審査報告書

令和 8 年 10 月 8 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 100 mg
［一　　般　　名］　タラポルフィンナトリウム
［申　　請　　者］　Meiji Seika ファルマ株式会社
［申 請 年 月 日］　令和 7 年 11 月 27 日
［剤 形 ・ 含 量］　1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100 mg 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］　なし
［審 査 担 当 部］　新薬審査第五部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の子宮頸部上皮内腫瘍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。
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、以下の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
（1）外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ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
（4）子宮頸部上皮内腫瘍

（下線部追加）

［用法及び用量］
（1）早期肺癌、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌、子宮頸部上皮内腫瘍
通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m^2 を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

（2）原発性悪性脳腫瘍

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 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。

別　紙

審査報告（1）

令和 8 年 8 月 28 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　注射用レザフィリン 100 mg
［一　般　名］　タラポルフィンナトリウム
［申　請　者］　Meiji Seika ファルマ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 27 日
［剤形・含量］　1 バイアル中にタラポルフィンナトリウム 100 mg を含有する用時溶解注射剤

［申請時の効能・効果］

（1）外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌）

（2）原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

（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

（4）子宮頸部上皮内腫瘍

（下線部追加）

［申請時の用法・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、子宮頸部上皮内腫瘍

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

（2）原発性悪性脳腫瘍

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 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。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .3

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 4
8. 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 16
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 16

［略語等一覧］

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

悪性腫瘍に対する 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、腫瘍組織にレーザ光を照射することにより、レーザ光を吸収した光感受性物質が、励起一重項酸素分子を生成し、当該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。

本薬は、日本石油化学株式会社（現 ENEOS 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、本邦において、2003 年 10 月に「早期肺癌」、2013 年 9 月に「原発性悪性脳腫瘍」、2015 年 5 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

CIN に対する臨床開発として、浜松医科大学医学部附属病院等により、医師主導治験として、子宮頸部細胞診及びコルポスコープ下狙い組織診で診断された CIN2 又は CIN3 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CIN-1 試験、jRCT2041190087）が 2019 年 11 月から実施された。

なお、2026 年 6 月時点で、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。

今般、CIN-1 試験を主要な試験成績として、CIN に係る本薬の一変申請が行われた。

なお、CIN に対して本薬/PDT を実施する際に使用される PD レーザシステムについては、Meiji Seika ファルマ株式会社により開発され、2025 年 11 月に、「子宮頸部上皮内腫瘍」を対象疾患として一変申請が行われている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す試験が提出された。

表 1　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（jRCT 番号等）	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	CIN-1（jRCT20411 90087）	Ⅱ	CIN2 又は CIN3 患者	79	本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与し、4～6 時間後に半導体レーザ装置*1 を用いて、レーザ光 100 J/cm^2 を照射	有効性 安全性
参考	国内	CR-1（UMIN00002 2113）	Ⅰ/Ⅱ	CIN2 又は CIN3 患者	Ⅰ相パート：9 ①3 ②3 ③3 Ⅱ相パート：34	＜Ⅰ相パート＞ 本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与し、4～6 時間後に半導体レーザ装置*1 を用いて、レーザ光を①50 J/cm^2、②75 J/cm^2、③100 J/cm^2 照射 ＜Ⅱ相パート＞ 本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与し、4～6 時間後に半導体レーザ装置*1 を用いて、レーザ光を 100 J/cm^2 照射	忍容性 安全性 有効性
		CR-2（UMIN00002 1386）	－	CIN2 又は CIN3 患者	9	本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与し、4～6 時間後に半導体レーザ装置*1 を用いて、レーザ光を 100 J/cm^2 照射	有効性 安全性
		CIN-1-FU（jRCT10402 40186）	非介入	CIN-1 試験の有効性解析対象のうち CIN-1 試験期間中に再発が認められなかった患者	76	－	有効性

*1：PDT 半導体レーザ（664 nm、150 mW/cm^2）が使用された

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、安全性評価のため提出された資料における各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3　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。

7.1　評価資料

7.1.1　国内試験

7.1.1.1　国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-01：CIN-1 試験＜2019 年 11 月～2023 年 3 月＞）

子宮頸部細胞診及びコルポスコープ下狙い組織診で診断された CIN2 又は CIN3[1)] 患者[2)]（目標症例数：75 例[3)]）を対象に、本薬/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 4 施設で実施された。

1) 子宮頸癌取扱い規約病理編（第 4 版）において、異型の程度の低い方から順に CIN1、CIN2 及び CIN3 に分類され、病変部位の正常細胞に対する異型細胞の割合が 1/3 までが CIN1、2/3 までが CIN2、それ以上が CIN3 と定義されている。

