれか）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、「(ii) 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：KUTR-015-2 試験<2012 年 11 月～2014 年 5 月>）

化学放射線療法（以下、「CRT」）又は放射線療法（以下、「RT」）後の局所遺残再発食道癌患者\*1（目標症例数：25 例）を対象に、本薬を用いた光線力学的療法（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非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、40mg/m<sup>2</sup> 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 4～6 時間後に半導体レーザー装置を用いて、局所遺残再発病変に、波長 664nm のレーザー光（照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup>、照射パワー密度 150mW/cm<sup>2</sup>）を照射することとされた。また、本薬投与及びレーザー光照射翌日に内視鏡検査により病変を観察し、残存病変を認めた場合、本薬投与 22 時間以降 32 時間以内に追加でレーザー光を照射することとされた。

本試験に登録された 26 例全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 26 例全例が安全性の解析対象とされた。

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中央判定による局所完全奏効\*2（以下、「L-CR」）率 [95%信頼区間（以下、「CI」）]（%）は、88.5 [69.8, 97.6]（23/26 例）であり、事前に設定された閾値 15%\*3 を上回る確率\*4 は 100%であった。

安全性について、本薬の投与終了後 29 日以内の有害事象による死亡は認められなかった。

\*1：組織学的に癌であることが確認され、内視鏡的粘膜切除術（以下、「EMR」）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、「ESD」）で治癒切除不可能な病変を有し、外科的切除を希望しないか外科的切除が不可能な患者。

\*2：以下①～③の基準をすべて満たす場合、L-CR と判定された。



- ①内視鏡検査で明らかな腫瘍の遺残を認めない。
  - ②内視鏡検査で治療部が癒着している。
  - ③組織生検で病理学的に癌細胞が検出されない。
- \*3: CRT 後の遺残再発食道癌患者における化学療法の臨床試験成績 (Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67: 1265-72) を基に設定された。
- \*4: 本試験では、バイズ流統計手法を用いて、本薬を用いた PDT によって得られる L-CR 率が事前に設定された閾値 15%を上回る確率が 97.5%を超える場合、「治療が有効である」と判断すると設定されていた。なお、事前分布はベータ分布 Beta(1, 1)、尤度は二項分布と設定された。

#### <参考資料>

#### 国内臨床研究 (5.3.5.2-02 及び 5.3.5.2-03 : KUTR-015-1 試験<2010年9月~2011年11月>)

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象に、推奨レーザー光照射エネルギー密度 (第 I 相パート)、並びに本薬を用いた PDT の有効性及び安全性を検討すること (第 II 相パート) を目的とした臨床研究が、国内 7 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、40mg/m<sup>2</sup>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 4~6 時間後に半導体レーザー装置を用いて、局所遺残再発病変に、波長 664nm のレーザー光 (照射エネルギー密度 50、75 及び 100J/cm<sup>2</sup>、照射パワー密度 150mW/cm<sup>2</sup>) を照射することとされた。また、本薬投与及びレーザー光照射翌日に内視鏡検査により病変を観察し、残存病変を認めた場合、追加でレーザー光を照射することとされた。

本試験に登録された 19 例 (第 I 相部分に組み入れられた患者 9 例を含む)、全例に本薬が投与され (50J/cm<sup>2</sup> コホート : 3 例、75J/cm<sup>2</sup> コホート : 3 例、100J/cm<sup>2</sup> コホート : 13 例)、安全性の解析対象とされた。また、本薬を用いた PDT が実施された 19 例全例が FAS とされた。

第 I 相パートで用量制限毒性 (以下、「DLT」) が評価され、いずれのコホート (各コホート 3 例) においても DLT の発現は認められなかったことから、推奨照射エネルギー密度は 100J/cm<sup>2</sup> と決定された。

安全性について、有害事象による死亡は認められなかった。

#### <審査の概略>

##### (1) 臨床的位置付けについて

食道癌に係る本邦の診療ガイドラインである「食道癌診断・治療ガイドライン 2012 年 4 月版 日本食道学会編」(金原出版株式会社、2012 年)において、CRT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して、PDT を含む内視鏡治療が行われる旨が記載されている。

なお、海外の診療ガイドライン、腫瘍学の国際的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & Practice of Oncology 10<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) 等において、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する PDT に関する記載は認められなかった。

申請者は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する治療体系、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。

外科的切除が行われない食道癌患者に対する治療として、CRT 又は RT が行われているものの、局所遺残再発率は 34~40%と高く (N Engl J Med 1992; 326: 1593-8、Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57: 425-33)、遺残再発病変は嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、胸痛、周囲臓器との癒着形成による肺炎、縦隔炎、膿胸、大出血等を引き起こす可能性がある。CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する標準的な治療法は確立していないが、病変の浸潤が固有筋層までにとどまる場合、外科的切除、内視鏡的治療 (EMR 又は ESD)、ポルフィマーナトリウムを用いた PDT 及び化学療法が治療選択肢とされている。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対するポルフィマーナトリウムを用いた PDT は、内視鏡的及び病理学的に癌が認められなくなる完全奏効率が 59.5%、5 年生存率が 36.1%

