

注射用レザフィリン 100mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は Meiji Seika ファルマ株式会社 に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

タラポルフィンナトリウム（販売名：注射用レザフィリン[®]100 mg、以下「ME2906」）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）が探索した植物クロロフィル由来の光感受性物質である。本剤は、クロリン骨格にアスパラギン酸をアミド結合させた化合物であり、腫瘍集積性が高く、光線力学的療法（photodynamic therapy: PDT）により抗腫瘍効果を示す。

1.5.2 開発の経緯

1992年~1994年にJX日鉱日石エネルギー株式会社が米国で表在性悪性腫瘍を対象に臨床第I相試験を実施した。その後、1994年に明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）が本剤の研究を引き継ぎ、レーザ装置の開発を行っていた松下産業機器株式会社（現 パナソニック ヘルスケア株式会社）と共同開発契約を締結した。1995年より表在性悪性腫瘍を対象に国内での臨床第I相試験、1997年より内視鏡的早期肺癌を対象とした臨床第II相試験を実施した。本剤は国内臨床試験において抗腫瘍効果と安全性の両面で有用性が認められ、2003年に早期肺癌を効能・効果として承認された。また、2009年より原発性悪性脳腫瘍を対象に国内で医師主導治験が実施された結果、悪性脳腫瘍に対する新たな治療法として高い臨床的有用性が認められ、2013年に原発性悪性脳腫瘍を効能・効果として承認され、現在に至っている。

PDTは正常組織への侵襲性が少ない、病変部位選択的な治療法として、様々な疾患領域で発展していくことが予想される。食道癌もPDTが期待される領域の一つと考えられている。食道癌の治療には、大きく分けて、内視鏡的治療、外科手術、化学療法、放射線療法（radiotherapy: RT）の4つの治療法があり、最近ではそれらの効果的な組み合わせによる集学的治療が治療成績向上につながっている。しかしながら、外科手術における治療関連死亡、術後合併症や術後のQuality of Life（QOL）の低下は他の消化器癌の手術に比べると多く、依然解決すべき大きな課題の1つである。一方、RT単独療法あるいはRTと化学療法を同時併用する化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）は、臓器温存が可能な非外科的治療である。CRTは高い奏効率が得られるが、局所の遺残再発率が高く、根治性の面が課題となっている。さらに、原発巣の遺残再発腫瘍の再増大速度は極めて早く、1~2ヵ月で食道狭窄を来し、経口摂取不能となることもまれではない。これらのことから、局所の腫瘍制御が可能になれば、食道癌に対する非外科的治療の治療成績が向上し、QOLの大幅な改善に結びつく可能性がある。このためには、新たな治療選択肢としての、CRT又はRT後の遺残再発に対する有効かつ安全な局所治療の開発が急務である。現在、CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌に対する確立された標準治療はなく、現在試みられている外科手術、化学療法、内視鏡的治療も有効性、安全性、適応範囲の面でそれぞれに課題がある。これに対して、PDTが、固有筋層までを適応範囲として、有効かつ安全なサルベージ治療の新たな選択肢として確立されれば、臓器を温存しつつ多くの患者を救済することが可能であり、食道癌に対する非外科的治療の治療成績を向上させることが期待できる。

このようなCRT又はRT後の局所遺残再発食道癌治療でのPDTの意義をふまえ、ME2906と半導体レーザを用いたPDTを局所遺残再発食道癌の治療に適用することを目的に、医師主導により2010年から非臨床試験、臨床研究が開始された。非臨床薬理試験では、ヒト食道癌細胞に対するPDTの効果が*in vitro*で検討され、ME2906濃度依存的な殺細胞効果が認められた。また、安全性試験ではイヌの正常食道にPDTを施行し、照射部位に照射エネルギー密度に応じた組織傷害が発現することを確認した。この結果を参考に、ヒト食道に対するレーザ照射エネルギー密度の安全な開始量が決定

された。さらにヒトにおける推奨レーザー照射エネルギー密度を明らかにする目的で、臨床研究（第 I 相及び第 II 相）が行われた。第 I 相試験は用量制限毒性（dose-limiting toxicity: DLT）を主要エンドポイントに設定して、照射エネルギー密度が 3 レベル検討され、食道における推奨レーザー照射エネルギー密度は 100 J/cm^2 と決定された。第 I 相試験に引き続き、同様の CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象にしてレーザー照射エネルギー密度を 100 J/cm^2 に設定した第 II 相試験が実施された結果、高い有効性と安全性が示唆された。なお、これらの臨床研究は GCP 適用治験ではない。

上記の臨床研究成績を基に、2012 年より医師主導治験が実施された。その結果、サルベージの化学療法の効果と治療介入する臨床的意義を考慮して設定された閾値完全奏効（complete response: CR）率 15% を大きく上回り、88% という CR 率が示された。安全性面では、重篤な副作用は発現せず、本治療法によって大きな問題となる事象は特に認められなかった。

以上の良好な成績をふまえ、「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」の効能追加を目的とした承認事項一部変更の承認申請を行うこととした。

開発の経緯図

試験項目			添付資料番号
非臨床試験	効力薬理試験	評価資料	4.2.1.1-01
		評価資料	4.2.1.1-02
	毒性試験	参考資料	4.2.3.7.7-01
臨床試験	医師主導治験	評価資料	5.3.5.2-01
	臨床研究（第 I 相）	参考資料	5.3.5.2-02
	臨床研究（第 II 相）	参考資料	5.3.5.2-03

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ME2906 は外国のいずれの国においても、発売または承認許可申請されていない。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、本剤タラポルフィンナトリウム及びポルフィマーナトリウムについて、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を表 1.7-1及び表 1.7-2に示す。

最新の添付文書を参照すること

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

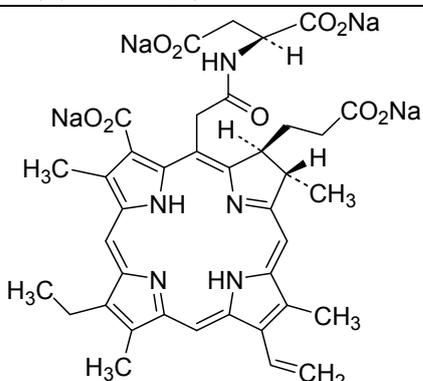
一般的名称	タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)
販売名	注射用レザフィリン®100mg
会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	2003年10月16日
再審査年月	早期肺癌：再審査申請中、原発性悪性脳腫瘍：再審査期間中
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
構造式	
剤型・含量	注射剤・100 mg バイアル
効能・効果	<p>(1) 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー照射が可能な下記疾患。</p> <p>早期肺癌（病期0期又はI期肺癌）</p> <p>(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）</p> <p>(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</p> <p><効能・効果に関連する使用上の注意></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>① 壁深達度がT3及びT4の病変</p> <p>② 長径が3cmより大きい病変</p> <p>③ 周在性が1/2周より大きい病変</p> <p>④ 頸部食道に及ぶ病変</p>
用法・用量	<p>(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 mg/m²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。</p> <p>(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 mg/m²を1回静脈内注射する。静脈内注射22～26時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1) (続き)

一般的名称	タラポルフインナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)
用法・用量 (続き)	<p>【レーザ光照射に際しての注意】</p> <p>パナソニックヘルスケア株式会社製 PDT 半導体レーザ (波長 664nm±2nm) を使用し、下記条件にてレーザ光照射を行う。PDT 半導体レーザの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。</p> <p>(1) <u>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</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・照射パワー密度：150 mW/cm² ・照射エネルギー密度：100 J/cm² <p>(上記照射条件における照射時間は 11 分 7 秒間となる。)</p> <p>(2) 原発性悪性脳腫瘍</p> <ul style="list-style-type: none"> ・照射パワー密度：150 mW/cm² ・照射エネルギー密度：27 J/cm² <p>(上記照射条件における照射時間は 3 分間となる。)</p> <p>【光線力学的療法に際しての留意点】</p> <p>(1) 全般的留意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザ光照射部位以外には効果がない。 2) 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。 3) 无影灯等の手術用照明は必要最小限とすること。 <p>(2) 早期肺癌</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。 2) レーザ光照射時の留意事項 <ol style="list-style-type: none"> ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。 ②呼吸性移動、心拍動等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。 3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。 <p>(3) 原発性悪性脳腫瘍</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) レーザ光の組織内への透過深度及び 1 回の照射範囲は限定的であることから、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍摘出率を考慮し、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザ光を照射すること。 2) レーザ光照射に際しては、レーザ光を遮蔽可能な部材により、正常血管など照射対象以外の部位を被覆すること。 <p>(4) <u>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</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) <u>レーザ光照射時の留意事項</u> <ol style="list-style-type: none"> ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。 ②呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。 2) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1) (続き)

一般的名称	タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)
禁忌	禁忌 (次の患者には光線力学的治療を行わないこと) (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 [一般にレーザー光照射が困難とされている。] <u>(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。]</u>
使用上の注意 (慎重投与)	(1)慎重投与(次の患者には光線力学的治療を慎重に行うこと) 1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者 [患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。 (「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照)] 2) 肺癌における気管癌の患者 [気管癌の患者へのレーザー光照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。 (「重大な副作用」の項参照)] 3) 肝障害のある患者 [排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。] 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
使用上の注意 (重要な基本的注意)	(2)重要な基本的注意 1) 全般的留意事項 ①本剤の投与により光感受性が高められた結果、光線過敏症を起こすことがあるので、本剤投与後 2 週間は、直射日光を避けさせ、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させること。また、投与後 3 日間はサングラスをかけさせること。 ※日本工業規格の照明基準総則 (JIS Z 9110) では、保健医療施設の照度範囲について、病室 75~150 ルクス、食堂 200~500 ルクス、一般検査室・診察室・薬局 300~750 ルクス、手術室 750~1500 ルクスと規定している。 ②本剤投与 2 週間経過後に指、手掌背部を直射日光で 5 分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに 1 週間直射日光を避けさせるなどして、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。なお、光線過敏反応が消失後も投与後 4 週間以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスの使用により日光を避けることが望ましい。 ③本剤を用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。再度本剤を投与する場合には休業期間を 1 ヶ月以上おき、光線過敏反応が起らないことを確認してから実施すること。 ④パルスオキシメータ等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。 2) 早期肺癌 ①本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例に行うこと。 [「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照] ②治療にあたっては、リンパ節転移のないことを確認すること。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。 ③レーザー光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザー光が十分に到達する深さであることを確認するため、気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることを CT、気管支エコー、生検等により確認すること。 ④レーザー光照射後は喀痰、血痰、咳、咽頭痛、発熱、呼吸困難等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。 [「副作用」の項参照] ⑤過剰にレーザー光を照射した場合、照射部の炎症反応に伴う紅斑、浮腫等の症状があらわれることがあるので、過剰に照射しないよう留意するとともに、症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1) (続き)