2) 円錐切除術等の他の治療を希望していない患者が対象とされた。

3) 主要評価項目とされた CIN3 の患者集団における中央判定による CR を達成した患者の割合について、日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会の「子宮頸部円錐切除術の実態調査」小委員会による全国調査結果を示した報告（J Gynecol Oncol 2018; 29: e46）において、CIN3 患者に対する円錐切除術の切除断端陰性割合が 84.8%であったことから閾値を 85%と設定した。CIN2 及び CIN3 患者を対象とした本薬/PDT の 2 つの国内臨床研究成績から、本薬/PDT により CR を達成する患者割合を 95%と仮定し、有意水準（片側）0.05 とした場合、検出力 80%を担保するために必要な症例数は 68 例と算出されたことから、10%の脱落を考慮し、目標症例数は 75 例（CIN3 として 68 例）と設定された。

本薬の用法・用量は、本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与することとされた。また、PDT は、本薬の投与終了 4～6 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 664 nm のレーザ光（照射エネルギー密度 100 J/cm^2、照射パワー密度 150 mW/cm^2）を照射することとされた。

本試験に登録され、本薬/PDT が実施された 79 例全例が安全性の解析対象とされた。有効性の解析対象は FAS とされ、治験実施計画書に従い、本薬/PDT が実施された患者のうち、対象患者から明らかに外れると判断された患者 2 例[4)] を除いた 77 例（CIN2：7 例、CIN3：70 例）が対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、CIN3 の患者集団における中央判定による CR[5)] を達成した患者割合の解析は、すべての患者の治療期間が終了又は中止され、かつすべての患者の治療効果が確定した時点で実施することとされ、当該結果は表 2 のとおりであった。

表 2　CR を達成した患者割合の結果（中央判定、FAS、2022 年 6 月 24 日データカットオフ）

	例数（%）
	CIN3 患者 70 例
CR	70（100）
nonCR/nonPD	0
PD	0
NE	0
CR を達成した患者割合［95%CI[*1]］（%）	100［94.9, 100］[*2]

*1：Clopper-Pearson 法、*2：片側 95%CI の下限値は 95.8%

安全性について、本試験において死亡は認められなかった。

7.2　参考資料

7.2.1　国内試験

7.2.1.1　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-02：CR-1 試験＜Ⅰ相パート：2016 年 3 月～2018 年 4 月、Ⅱ相パート：2017 年 1 月～2019 年 3 月＞）

子宮頸部細胞診、コルポスコピー及びコルポスコープ下狙い組織診で診断された CIN2 又は CIN3[1)] 患者[2)] を対象に、本薬/PDT の忍容性、安全性及び有効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 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与することとされた。また、PDT は、本薬の投与終了 4～6 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 664 nm のレーザ光（照射パワー密度 150 mW/cm^2）を以下の照射エネルギー密度で照射することとされた。

- 第Ⅰ相パート：50、75 又は 100 J/cm^2
- 第Ⅱ相パート：100 J/cm^2

第Ⅰ相パートに登録され、本薬/PDT が実施された 9 例（50、75 又は 100 J/cm^2 各 3 例）及び第Ⅱ相パートに登録され、本薬/PDT が実施された 34 例全例が安全性の解析対象とされた。

---

4) 1 例はコルポスコピー不適例（Unsatisfactory Colposcopic Findings）であり、中央判定委員会にて不適格と判定された。もう 1 例は上皮内腺癌が認められ、中央判定委員会にて不適格と判定された。

5) 治療効果判定は、子宮頸部細胞診及びコルポスコープ下狙い組織診により行われた。PDT 実施 12 週後以降最長 24 週後まで、CR が確定するか PD の判断がなされるまで、4 週間ごとに検査が行われた。CR は、①子宮頸部細胞診により陰性と診断されている、かつ②コルポスコープ下狙い組織診により陰性と診断されている場合に判定された。

第Ⅰ相パートにおいて、DLT 評価期間は PDT 実施から 12 週後までとされた。その結果、50、75 又は 100 J/cm^2 のいずれの照射エネルギー密度で照射された患者においても DLT[6] は認められず、第Ⅱ相パートの照射エネルギー密度として 100 J/cm^2 が選択された。

本試験の第Ⅰ相パート及び第Ⅱ相パートにおいて、死亡は認められなかった。

7.2.1.2　国内臨床研究（CTD 5.3.5.2-03：CR-2 試験＜2016 年 3 月～2018 年 4 月＞）

子宮頸部細胞診、コルポスコピー及びコルポスコープ下狙い組織診で診断された CIN2 又は CIN3[1] 患者[2] を対象に、本薬/PDT の安全性及び有効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 1 施設で実施された。

本薬の用法・用量は、本薬 40 mg/m^2 を単回静脈内投与することとされた。また、PDT は、本薬の投与終了 4～6 時間後に半導体レーザ装置を用いて、波長 664 nm のレーザ光（照射エネルギー密度 100 J/cm^2、照射パワー密度 150 mW/cm^2）を照射することとされた。