と報告され (Endoscopy 2011; 43: 657-63)、安全性にも特段の懸念はない。一方、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する外科的切除は、完全切除できた場合、予後は良好であることが報告されている (J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137: 49-54) が、術後合併症の頻度や治療関連死亡の頻度が高く、安全性に問題がある。また、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者のうち、病変の浸潤が粘膜下層までにとどまる患者に対する内視鏡的治療は、5年生存率が49%と報告され、安全性にも特段の懸念はない (Gastrointest Endosc 2003; 58: 65-70、Endoscopy 2008; 40: 717-21) が、CRT 又は RT による潰瘍や瘢痕を伴い技術的に困難な患者も存在する。なお、ポルフィマーナトリウムを用いた PDT については、

以上の点を踏まえると、本薬を用いた PDT についても、ポルフィマーナトリウムを用いた PDT と同様に、外科的切除又は内視鏡的治療による根治的治療が適応とならない局所遺残再発病変の増大に伴う症状を緩和又は予防し、当該患者の生命の質 (以下、「QOL」) の向上が期待される局所治療の一つとして位置付けられると考える。

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、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対して、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評価結果について

申請者は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象とした KUTR-015-2 試験における有効性の評価項目の設定理由及び評価結果について、以下のように説明している。

当該患者に対する本薬を用いた PDT の目的は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発病変を制御し、消失させることにより、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成、胸痛発現等の症状を緩和及び予防し、QOL の向上を図ることであることから、有効性の評価項目として、局所遺残再発病変の腫瘍縮小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、完全奏効が得られず腫瘍が残存すると、再度増殖して上記症状を発現する危険性があるため、腫瘍の完全奏効が重要と判断し、L-CR 率を主要評価項目として設定した。

KUTR-015-2試験において得られたL-CR率 (「<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) から、CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌患者に対して、本薬を用いたPDTの有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 試験は非盲検非対照で実施された試験であること及び長期の成績が得られていないことから、当該試験成績を基に CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する本薬を用いた PDT の有効性の評価を行うことには限界があると考ええる。しかしながら、「(1) 臨床的位置付け」の項における検討の結果、下記の点等を考慮すると、KUTR-015-2 試験の対象患者に対する本薬を用いた PDT の有効性は期待できると判断した。

- CRT 又は RT 後の局所遺残再発病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成、胸痛発現等、患者の QOL を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えること。
- KUTR-015-2 試験の結果、本薬を用いた PDT により一定の L-CR が期待されること。

## (3) 安全性について (有害事象については、「(ii) 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、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して本薬

を投与する際に、特に注意を要する有害事象は食道狭窄及び食道痛であるが、既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者に対する臨床試験で発現が認められた有害事象を含め、既承認の効能・効果の患者と同様に注意することにより、本薬を用いた PDT は忍容可能と判断した。

### 1) CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌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。

KUTR-015-2 試験において、安全性解析対象 26 例のうち有害事象は 26 例 (100%)、Grade 3 以上の有害事象は 6 例 (23.1%)、重篤な有害事象は 1 例 (3.8%) に認められた。

機構は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者と既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍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。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象とした KUTR-015-2 試験、原発性悪性脳腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「ME2906-BT-1 試験」）及び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」）の成績を検討した。

その結果、早期肺癌患者と比較して局所遺残再発食道癌患者で発現率が 10%以上高い有害事象（局所遺残再発食道癌患者、早期肺癌患者、以下、同順）は、食道痛 (53.8%、0%)、便秘 (19.2%、5.0%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 (30.8%、12.5%)、血中アルブミン減少 (88.5%、0%)、血中カリウム減少 (11.5%、0%)、血中カリウム増加 (30.8%、0%)、血中ナトリウム減少 (26.9%、2.5%)、C-反応性タンパク増加 (80.8%、56.8%)、好中球数増加 (11.5%、0%)、リンパ球数減少 (61.5%、0%) 及び総タンパク減少 (15.4%、0%) であった。早期肺癌患者と比較して局所遺残再発食道癌患者で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象（局所遺残再発食道癌患者、早期肺癌患者）は、リンパ球数減少 (15.4%、0%) であった。また、原発性悪性脳腫瘍患者と比較して局所遺残再発食道癌患者で発現率が 10%以上高い有害事象（局所遺残再発食道癌患者、原発性悪性脳腫瘍患者、以下、同順）は、食道痛 (53.8%、0%)、血中カリウム増加 (30.8%、11.1%)、好中球数増加 (11.5%、0%) 及び尿中タンパク陽性 (11.5%、0%) であった。原発性悪性脳腫瘍患者と比較して局所遺残再発食道癌患者で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