一般的名称	タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)											
使用上の注意 (重要な基本的注意) (続き)	<p>3)原発性悪性脳腫瘍 視覚誘発電位 (VEP) 測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがあるので、VEP を測定する予定の患者への本剤の投与は避けること。</p> <p>4)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>①本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。</p> <p>②本療法施行当日朝から絶食とし、補液による管理を行うこと。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こと。翌日より内視鏡検査を行い、レーザー光照射部位に深掘潰瘍がある場合には引き続き絶食・補液管理を行うこと。</p> <p>③レーザー光照射後は食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]</p> <p>④化学放射線療法又は放射線療法前の CT 検査で、腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤していると診断された場合には、腫瘍の状態に応じて、本療法の適用に関して慎重に検討すること。</p>											
使用上の注意 (相互作用)	<p>(3)相互作用 [併用注意] (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="451 792 1414 1332"> <thead> <tr> <th data-bbox="451 792 898 857">薬剤名等</th> <th data-bbox="898 792 1155 857">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1155 792 1414 857">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="451 864 898 1267"> 光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等 </td> <td data-bbox="898 864 1155 1267"> 光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。 </td> <td data-bbox="1155 864 1414 1267"> 本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="451 1274 898 1332"> 光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等 </td> <td data-bbox="898 1274 1155 1332"></td> <td data-bbox="1155 1274 1414 1332"></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。	光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。										
光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等												

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1) (続き)

<p>一般的名称</p>	<p>タラポルフインナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)</p>																														
<p>使用上の注意 (副作用)</p>	<p>(4)副作用 早期肺癌の臨床試験において、安全性評価対象例 49 例中 34 例 (69.4%)、105 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、喀痰増加 20 件 (40.8%)、血痰 15 件 (30.6%)、咳 13 件 (26.5%)、咽頭痛 7 件 (14.3%) 等の呼吸器系障害、CRP 上昇 12 件 (26.1%)、発熱 6 件 (12.2%) 等の一般的な全身障害、ALT (GPT) 上昇 6 件 (12.2%) 等の肝臓・胆管系障害であった。(早期肺癌承認時) 原発性悪性脳腫瘍の臨床試験において、安全性評価対象例 27 例中 18 例 (66.7%)、60 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、γ-GTP 上昇 16 件 (59.3%)、ALT (GPT) 上昇 13 件 (48.1%)、AST (GOT) 上昇 10 件 (37.0%)、Al-P 上昇 7 件 (25.9%)、LDH 上昇 6 件 (22.2%) 等の肝機能検査値異常であった。(原発性悪性脳腫瘍承認時) 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臨床試験において、安全性評価対象例 26 例中 26 例 (100.0%)、109 件の副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。主なものは、CRP 上昇 21 件 (80.8%)、食道痛 14 件 (53.8%)、血中アルブミン減少 9 件 (34.6%)、発熱 8 件 (30.8%)、リンパ球減少 7 件 (26.9%)、ALT (GPT) 上昇 5 件 (19.2%)、AST (GOT) 上昇 5 件 (19.2%)、γ-GTP 上昇 3 件 (11.5%)、好中球増多 3 件 (11.5%) 等であった。(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承認時) 1)重大な副作用 ①呼吸困難 (2.0%^{注1)}) : 早期肺癌において、レーザー照射後、肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。 ②肝機能障害 (32.4%^{注2)}) : AST (GOT)、ALT (GPT)、<u>血中ビリルビンの上昇</u>等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。 2)その他の副作用^{注2)} 下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="440 1088 1398 1563"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>20%以上</th> <th>5~20%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>—</td> <td>光線過敏症</td> <td>痒痒</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td><u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u></td> <td>白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、ヘモグロビン減少、血小板減少、血中カリウム上昇、好中球増多、ヘモグロビン増多、乳状血清</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>BUN 上昇、蛋白尿</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>二</td> <td>喀痰、血痰、咳、咽頭痛</td> <td>しゃっくり、低酸素症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td><u>食道痛^{注3)}</u></td> <td><u>嚥下障害^{注3)}</u>、<u>食道狭窄^{注3)}</u></td> <td>下痢、嚥下痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、<u>食道炎</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td><u>CRP 上昇</u></td> <td>発熱</td> <td>心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、<u>背部痛</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 頻度は、早期肺癌の臨床試験に基づき記載した。 注 2) 頻度は、早期肺癌の臨床試験、原発性悪性脳腫瘍の臨床試験、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臨床試験に基づき記載した。 注 3) 頻度は、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の臨床試験に基づき記載した。</p>			種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	皮膚	—	光線過敏症	痒痒	血液	—	<u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u>	白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、ヘモグロビン減少、血小板減少、血中カリウム上昇、好中球増多、ヘモグロビン増多、乳状血清	腎臓	—	—	BUN 上昇、蛋白尿	呼吸器	二	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症	消化器	<u>食道痛^{注3)}</u>	<u>嚥下障害^{注3)}</u> 、 <u>食道狭窄^{注3)}</u>	下痢、嚥下痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、 <u>食道炎</u>	その他	<u>CRP 上昇</u>	発熱	心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、 <u>背部痛</u>
種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満																												
皮膚	—	光線過敏症	痒痒																												
血液	—	<u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u>	白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、ヘモグロビン減少、血小板減少、血中カリウム上昇、好中球増多、ヘモグロビン増多、乳状血清																												
腎臓	—	—	BUN 上昇、蛋白尿																												
呼吸器	二	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症																												
消化器	<u>食道痛^{注3)}</u>	<u>嚥下障害^{注3)}</u> 、 <u>食道狭窄^{注3)}</u>	下痢、嚥下痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、 <u>食道炎</u>																												
その他	<u>CRP 上昇</u>	発熱	心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、 <u>背部痛</u>																												
<p>使用上の注意 (高齢者への投与)</p>	<p>(5)高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p>																														
<p>使用上の注意 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)</p>	<p>(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験 (ラット) で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている。〕 2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験 (ラット) で乳汁中に移行することが報告されている。〕</p>																														

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1) (続き)

一般的名称	タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium (JAN)
使用上の注意 (小児等への投与)	(7)小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。
使用上の注意 (適用上の注意)	(8)適用上の注意 1)投与経路 本剤は静脈内注射のみに使用すること。 2)調製時 ①他剤との混注は避けること。 ②本剤は防腐剤を含まず光に不安定なので、溶解後は遮光し速やかに使用すること。
使用上の注意 (その他の注意)	(9)その他の注意 1)モルモット抗原性試験において一部の動物に搔鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること。 2)海外の臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある。
添付文書(案)の作成年月	2015年4月作成

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	ポルフィマーナトリウム porfimer sodium (JAN)																																										
販売名	フォトフリン® 静注用 75mg																																										
会社名	ファイザー株式会社																																										
承認年月日	1994年10月5日																																										
再審査年月日	2007年3月																																										
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品																																										
構造式	<p style="text-align: center;">n = 0 ~ 6 R = HO-CH(CH₃) or -CH=CH₂</p>																																										
剤型・含量	注射剤・75 mg バイアル																																										
効能・効果	<p>手術等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺又は子宮頸部の機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。</p> <p>早期肺癌（病期0期又は病期I期肺癌） 表在型食道癌 表在型早期胃癌 子宮頸部初期癌及び異形成</p>																																										
用法・用量	<p>ポルフィマーナトリウムとして2 mg/kg を1回静脈内注射する。静脈内注射48～72時間後レーザー光を病巣部位に照射する。</p> <p>【注射液の調製法】 1 バイアルあたり日本薬局方5%ブドウ糖注射液30mLを加えて溶解し、ポルフィマーナトリウムとして2.5mg/mLの溶液を調製する。</p> <p>【レーザー光照射に際しての注意】 レーザー光照射に際しては、エキシマ・ダイ・レーザー（型名PDT EDL-1 浜松ホトニクス社製）の取扱説明書を参照すること。通常、適応されるレーザー光照射は次のように行われる。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">疾患</th> <th rowspan="2">早期肺癌 (病期0期 又は病期 I期肺癌)</th> <th rowspan="2">表在型 食道癌</th> <th rowspan="2">表在型 早期胃 癌</th> <th colspan="2">子宮頸部初期癌及び異形成</th> </tr> <tr> <th>コルポス コープに よる照射</th> <th>頸管プロ ブによる照 射</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>照射条件</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ファイバーの太さ (μm)</td> <td>400</td> <td>400</td> <td>400</td> <td>400, 800</td> <td>400, 800</td> </tr> <tr> <td>先端出力 (mJ/パルス)</td> <td>2～4</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4～8</td> <td>4～8</td> </tr> <tr> <td>パルス周波数 (Hz)</td> <td>30～40</td> <td>40</td> <td>30～40</td> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>照射エネルギー密度 (J/cm²)</td> <td>100～500</td> <td>60～150</td> <td>60～200</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>照射時間の計算式： $\text{照射時間 (秒)} = \frac{\text{照射エネルギー密度 (J/cm}^2\text{)} \times \text{照射面積 (cm}^2\text{)}}{\text{先端出力 (mJ/パルス)} \times \text{パルス周波数 (Hz)} \times 1/1000}$</p>					疾患	早期肺癌 (病期0期 又は病期 I期肺癌)	表在型 食道癌	表在型 早期胃 癌	子宮頸部初期癌及び異形成		コルポス コープに よる照射	頸管プロ ブによる照 射	照射条件						ファイバーの太さ (μm)	400	400	400	400, 800	400, 800	先端出力 (mJ/パルス)	2～4	4	4	4～8	4～8	パルス周波数 (Hz)	30～40	40	30～40	40	40	照射エネルギー密度 (J/cm ²)	100～500	60～150	60～200	100	100
疾患	早期肺癌 (病期0期 又は病期 I期肺癌)	表在型 食道癌	表在型 早期胃 癌	子宮頸部初期癌及び異形成																																							
				コルポス コープに よる照射	頸管プロ ブによる照 射																																						
照射条件																																											
ファイバーの太さ (μm)	400	400	400	400, 800	400, 800																																						
先端出力 (mJ/パルス)	2～4	4	4	4～8	4～8																																						
パルス周波数 (Hz)	30～40	40	30～40	40	40																																						
照射エネルギー密度 (J/cm ²)	100～500	60～150	60～200	100	100																																						

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2) (続き)