本試験に登録され、本薬/PDT が実施された 9 例全例が安全性の解析対象とされた。

本試験において、死亡は認められなかった。

7.2.1.3　国内臨床研究（CTD 5.3.5.2-04：CIN-1-FU 試験＜2025 年 3 月～8 月＞）

CIN-1 試験において本薬/PDT が実施された患者を対象に、より長期の再発に関する情報を収集するために、本薬/PDT 実施後 3 年以上経過した時点での再発状況を追跡調査することを目的とした臨床研究が実施された。

CIN-1 試験において本薬/PDT が実施され、試験期間中に再発[7] が認められなかった 76 例が調査対象とされ[8]、治験実施施設において再発に関するカルテ調査を行うこととされた。また、カルテ調査により本薬/PDT 実施 3 年後以降の情報が取得できなかった場合は、アンケート調査[9] により再発状況を確認することとされた。

---

6) 以下のいずれかに該当する場合に DLT と判定された。
- 2 日以上持続する Grade 2（CTCAE ver.4 による）以上の本薬/PDT との因果関係が否定できない有害事象
- Grade 3 又は Grade 4（CTCAE ver.4 による）の本薬/PDT との因果関係が否定できない有害事象
- レーザ照射部位での頸管閉塞等の高度な障害
- 原因によらない死亡

7) 子宮頸部細胞診及びコルポスコープ下狙い組織診により、CIN2 又は CIN3 の病変が認められた場合に再発と判定された。

8) CIN-1 試験における再発状況の調査は、最後に観察期間を完了した患者の本薬/PDT 実施 56 週後まで実施され、PDT 実施 204 日後に CIN3 の患者 1 例で再発が認められ、FAS 77 例のうち 76 例が調査対象とされた。

9) 調査対象者に電話連絡を取り、承諾が得られた調査対象者に対して、説明文書とアンケート用紙を送付した。説明文書に基づいて、再発に関するアンケート調査の趣旨と内容及び調査対象者が同意の判断を行うために必要な事項（情報の利用目的、同意の撤回が可能である旨等）等、個人情報保護法の趣旨に沿った説明を行った上で、アンケート調査への協力を依頼し、以下の内容を確認した。
- 検査受診の有無
- 再発の有無
- 検査日
- 細胞診の結果
- 組織診の結果

新たに再発の有無に関する情報を取得できた患者は、調査対象 76 例中 72 例であり[10]、うち本薬/PDT 実施 3 年後以降の追跡情報を取得できた患者は 59 例（81.9%）、3 年未満の追跡情報を取得できた患者は 13 例[11]（18.1%）であった。

再発の有無に関する情報を取得できた 72 例全例で再発は認められなかった。

7.R　機構における審査の概略

7.R.1　審査方針について

機構は、CIN2 又は CIN3 患者に対する本薬/PDT の有効性及び安全性について、CIN-1 試験の結果に基づき評価する方針とした。また、長期フォローアップについては、CIN-1-FU 試験を評価する方針とした。

7.R.2　臨床的位置付け及び有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CIN2 又は CIN3 患者に対する本薬/PDT の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1　本薬/PDT の臨床的位置付けについて

最新の国内外の代表的な診療ガイドライン[12]における、CIN2 又は CIN3 に対する本薬/PDT に係る記載内容は以下のとおりであった。なお、本邦において、子宮頸部異形成等に対する PDT として、ポルフィマーナトリウム及びレーザ機器が承認されていたものの、現在はいずれも製造販売が中止されている。

＜診療ガイドライン＞

- 子宮頸癌治療ガイドライン（2022 年版）
  - 妊孕性温存希望患者に対する円錐切除術の代替療法として、PDT が言及されている。

申請者は、CIN2 又は CIN3 に対する治療体系及び当該治療体系における本薬/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。

CIN は子宮頸部扁平上皮癌の前駆病変であり、CIN1 の一部が消退せずに持続することで CIN2 及び CIN3 に進展し、さらに一部が子宮頸部浸潤癌に進展するとされる。本邦では、CIN3 患者に対して、並びに CIN2 患者のうち、①1～2 年の経過観察期間中に自然消失しない場合、②ハイリスク HPV[13]が陽性の場合、③患者本人の強い希望がある場合、及び④継続的な受診が困難な場合に対して、円錐切除術等の治療が実施されている。円錐切除術は断端陰性割合が 80～95%程度と治療効果が高い治療であるものの、子宮頸部を切除するため、子宮頸管が短縮し、術後の妊娠時に早産リスクが高くなることが報告されている（日産婦誌 2017; 69: 1462）。

本薬/PDT は、子宮頸部を保持できる局所治療であり、早産のリスクを上昇させないことが期待でき

---

10) 情報を取得できなかった 4 例のうち、3 例は調査対象者に連絡を取ることができなかったことが理由であり、1 例はアンケート調査の結果、CIN-1 試験終了後に他施設で検査を受けていなかったことが理由であった。