早期肺癌患者及び原発性悪性脳腫瘍患者では認められず、局所遺残再発食道癌患者においてのみ 2 例以上発現した有害事象は、食道痛 14 例 (53.8%)、好中球数増加 3 例 (11.5%)、食道狭窄及び乳状血清各 2 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかったが、食道痛 1 例 (Grade 2) 以外は全例 Grade 1 であった。

以上より、既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者と比較して局所遺残再発食道癌患者で発現率が高かった有害事象の多くは、既承認の効能・効果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事象であった。一方、局所遺残再発食道癌患者においてのみ 2 例以上発現した有害事象のうち、食道痛及び食道狭窄は本薬を用いた PDT の局所反応により発現する、局所遺残再発食道癌患者における特徴的な有害事象と考えられるが、いずれも Grade 2 以下であり、臨床的に問題とはならないと考えられた。また、好中球数増加及び乳状血清について、局所遺残再発食道癌患者のみで認められた理由は不明であるが、当該事象はいずれも Grade 1 であり、無処置で回復したことから、臨床的に問題とはならないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

早期肺癌患者又は原発性悪性脳腫瘍患者と比較して局所遺残再発食道癌患者において発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、局所遺残再発食道癌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 1 例（低血圧）については、本薬との因果関係は否定されたものの、KUTR-015-2 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 と当該事象の発現との関連は明確ではないことから、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。さらに、早期肺癌患者及び原発性悪性脳腫瘍患者では認められず、局所遺残再発食道癌患者においてのみ発現した食道狭窄及び食道痛については、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に本薬を用いた PDT を実施する際に特に注意を要する事象と考える。

以上より、本薬投与に際して注意すべき事象として既承認の効能・効果の患者に対して既に注意喚起されている事象について引き続き注意するとともに、上記の点に関して適切に対応する必要があると考えるものの、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、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、本薬を用いた PDT は忍容可能と判断した。

## 2) 食道狭窄及び食道痛

申請者は、本薬を用いた PDT による食道狭窄及び食道痛について、以下のように説明している。

KUTR-015-2 試験において、食道狭窄は 2/26 例（7.7%）、食道痛は 14/26 例（53.8%）に認められた。また、嚥下障害及び嚥下痛がそれぞれ 2/26 例（7.7%）及び 1/26 例（3.8%）に認められた。

KUTR-015-2 試験における、以上の事象の発現状況は下表のとおりであった。

食道狭窄及び食道痛に関する有害事象一覧

事象名	Grade	病変 周在性	病変 部位*1	発現 日*2	重篤性	処置	本薬との 因果関係	転帰	転帰 日*2
食道狭窄	1	1/4~1/2	L	28	非重篤	無	有	回復	58
食道狭窄	1	1/4 未満	M	17	非重篤	無	有	回復	18
嚥下障害	2	1/4~1/2	M	4	非重篤	内視鏡的 食物残渣除去	有	回復	6
嚥下障害	1	1/4~1/2	L	5 24	非重篤 非重篤	無 無	有 有	回復 回復	16 88
食道痛	2	1/4 未満	L	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	5
食道痛	1	1/4~1/2	L	1	非重篤	無	有	回復	9
食道痛	1	1/4~1/2	M	1	非重篤	無	有	回復	2
食道痛	1	1/4 未満	M	2	非重篤	鎮痛薬	有	回復	26
食道痛	1	1/4~1/2	L	2	非重篤	鎮痛薬	有	回復	21
食道痛	1	1/4 未満	L	1	非重篤	無	有	回復	16
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	3
食道痛	1	1/4~1/2	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	4
食道痛	1	1/4 未満	M	7	非重篤	鎮痛薬	有	回復	15
食道痛	1	1/4 未満	L	2	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	8
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬 粘膜保護薬	有	回復	20
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	13
食道痛	1	1/4 未満	U	2	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	23
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	29
嚥下痛	1	1/4~1/2 1/4~1/2	U M	3	非重篤	無	有	回復	44

\*1：L（胸部下部食道、切歯から 32cm 超 43cm 以下）、M（胸部中部食道、切歯から 24cm 超 32cm 以下）、U（胸部上部食道、切歯から 18cm 超 24cm 以下）