一般的名称	ポルフィマーナトリウム porfimer sodium (JAN)
用法・用量 (続き)	<p>【光線力学的治療に際しての留意点】</p> <p>1. 全般的留意事項</p> <p>(1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザー光照射部位以外には効果がない。</p> <p>(2) レーザー光照射時の留意事項</p> <p>1) 腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。</p> <p>2) 諸臓器の呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザー光の照射が不十分になることがある。</p> <p>(3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。</p> <p>2. 本療法を行うにあたっては、次の点を考慮すること</p> <p>(1) 早期肺癌 (病期 0 期又は病期 I 期肺癌)</p> <p>本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。</p> <p>(2) 表在型食道癌</p> <p>1) 内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。</p> <p>2) 本療法が適応となるのは、横への広がりか 1/3~1/2 周程度で 2×2cm 以内の内視鏡的に一視野でとらえられる範囲内にあり、かつ粘膜切除が不可能な上皮内 (ep) から粘膜下層 (sm) までの腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がないもの。</p> <p>(3) 表在型早期胃癌</p> <p>1) 内視鏡的粘膜切除など根治的治療が可能な患者は、これらの治療法を優先すること。</p> <p>2) 本療法が適応となるのは次の腫瘍で、画像診断上リンパ節転移がなく、粘膜切除が不可能なものである。</p> <p>ア. 潰瘍を伴わない長径 1~3cm 程度の粘膜下層 (sm) までの腫瘍</p> <p>イ. 潰瘍を伴う長径 2cm 程度以下の粘膜下層 (sm) までの腫瘍</p> <p>(4) 子宮頸部初期癌及び異形成</p> <p>妊孕性温存を希望する患者を適応とするが、外科的切除が可能な患者に行う場合には、腫瘍残存・再発の可能性があること (使用経験では再発はない)、光線過敏症を防ぐための注意を説明した上で本療法施行の可否を判断すること。</p>
禁忌	<p>【禁忌 (次の患者には光線力学的治療を行わないこと)】</p> <p>1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。]</p> <p>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 [レーザー光が十分に到達しない可能性がある。また、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。]</p> <p>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。]</p> <p>5. 食道癌において全周囲性の腫瘍のある患者 [狭窄を来す危険性がある。]</p> <p>6. 次の部位に腫瘍のある患者 [一般にレーザー光照射が困難とされている。]</p> <p>(1) 早期肺癌における亜区域支より末梢側</p> <p>(2) 表在型食道癌における食道入口部、食道・胃接合部</p> <p>(3) 表在型早期胃癌における食道・胃接合部、幽門輪</p> <p>(4) 子宮頸部初期癌及び異形成において開口摂子を用いても扁平円柱上皮境界 (2nd S-C Junction) の上限を確認できないもの</p>
使用上の注意 (慎重投与)	<p>1. 慎重投与 (次の患者には光線力学的治療を慎重に行うこと)</p> <p>(1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品 (「相互作用」の項参照) を併用している患者 (患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。) [「重要な基本的注意」の(5)の項参照]</p> <p>(2) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2) (続き)

一般的名称	ポルフィマーナトリウム porfimer sodium (JAN)											
使用上の注意 (重要な基本的注意)	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例に行うこと。[「光線力学的治療に際しての留意点」の項参照]</p> <p>(2)治療にあたっては、リンパ節転移のないことを確認すること。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。</p> <p>(3)レーザー光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザー光が十分到達する深さであることを確認するため、肺癌では気管支軟骨層までに、食道癌、胃癌では粘膜下層までに腫瘍がとどまっていることをCT、超音波、生検等により確認すること。</p> <p>(4)食道静脈瘤のある患者に光線力学的治療を施行する場合は、静脈瘤の部位に直接レーザー光を照射しないよう注意すること。静脈瘤の部位に照射すると出血を来すことがある。</p> <p>(5)本剤投与後の直射日光及び電気スタンド等の集中光による光線過敏症を防ぐため、本剤投与後少なくとも1ヵ月間は直射日光及び集中光を避けさせ、薄暗い室内(100~300ルクス)で過ごさせること。なお、100及び300ルクスの明るさの目安は、約10畳程度の暗室で、20ワットの白色蛍光灯1本を照射したとき、光源からの距離が約160及び95cmの明るさがそれぞれ約100及び300ルクスである。</p> <p>(6)本剤投与1ヵ月経過後に指、手掌背部を直射日光で5分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに2週間直射日光及び集中光を避けさせ、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。</p> <p>(7)他の腫瘍などの治療のために再度本剤を投与する場合には、休業期間を十分におき、光線過敏症が起こらないことを確認してから実施すること。</p> <p>(8)レーザー光照射後は発熱、CRP上昇、白血球増多等の炎症所見、治療部位の出血・疼痛、また、疾患により次のような随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。[「副作用」の項参照]</p> <p>1)早期肺癌：咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難、無気肺、咽頭痛、悪心、嘔吐、食欲不振等</p> <p>2)表在型食道癌：貧血、胸部痛等</p> <p>3)表在型早期胃癌：悪心、嘔吐、食欲不振、心窩部痛、貧血等</p> <p>4)子宮頸部初期癌及び異形成：膣分泌物の増加</p>											
使用上の注意 (相互作用)	<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意 (併用に注意すること)</p> <table border="1" data-bbox="427 1220 1422 1821"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 1220 866 1252">薬剤名等</th> <th data-bbox="871 1220 1145 1252">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1150 1220 1422 1252">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 1258 866 1749"> 光線過敏症を起こすことがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン、スパルフロキサシン等) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ピロキシカム、ケトプロフェン外用剤等) フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン その他の光線過敏症を起こすことがある医薬品 </td> <td data-bbox="871 1258 1145 1749"> 光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤の投与時及びその前後に左記の薬剤を投与又は食品を摂取する場合には、光線過敏症の発現に特に注意し、直射日光、集中光を避けさせること。 </td> <td data-bbox="1150 1258 1422 1749"> 本剤は光感受性を高める作用があるので、光線過敏症を起こすことがある薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が增強されるおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1756 866 1821"> 光線過敏症を起こすことがある食品 クロレラ加工品等 </td> <td data-bbox="871 1756 1145 1821"></td> <td data-bbox="1150 1756 1422 1821"></td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	光線過敏症を起こすことがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン、スパルフロキサシン等) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ピロキシカム、ケトプロフェン外用剤等) フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン その他の光線過敏症を起こすことがある医薬品	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤の投与時及びその前後に左記の薬剤を投与又は食品を摂取する場合には、光線過敏症の発現に特に注意し、直射日光、集中光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、光線過敏症を起こすことがある薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が增強されるおそれがある。	光線過敏症を起こすことがある食品 クロレラ加工品等		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
光線過敏症を起こすことがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン、スパルフロキサシン等) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (ピロキシカム、ケトプロフェン外用剤等) フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン その他の光線過敏症を起こすことがある医薬品	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤の投与時及びその前後に左記の薬剤を投与又は食品を摂取する場合には、光線過敏症の発現に特に注意し、直射日光、集中光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、光線過敏症を起こすことがある薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が增強されるおそれがある。										
光線過敏症を起こすことがある食品 クロレラ加工品等												

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2) (続き)

一般的名称	ポルフィマーナトリウム porfimer sodium (JAN)																																					
使用上の注意 (副作用)	<p>4. 副作用</p> <p>各調査別の光線力学的治療の随伴症状及び臨床検査値の異常を含む副作用の発現頻度は下記のとおりである。</p> <p>本剤の副作用集計対象となった165例中、93例(56.4%)に副作用が認められた。その主なものは、光線過敏症(20.6%)、色素沈着(6.1%)、発疹(5.5%)等であった。臨床検査値の変動は163例中、32例(19.6%)に認められた。その主なものはAST(GOT)上昇(9.2%)、ALT(GPT)上昇(10.4%)等であった。また、光線力学的治療の随伴症状として、臨床病期0期肺癌、臨床病期I期肺癌では咳嗽(40.5%)、喀痰(34.2%)、咯血(27.8%)、呼吸困難(8.9%)、咽頭痛(6.3%)等が、表在型食道癌では胸部痛(12.5%)等が、表在型早期胃癌では心窩部痛(21.4%)、悪心・嘔吐(7.1%)等が認められた。[承認時の集計]</p> <p>本剤の副作用集計対象となった282例中、168例(59.6%)に光線力学的治療の随伴症状及び臨床検査値の変動を含む副作用が認められた。その主なものは、光線過敏症(32.7%)、白血球増多(15.3%)、血清総蛋白減少(9.6%)、発熱(6.4%)、ALT(GPT)上昇(6.0%)、CRP上昇(6.0%)等であった。[使用成績調査の集計]</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">副作用の頻度</th> </tr> <tr> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>光線過敏症、色素沈着</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症</td> <td>発疹</td> <td>発赤、紅斑、顔面浮腫、顔面潮紅</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P上昇等の肝機能検査値異常</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>咳嗽、喀痰、血痰</td> <td>呼吸困難、咽頭痛、無気肺</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td></td> <td>心窩部痛、食欲不振、悪心、嘔吐</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球増多、貧血</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>血清総蛋白の低下、発熱</td> <td>CRP上昇、潜血反応陽性、胸部痛</td> <td>治療部位の出血・疼痛、膿分泌物の増加</td> </tr> </tbody> </table> <p>[承認時の集計]と[使用成績調査の集計]を合わせて集計</p>				副作用の頻度			5%以上	0.1~5%未満	頻度不明	皮膚	光線過敏症、色素沈着			過敏症	発疹	発赤、紅斑、顔面浮腫、顔面潮紅		肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P上昇等の肝機能検査値異常			呼吸器	咳嗽、喀痰、血痰	呼吸困難、咽頭痛、無気肺		消化器		心窩部痛、食欲不振、悪心、嘔吐		血液	白血球増多、貧血			その他	血清総蛋白の低下、発熱	CRP上昇、潜血反応陽性、胸部痛	治療部位の出血・疼痛、膿分泌物の増加
	副作用の頻度																																					
	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明																																			
皮膚	光線過敏症、色素沈着																																					
過敏症	発疹	発赤、紅斑、顔面浮腫、顔面潮紅																																				
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P上昇等の肝機能検査値異常																																					
呼吸器	咳嗽、喀痰、血痰	呼吸困難、咽頭痛、無気肺																																				
消化器		心窩部痛、食欲不振、悪心、嘔吐																																				
血液	白血球増多、貧血																																					
その他	血清総蛋白の低下、発熱	CRP上昇、潜血反応陽性、胸部痛	治療部位の出血・疼痛、膿分泌物の増加																																			
使用上の注意 (高齢者への投与)	5. 高齢者への投与 高齢者では肝機能が低下していることが多いので、本剤投与後は定期的に肝機能検査を行い患者の状態に注意すること。																																					
使用上の注意 (妊婦、産婦、授乳婦等への投与)	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。]																																					
使用上の注意 (小児等への投与)	7. 小児等への投与 小児に対する安全性は確立していない。[小児に対する使用経験はない。]																																					
使用上の注意 (適用上の注意)	8. 適用上の注意 (1)調製方法 1)本剤は5%ブドウ糖液に溶解すること。 2)他剤との混注は避けること。 3)本剤は防腐剤を含まないので、溶解後は6時間以内に使用すること。 (2)投与経路 本剤は静脈内注射のみに使用すること。																																					
添付文書の作成 年月	2010年6月改訂(第9版)																																					

2015年4月作成

日本標準商品分類番号
874299

貯法	冷所保存
使用期限	バイアル及び外箱に最終年月表示

承認番号	21500AMZ00509000
薬価収載	2004年6月
販売開始	2004年6月
効能追加	

光線力学的療法用剤
劇薬、処方箋医薬品^{注1)}
注射用レザフィリン®100mg
LASERPHYRIN®100mg FOR INJECTION

注射用タラポルフィンナトリウム

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

禁忌（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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・効果に関する使用上の注意

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

【組成・性状】

(1) 組成
注射用レザフィリン100mgは、1バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	タラポルフィンナトリウム	100mg
添加物	pH調整剤	

(2) 製剤の性状

形状	色
粉末又は塊（凍結乾燥品）	暗青緑色

pH及び浸透圧比

pH	7.0～8.0（濃度25mg/mL（精製水））
浸透圧比	約1～2（濃度25mg/mL（日局生理食塩液）） （浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

