

再審査報告書

平成 31 年 1 月 25 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	注射用レザフィリン100 mg
有 効 成 分 名	タラポルフィンナトリウム
申 請 者 名	Meiji Seikaファルマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	(1) <u>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。</u> <u>早期肺癌（病期0期又はⅠ期肺癌）</u> (2) 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る） (3) 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	(1) (3) <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> <u>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。</u> (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。
承 認 年 月 日	(1) 平成15年10月16日 (2) 平成25年9月20日 (3) 平成27年5月26日
再 審 査 期 間	(1) 8年 [*] (2) 10年 (3) 10年
承 認 条 件	(1) <u>早期肺癌</u> <u>1. 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。</u> <u>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。</u> (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 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 本薬による光線力学的療法についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、必要な措置をとること。
備 考	※「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」にかかる通知（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件(1)の1については、製造販売後における安全性及び有効性に関して検討され、承認条件は満たされたものと判断した。なお、承認条件(1)の2については、今後も継続することが適切であると考ええる。

[承認条件]

(1) 早期肺癌

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。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

注射用レザフィリン 100mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤の使用患者における市販後の使用実態下での有害事象を収集し、以下の事項等を把握することを主な目的とする。 (1) 未知*の薬物有害反応（以下、「副作用」）検出 (2) 使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因の探索 また、本剤を使用した光線力学的治療法（以下、「PDT」）施行局所の再発や生存期間等について長期的な予後を検討する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	承認された効能効果及び用法・用量に基づいて本剤が投与された患者を対象とする。
実施期間	平成 16 年 6 月～平成 23 年 8 月
目標症例数	目標症例数は設定せず、承認条件に基づき、可能な限り全投与症例を対象とする。
観察期間	光線力学的療法後の抗腫瘍効果の最終判定は、投与 2～3 ヶ月後を目安とする。局所の再発等を調査するための追跡調査は、投与開始日を起算日とし、再審査期間中可能な限り追跡調査を継続する。
実施施設数	14 施設
収集症例数	134 例
安全性解析対象症例数	119 例
有効性解析対象症例数	55 例
備考	※：添付文書の記載から予測できないもの

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用の発現状況を表 2 に示す。本調査での副作用発現割合は、承認時の副作用発現割合の 69.4%（34/49 例）より高くなく、発現割合が増加した副作用はみられなかった。また、本調査における副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、添付文書の記載から予測できない副作用はみられなかった。

表2 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

調査症例数	119		
発現症例数	7		
発現件数	7		
副作用の発現割合 (%)	5.9		
副作用名*	合計	重篤	非重篤
	発現件数 (発現割合%)	発現件数 (発現割合%)	発現件数 (発現割合%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0	1 (0.8)
発熱	1 (0.8)	0	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)
気管支狭窄	2 (1.7)	2 (1.7)	0
咳嗽	1 (0.8)	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.5)	0	3 (2.5)
光線過敏性反応	3 (2.5)	0	3 (2.5)

※器官別大分類は症例数

MedDRA/J version 14.0

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、3例3件（既知¹⁾・重篤2例2件、未知²⁾・重篤1例1件）で、肝障害1件及び気管支狭窄2件であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。感染症報告はなかった。未知の副作用は表3に示すとおり、3例3件であり、転帰はいずれも軽快又は回復であった。

表3 未知の副作用

副作用名*	合計（件数）	重篤（件数）	非重篤（件数）
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	1
疼痛	1	0	1
肝胆道系障害	1	1	0
肝障害	1	1	0
皮膚および皮下組織障害	1	0	1
紅斑	1	0	1

※器官別大分類は症例数

MedDRA/J version 14.0

再審査期間終了以降（平成30年11月末まで）に機構に報告した副作用は、37例39件（既知・重篤22例22件、未知・重篤17例17件）であったが、これら副作用報告のうち、早期肺癌を適応症とした報告はなかった。既知・重篤の副作用のうち発生傾向に大きな変化のある副作用はなく、未知・重篤な副作用では脳浮腫が3例以上にみられたが、情報不足で評価は困難であった。

いずれも集積例数が少ないことから、現時点では添付文書の「使用上の注意」等を改訂せず、今後の集積状況により対応を検討することとした。

4.3 製造販売後に実施された適正使用に必要な措置

承認条件「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。」に基づき、以下の対応を

¹⁾ 添付文書から予測できる副作用

²⁾ 添付文書から予測できない副作用

行った。

- 各学会主催の講習会やセミナーの受講を求めたことに加え、本剤及び PDT レーザ納入時に本剤を用いた PDT の理解と安全・適正に施行するための説明を行った。
- PDT レーザ納入時に、納入時チェックリストを用いて、学会認定の施設であること及び講習を受講した医師が在籍する医療機関であることを確認した。

再審査期間中及び再審査期間終了以降において、上記を満たさない医師による使用は認められなかった。なお、本剤の投与にあたっては、引き続き当該対応を継続する。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

5.1.1 抗腫瘍効果

抗腫瘍効果の評価方法は、国内第 II 相臨床試験及び JCOG ガイドライン³⁾、肺癌取扱い規約⁴⁾ に準じ、完全奏効 CR (Complete Response)、部分奏効 PR (Partial Response)、安定 SD (Stable Disease)、進行 PD (Progressive Disease) 及び判定不能 NE (Not Evaluable) を主治医の判断で判定した。

本調査の抗腫瘍効果を表 4 (症例別) 及び表 5 (病変別) に示す。症例別及び病変別の抗腫瘍効果は、どちらも承認時 [症例別：著効率 84.2% (32/38 例)、奏効率 94.7% (36/38 例)、病変別：著効率 85.7% (36/42 例)、奏効率 95.2% (40/42 例)] と同程度であった。