\*2：本薬を用いた PDT 実施日を 1 日目とする。

機構は、本薬を用いた PDT による食道狭窄のリスク因子、予防処置及び対応並びに当該

事象に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬を用いた PDT を実施すると、レーザ光照射部位及びその近辺に生じた潰瘍が癒痕化することにより食道狭窄をきたすことから、病変の周在性が大きいことが食道狭窄のリスク因子となると考える。したがって、定期的に内視鏡検査を行って、食道狭窄の発現の有無を確認するとともに、病変の周在性が大きい患者に本薬を用いた PDT を実施した場合、当該事象の予防のために、ステロイド内服、ステロイド局注等を行うことが望ましいと考える。また、当該事象が発現した場合、内視鏡的バルーン拡張術を行うことが推奨される。KUTR-015-2 試験では、1/26 例 (3.8%) の患者で当該処置が行われた。ただし、本薬を用いた PDT により生じた潰瘍が固有筋層より深くなっている場合には、内視鏡的バルーン拡張術を行うと食道穿孔をきたす可能性があるため、一時的に絶食とする等の適切な処置を行うべきと考える。KUTR-015-2 試験において、PDT 実施後には食道狭窄の発現の有無や PDT により生じた潰瘍を定期的に確認する等慎重な経過観察を行い、必要に応じて適切な処置を行うことによって、安全に実施可能であったと考えることから、当該内容について、周知徹底する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 試験において、定期的に内視鏡検査が行われ、食道狭窄及び嚥下障害の発現時には内視鏡的バルーン拡張術等、食道痛の発現時には鎮痛薬投与等の適切な処置がそれぞれ行われた結果、KUTR-015-2 試験で認められた食道狭窄及び食道痛はいずれも対応可能であった。したがって、臨床試験と同様に、本薬を用いた PDT 実施後は定期的に内視鏡検査を行い、当該事象の発現時に適切な対応がなされるのであれば、本薬を用いた PDT による食道狭窄及び食道痛は概ね管理可能と考える。

ただし、本薬を用いた PDT の安全性が検討された患者数は極めて限られており、①KUTR-015-2 試験では、周在性が 1/2 周より大きい病変を有する患者は除外されたこと、②有害事象として報告されなかったものの、食道狭窄に対して内視鏡的バルーン拡張術を実施した患者が 1 例認められたこと、③食道狭窄に対する予防的な処置の有用性は明確に示されていないこと、及び④深い潰瘍を生じた患者に内視鏡的バルーン拡張術を実施することにより食道穿孔をきたし、致命的な経過をたどる可能性があるとする申請者の説明を踏まえると、臨床試験に登録された患者の情報、臨床試験における定期的な内視鏡検査によるモニタリング方法、食道狭窄に対する予防的処置の実施状況並びに食道狭窄及び食道痛の発現状況について添付文書等で情報提供するとともに、食道狭窄及び食道痛が発現した場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

\*: 本薬を用いた PDT 実施 84 日後及び 97 日後に内視鏡的バルーン拡張術及びステロイド局注、119 日後及び 36 週後に内視鏡的バルーン拡張術がそれぞれ実施された。

### 3) 光線過敏症

申請者は、KUTR-015-2 試験における光線過敏症及び光線過敏症予防のための患者への遮光管理について、以下のように説明している。

本薬投与により、光線過敏症を発現することが知られていることから、KUTR-015-2 試験では、本薬投与後 3 日間はサングラスをかけること、本薬投与後 2 週間は遮光カーテン等を用いて照度 500 ルクス以下に調整した室内で過ごすこと、及び本薬投与後 4 週間は直射日光を避けることが望ましいことが規定された。

その結果、KUTR-015-2 試験において、皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）は 1/26 例 (3.8%) に紫斑が投与 1 日後に認められたものの、光線過敏反応の可能性は否定された。

機構は、本承認申請において、遮光管理解除の可否を判断するために実施される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 1 週間」に変更されていたことから、当該変更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。

既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者に対しては、現行の添付文書において、本薬投与後 2 週間の遮光管理（照度 500 ルクス以下）を設定している。当該設定は、2906-2-1 試験において、本薬投与 2 週間までに皮膚光感受性試験を実施した結果、84.8% (28/33 例) の患者で光線過敏反応が認められなかったこと、並びに ME2906-BT-1 試験において、本薬投与 8 及び 15 日後までに皮膚光感受性試験を実施した結果、それぞれ 77.8% (21/27 例) 及び 100% (27/27 例) で光線過敏反応が認められない又は認められた後に消失したものの、遮光管理解除後に皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）が 48.1% (13/27 例) の患者に認められ、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等から設定された。

KUTR-015-2 試験でも、皮膚光感受性試験\*を実施した結果、スコアが 0 となった患者の割合は本薬投与 7 日後で 69.2% (18/26 例)、15 日後で 100% (26/26 例) であった。また、遮光管理解除後に皮膚及び皮下組織障害（器官別大分類）の発現は認められなかった。