- 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。
早期肺癌（病期0期又は1期肺癌）
- 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）
- 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】

- 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/m²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。
- 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/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・用量に関する使用上の注意

- 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。
- 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。
- 局所遺残再発食道癌の場合、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光照射を行うこと。

【レーザ光照射に際しての注意】

パナソニックヘルスケア株式会社製PDT半導体レーザ（波長664nm±2nm）を使用し、下記条件にてレーザ光照射を行う。PDT半導体レーザの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。

- 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
 - 照射パワー密度：150mW/cm²
 - 照射エネルギー密度：100J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 11 分 7 秒間となる。）

(2) 原発性悪性脳腫瘍

- ・照射パワー密度：150 mW/cm²
- ・照射エネルギー密度：27 J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 3 分間となる。）

【光線力学的療法に際しての留意点】

(1) 全般的留意事項

- 1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザー光照射部位以外には効果がない。
- 2) 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。
- 3) 无影灯等の手術用照明は必要最小限とすること。

(2) 早期肺癌

- 1) 本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。
- 2) レーザ光照射時の留意事項
 - ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。
 - ②呼吸性移動、心拍動等により、レーザー光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザー光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- 3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、細胞診、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

(3) 原発性悪性脳腫瘍

- 1) レーザ光の組織内への透過深度及び 1 回の照射範囲は限定的であることから、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍摘出率を考慮し、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザー光を照射すること。
- 2) レーザ光照射に際しては、レーザー光を遮蔽可能な部材により、正常血管など照射対象以外の部位を被覆すること。

(4) 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) レーザ光照射時の留意事項

- ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザー光を照射すること。
 - ②呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザー光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザー光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- 2) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

【使用上の注意】

(1) 慎重投与（次の患者には光線力学的療法を慎重に行うこと）

- 1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者〔患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）〕
- 2) 肺癌における気管癌の患者〔気管癌の患者へのレーザー光照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）〕
- 3) 肝障害のある患者〔排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。〕
- 4) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2) 重要な基本的注意

1) 全般的留意事項

- ①本剤の投与により光感受性が高められた結果、光線過敏症を起こすことがあるので、**本剤投与後 2 週間は、直射日光を避けさせ、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させること。**また、投与後 3 日間はサングラスをかけさせること。
※日本工業規格の照明基準総則（JIS Z 9110）では、保健医療施設の照度範囲について、病室 75～150 ルクス、食堂 200～500 ルクス、一般検査室・診察室・薬局 300～750 ルクス、手術室 750～1500 ルクスと規定している。
- ②**本剤投与 2 週間経過後に指、手掌背部を直射日光で 5 分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに 1 週間直射日光を避けさせるなどして、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。**なお、光線過敏反応が消失後も投与後 4 週間以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスの使用により日光を避けることが望ましい。
- ③本剤を用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。**再度本剤を投与する場合には休業期間を 1 ヶ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから実施すること。**
- ④パルスオキシメータ等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。

2) 早期肺癌

- ①本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、**内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。**なお、**対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例**に行うこと。
 [「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照]
- ②治療にあたっては、**リンパ節転移のないことを確認すること。**リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。
- ③レーザー光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザー光が十分に到達する深さであることを確認するため、**気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることを CT、気管支エコー、生検等により確認すること。**
- ④レーザー光照射後は喀痰、血痰、咳、咽頭痛、発熱、呼吸困難等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕

⑤過剰にレーザー光を照射した場合、照射部の炎症反応に伴う紅斑、浮腫等の症状があらわれることがあるので、過剰に照射しないよう留意するとともに、症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと。

3) 原発性悪性脳腫瘍

視覚誘発電位（VEP）測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがあるので、VEPを測定する予定の患者への本剤の投与は避けること。

4) 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本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。

②本療法施行当日朝から絶食とし、補液による管理を行うこと。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こと。翌日より内視鏡検査を行い、レーザー光照射部位に深掘潰瘍がある場合には引き続き絶食・補液管理を行うこと。

③レーザー光照射後は食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕

④化学放射線療法又は放射線療法前のCT検査で、腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤していると診断された場合には、腫瘍の状態に応じて、本療法の適用に関して慎重に検討すること。

(3) 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を発現することがある薬剤	光線過敏症が発現するおそれがあるため、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。
テトラサイクリン系薬剤		
スルホンアミド系薬剤		
フェノチアジン系薬剤		
スルホニルウレア系血糖降下剤		
チアジド系利尿剤		
ニューキノロン系抗菌剤		
非ステロイド系消炎鎮痛剤		
フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤		
メトトレキサート		
グリセオフルビン		
メトキサレン		
等		
光線過敏症を発現することがある食品		
クロレラ加工品等		

(4) 副作用

早期肺癌の臨床試験において、安全性評価対象例 49 例中 34 例（69.4%）、105 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、喀痰増加 20 件（40.8%）、血痰 15 件（30.6%）、咳 13 件（26.5%）、咽頭痛 7 件（14.3%）等の呼吸器系障害、CRP 上昇 12 件（26.1%）、発熱 6 件（12.2%）等の全身的全身障害、ALT (GPT) 上昇 6 件（12.2%）等の肝臓・胆管系障害であった。（早期肺癌承認時）
 原発性悪性脳腫瘍の臨床試験において、安全性評価対象例 27 例中 18 例（66.7%）、60 件の副作用（臨床検査値異常

を含む）が認められた。主なものは、γ-GTP 上昇 16 件（59.3%）、ALT (GPT) 上昇 13 件（48.1%）、AST (GOT) 上昇 10 件（37.0%）、Al-P 上昇 7 件（25.9%）、LDH 上昇 6 件（22.2%）等の肝機能検査値異常であった。（原発性悪性脳腫瘍承認時）

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臨床試験において、安全性評価対象例 26 例中 26 例（100.0%）、109 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、CRP 上昇 21 件（80.8%）、食道痛 14 件（53.8%）、血中アルブミン減少 9 件（34.6%）、発熱 8 件（30.8%）、リンパ球減少 7 件（26.9%）、ALT (GPT) 上昇 5 件（19.2%）、AST (GOT) 上昇 5 件（19.2%）、γ-GTP 上昇 3 件（11.5%）、好中球増多 3 件（11.5%）等であった。（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承認時）

1) 重大な副作用

①**呼吸困難**（2.0%^{注2)}）：早期肺癌において、レーザー光照射後、肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

②**肝機能障害**（32.4%^{注3)}）：AST (GOT)、ALT (GPT)、血中ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用^{注3)}

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、適切な処置を行うこと。

種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満
皮膚	—	光線過敏症	痒痒
血液	—	血中アルブミン減少、リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、単球増多、ヘモグロビン減少、血小板減少、血中カリウム上昇、好中球増多、ヘモグロビン増多、乳状血清
腎臓	—	—	BUN 上昇、蛋白尿
呼吸器	二	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症
消化器	食道痛 ^{注4)}	嚥下障害 ^{注4)} 、食道狭窄 ^{注4)}	下痢、嚥下痛、上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、食道炎
その他	CRP 上昇	発熱	心電図異常（房室ブロック、洞性頻脈）、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、背部痛

注 2) 頻度は、早期肺癌の臨床試験に基づき記載した。

注 3) 頻度は、早期肺癌の臨床試験、原発性悪性脳腫瘍の臨床試験、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臨床試験に基づき記載した。

注 4) 頻度は、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の臨床試験に基づき記載した。

(5) 高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験（ラット）で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている。〕

- 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕

(7) 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(8) 適用上の注意

1) 投与経路

本剤は静脈内注射のみに使用すること。

2) 調製時

- ①他剤との混注は避けること。
- ②本剤は防腐剤を含まず光に不安定なので、溶解後は遮光し速やかに使用すること。

(9) その他の注意

- 1) モルモット抗原性試験において一部の動物に掻鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること。
- 2) 海外の臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある。

【薬物動態】

(1) 血漿中濃度

早期肺癌患者（n=9）に本剤 40 mg/m² を静脈内投与したときの血漿中濃度は、4～6 時間後に約 20 µg/mL であった。薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 薬物動態パラメータ

T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/m ²)	V _{dss} (L/m ²)
14.6±2.96	138±21.4	19.0±3.8	3.26±0.51

Mean±S.D.

(2) 蛋白結合

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白結合率は、5、100 µg/mL の濃度でほぼ 100% であった（*in vitro*）。

(3) 代謝

ヒトではほとんど代謝されない（*in vitro*）。

(4) 排泄

早期肺癌患者（n=5）に本剤 40 mg/m² を静脈内投与したとき、投与 7 日後までの尿中排泄率は約 3.4% であった。

【臨床成績】

(1) 早期肺癌

早期肺癌の臨床効果は、病変別は表 2、症例別は表 3 のとおりである。^{1,2)}

表 2 早期肺癌に対する腫瘍縮小効果（病変別）

照射エネルギー 密度	著効病変/ 評価病変	著効率 (%)	奏効病変/ 評価病変	奏効率* (%)
100 J/cm ²	36/42	85.7	40/42	95.2

表 3 早期肺癌に対する腫瘍縮小効果（症例別）

照射エネルギー 密度	著効症例/ 評価症例	著効率 (%)	奏効症例/ 評価症例	奏効率* (%)
100 J/cm ²	32/38	84.2	36/38	94.7

※奏効率：（著効＋有効）／評価母数

なお、光線力学的療法施行後 1 年の追跡調査（国内臨床試験の全例を対象）では、確認できた 34 病変のうち、2 病変で再発が確認され、1 年以内の再発率は 5.9% であった。全体（39 病変）では、6 病変で再発が確認され、調査時点（追跡症例数 36 例、追跡期間中央値 832 日、範囲 457～2012 日）での全体の局所再発率は 15.4%（6/39 病変）であった。

(2) 原発性悪性脳腫瘍³⁾

術前画像診断により原発性悪性脳腫瘍が疑われる患者を対象に、臨床試験を行った。光線力学的療法施行 12 ヶ月後の全生存率を主要評価項目とした。有効性解析対象 22 例のうち、中央病理診断による組織型は、膠芽腫 13 例、退形成性星細胞腫 3 例、退形成性乏突起膠腫及び退形成性乏突起星細胞腫各 2 例、膠肉腫及び退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫各 1 例であった。腫瘍摘出率は、全摘出 8 例、亜全摘出 11 例、部分摘出 3 例であった。術中に光線力学的療法を施行し、術後放射線化学療法等の標準治療を行った際の 12 ヶ月全生存率は、有効性解析対象 22 例では 95.5%、初発膠芽腫 13 例^{注 5)}では 100% であった。注 5) 腫瘍摘出率は、全摘出 5 例、亜全摘出 8 例であった。

(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

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患者を対象に、臨床試験を行った。なお、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除外された。

本試験に登録された 26 例全例が有効性の解析対象とされ、主要評価項目である中央判定による局所完全奏効率〔95% 信頼区間〕の結果は、88.5〔69.8, 97.6〕%（23/26 例）であった。