11) 追跡期間は、アンケート調査拒否 1 例はカルテ調査結果で得られた 2.97 年、残り 12 例のうち 2 例は 2 年未満、3 例は 2 年以上 2.5 年未満、7 例は 2.5 年以上 3 年未満であった。

12) 子宮頸癌治療ガイドライン（2022 年版）、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編（2026 年版）、NCCN ガイドライン（子宮頸癌スクリーニング）（v.2.2012）及び NCI-PDQ（子宮頸癌）（2025 年 5 月 13 日）

13) HPV16 / 18 / 31 / 33 / 35 / 45 / 52 / 58 型のいずれか

ること、CIN-1 試験の CR を達成した患者割合の結果（7.1.1.1 参照）等を考慮すると、CIN 患者に対する局所治療の一つとして位置付けられると考える。

なお、本邦において、CIN に対する切除以外の局所治療としてレーザ蒸散術が実施されているが、頸管内残存病変等からの再発リスクが高いと考えられている。レーザ蒸散術と本薬/PDT との使い分けについては現時点で不明であり、患者に応じて選択されるものと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2　有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、CIN-1 試験における有効性の評価項目及び結果について、以下のように説明している。

CIN のうち、CIN3 は子宮頸部浸潤癌へ進行するリスクが高いこと（Lancet Oncol 2008; 9: 425-34）、及び CIN2 かつ経過観察において自然消失しない場合は CIN3 へ進展する可能性があることを考慮すると、これらは治療を要する病態である。CIN-1 試験では、CR の判定には、子宮頸部細胞診により陰性、かつコルポスコープ下狙い組織診により陰性と診断される必要があり、CR と判定されることで、前癌病変が消退することになり臨床的意義があると考えることから、CIN-1 試験の主要評価項目として CR を達成した患者割合を設定した。

その結果、CIN3 の患者集団における全例（70 例）が PDT 実施 12 週後以降最長 24 週後までの中央判定による CR を達成し、CR を達成した患者割合の片側 95%CI の下限値（95.8%）は事前に設定された閾値[14)]（85%）を上回った（7.1.1.1 参照）。加えて、患者数は限られているものの、CIN2 の患者集団（7 例）における中央判定による CR を達成した患者割合［95%CI］（%）は 100［59.0, 100］であり、CIN2 の患者を含めた CIN-1 試験の対象患者に対して本薬/PDT の有効性は期待できると考える。なお、CIN-1 試験に組み入れられた CIN2 の患者はいずれも、国内診療ガイドライン（産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2026）において治療を行うことが可能とされているハイリスク HPV[13)] が陽性の患者であった。

また、CIN-1 試験において本薬/PDT が実施された患者を対象に、より長期の再発状況を追跡調査することを目的とした CIN-1-FU 試験において、観察期間の中央値 3.5 年で、再発の有無に関する情報を取得できた 72 例全例で再発は認められなかった（7.2.1.3 参照）。CIN2 又は CIN3 患者に対する治療後の経過観察期間について国内外でコンセンサスはないものの、米国 ASCCP ガイドライン（2019 年版）では少なくとも 2.5 年のサーベイランスが推奨されていることを踏まえると、CIN-1 試験の対象患者に対する本薬/PDT の有効性は、CR の維持による効果の持続の点からも期待できると考える。

さらに、下記の点を踏まえると、本薬/PDT が頸管長及び早産を含む分娩に及ぼす悪影響は明らかでないと考える。

- CIN-1 試験に組み入れられた 77 例のうち、2023 年 2 月 22 日のデータカットオフ時点で 8 例（8 件）の分娩が認められたが、早産に至った分娩は認められなかったこと
- CIN-1 試験に組み入れられた 77 例の本薬/PDT 実施前後の頸管長の変化量の平均値［95%CI］（mm）は 1.24［0.48, 2.00］であり、本薬/PDT 実施により頸管長が短縮する傾向は認められなかったこと

14)　日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会の「子宮頸部円錐切除術の実態調査」小委員会による全国調査結果を示した報告（J Gynecol Oncol 2018; 29: e46）において、CIN3 に対する円錐切除術の切除断端陰性割合が 84.8%であったことを参考に設定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明に加え、「7.R.2.1　本薬/PDT の臨床的位置付けについて」の項における検討及び下記の点を考慮すると、CIN-1 試験の対象患者に対する本薬/PDT の一定の有効性は示されたと判断した。

- CIN-1 試験における再発状況の調査は、最後に観察期間を完了した患者の本薬/PDT 実施 56 週後まで実施され、1 例に再発[8)]が認められたものの、試験期間終了後のより長期の追跡調査を行った CIN-1-FU 試験において、上述の 1 例を除き再発の有無に関する情報を取得できた 72 例全例で再発は認められなかったこと
- CIN-1 試験の対象患者で治療適応となる場合の標準的治療は円錐切除術であるものの、円錐切除術により子宮頸管が短縮し、早産リスクが上昇することを踏まえると、本薬/PDT が頸管長及び早産を含む分娩に及ぼす悪影響は明らかでない旨の申請者の説明は理解可能であり、妊娠・出産を希望する患者[15)]に対する治療選択肢として期待されること