\*：本薬投与前、本薬投与 5～9、12～16、19～23 及び 26～30 日後並びに試験中止時の午前 11 時から午後 2 時までの間に、患者の手掌背部等を直射日光で 5 分間曝露させ、紅斑等の光線過敏反応を以下の判定基準に基づき評価することとされた。

スコア	判定基準
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

以上より、皮膚光感受性試験の実施時期は、本薬投与後 1 週間に変更することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 試験において、遮光管理解除後に皮膚障害を発現した患者は認められなかったものの、下記の点を踏まえると、既承認の効能・効果の患者と同様に局所遺残再発食道癌患者においても、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管理等の実施が必要であり、現行どおりの遮光管理期間を設定して慎重に対応することが適切であると判断した。

- 本薬は光感受性物質であり、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効能・効果の患者と同一であること。
- ME2906-BT-1 試験において、遮光管理解除後に本薬と因果関係が否定できない発疹を発現した患者が認められたこと。

#### 4) レーザ光を追加照射された患者の安全性について

申請者は、レーザー光を追加照射された患者における安全性について、以下のように説明している。

KUTR-015-2 試験において、レーザー光の追加照射は 16/26 例 (61.5%) で実施された。有害事象は追加照射された患者及び追加照射されなかった患者の全例で認められ、Grade 3 以上の有害事象は追加照射された患者の 18.8% (3/16 例) 及び追加照射されなかった患者の 30.0% (3/10 例) で認められた。

追加照射されなかった患者と比較して追加照射された患者で発現率が 10%以上高い有害事象（追加照射あり、追加照射なし、以下、同順）は、AST 増加 (37.5%、20.0%)、血中カリウム増加 (37.5%、20.0%) 及びヘモグロビン減少 (31.3%、10.0%) であった。また、追加照射されなかった患者では認められず、追加照射された患者においてのみ 2 例以上発現した有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 3 例 (18.8%)、嚥下障害、悪心及び好中球数減少各 2 例 (12.5%) であった。

嚥下障害、悪心は、いずれも Grade 2 以下であった。また、臨床検査値異常では好中球数減少 1 例 (Grade 3) 以外は全例 Grade 1 であり無処置により回復したことから、臨床的に問題とはならず、追加照射で新たに注意が必要となる事象はないと考える。

機構は、以下のように考える。

レーザー光を追加照射されなかった患者と比較して追加照射された患者において発現率が高かった有害事象、及び追加照射されなかった患者では認められず、追加照射された患者においてのみ発現した有害事象が認められたことから、追加照射された患者におけるこれらの事象の発現については注意が必要であり、発現状況について適切に注意喚起する必要があると考える。

#### 5) CRT 又は RT 前の CT 検査で腫瘍が大動脈に浸潤している (Aorta T4) と診断された患者における安全性について

申請者は、Aorta T4 と診断された患者における安全性について、以下のように説明している。

ポルフィマーナトリウムを用いた PDT について、CRT 又は RT 前の CT 検査で Aorta T4 と診断された患者において、食道大動脈瘻を発現し死亡に至ったという報告があったことから、KUTR-015-2 試験では当該患者を除外基準に設定した。本薬を用いた PDT でも、Aorta T4 と診断された患者において食道大動脈瘻や食道穿孔等の重篤な有害事象が発現するリスクは否定できず、リスクを低減させる具体的な方策がないことから、当該患者については禁忌に設定する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「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」と設定されていた。

機構は、「(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、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することは可能と判断した。

- 局所遺残再発食道癌の場合、外科的切除又は内視鏡的治療 (EMR/ESD) 等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 局所遺残再発食道癌の場合、患者の病期等について、「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。
- 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

#### 本薬を用いた PDT の対象について

本薬の承認申請時において、効能・効果に関連する使用上の注意の項で、以下の内容が注意喚起されていた。

- 遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。このため、患者選択する際には超音波内視鏡検査等を実施し、腫瘍病変の壁深達度、大きさ等を確認した上で、リスクベネフィットを考慮して施行すること。

- ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
- ② 長径が 3cm より大きい病変
- ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
- ④ 頸部食道に及ぶ病変

機構は、外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）が適用可能な患者は KUTR-015-2 試験の対象とされなかったことから、当該患者に対する本薬を用いた PDT について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

当該患者に対しては、本薬を用いた PDT の有効性及び安全性を検討した試験成績が得られていないことから、本薬を用いた PDT よりも外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）を優先することを考慮することが望ましいと考え、当該内容について添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起することが適切であると考え。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、全身化学療法が適応となる遠隔転移又はリンパ節転移を有する患者は KUTR-015-2 試験の対象から除外されていたことを考慮すると、添付文書の臨床成績の項において、KUTR-015-2 試験に登録された患者の病期を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、申請者が提示した案に加えて下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 患者の病期等について、「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。