【薬効薬理】

(1) 薬理作用

本療法は、ヌードマウス移植ヒト肺癌⁴⁾（5、10 mg/kg、静脈内投与）ヒト膠芽腫由来細胞株⁵⁾（T98G、A172 及び U251）及びヒト食道癌由来細胞株⁶⁾（TE-5 及び TE-10）に対して抗腫瘍効果を示した。

(2) 作用機序及び作用特性^{7,8)}

タラポルフィンナトリウムにレーザ光を照射することにより一重項酸素が生じる。この一重項酸素が腫瘍細胞に直接障害を与えること、あるいは腫瘍血管に障害を与えることにより、抗腫瘍効果を示すと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：タラポルフィンナトリウムは暗青緑色の粉末である。本品は水に溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。旋光度〔α_D²⁰〕₄₆₆：約+1000°（脱水物に換算したもの 0.02g、水、500mL、100mm）。本品は吸湿性である。

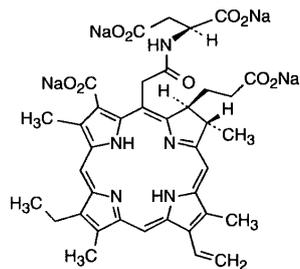
一般名：タラポルフィンナトリウム Talaporfin Sodium

化学名：(+)-tetrasodium(2S,3S)-18-carboxylato-20- [N-(S)-1,2-dicarboxylatoethyl] carbamoylmethyl-13-ethyl-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylchlorin-2-propanoate

分子式：C₃₈H₃₇N₅Na₄O₉

分子量：799.69

構造式：



融点：約 150°C（分解点）

分配係数：（log₁₀ 1-オクタノール層/水層）

pH 2	pH 4	pH 6	pH 8 ~12
>3.00	2.08	-1.58	<-3.00

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16
フリーダイヤル (0120) 093-396 電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(1) 早期肺癌

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

(2) 原発性悪性脳腫瘍

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。

(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

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。

【包装】

1 バイアル中 100mg 含有 1 バイアル

【主要文献】

- 1) Furukawa K., *et al.* : Porphyrins, 7 (2・3) : 199, 1998
- 2) Kato H., *et al.* : Lung Cancer, 42 : 103, 2003
- 3) Muragaki Y., *et al.* : J. Neurosurg., 119 : 845, 2013
- 4) ヌードマウス移植ヒト肺癌 (LC-6-JCK) に対する ME2906 を用いた光線力学的治療 (PDT) の有効性 (社内資料)
- 5) Tsutsumi M., *et al.* : Photodiagnosis Photodyn. Ther., 10 (2): 103, 2013
- 6) 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 (photodynamic therapy: PDT) の *in vitro* 殺細胞効果 (社内資料)
- 7) Spikes JD., *et al.* : J. Photochem. Photobiol. B., 17 : 135, 1993
- 8) Saito K., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res., 91 : 560, 2000

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

(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: 変更箇所）

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

化学放射線療法（chemoradiotherapy: CRT）又は放射線療法（radiotherapy: RT）後の局所遺残再発食道癌患者を対象とした以下の臨床試験の成績に基づき、効能・効果の追加を決定した。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する光線力学的療法（photodynamic therapy: PDT）の有効性及び安全性を検討することを目的に、多施設共同一般臨床試験として医師主導治験を実施した。ME2906 40 mg/m² を静脈内投与後に、腫瘍病変に対してレーザー光照射を行った。局所完全奏効（生検陰性）（local complete response: L-CR）を主要評価項目として有効性を評価した。目標被験者数は 25 名とした。

医師主導治験の結果、被験者全 26 名（28 病変）で、L-CR は 23 名、非 L-CR は 3 名であった。ベイズ統計に基づく結果を表 1.8.2-1 に、二項分布に基づく結果を表 1.8.2-2 に示した。ベイズ流の方法を用いて推定した事後分布において、L-CR 率が閾値 L-CR 率（15%）を上回る事後確率は 100.0% となり、97.5% を超えたことから本療法は有効と判断した。また、二項分布に基づく点推定値は、88.5%（23/26）、その 95% 信頼区間は 69.8%～97.6% であった。壁深達度別の Lesion L-CR 率は、T1b で 100.0%（21/21 病変）、T2 で 57.1%（4/7 病変）であった。

以上の結果より、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対する PDT は、サルベージ外科手術では得られない高い安全性とサルベージ化学療法では得られない原発巣の根治を非外科的に達成することが期待できる。そのことにより、腫瘍増大に伴う嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成、胸痛発現等を防ぎ、QOL の向上にも繋がると考えられた。

表 1.8.2-1 局所完全奏効の事後分布（ベイズ統計）（医師主導治験）

観察値			Beta(a,b)		最頻値	目標値15%以上の確率 ^{a)}	95%信用区間
L-CR数	非L-CR数	計	A	B			
23	3	26	24	4	0.885	100.0%	70.8% ~ 95.8%

a) 主たる解析の判断基準: L-CR 率が目標値とする 15%以上となる確率が 97.5%を超える場合、「治療が有効である」と判断する

表 1.8.2-2 局所完全奏効（二項分布）（医師主導治験）

L-CR数	L-PD数	L-nonCR/ nonPD数	NE数	計	L-CR率	95%信頼区間 ^{a)}
23	0	3	0	26	88.5%	69.8% ~ 97.6%

a) 95%信頼区間は F 分布に基づく正確な方法により求めた。

各種食道癌のうち、CRT 又は RT による根治治療を行ったにも関わらず局所に遺残再発してしまった食道癌が PDT の対象になり得ると考えた。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対するサルベージ治療として、外科手術、化学療法、内視鏡的治療^{*1}などが試みられているが、現在確立された標準治療はない。それぞれに課題があり、有効かつ安全な新しいサルベージ治療の開発は重要な課題である。

そこで、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌を対象に医師主導治験を実施した結果、L-CR 率 88.5%（23/26 名）という高い有効性が確認された。

以上のことから、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」とした。

*1) 内視鏡的粘膜切除術（Endoscopic mucosal resection: EMR）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic submucosal dissection: ESD）

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

- (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 40 mg/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
タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/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: 変更箇所)

1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

以下の根拠に基づき、薬剤投与量は既承認の内容と同じとし、薬剤投与からレーザ光照射までのインターバル時間は、早期肺癌と同じ設定とした。

1) 薬剤投与量

医師主導治験での薬剤投与量は、早期肺癌適応及び原発性悪性脳腫瘍適応と同じ用量であり、臨床研究でも使用された 40 mg/m^2 とした。

本剤は早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍を適応として既に 40 mg/m^2 で承認されており、一般状態 (performance status: PS)、臨床症状、理学的所見、血液検査所見などに加えて、皮膚光感受性試験でも安全性が確認されている。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌を対象とした臨床研究も既承認の用量である 40 mg/m^2 を使用した結果、明らかに用量過剰が原因と考えられる問題は生じなかった。そこで CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌を対象とした医師主導治験でも同じ用量である 40 mg/m^2 を用いた。その結果、臨床研究と同様に、明らかに用量過剰が原因と考えられる問題は生じず、良好な有効性も認められた。

以上のことから、薬剤投与量は現行と同じ「 40 mg/m^2 」とした。

2) 薬剤投与からレーザ光照射までのインターバル時間

医師主導治験でのインターバル時間は、早期肺癌適応と同じであり、臨床研究でも用いられた 4~6 時間とした。ただし、遺残再発食道癌では、翌日の追加照射も必要に応じて認めることとし、「用法・用量に関連する使用上の注意」にその旨を記載した。

なお、審査の過程において、用法・用量は以下のとおり設定した。

- | |
|--|
| <p>(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 mg/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。</p> <p>(2) 原発性悪性脳腫瘍
タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/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。</p> <p style="text-align: right;">(下線部: 変更箇所)</p> |
|--|

1.8.2.3 注射液の調製法（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 注射液の調製法（案）

1 バイアルに日局生理食塩液 4 mL を加え、よく攪拌して溶解する。

1.8.2.3.2 注射液の調製法（案）の設定根拠

既承認の内容から変更はない。

1.8.2.4 レーザ光照射に際しての注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.4.1 レーザ光照射に際しての注意（案）

パナソニックヘルスケア株式会社製 PDT 半導体レーザー（波長 664nm±2nm）を使用し、下記条件にてレーザー光照射を行う。PDT 半導体レーザーの使用に当たっては、当該機器の添付文書及び取扱説明書を参照すること。

(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

・照射パワー密度: 150 mW/cm²

・照射エネルギー密度: 100 J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 11 分 7 秒間となる。）

(2) 原発性悪性脳腫瘍

・照射パワー密度: 150 mW/cm²

・照射エネルギー密度: 27 J/cm²

（上記照射条件における照射時間は 3 分間となる。）

（下線部: 変更箇所）

1.8.2.4.2 レーザ光照射に際しての注意（案）の設定根拠

以下の根拠に基づき、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌では、照射パワー密度及び照射エネルギー密度を、いずれも早期肺癌と同じ 150 mW/cm² 及び 100 J/cm² と設定した。

なお、薬剤投与からレーザー光照射までの時間は、1.8.2.2.2) に記載した。

臨床研究（第 I 相）において、照射エネルギー密度を 50 J/cm²（レベル 1）、75 J/cm²（レベル 2）及び 100 J/cm²（レベル 3）にて、低レベルから漸増し、3 例コホート法を用いて照射エネルギー密度の推奨量（RD: Recommended Dose）を検討した。各レベルでの用量制限毒性（DLT: dose limiting toxicity）の発現状況に基づき、最大耐用量（maximum tolerate dose: MTD）を推定の上、照射エネルギー密度推奨量を決定した。

照射エネルギー密度 50 J/cm²（レベル 1）、75 J/cm²（レベル 2）及び 100 J/cm²（レベル 3）のいずれにおいても、DLT は発現しなかった。レベル 3 においても DLT を認めなかったことから、照射エネルギー密度推奨量はレベル 3 の照射エネルギー密度 100 J/cm² と決定した。これを踏まえて、臨床研究（第 II 相）以降は、照射エネルギー密度 100 J/cm²にて PDT を施行した。

医師主導治験の結果、臨床研究と同様に、照射エネルギー密度が明らかに過剰と考えられる安全性上の問題は認められず、良好な有効性が認められた。

なお、上記の臨床研究（第 I 相、第 II 相）及び医師主導治験は、いずれも照射パワー密度を「150 mW/cm²」と設定して実施した。

以上のことから、照射パワー密度及び照射エネルギー密度は、いずれも現行の早期肺癌の承認条件と同じ「150 mW/cm²」及び「100 J/cm²」とした。

1.8.2.5 光線力学的療法に際しての留意点（案）及びその設定根拠

1.8.2.5.1 光線力学的療法に際しての留意点（案）

(1) 全般的留意事項

- 1) 本療法は局所的な治療法であり、レーザ光照射部位以外には効果がない。
- 2) 手術中の患者の眼、皮膚が光に曝露されないようにカバーで覆うなどの保護手段を施すこと。
- 3) 无影灯等の手術用照明は必要最低限とすること。