7.R.3　安全性について（有害事象については、「7.3　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、CIN2 又は CIN3 患者に対する本薬/PDT の実施時に特に注意を要する有害事象は、本薬の既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象[16)]であると判断した。

また、機構は、本薬/PDT の実施にあたっては上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、CIN の治療及び PDT に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理等の適切な対応がなされる場合には、CIN2 又は CIN3 患者においても本薬/PDT は忍容可能と判断した。

7.R.3.1　安全性プロファイル等について

申請者は、CIN-1 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

CIN-1 試験において、全有害事象は 79/79 例（100%）、Grade 3 以上の有害事象は 4/79 例（5.1%）に認められた。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

また、CIN-1 試験において、一定以上の発現割合で認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

15) CIN-1 試験に組み入れられた患者の 92.4%（73/79 例）に挙児希望があった。
16) 光線過敏症及び肝機能障害（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書　注射用レザフィリン 100 mg」等参照）

表 3　CIN-1 試験で一定以上の発現割合*で認められた有害事象
（2022 年 6 月 24 日データカットオフ）

PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 79 例
全 Grade の有害事象	
下腹部痛	68（86.1）
低アルブミン血症	52（65.8）
貧血	15（19.0）
月経困難症	14（17.7）
γ-GTP 増加	13（16.5）
光線過敏性反応	13（16.5）
不眠症	13（16.5）
発熱	12（15.2）
頭痛	11（13.9）
下痢	10（12.7）
悪心	10（12.7）
蛋白尿	10（12.7）
ALT 増加	8（10.1）
Grade 3 以上の有害事象	
下痢	1（1.3）
γ-GTP 増加	1（1.3）
ALT 増加	1（1.3）
好中球減少症	1（1.3）

*：全 Grade の有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象は 1%以上の事象

CIN-1 試験では、PDT 実施後の治癒過程で生じる、びらん形成、肉芽形成、出血、頸管狭窄、潰瘍形成及び瘢痕化を特定所見として定義し、治験薬投与から治療効果最終判定確定（最長で PDT 実施 24 週後）まで確認し、特定所見と判断された場合には、「通常の治癒過程で生じる程度であり、有害事象とは取り扱う必要のない程度の所見」と判定された場合には有害事象として扱わず、「通常の治癒過程で生じる程度を越えており、有害事象として取り扱う必要がある所見」と判定された場合には、有害事象として取り扱うこととした。

CIN-1 試験における特定所見の発現状況は表 4 のとおりであった。なお、いずれの事象も有害事象とは判定されなかった。

表 4　CIN-1 試験で認められた特定所見（2022 年 6 月 24 日データカットオフ）

	例数（%） 79 例									
	PDT 実施日	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	8 週後	12 週後	16 週後	20 週後	24 週後	全体
びらん形成	0	23 （29.1）	71 （89.9）	72 （91.1）	53 （67.1）	21 （26.6）	2 （2.5）	0	0	0	75 （94.9）
肉芽形成	0	0	7 （8.9）	34 （43.0）	36 （45.6）	19 （24.1）	5 （6.3）	0	0	0	46 （58.2）
出血	0	14 （17.7）	7 （8.9）	1 （1.3）	4 （5.1）	2 （2.5）	0	0	0	0	21 （26.6）
頸管狭窄	0	0	0	0	0	5 （6.3）	3 （3.8）	0	0	0	6 （7.6）
潰瘍形成	0	1 （1.3）	1 （1.3）	0	0	0	0	0	0	0	2 （2.5）
瘢痕化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

上記のとおり、CIN-1 試験では、PDT 実施後の治癒過程で生じる特定所見が認められたものの、PDT による腫瘍組織の破壊から組織修復への一連の反応と考えられるものであり、いずれの特定所見も観察期間内に消退が確認された。しかしながら、治癒過程の反応は患者によって異なる可能性もあるため、

添付文書の項において、上記の特定所見が治療部位にあらわれることがあるので、必要に応じて適切な処置を行う旨を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CIN-1 試験において、特定所見とされた事象も有害事象として取り扱うものであり、ICH E2A ガイドラインに抵触する。また、CIN-1 試験において、発現が認められた特定所見を含む有害事象については、本薬/PDT 実施時に注意する必要がある。しかしながら、下記の点を考慮すると、CIN の治療及び PDT に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされる場合には、CIN2 又は CIN3 患者においても本薬/PDT は忍容可能と判断した。

- CIN-1 試験において、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び複数例に発現した Grade 3 以上の有害事象は認められなかったこと
- 本薬/PDT による特定所見とされた事象について、いずれも消退が確認されたこと