#### (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/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。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することは可能であると判断した。また、用法・用量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であると判断した。

- 局所遺残再発食道癌の場合、レーザー光照射翌日に内視鏡観察を行い、残存及び潰瘍の有無を確認すること。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22～32 時間後に追加のレーザー光照射を行うこと。

#### 1) 本薬の用量について

申請者は、本薬の用量について、以下のように説明している。

KUTR-015-2 試験における本薬の投与量として、既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍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/m<sup>2</sup> と設定した。なお、他の用量の検討は行っていない。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 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、局所遺残再発食道癌患者において、KUTR-015-2 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、KUTR-015-2 試験において本薬の一定の有効性及び安全性が認められたことから、本薬の用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

#### 2) レーザ光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度について

本薬の承認申請時において、レーザー光の照射時期（本薬投与からレーザー光を照射するまでの時間）については、用法・用量で「本薬投与 4～6 時間後」とする旨が設定されていた。



また、レーザー光の追加照射について、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の内容が注意喚起されていた。さらに、承認申請時に提出された添付文書案では、レーザー光の照射エネルギー密度として、「100J/cm<sup>2</sup>」とする旨が情報提供されていた。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 局所遺残再発食道癌の場合、レーザー光照射翌日の内視鏡観察を必ず行い、残存及び潰瘍の有無を確認すること。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22～32 時間後に追加のレーザー光照射を行うこと。

申請者は、KUTR-015-2 試験におけるレーザー光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度の設定理由等、並びに当該内容に関する上記の注意喚起の適切性について、以下のように説明している。

照射時期については、表在性悪性腫瘍患者を対象に、本薬を用いた PDT の安全性、忍容性等を検討することを目的として実施された海外第 I 相試験の結果を踏まえ設定した。当該設定は、早期肺癌患者を対象とした国内第 I 相試験及び 2906-2-1 試験と同一であった。

追加照射については、食道は、呼吸性移動、心拍動、蠕動、攣縮等により照射部位が動くために、レーザー光照射が不十分になる可能性があることから、レーザー光を照射した翌日に内視鏡検査を実施して病変を観察し、残存病変を認めた場合、追加照射を実施することとした（「<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）。

照射エネルギー密度については、臨床研究（「<提出された資料の概略><参考資料>国内臨床研究」の項参照）における DLT の発現状況に基づき設定した。

以上の設定により実施された KUTR-015-2 試験において、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する一定の有効性及び安全性が認められたため（「(2) 有効性について」及び「(3) 4) レーザ光を追加照射された患者の安全性について」の項参照）、用法・用量、用法・用量に関連する使用上の注意等でレーザー光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度に関する内容を注意喚起等することは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 試験において設定されたレーザー光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度について、本薬を用いた PDT のベネフィット・リスクバランスを最適化する条件であるか否かは不明であると考ええる。しかしながら、KUTR-015-2 試験の結果、本薬を用いた PDT の一定の有効性及び安全性が認められたことに基づき、レーザー光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度に関する注意喚起等に関する申請者の説明を了承した。

## (6) 製造販売後の検討事項について

### 1) 本薬の製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査の計画について、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を用いた PDT の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された局所遺残再発食道癌患者を対象とした中央登録方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）の実施を計画している。

本調査の重点調査項目については、本薬の重要な特定されたリスクであると考えられる事象のうち、早期肺癌に特徴的な事象である呼吸困難を除く光線過敏症及び肝機能障害は、KUTR-015-2 試験において重篤例は認められていないこと等から、設定しない予定である。

目標症例数については、KUTR-015-2 試験における各副作用の発現率に基づき、100 例と設定した。

観察期間については、KUTR-015-2 試験では 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から、30 日間と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人患者における本薬を用いた PDT の安全性について、既承認の早期肺癌患者を対象とした使用成績調査は終了し、日本人患者における一定の安全性情報は蓄積されていると考える。しかしながら、KUTR-015-2 試験に組み入れられた患者数は 26 例と限られていること、及び既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者に対する臨床試験では認められなかった有害事象が認められていること（「(3) 安全性について」の項参照）から、本邦の使用実態下における本薬を用いた PDT の安全性等を検討することを目的とした使用成績調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、KUTR-015-2 試験で新たに認められた食道狭窄、及び KUTR-015-2 試験では認められなかったものの類薬を用いた PDT で発現が認められたとする報告があり、本薬を用いた PDT を実施する際に注意を要する食道穿孔を設定する必要があると考える。