(2) 早期肺癌

- 1) 本療法が適応となるのは、長径 1cm 以下で内視鏡的に末梢辺縁が確認でき、生検標本で浸潤が気管支軟骨層までにとどまる腫瘍である。長径が 1cm より大きい腫瘍、内視鏡的に末梢辺縁が確認できない腫瘍で外科的切除など根治的治療が可能な場合はこれらの治療を優先すること。
- 2) レーザ光照射時の留意事項
 - ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。
 - ②呼吸性移動、心拍動等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。
- 3) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

(3) 原発性悪性脳腫瘍

- 1) レーザ光の組織内への透過深度及び 1 回の照射範囲は限定的であることから、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍摘出率を考慮し、手術により腫瘍を最大限に摘出した上で、残存が疑われる部位にレーザ光を照射すること。
- 2) レーザ光照射に際しては、レーザ光を遮蔽可能な部材により、正常血管など照射対象以外の部位を被覆すること。

(4) 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) レーザ光照射時の留意事項

- ①腫瘍の浸潤範囲に留意し、腫瘍周辺部まで十分にレーザ光を照射すること。
- ②呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等により、レーザ光照射が不十分になることがあるので注意すること。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザ光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意すること。

- 2) 本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察すること。

（下線部: 変更箇所）

1.8.2.5.2 光線力学的療法に際しての留意点（案）の設定根拠

- ・ (4) 1)①について

食道癌の特性から、腫瘍病変の辺縁部に腫瘍が粘膜下に隠れている場合もあるため、適切な有効性を得る為に患者利益を考慮して設定した。

- ・ (4) 1)②について

食道という臓器の特性から、呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等があるため、照射部位が動いてしまい、レーザー光照射が不十分になることがあるので注意する必要があると考えた。逆に、病巣部位以外に照射してしまうと組織障害のおそれがあるので、レーザー光照射に際しては、病巣の周辺部以外の正常組織への照射は、極力抑えるように注意する必要があると考えて設定した。

- ・ (4) 2)について

L-CR となった場合でも再発のリスクを考慮し、早期肺癌適応と同様に、本療法施行後は、定期的に内視鏡検査、組織診等を行い、病巣の経過を観察することと設定した。

1.8.2.6 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	(下線部: 変更箇所) 設定根拠
<p>禁忌（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p><u>(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。〕</u></p>	<p>効能・効果追加に伴い、適応症特有の禁忌となる患者を明記した。</p> <p>(6) 他剤を用いた PDT の臨床経験にて、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) と診断された患者への PDT で食道大動脈瘻を発現し、死亡に至ったという報告がある。本剤では生じていないが、生じる可能性は否定できないため、リスク回避の目的で禁忌とした。</p>
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p><u>(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。</u></p> <p><u>(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。</u></p> <p>① 壁深達度が T3 及び T4 の病変</p> <p>② 長径が 3cm より大きい病変</p> <p>③ 周在性が 1/2 周より大きい病変</p> <p>④ 頸部食道に及ぶ病変</p>	<p>効能・効果追加に伴い、適応症特有の注意を明記した。</p> <p>(1) 局所遺残再発食道癌においても、医師主導治験で組み入れられた患者を熟知した上で、対象患者を選択するため設定した。</p> <p>(2) 局所遺残再発食道癌に対する外科的切除及び内視鏡的治療は共に標準治療ではないが、実臨床で比較的用いられているサルベージ治療で有り、適用可能な患者（患者希望を含む）は、これらの治療を優先するべきと考えたことから本規定を設定した。</p> <p>(3) 医師主導治験では本条件の患者は除外した為、患者選択の際に重要なこととして設定した。</p>
<p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p><u>(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。</u></p>	<p>効能・効果追加に伴い、適応症特有の注意を明記した。</p> <p>(3) 食道という臓器の特性から、呼吸性移動、心拍動、蠕動又は攣縮等があるため、照射部位が動くために、レーザー光照射翌日の内視鏡観察で残存病変を認めた場合に限って追加のレーザー光照射を行う必要がある。臨床研究では、実際に 23~28 時間にて翌日の追加照射</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
	<p>を6例で実施し、安全性上の大きな問題もなく、2例でCRが得られた。医師主導治験では、翌日の追加照射のインターバル時間は「22～32時間」とした。全26例中16例で翌日の追加照射が行われ、安全性面で問題となることは生じず、13例でCRが得られた。</p> <p>以上のことから、翌日の内視鏡観察で明らかな遺残を認めた場合にのみ追加のレーザー照射を行うこととし、そのインターバル時間は「22～32時間」とした。</p>
<p>(1) 慎重投与（次の患者には光線力学的療法を慎重に行うこと）</p> <p>1) 光線過敏症を起こすことがある医薬品を併用している患者 [患者を薄暗い室内で過ごさせるなど十分な管理を行うこと。（「重要な基本的注意」、「相互作用」の項参照）]</p> <p>2) 肺癌における気管癌の患者 [気管癌の患者へのレーザー照射後に、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難があらわれたとの報告がある。（「重大な副作用」の項参照）]</p> <p>3) 肝障害のある患者 [排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがある。]</p> <p>4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]</p>	<p>変更なし。</p>
<p>(2) 重要な基本的注意</p> <p>1) 全般的留意事項</p> <p>①本剤の投与により光感受性が高められた結果、光線過敏症を起こすことがあるので、本剤投与後2週間は、直射日光を避けさせ、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させること。また、投与後3日間はサングラスをかけさせること。</p> <p>※日本工業規格の照度基準（JIS Z 9110）では、病院の照度について、病室100～200ルクス、一般検査室・食堂200～500ルクス、診察室・薬局300～750ルクスと規定している。</p> <p>②本剤投与2週間経過後に指、手掌背部を直射日光で5分間曝露させたとき、紅斑、水疱等の光線過敏反応を示した場合には、さらに1週間直射日光を避けさせるなどして、異常がみられなくなるまで同様の試験を繰り返すこと。なお、光線過敏反応が消失後も投与後4週間以内の外出に際しては帽子、手袋、長袖等の衣類やサングラスの使用により日光を避けることが望ましい。</p> <p>③本剤を用いて光線力学的療法を繰り返し実施した場合の安全性は確認されていない。再度本剤を投与する場合には休薬期間を1ヵ月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから実施すること。</p> <p>④パルスオキシメーター等の光を測定原理とする検査測定機器を長時間継続的に装着した場合、装着部位に水疱等の反応が生じることがあるため、継続的装着を可能な限り避け、検査が必要な時点での一時的な使用に限ること。</p>	<p>1) 変更なし。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>2) 早期肺癌</p> <p>①本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、対象症例は転移がなく、他の治療法よりも光線力学的療法が有用と判断される症例に行うこと。[「光線力学的療法に際しての留意点」の項参照]</p> <p>②治療にあたっては、リンパ節転移のないことを確認すること。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法を併せて行うか、又は他の療法に変更すること。</p> <p>③レーザー光照射部位の穿孔を避け、かつ腫瘍浸潤の深さがレーザー光が十分到達する深さであることを確認するため、気管支軟骨層までに腫瘍がとどまっていることをCT、気管支エコー、生検等により確認すること。</p> <p>④レーザー光照射後は喀痰、血痰、咳、咽頭痛、発熱、呼吸困難等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと [「副作用」の項参照]</p> <p>⑤過剰にレーザー光を照射した場合、照射部の炎症反応に伴う紅斑、浮腫等の症状があらわれることがあるので、過剰に照射しないよう留意するとともに、症状があらわれた場合は適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 原発性悪性脳腫瘍 視覚誘発電位（VEP）測定時の光刺激により、網膜等に損傷を引き起こすおそれがあるので、VEPを測定する予定の患者への本剤の投与は避けること。</p> <p>4) 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>①本療法は対象部位にレーザー光を的確に照射する必要があるため、<u>内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。</u></p> <p>②本療法施行当日朝から絶食とし、補液による管理を行うこと。<u>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こと。翌日より内視鏡検査を行い、レーザー光照射部位に深掘潰瘍がある場合には引き続き絶食・補液管理を行うこと。</u></p> <p>③レーザー光照射後は食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。 [「副作用」の項参照]</p> <p>④化学放射線療法又は放射線療法前のCT検査で、<u>腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤していると診断された場合には、腫瘍の状態に応じて、本療法の適用に関して慎重に検討すること。</u></p>	<p>2) 変更なし。</p> <p>3) 変更なし。</p> <p>4) 効能・効果追加に伴い、適応症特有の注意を明記した。</p> <p>①本療法は PDT 半導体レーザー光との組み合わせにて成立するため、その使用技術により、有効性及び安全性に差が出る可能性がある。高いレーザー光照射技術は、内視鏡技術に熟達していることが大切と考えられることから本項目を設定した。</p> <p>②本療法施行時に必要となる食事制限について明記した。また、他剤を用いた PDT の臨床経験にて、レーザー光照射後の食事開始後に重篤な食道穿孔を生じたケースで照射部位に深掘潰瘍が認められたという報告がある。本剤で食道穿孔は生じていないが、リスク回避の目的で深掘潰瘍が認められた場合の処置について設定した。</p> <p>③医師主導治験の安全性成績結果より、患者の安全性確保を考慮して設定した。</p> <p>④腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤している場合、化学放射線療</p>

使用上の注意（案）	設定根拠									
	<p>法又は放射線療法により食道付近の組織が脆弱になる可能性がある。AortaT4 程ではないもののリスクを完全には否定できないことからリスク回避の目的で設定した。</p>									
<p>(3)相互作用 [併用注意]（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="229 501 1015 1189"> <thead> <tr> <th data-bbox="229 501 619 568">薬剤名等</th> <th data-bbox="619 501 823 568">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="823 501 1015 568">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="229 568 619 1084"> 光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等 </td> <td data-bbox="619 568 823 1084"> 光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。 </td> <td data-bbox="823 568 1015 1084"> 本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="229 1084 619 1189"> 光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等 </td> <td data-bbox="619 1084 823 1189"></td> <td data-bbox="823 1084 1015 1189"></td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。	光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等			<p>変更なし。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子								
光線過敏症を発現することがある薬剤 テトラサイクリン系薬剤 スルホンアミド系薬剤 フェノチアジン系薬剤 スルホニルウレア系血糖降下剤 チアジド系利尿剤 ニューキノロン系抗菌剤 非ステロイド系消炎鎮痛剤 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍剤 メトトレキサート グリセオフルビン メトキサレン 等	光線過敏症が発現するおそれがあるので、本剤と併用、又は本剤投与の前後にこれらの薬剤の投与又は食品を摂取する場合には、直射日光を避けさせること。	本剤は光感受性を高める作用があるので、これらの薬剤との併用又は食品の摂取により光感受性が増強されるおそれがある。								
光線過敏症を発現することがある食品 クロレラ加工品等										
<p>(4) 副作用</p> <p>早期肺癌の臨床試験において、安全性評価対象例 49 例中 34 例（69.4%）、105 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、喀痰増加 20 件（40.8%）、血痰 15 件（30.6%）、咳 13 件（26.5%）、咽頭痛 7 件（14.3%）等の呼吸器系障害、CRP 上昇 12 件（26.1%）、発熱 6 件（12.2%）等の一般的全身障害、ALT（GPT）上昇 6 件（12.2%）等の肝臓・胆管系障害であった。（早期肺癌承認時）</p> <p>原発性悪性脳腫瘍の臨床試験において、安全性評価対象例 27 例中 18 例（66.7%）、60 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、γ-GTP 上昇 16 件（59.3%）、ALT（GPT）上昇 13 件（48.1%）、AST（GOT）上昇 10 件（37.0%）、ALP 上昇 7 件（25.9%）、LDH 上昇 6 件（22.2%）等の肝機能検査値異常であった。（原発性悪性脳腫瘍承認時）</p> <p><u>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臨床試験において、安全性評価対象例 26 例中 26 例（100.0%）、109 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、CRP 上昇 21 件（80.8%）、食道痛 14 件（53.8%）、血中アルブミン減少 9 件（34.6%）、発熱 8 件（30.8%）、リンパ球減少 7 件（26.9%）、ALT（GPT）上昇 5 件（19.2%）、AST（GOT）上昇 5 件（19.2%）、γ-GTP 上昇 3 件（11.5%）、好中球増多 3 件（11.5%）等であった。（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承認時）</u></p>	<p>効能・効果追加に伴い、医師主導治験の成績に基づき、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場合の安全性情報を記載した。</p>									