7.R.4　効能・効果について

本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、それぞれ下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
子宮頸部上皮内腫瘍	• 円錐切除術を希望しない患者を適応とすること。 • 扁平上皮癌又はその他浸潤癌への効果は不明である。治療にあたっては、細胞診、コルポスコピー、コルポ下狙い組織診、腫瘍マーカー等の各種検査結果をふまえ、適切な患者を選択すること。 • 臨床試験に組み入れられた患者の条件について、「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。

機構は、「7.R.2　臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
子宮頸部上皮内腫瘍	• 円錐切除術の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 • 浸潤癌に対する有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の CIN の分類等について、「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行うこと。

7.R.4.1　本薬/PDT の実施対象及び効能・効果について

申請者は、本薬/PDT の実施対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

CIN-1 試験の結果（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、本薬/PDT の実施が推奨される対象は、子宮頸部細胞診及びコルポスコープ下狙い組織診により診断された CIN2 又は CIN3 の患者である。しかしながら、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果においては「子宮頸部上皮内腫瘍」と設定することが適切と考える。

- 海外で CIN の分類で使用されている WHO 組織分類では、low-grade squamous intraepithelial lesion（LSIL）及び high-grade squamous intraepithelial lesion（HSIL）の 2 つに分類する SIL 分類が採用されている一方、国内では CIN1、CIN2 及び CIN3 の 3 つに分類する分類法 [1)] が採用されており差異

が認められるものの、今後、国際標準化に伴い、国内における分類法が変更される可能性があること

- 本邦において、CIN1 及び CIN2 の患者に対して一律に円錐切除術等の治療介入は推奨されていないものの、効能・効果に関連する注意の項において、細胞診、コルポスコピー、コルポスコープ下狙い組織診、腫瘍マーカー等の各種検査結果を踏まえ、適切な患者を選択する旨を注意喚起することで、医療現場において適切に使用されると考えられること

また、CIN に対して、円錐切除術が適応となる場合には当該治療が標準的治療であることから、本薬/PDT の対象は当該治療を希望しない患者である旨を注意喚起する。さらに、扁平上皮癌又はその他の浸潤癌に対する本薬/PDT の臨床的有用性は不明である旨、及び臨床試験に組み入れられた患者の条件について臨床成績の項の内容を熟知する旨を注意喚起する。

以上を踏まえ、効能・効果を「子宮頸部上皮内腫瘍」とし、効能・効果に関連する注意の項において、下記の内容を設定した。

- 円錐切除術を希望しない患者を適応とすること。
- 扁平上皮癌又はその他浸潤癌への効果は不明である。治療にあたっては、細胞診、コルポスコピー、コルポ下狙い組織診、腫瘍マーカー等の各種検査結果をふまえ、適切な患者を選択すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の条件について、「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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

効能・効果に関する上記の申請者の説明は理解可能である。ただし、臨床試験において CIN2 又は CIN3 の患者が対象とされた旨は、本薬/PDT の実施対象を選択する上で重要な情報であると考えることから、当該内容を臨床成績の項で情報提供した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の CIN の分類等を含む臨床成績の項の内容を熟知して適応患者を選択する旨を注意喚起することが適切と判断した。また、治療が推奨される CIN の分類等について、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行う必要があると考えることから、当該内容を注意喚起することが適切と判断した。

加えて、円錐切除術が適応となる場合には、当該治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と判断した。

さらに、臨床試験において浸潤癌の患者は除外されており、浸潤癌の患者を対象に、標準的治療と本薬/PDT を比較した臨床試験成績は得られていないことから、当該患者に対する有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切と判断した。なお、子宮頸部細胞診、コルポスコピー、コルポスコープ下狙い組織診、腫瘍マーカー等の各種検査結果を踏まえて CIN の診断を行い、本薬/PDT の実施対象として選択する旨については、本薬/PDT は CIN の治療に十分な知識と経験を持つ医師によって実施されることを考慮すると、注意喚起する必要はないと考える。

以上より、本薬の効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
子宮頸部上皮内腫瘍	• 円錐切除術の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。 • 浸潤癌に対する有効性及び安全性は確立していない。 • 臨床試験に組み入れられた患者の CIN の分類等について、「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、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行うこと。

7.R.5　用法・用量について

本一変申請に係る本薬の用法・用量は下表のように設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項については、申請者より、下表のように設定する旨が説明された（既承認の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
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。	〈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、子宮頸部上皮内腫瘍〉 • 本薬とともに癌及び子宮頸部上皮内腫瘍を標的として使用することを目的として承認された PDT 半導体レーザを使用しレーザ光照射を行うこと。なお、レーザ光照射の条件等については、当該医療機器の電子添文を参照すること。 • 本薬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。再度本薬を投与する場合には休薬期間を 1 カ月以上おき、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。

機構は、「7.R.2　臨床的位置付け及び有効性について」及び「7.R.3　安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係る本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切と判断した。