観察期間については、KUTR-015-2 試験において、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 カ月後に食道穿孔を発現した患者が報告されていること等を踏まえて、PDT 実施後少なくとも 3 カ月間と設定する必要があると考える。なお、調査予定症例数については、申請者の計画どおりに設定することは差し支えないと考える。

## 2) 本薬を用いた PDT の適正な実施について

申請者は、製造販売後における局所遺残再発食道癌患者に対する本薬を用いた PDT の適正な実施のための方策について、以下のように説明している。

関連学会と協力して、本薬を用いた PDT の実施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 を実施する医師に対して、①本薬を用いた PDT の適切な対象、②実施環境、③PDT に使用する半導体レーザー装置の取扱い等の内容を情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

### (ii) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 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) 臨床研究 (KUTR-015-1 試験)

有害事象は照射エネルギー密度 50J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 1) で 3/3 例 (100%)、75J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 2) で 2/3 例 (66.7%)、100J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 3) で 9/13 例 (69.2%) 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照射エネルギー密度 50J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 1) で 1/3 例 (33.3%)、75J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 2) で 2/3 例 (66.7%)、100J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 3) で 8/13 例 (61.5%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 17.0)	例数 (%)					
	50J/cm <sup>2</sup> 群 (3例)		75J/cm <sup>2</sup> 群 (3例)		100J/cm <sup>2</sup> 群 (13例)	
	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上	全Grade	Grade3以上
全有害事象	3 (100%)	0	2 (66.7%)	0	9 (69.2%)	0
胃腸障害						
食道痛	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	6 (46.2%)	0
嚥下障害	1 (33.3%)	0	0	0	4 (30.8%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
発熱	0	0	1 (33.3%)	0	0	0
臨床検査						
白血球数減少	1 (33.3%)	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (33.3%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (15.4%)	0
皮膚及び皮下組織障害						
皮膚乾燥	1 (33.3%)	0	0	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	0	0	2 (15.4%)	0

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (KUTR-015-2 試験)

有害事象は 26/26 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 26/26 例 (100%) 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った。

発現率が10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 17.0)	例数 (%)	
	26例	
	全Grade	Grade3以上
全有害事象	26 (100%)	6 (23.1%)
臨床検査		
血中アルブミン減少	23 (88.5%)	0
C-反応性タンパク増加	21 (80.8%)	0
リンパ球数減少	16 (61.5%)	4 (15.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (30.8%)	0
血中カリウム増加	8 (30.8%)	0
血中ナトリウム減少	7 (26.9%)	1 (3.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1%)	0
ヘモグロビン減少	6 (23.1%)	0
総タンパク減少	4 (15.4%)	0
白血球数減少	4 (15.4%)	0
血中カリウム減少	3 (11.5%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (11.5%)	0
好中球数増加	3 (11.5%)	0
尿中タンパク陽性	3 (11.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (11.5%)	0
胃腸障害		
食道痛	14 (53.8%)	0
便秘	5 (19.2%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	8 (30.8%)	0

重篤な有害事象は 1/26 例 (3.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は低血圧 1 例 (3.8%) であり、治験薬との因果関係が否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

### 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、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- 治験責任医師が作成する分担する業務の一覧表に記載のない医師による治験関連業務 (上部消化管内視鏡検査) の実施
- 同意取得前の治験に関連した検査 (皮膚光感受性試験) の実施

### IV. 総合評価

提出された資料から、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本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、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。また、機構は、本薬の効能・効果、用法・用量、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。

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 27 年 4 月 10 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 26 年 9 月 22 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。

#### (1) 臨床的位置付け及び有効性について

機構は、化学放射線療法（以下、「CRT」）又は放射線療法（以下、「RT」）後の局所遺残再発食道癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「KUTR-015-2 試験」）は非盲検非対照で実施された試験であること及び長期の成績が得られていないことから、当該試験成績を基に本薬を用いた光線力学的療法（以下、「PDT」）の有効性の評価を行うことには限界があると考えられる。しかしながら、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (i) <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、本薬を用いた PDT は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する局所治療の一つとして位置付けられることを考慮すると、KUTR-015-2 試験における局所完全奏効率 [95%信頼区間] が 88.5 [69.8, 97.6] %であったこと等から、当該患者に対する本薬を用いた PDT の有効性は期待できると判断した。

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。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (i) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して本薬を用いた PDT を実施した際に、特に注意を要する有害事象として食道狭窄及び食道痛の発現が認められているものの、既承認効能・効果である早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者に対する臨床試験で発現が認められた有害事象を含め、既承認の効能・効果の対象患者と同様に注意することにより、本薬を用いた PDT は忍容可能と判断した。

また、機構は、CRT 又は RT 前の Computed tomography（以下、「CT」）検査で腫瘍が大動脈に浸潤している（Aorta T4）と診断された患者に対して本薬を用いた PDT を実施した場合には、食道大動脈瘻等の重篤な有害事象が発現するリスクがあることから、当該患者については禁忌に設定する必要があると判断した。