使用上の注意（案）	設定根拠																												
<p>1) 重大な副作用</p> <p>①呼吸困難 (2.0%^{注2)}) : 早期肺癌において、レーザー光照射後、肉芽形成に起因する気管狭窄による呼吸困難があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>②肝機能障害 (34.232.4%^{注3)}) : AST (GOT)、ALT (GPT)、<u>血中ビリルビンの上昇等</u>を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用^{注3)}</p> <p>下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="240 775 1024 1473"> <thead> <tr> <th>種類/頻度</th> <th>20%以上</th> <th>5~20%未満</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>皮膚</td> <td>—</td> <td>光線過敏症</td> <td>痒痒</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>—</td> <td><u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u></td> <td>白血球減少、好中球減少、リンパ球增多、白血球增多、単球增多、<u>ヘモグロビン血色素減少</u>、血小板減少、血中カリウム上昇、<u>好中球增多、ヘモグロビン增多、乳状血清</u></td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>BUN 上昇、蛋白尿</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td><u>喀痰</u></td> <td>喀痰、血痰、咳、咽頭痛</td> <td>しゃっくり、低酸素症</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td><u>食道痛^{注4)}</u></td> <td><u>嚥下障害^{注4)}、食道狭窄^{注4)}</u></td> <td>下痢、嚥下痛、<u>上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、食道炎</u></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td><u>CRP 上昇</u></td> <td><u>CRP 上昇、発熱</u></td> <td>心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、背部痛</td> </tr> </tbody> </table> <p>注2) 頻度は、早期肺癌の臨床試験に基づき記載した。</p> <p>注3) 頻度は、早期肺癌の臨床試験、原発性悪性脳腫瘍の臨床試験、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臨床試験に基づき記載した。</p> <p>注4) 頻度は、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の臨床試験に基づき記載した。</p>	種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満	皮膚	—	光線過敏症	痒痒	血液	—	<u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u>	白血球減少、好中球減少、リンパ球增多、白血球增多、単球增多、 <u>ヘモグロビン血色素減少</u> 、血小板減少、血中カリウム上昇、 <u>好中球增多、ヘモグロビン增多、乳状血清</u>	腎臓	—	—	BUN 上昇、蛋白尿	呼吸器	<u>喀痰</u>	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症	消化器	<u>食道痛^{注4)}</u>	<u>嚥下障害^{注4)}、食道狭窄^{注4)}</u>	下痢、嚥下痛、 <u>上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、食道炎</u>	その他	<u>CRP 上昇</u>	<u>CRP 上昇、発熱</u>	心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、背部痛	<p>1)重大な副作用</p> <p>②の割合は、効能・効果追加に伴い、これまでの情報に、局所遺残再発食道癌の医師主導治験の成績を合算して記載した。</p> <p>2) その他の副作用</p> <p>効能・効果追加に伴い、これまでの情報に、局所遺残再発食道癌の医師主導治験の成績を合算して記載した。なお、適応症特有の事象である食道痛、嚥下障害、食道狭窄については、局所遺残再発食道癌の医師主導治験の成績のみの頻度で記載した。</p>
種類/頻度	20%以上	5~20%未満	5%未満																										
皮膚	—	光線過敏症	痒痒																										
血液	—	<u>血中アルブミン減少、リンパ球減少</u>	白血球減少、好中球減少、リンパ球增多、白血球增多、単球增多、 <u>ヘモグロビン血色素減少</u> 、血小板減少、血中カリウム上昇、 <u>好中球增多、ヘモグロビン增多、乳状血清</u>																										
腎臓	—	—	BUN 上昇、蛋白尿																										
呼吸器	<u>喀痰</u>	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症																										
消化器	<u>食道痛^{注4)}</u>	<u>嚥下障害^{注4)}、食道狭窄^{注4)}</u>	下痢、嚥下痛、 <u>上腹部痛、悪心、嘔吐、便秘、食道炎</u>																										
その他	<u>CRP 上昇</u>	<u>CRP 上昇、発熱</u>	心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈)、倦怠感、胸部不快感、低カルシウム血症、背部痛																										
<p>(5) 高齢者への投与</p> <p>高齢者では一般に生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p>	<p>変更なし。</p>																												
<p>(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔動物実験 (ラット) で大量投与により胎児の骨化遅延が報告されている。〕</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する</p>	<p>変更なし。</p>																												

使用上の注意（案）	設定根拠
場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。〕	
(7) 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	変更なし。
(8) 適用上の注意 1) 投与経路 本剤は静脈内注射のみに使用すること。 2) 調製時 ①他剤との混注は避けること。 ②本剤は防腐剤を含まず光に不安定なので、溶解後は遮光し速やかに使用すること。	変更なし。
(9) その他の注意 1) モルモット抗原性試験において一部の動物に搔鼻がみられ弱い抗原性が認められたとの報告がある。本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシー様症状等の発現に注意すること。 2) 海外の臨床試験において、ホルター心電図を用いた観察で、心室性頻拍や完全房室ブロック等の不整脈が発現したとの報告がある。	変更なし。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成 14 年 7 月 24 日付医薬審発第 0724001 号通知

JAN :

(日本名) タラポルフィンナトリウム

(英名) Talaporfin Sodium

化学名 :

(日本名) (+)-(2*S*,3*S*)-18-カルボキシラト-20-[*N*-(*S*)-1,2-ジカルボキシラトエチル]カルバモイル
メチル-13-エチル-3,7,12,17-テトラメチル-8-ビニルクロリン-2-プロパン酸
四ナトリウム

(英名) (+)-tetrasodium (2*S*,3*S*)-18-carboxylato-20-[*N*-(*S*)-1,2-dicarboxylatoethyl]carbamoyl
methyl-13-ethyl-3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylchlorin-2-propanoate

1.9.2 INN

rec-INN List 45 ; WHO Drug Information Vol.15, No.1, 2001

INN : talaporfin (遊離酸)

化学名 : (+)-Tetrasodium *N*-[[*(2S,3S)*-18-carboxylato-2-(2-carboxylatoethyl)-13-ethyl-2,3-dihydro-
3,7,12,17-tetramethyl-8-vinylporphyrin-20-yl]acetyl]-*L*-aspartate
(r-INN に基づいたナトリウム塩の名称)

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	(+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-18-カルボキシラト-20-[<i>N</i> -(<i>S</i>)-1,2-ジカルボキシラトエチル]カルバモイルメチル-13-エチル-3,7,12,17-テトラメチル-8-ビニルクロリン-2-プロパン酸 四ナトリウム (別名タラポルフィンナトリウム) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	<p>(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、レーザー照射が可能な下記疾患。</p> <p>早期肺癌 (病期 0 期又は I 期肺癌)</p> <p>(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)</p>					
用法・用量	<p>(1) 早期肺癌 タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m² 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。</p> <p>(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 mg/m² を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 22~26 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。</p>					
劇薬等の指定	<p>原体：劇薬 製剤：劇薬、処方せん医薬品</p>					
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：レザフィリン 製剤：注射用レザフィリン 100 mg (1バイアル中タラポルフィンナトリウムとして 100 mg 含有)</p>					
毒性	単回投与	動物種	投与経路	致死毒性(mg/kg)		
		マウス ♂♀	静脈	164(LD ₅₀ 値)		
		ラット ♂♀	静脈	120(概略の致死量)		
		イヌ ♂♀	静脈	60(概略の致死量)		
	反復投与	動物種	投与期間 (日)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見
		ラット ♂♀	28	静脈	5,15,30	5 15 mg/kg 以上で血漿中総コレステロール増加、トリグリセリド減少、耳介肥厚・痂皮形成、腎臓の近位尿細管の組織変化。
		イヌ ♂♀	28	静脈	5,10,25	10 25 mg/kg で ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇、肝細胞変性。

副作用	早期肺癌			
	自他覚症状	27/49 例=55.1%	臨床検査値異常変動	22/49 例=44.9%
	自他覚症状の種類	件数	臨床検査値異常変動の種類	件数
	喀痰増加	20	CRP 上昇	12
	血痰	15	ALT(GPT)上昇	6
	咳	13	白血球増多	2
	咽頭痛	7	リンパ球増多	2
	発熱	6	BUN 上昇	2
	光線過敏症	3	血色素減少、好中球減少、 単球増多、白血球減少、 血小板減少、AST(GOT)上 昇、 γ-GTP 上昇、ALP 上昇、 血清 Ca 上昇、尿蛋白増加	各 1
	そう痒、嚥下痛、下痢、 心電図異常、呼吸困難、 胸部不快感、全身倦怠	各 1		
原発性悪性脳腫瘍				
自他覚症状	2/27 例=7.4%	臨床検査値異常変動	18/27 例=66.7%	
自他覚症状の種類	件数	臨床検査値異常変動の種類	件数	
発疹	2	γ-GTP 上昇	16	
水疱	1	ALT (GPT) 上昇	13	
紅斑	1	AST (GOT) 上昇	10	
		Al-P 上昇	7	
		LDH 上昇	6	
		白血球数減少	2	
		血中カリウム上昇、好中 球数減少	各 1	
会 社	Meiji Seika ファルマ株式会社			

(追加)