7.R.5.1　本薬の用法・用量について

申請者は、本一変申請に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果である、早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍及び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承認用法・用量と同一用法・用量で CIN-1 試験が実施され、CIN2 又は CIN3 患者に対する本薬/PDT の臨床的有用性が示された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、当該試験における設定に基づき、本一変申請に係る本薬の用法・用量を設定した。また、本薬とともに癌及び CIN を標的として使用することを目的として承認された PDT 半導体レーザを使用しレーザ光照射を行う旨を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6　RMP（案）について

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の効能追加に係る審査を踏まえ、RMP が公表されている。

機構は、「7.R.3　安全性について」の項における検討等を踏まえ、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 5）を変更する必要はないと判断した。

表 5　RMP（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
• 光線過敏症 • 肝機能障害 • 呼吸困難（早期肺癌） • 食道狭窄（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	• 食道穿孔（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	なし
有効性に関する検討事項		
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		

7.R.7　製造販売後の検討事項について

申請者は、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、CIN と既承認効能・効果の間に本薬/PDT の安全性プロファイルの明確な差異は認められないと考えること（7.R.3 参照）を踏まえると、現時点では CIN 患者に対する本薬/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を直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

また、申請者は、製造販売後における CIN 患者に対する本薬/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/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/PDT を実施する医師に対して、①本薬/PDT の適切な対象、②実施環境、③PDT に使用する半導体レーザ装置の取扱い等の内容を情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.3　臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1　評価資料」及び「7.2　参考資料」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。

7.3.1　国内第Ⅱ相試験（CIN-1 試験）

有害事象は 79/79 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 72/79 例（91.1%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 6 のとおりであった。重篤な有害事象は認められなかった。

表 6　発現割合が 10%以上の有害事象

SOC PT （MedDRA ver.25.0）	例数（%） 79 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	79（100）	4（5.1）
血液およびリンパ系障害		
貧血	15（19.0）	0
代謝および栄養障害		
低アルブミン血症	52（65.8）	0
精神障害		
不眠症	13（16.5）	0
神経系障害		
頭痛	11（13.9）	0
胃腸障害		
下腹部痛	68（86.1）	0
下痢	10（12.7）	1（1.3）
悪心	10（12.7）	0
皮膚および皮下組織障害		
光線過敏性反応	13（16.5）	0
腎および尿路障害		
蛋白尿	10（12.7）	0
生殖系および乳房障害		
月経困難症	14（17.7）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	12（15.2）	0
臨床検査		
γ-GTP 増加	13（16.5）	1（1.3）
ALT 増加	8（10.1）	1（1.3）

7.3.2　国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（CR-1 試験）

7.3.2.1　第Ⅰ相パート

有害事象は 9/9 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 9/9 例（100%）に認められた。認められた有害事象は表 7 のとおりであった。重篤な有害事象は認められなかった。

表 7　認められた有害事象

SOC PT （MedDRA ver.21.0）	例数（%） 9 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	9（100）	0
感染症および寄生虫症		
皮膚真菌感染	1（11.1）	0
胃腸障害		
下腹部痛	9（100）	0
皮膚および皮下組織障害		
接触皮膚炎	1（11.1）	0
ざ瘡	1（11.1）	0
光線過敏性反応	1（11.1）	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
発熱	4（44.4）	0
臨床検査		
ヘモグロビン減少	1（11.1）	0
ALT 増加	1（11.1）	0

7.3.2.2　第Ⅱ相パート

有害事象は 34/34 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 34/34 例（100%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は下腹部痛 34 例（100%）、湿疹 9 例（26.5%）、発熱 19 例（55.9%）、ALT 増加 4 例（11.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

7.3.3　国内臨床研究（CR-2 試験）

有害事象は 6/9 例（66.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/9 例（66.7%）に認められた。認められた有害事象は下腹部痛 6 例（66.7%）、光線過敏性反応 2 例（22.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

8.　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

8.1　適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、CTD 5.3.5.2-01 において以下の事項が認められたため、承認申請者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

- 一部症例において治験実施計画書に定めのない検査の結果を中央判定に追加適用し、当該内容を総括報告書に記載していなかった。

8.2　GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の治験実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該治験実施医療機関に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

<u>治験実施医療機関</u>

- 実施医療機関において保存すべき記録の一部の保存不備が認められた。
- 治験実施計画書からの逸脱（治験実施計画書に規定のない検体を中央判定委員会に提出した）

9.　審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の CIN に対する一定の有効性は示され、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、CIN 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る。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和 8 年 10 月 7 日

申請品目

［販　売　名］　注射用レザフィリン 100 mg
［一　般　名］　タラポルフィンナトリウム
［申　請　者］　Meiji Seika ファルマ株式会社
［申請年月日］　令和 7 年 11 月 27 日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1　臨床的位置付け及び有効性、安全性並びに用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.2　臨床的位置付け及び有効性について」、「7.R.3　安全性について」及び「7.R.5　用法・用量について」の項に関する機構の判断は、専門委員により支持された。