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。

- CRT 又は RT 前の CT 検査で腫瘍が気管・気管支に浸潤していると診断された患者について、本薬を用いた PDT により食道穿孔のリスクがあると考えられることから注意喚起が必要である。

機構は、CRT 又は RT 前の CT 検査で腫瘍が周囲臓器に浸潤していると診断された患者における本薬を用いた PDT 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。

KUTR-015-2 試験に当該患者は組み入れられておらず、当該患者における安全性は明らか

ではない。しかしながら、当該患者では、CRT 又は RT 後に食道周囲の組織が脆弱な状態となっており、本薬を用いた PDT を実施すると組織障害が食道壁外にまで波及し、食道穿孔を生じる可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

CRT 又は RT 前の CT 検査で腫瘍が周囲臓器に浸潤していると診断された患者では、本薬を用いた PDT により食道穿孔が発現するリスクが高まる可能性があることから、本薬を用いた PDT の適応については、CRT 又は RT 前の CT 検査における腫瘍の状態に応じて検討するよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後調査において、重点調査項目として設定する必要があると考える食道穿孔（「Ⅱ. 3. (i) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）の発現が認められた患者における、CRT 又は RT 前の CT 検査での腫瘍の状態に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、上記について適切に対応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。

### (3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (i) <審査の概略> (1) 臨床的位置付けについて」及び「Ⅱ. 3. (i) <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、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 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。
- 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

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。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) 「Ⅱ. 3. (i) <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、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、下記のように設定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/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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- レーザ光照射翌日に内視鏡観察を行い、残存及び潰瘍の有無を確認すること。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22～32 時間後に追加のレーザー光照射を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (5) 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (i) <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、KUTR-015-2 試験に組み入れられた患者数が限られていること、及び既承認の効能・効果の臨床試験では認められなかった有害事象が発現していることから、使用実態下における本薬を用いた PDT の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を実施し、得られた安全性等の情報について、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下の①～③のように判断した。

- ① 重点調査項目について、KUTR-015-2 試験で新たに認められた食道狭窄、及び KUTR-015-2 試験では認められなかったものの類薬を用いた PDT での発現が報告され、注意を要する食道穿孔を設定する必要がある。
- ② 調査予定症例数について、申請者の計画どおり 100 例と設定することは差し支えない。
- ③ 観察期間について、KUTR-015-2 試験において、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 カ月後に食道穿孔を発現した患者が報告されていること等を踏まえて、PDT 実施後 3 カ月間と設定する必要がある。

さらに、本薬を用いた PDT を適正に実施するためには、当該療法に関する技術及び知識の習熟が必要と考えることから、製造販売後において、本薬を用いた 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、上記の内容について適切に対応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。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 光線過敏症</li> <li>• 肝機能障害</li> <li>• 呼吸困難（早期肺癌）</li> <li>• 食道狭窄（CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 食道穿孔（CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌）</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における原発性悪性脳腫瘍に対する有効性（使用成績調査）</li> <li>• 使用実態下における CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する有効性（使用成績調査）</li> </ul>		

### 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌）</li> <li>原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査</li> <li>CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する使用成績調査（計画の骨子（案）は下表参照）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌）</li> <li>使用条件の設定</li> </ul>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

#### 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者
観察期間	PDT 実施後 3 カ月間
予定症例数	100 例
主な調査項目	重点調査項目：食道狭窄及び食道穿孔 上記以外の主な調査項目：患者背景、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動も含む）等

### Ⅲ. 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。本薬は、今回追加される効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加される効能・効果に対する再審査期間は 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

#### [用法・用量]（下線部追加）

(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  $40\text{mg}/\text{m}^2$  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  $40\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22～26 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。

#### [承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

#### [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 [レーザー光が十分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 [一般にレーザー光照射が困難とされている。]
6. 食道癌において、化学放射線療法又は放射線療法前の CT 検査で腫瘍が大動脈に浸潤している (Aorta T4) と診断された患者 [食道大動脈瘻を発現し、死亡に至る可能性がある。]

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 原発性悪性脳腫瘍及び局所遺残再発食道癌の場合、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、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
2. 局所遺残再発食道癌の場合、外科的切除又は内視鏡的治療 (EMR/ESD) 等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
3. 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 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。
2. 原発性悪性脳腫瘍の場合、術中蛍光診断薬又は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。
3. 局所遺残再発食道癌の場合、レーザー光照射翌日に内視鏡観察を行い、残存及び潰瘍の有無を確認すること。残存病変を認めた場合、静脈内注射 22～32 時間後に追加のレーザー光照射を行うこと。