表 4 使用成績調査における抗腫瘍効果 (症例別：57 例)

抗腫瘍効果				著効率 ^{※1}			奏効率 ^{※2}		
CR	PR	SD	PD	著効	非著効	著効率	奏効	非奏効	奏効率
46	6	3	2	46	11	80.7%	52	5	91.2%

※1：著効率 (%) = CR の症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100

※2：奏効率 (%) = (CR の症例数 + PR の症例数) / 有効性解析対象症例数 × 100

表 5 使用成績調査における抗腫瘍効果 (病変別：67 病変)

抗腫瘍効果				著効率 ^{※1}			奏効率 ^{※2}		
CR	PR	SD	PD	著効	非著効	著効率	奏効	非奏効	奏効率
58	5	4	2	58	11	84.1%	63	6	91.3%

※1：著効率 (%) = CR の病変数 / 有効性解析対象病変数 × 100

※2：奏効率 (%) = (CR の病変数 + PR の病変数) / 有効性解析対象病変数 × 100

5.1.2 生存率

安全性解析対象症例 119 例中追跡調査が実施できた 117 例において生存率を検討するため、

³⁾ 日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group (JCOG)) 「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) - 日本語訳 JCOG 版 -」

⁴⁾ 日本肺癌学会編「肺癌取扱い規約 2003 年 10 月【改訂第 6 版】」

Kaplan-Meier 法を用いて生存率の推定を行った。なお、本剤投与開始日から、患者状況確認日まで、死亡が認められた症例を「イベントあり」とし、それ以外の症例を「打ち切り」とした。

生存率の推定値を表 6 に示す。承認時に PDT を施行した 49 例において PDT 施行後 1 年の時点で死亡した例は認められず、追跡調査可能であった症例での生存率は 77.6% (38 / 49 例) であった。また、他の治療法における成績との比較では、独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センターから出されている情報⁵⁾ より、手術をした場合の 5 年生存率の結果ではあるが、病期 I 期 (IA 期、IB 期) で 70% と記載されていることと比較して、本調査における PDT は大きく劣るものではないと考える。

表 6 生存率の推定値

生存期間	生存率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年	94.8	87.8～97.8
2 年	87.2	77.1～93.0
3 年	85.3	74.5～91.8

5.1.3 再発率

有効性解析対象症例 57 例及び有効性解析対象病変 69 病変中、追跡調査が実施できた 50 例 61 病変において再発率を検討するため、Kaplan-Meier 法を用いて再発率の推定を行った。

再発率の推定値を表 7 (病変別) 及び表 8 (症例別) に示す。承認時に CR 判定であった 40 病変において追跡調査が可能であった病変数は 39 病変あり、この 39 病変から局所無再発期間が 1 年未満であった病変を除いた 34 病変での 1 年局所再発率は 5.9% (2/34 病変) であった。本調査と承認時の再発率 (病変別) を比較すると本調査での 1 年再発率の結果は承認時より高い再発率であったが、承認時の 39 病変の局所再発率は 15.4% (6/39 病変) であった。本調査における再発率は承認時と比較して大きな差はないと考えた。

表 8 再発率の推定値 (病変別 : 61 病変)

再発期間*	再発率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年	15.7	8.1～29.1
2 年	15.7	8.1～29.1
3 年	15.7	8.1～29.1

※1 年は 365 日としている。

表 7 再発率の推定値 (症例別 : 50 例)

再発期間*	再発率 (%)	95%信頼区間 (%)
1 年	19.1	10.0～34.8
2 年	19.1	10.0～34.8
3 年	19.1	10.0～34.8

※1 年は 365 日としている。

⁵⁾ <http://ganjoho.jp/public/cancer/data/lung.html>、更新日 2006 年 10 月 1 日

本野らによるIA期非小細胞肺癌に対するSBRT⁶⁾の報告⁷⁾では、耐術能を有さない患者に対するSBRTの成績をレトロスペクティブに調査し、その再発率は40% (8/20例)であった。「肺癌診療ガイドライン2018年版」には、26の非ランダム化試験から集めた手術不能I-II期非小細胞肺癌2003人のSBRT治療成績を比較した成績として、局所再発は6~70%にみられたことが記載されている。また、手術できない患者に対する治療としては放射線治療以外に、経皮的CTガイド化ラジオ波焼灼療法 (RFA) があるが、金澤らによる早期肺癌に対するRFAの報告⁸⁾では、I期非小細胞肺癌に対するRFAの成績をレトロスペクティブに調査した結果、再発率は31% (16/52例)であった。評価指標の違い、患者背景のばらつき等をふまえると単純な数値比較をすることは困難であるが、SBRTやRFA等の手術不能患者に対する他の治療法と比較して、再発率のデータに関してPDTは大きく劣る成績ではないと考えられた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中において、国内における緊急安全性情報の配布や製品回収はなく、外国措置報告及び研究報告はなかった。また、再審査期間終了以降 (平成 30 年 11 月末まで) において、国内における緊急安全性情報の配布等はなく、外国措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、承認条件 (1) の 1.については、製造販売後調査における検討結果を踏まえ、承認条件は満たされたものと判断した。なお、承認条件 (1) の 2.については、今後も継続することが適切であるとする。

以上

⁶⁾ 体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy, SBRT)

⁷⁾ Motono N, et al. The therapeutic strategy for clinical stage IA non-small cell lung cancer patients who are ineligible for lobectomy JJLC. 2016; 56: 183-8.

⁸⁾ Kanazawa S, et al. Percutaneous CT-guided radiofrequency ablation for clinical stage I non-small cell lung cancer. JJLC. 2014; 54: 848-53.