1.2　効能・効果について

専門協議では、審査報告（1）の「7.R.4　効能・効果について」の項に関する機構の判断は専門委員により支持されるとともに、以下の意見が出された。

- CIN1 の多くは 2 年以内に自然治癒するため治療の適応ではなく、過剰治療を避ける観点から、治療介入が必要と判断される CIN2 及び CIN3 の患者を本薬/PDT の実施対象とすべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬/PDT の実施が推奨される対象は、臨床試験において対象とされた治療が必要と判断される CIN2[17)] 及び CIN3 の患者であり、CIN1 及び治療が必要とされない CIN2 の患者に対する本薬/PDT の実施は推奨されないと考える。ただし、国内診療ガイドライン等において、①CIN1 に対しては経過観察が推奨され、診療体系として治療は確立していないこと、②CIN の分類法及び治療が必要と判断される対象は変更される可能性があること（審査報告（1）の「7.R.4.1　本薬/PDT の実施対象及び効能・効果について」の項参照）等を考慮すると、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験に組み入れられた患者の CIN の分類等を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、治療が推奨される CIN の分

17)　産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編（2026 年版）では、CIN2 は妊娠女性を除き、①1～2 年の経過観察期間中に自然消失しない場合、②HPV16 / 18 / 31 / 33 / 35 / 45 / 52 / 58 型のいずれかが陽性の場合、③患者本人の強い希望がある場合、④継続的な受診が困難な場合に治療することができると記載されている。

類等について診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する必要はあるものの、効能・効果は「子宮頸部上皮内腫瘍」と設定することが適切と判断した。

機構は、専門協議における上記の議論を踏まえ、CIN1 の患者に本薬/PDT が実施されないように、医療現場へ適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

1.3 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6　RMP（案）について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に関する機構の判断は専門委員により支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本薬/PDT の実施に際しては、病変の評価及び病理診断を適確に実施し、適応患者を選択することが重要であり、コルポスコピーに習熟した医師により実施されるべきである。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　RMP（案）について」の項における検討の結果、現時点における本薬の RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 8）を変更する必要はないと判断した。

表 8　RMP（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
• 光線過敏症 • 肝機能障害 • 呼吸困難（早期肺癌） • 食道狭窄（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	• 食道穿孔（化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌）	なし
有効性に関する検討事項		
• 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		

また、審査報告（1）の「7.R.7　製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本一変申請に係る追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験を承認後直ちに実施する必要はなく、通常の医薬品安全性監視活動において情報収集をすることで差し支えないと判断した。

さらに、製造販売後において、CIN の治療及び PDT に十分な知識・経験を持つ医師によって本薬が用いられるよう、講習会を実施する等、既承認の効能・効果と同様に使用条件を設定し、必要な措置をとることが適切と判断した。

以上より、本一変申請に係る本薬の RMP（案）において、表 9 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 9　RMP（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
なし	なし	• 使用条件の設定

機構は、専門協議における上記の議論を踏まえ、コルポスコピーによる診断を含む CIN の治療及び PDT に十分な知識と経験を持つ医師によって本薬/PDT が実施される体制を構築するよう申請者に指示し、申請者は、関連学会等と連携し、医療機関・医師の要件を適切に規定する旨を回答した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、CIN の治療及び PDT 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、機構は、以下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する。

［効能・効果］（下線部追加）

（1）外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザ光照射が可能な下記疾患。

早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌）

（2）原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

（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

（4）子宮頸部上皮内腫瘍

［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、子宮頸部上皮内腫瘍

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 4～6 時間後にレーザ光を病巣部位に照射する。

（2）原発性悪性脳腫瘍

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして 40 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］（変更なし）

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

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCCP	American Society for Colposcopy and Cervical Pathology	
CI	confidence interval	信頼区間
CIN	cervical intraepithelial neoplasia	子宮頸部上皮内腫瘍
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HPV	human papilloma virus	ヒトパピローマウイルス
ICH E2A ガイドライン		「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」（平成 7 年 3 月 20 日付け薬審第 227 号厚生省薬務局審査課長通知）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン（子宮頸癌スクリーニング）	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Cervical Cancer Screening	
NCI-PDQ	National Cancer Institute Physician Data Query	
NE	not evaluable	評価不能
PD	progressive disease	病勢進行
PDT	photodynamic therapy	光線力学的療法
PT	preferred term	基本語
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SOC	system organ class	器官別大分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CIN-1 試験		ME2906-CIN-1 試験
CIN-1-FU 試験		ME2906-CIN-1-FU 試験
CR-1 試験		ME2906-CIN-CR-1 試験
CR-2 試験		ME2906-CIN-CR-2 試験
本薬		タラポルフィンナトリウム
本薬/PDT		本薬を用いた PDT