化学名・別名																																																	
構造式																																																	
効能・効果	(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	(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 mg/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。 (下線部を追加)																																																
劇薬等の指定																																																	
市販名及び有効成分・分量																																																	
毒性																																																	
副作用	<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</p> <table border="0"> <tr> <td>自覚症状</td> <td>22/26 例=84.6%</td> <td>臨床検査値異常変動</td> <td>25/26 例=96.2%</td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <table border="0"> <tr> <th>自覚症状の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>食道痛</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>嚥下障害</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>食道狭窄</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>口腔咽頭痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛</td> <td>各 1</td> </tr> </table> </td> <td colspan="2"> <table border="0"> <tr> <th>臨床検査値異常変動の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>血中アルブミン減少</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数減少</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>好中球数増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加</td> <td>各 2</td> </tr> <tr> <td>Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性</td> <td>各 1</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	自覚症状	22/26 例=84.6%	臨床検査値異常変動	25/26 例=96.2%	<table border="0"> <tr> <th>自覚症状の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>食道痛</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>嚥下障害</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>食道狭窄</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>口腔咽頭痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛</td> <td>各 1</td> </tr> </table>		自覚症状の種類	件数	食道痛	14	発熱	8	嚥下障害	3	上腹部痛	2	悪心	2	食道狭窄	2	嘔吐	2	口腔咽頭痛	2	便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛	各 1	<table border="0"> <tr> <th>臨床検査値異常変動の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>血中アルブミン減少</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数減少</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>好中球数増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加</td> <td>各 2</td> </tr> <tr> <td>Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性</td> <td>各 1</td> </tr> </table>		臨床検査値異常変動の種類	件数	C-反応性蛋白増加	21	血中アルブミン減少	9	リンパ球数減少	7	ALT (GPT) 増加	5	AST (GOT) 増加	5	γ-GTP 増加	3	好中球数増加	3	血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加	各 2	Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性	各 1
自覚症状	22/26 例=84.6%	臨床検査値異常変動	25/26 例=96.2%																																														
<table border="0"> <tr> <th>自覚症状の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>食道痛</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>嚥下障害</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>食道狭窄</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>口腔咽頭痛</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛</td> <td>各 1</td> </tr> </table>		自覚症状の種類	件数	食道痛	14	発熱	8	嚥下障害	3	上腹部痛	2	悪心	2	食道狭窄	2	嘔吐	2	口腔咽頭痛	2	便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛	各 1	<table border="0"> <tr> <th>臨床検査値異常変動の種類</th> <th>件数</th> </tr> <tr> <td>C-反応性蛋白増加</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>血中アルブミン減少</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>リンパ球数減少</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>ALT (GPT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>AST (GOT) 増加</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP 増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>好中球数増加</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加</td> <td>各 2</td> </tr> <tr> <td>Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性</td> <td>各 1</td> </tr> </table>		臨床検査値異常変動の種類	件数	C-反応性蛋白増加	21	血中アルブミン減少	9	リンパ球数減少	7	ALT (GPT) 増加	5	AST (GOT) 増加	5	γ-GTP 増加	3	好中球数増加	3	血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加	各 2	Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性	各 1						
自覚症状の種類	件数																																																
食道痛	14																																																
発熱	8																																																
嚥下障害	3																																																
上腹部痛	2																																																
悪心	2																																																
食道狭窄	2																																																
嘔吐	2																																																
口腔咽頭痛	2																																																
便秘、嚥下痛、食道炎、倦怠感、しゃっくり、低酸素症、背部痛	各 1																																																
臨床検査値異常変動の種類	件数																																																
C-反応性蛋白増加	21																																																
血中アルブミン減少	9																																																
リンパ球数減少	7																																																
ALT (GPT) 増加	5																																																
AST (GOT) 増加	5																																																
γ-GTP 増加	3																																																
好中球数増加	3																																																
血中ビリルビン増加、血中カリウム増加、血小板数減少、乳状血清、血中ALP 増加	各 2																																																
Hb 減少、Hb 増加、白血球数減少、尿中蛋白陽性	各 1																																																
会社																																																	

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
4.2.1.1-01	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 (photodynamic therapy: PDT) の <i>in vitro</i> 殺細胞効果	██████████	20██-██ 20██-██	██████████ ██████████	国内	社内資料 (██████████ ██████████内部資料)	評価資料
4.2.1.1-02	レザフィリンを用いた光線力学的療法 (PDT) における追加照射のマウス抗腫瘍評価試験 (追加照射の有効性及び安全性の検討)	██████████	20██-██ 20██-██	██████████ ██████████	国内	社内資料 (██████████ ██████████内部資料) 試験番号: ██████████	評価資料
4.2.3.7.7-01	レザフィリンを用いたイヌ食道へのPDTの影響	██████████	20██-██ 20██-██	██████████	国内	社内資料 (██████████ ██████████内部資料) 試験番号: ██████████	参考資料
4.3-01	Evaluation of Photodynamic Therapy on the Larynx, Tongue, and Oral Mucosa in a Canine Model Using NPe6 as a Photosensitizing Agent	██████████	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3-02	ME2906のラット静脈内単回投与後のレーザー光照射による口腔粘膜障害性試験	██████████	—	—	—	社内資料	参考資料
4.3-03	Photodynamic Therapy with NPe6 on the Normal Rat Colon	██████████	—	—	—	社内資料	参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	—	社内資料	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.5.2-01	食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対するME2906およびPNL6405EPGを用いた光線力学的療法の多施設共同臨床第II相試験 治験総括報告書	■■■■■	2012.10- 2014.6	京都大学, 国立がん研究センター 東病院 他5施設	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	評価資料
5.3.5.2-02	食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）およびPDT半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の第I/II相試験 第I相試験成績まとめ	■■■■■	2010.9- 20■■■	京都大学, 国立がん研究センター 東病院 他4施設	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-1	参考資料
5.3.5.2-03	食道癌化学放射線療法後局所遺残再発例に対するタラポルフィンナトリウム（レザフィリン）およびPDT半導体レーザー（PDレーザー）を用いた光線力学療法の第I/II相試験 第II相試験成績まとめ	■■■■■	2010.9- 20■■■	京都大学, 国立がん研究センター 東病院 他4施設	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-1	参考資料
5.3.6-01	注射用レザフィリン100mg 再審査申請資料概要	Meiji Seika ファルマ(株)	—	—	国内	社内資料	参考資料
5.3.7-01	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	■■■■■	—	—	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	—
5.3.7-02	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	■■■■■	—	—	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	—
5.3.7-03	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	■■■■■	—	—	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	—
5.3.7-04	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	■■■■■	—	—	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	—

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.3.7-05	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図		—	—	国内	社内資料 治験識別番号:KUTR-015-2	—
5.4-01	Milestones in the development of photodynamic therapy and fluorescence diagnosis.	Juzeniene A, et al.	—	—	—	Photochem Photobiol Sci 2007;6:1234-45.	参考資料
5.4-02	Photodynamic therapy and cancer: a brief sightseeing tour.	Palumbo G	—	—	—	Expert Opin Drug Deliv 2007;4(2):131-48.	参考資料
5.4-03	Photosensitizers for photodynamic therapy.	Stewart JCM	—	—	—	Curr Opin Invest Drugs 1993;2(12):1279-89.	参考資料
5.4-04	Photodynamic therapy.	Dougherty TJ, et al.	—	—	—	J Natl Cancer Inst 1998;90(12):889-905.	参考資料
5.4-05	Comprehensive Registry of Esophageal Cancer in Japan, 2004	Ozawa S, et al.	—	—	—	Esophagus 2012;9:75-98.	参考資料
5.4-06	Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.	Herskovic A, et al.	—	—	—	N Engl J Med 1992;326:1593-8.	参考資料
5.4-07	Nonrandomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus.	Hironaka S, et al.	—	—	—	Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:425-33.	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-08	A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer.	Muro K, et al.	—	—	—	Ann Oncol 2004;15:955-9.	参考資料
5.4-09	Phase II trial of Vinorelbine in Metastatic Squamous Cell Esophageal Carcinoma.	Conroy T, et al.	—	—	—	J Clin Oncol 1996;14(1):164-70.	参考資料
5.4-10	Phase II trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer.	Lordick F, et al.	—	—	—	Br J Cancer 2003;89:630-3.	参考資料
5.4-11	Salvage chemotherapy with mitomycin C, ifosfamide, and cisplatin (MIC) for previously treated metastatic or recurrent esophageal squamous cell carcinoma.	Park BB, et al.	—	—	—	Invest New Drugs 2008;26:387-92.	参考資料
5.4-12	A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy.	Kato K, et al.	—	—	—	Cancer Chemother Pharmacol 2011;67:1265-72.	参考資料
5.4-13	A Retrospective Comparison of Docetaxel and Paclitaxel for Patients with Advanced or Recurrent Esophageal Cancer Who Previously Received Platinum-Based Chemotherapy.	Mizota A, et al.	—	—	—	Oncology 2011;81:237-42.	参考資料
5.4-14	Salvage esophagectomy for recurrent tumors after definitive chemotherapy and radiotherapy.	Swisher SG, et al.	—	—	—	J Thorac Cardiovasc Surg 2002;123:175-83.	参考資料
5.4-15	Salvage esophagectomy after definitive chemotherapy and radiotherapy for advanced esophageal cancer.	Nakamura T, et al.	—	—	—	Am J Surg 2004;188:261-6.	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-16	Salvage esophagectomy after high-dose chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Tachimori Y, et al.	—	—	—	J Thorac Cardiovasc Surg 2009;137:49-54.	参考資料
5.4-17	Salvage surgery after failed chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the esophagus.	Chao YK, et al.	—	—	—	Eur J Surg Oncol 2009;35(3):289-94.	参考資料
5.4-18	Salvage Esophagectomy After Definitive Chemoradiotherapy for Thoracic Esophageal Cancer.	Miyata H, et al.	—	—	—	J Surg Oncol 2009 Nov 1;100(6):442-6.	参考資料
5.4-19	EMR as salvage treatment for patients with locoregional failure of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Hattori S, et al.	—	—	—	Gastrointest Endosc 2003 Jul;58(1):65-70.	参考資料
5.4-20	Long-term results of salvage endoscopic mucosal resection in patients with local failure after definitive chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Yano T, et al.	—	—	—	Endoscopy 2008;40:717-721.	参考資料
5.4-21	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failures after definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer.	Yano T, et al.	—	—	—	Gastrointest Endosc 2005 Jul;62(1):31-6.	参考資料
5.4-22	Long-term results of salvage photodynamic therapy for patients with local failure after chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma.	Yano T, et al.	—	—	—	Endoscopy 2011;43(8):657-63.	参考資料
5.4-23	Photodynamic therapy as salvage treatment for local failure after chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma: A phase II study.	Yano T, et al.	—	—	—	Int J Cancer 2012 Sep 1;131(5):1228-34.	参考資料

CTD添付資料 番号	タイトル	著者	試験実施 期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料
5.4-24	食道癌診断・治療ガイドライン2012年4月版 XVI. 緩和医療	日本食道学会	—	—	—	—	参考資料
5.4-25	食道がん標準化学療法の実際 6 食道がん患者の緩和医療 ①緩和ケアと疼痛管理	藤 也寸志	—	—	—	—	参考資料
5.4-26	Efficacy of concurrent chemoradiotherapy as a palliative treatment in stage IVB esophageal cancer patients with dysphagia.	Ikeda E, et al.	—	—	—	Jpn J Clin Oncol 2011;41(8):964-72.	参考資料
5.4-27	Concurrent chemoradiotherapy or endoscopic stenting for advanced squamous cell carcinoma of esophagus: A case-control study.	Wong SKH, et al.	—	—	—	Ann Surg Oncol 2008;15(2):576-82.	参考資料
5.4-28	Optimal timing of endoscopic evaluation of the primary site of esophageal cancer after chemoradiotherapy or radiotherapy: a retrospective analysis.	Zenda S, et al.	—	—	—	Dig Endosc 2009;21:245-51.	参考資料