

再審査報告書

令和 6 年 7 月 26 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 外科的切除等の他の根治的治療が不可能な場合、あるいは、肺機能温存が必要な患者に他の治療法が使用できない場合で、かつ、内視鏡的に病巣全容が観察でき、レーザー光照射が可能な下記疾患。 早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌） ② 原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る） ③ 化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① ③ 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。 ② 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 時間後にレーザー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 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。 ③ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 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。
備 考	*「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日薬食発第 041001 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、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ 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）。

本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。また、承認条件②については、製造販売後において適切に実施されたものと判断した。なお、承認条件については、本品目の適正使用に鑑み、引き続き継続することが適切であると考え。

[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。

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 100 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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）	該当なし
有効性に関する検討事項		
・原発性悪性脳腫瘍に対する有効性 ・化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する有効性		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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
・<u>原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査</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に対する使用成績調査	・<u>原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査</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に対する使用成績調査	・<u>使用条件の設定</u>

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

原発性悪性脳腫瘍に対する使用成績調査	
目的	国内臨床試験において、原発性悪性脳腫瘍に対して注射用レザフィリンと PD レーザ BT による光線力学的療法（以下、「PDT」）により治療された症例数が極めて限られていることから、使用実態下における注射用レザフィリンの副作用、特に未知の副作用の発生状況を明らかにし、安全性に影響を与えと考えられる要因について検討すると共に、有効性に影響を与えと考えられる要因並びに長期的予後について検討する。
安全性検討事項	光線過敏症、肝機能障害
有効性に関する検討事項	原発性悪性脳腫瘍に対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）が疑われる患者
実施期間	平成 26 年 1 月～令和 5 年 3 月
目標症例数	100 例
観察期間	PDT 施行後 30 日とし、その後、患者の生存確認のために、5 年間の追跡調査を実施する。
実施施設数	9 施設
収集症例数	104 例

安全性解析対象症例数	104 例
有効性解析対象症例数	95 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 「使用条件の設定」の概要

使用条件の設定	
目的	本剤の適正使用による安全性確保を目的として、使用にあたっての条件を設定する。
安全性検討事項	光線過敏症、肝機能障害、呼吸困難（早期肺癌）、食道狭窄（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）
具体的な方法	当該療法に関する十分な知識・経験のある医師のみによって用いられるよう、本剤による PDT についての講習を受けた医師であることを確認する。
実施期間	承認日～継続中
備考	

下線部：今回の再審査対象

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. 安全性検討事項

本剤の重要な特定されたリスクについて、使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。承認時の臨床試験副作用発現状況と比べ、発現頻度及び重篤度について臨床上的の懸念となる事項はなかった。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	104 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	-	-
光線過敏症*1	0	1（1.0）
肝機能障害*2	1（1.0）	33（31.7）

MedDRA/J version（26.0）

*1：皮膚光感受性試験判定結果が「1（わずかに見える紅斑）・2（明らかな紅斑）・3（強い紅斑または浮腫）」のいずれかに該当する症例のうち、MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。MedDRA PT「光線過敏性反応」に該当する事象。

*2：MedDRA SMQ「肝障害（狭域）」に該当する事象。

SMQ：標準検索式、SOC：器官別大分類、PT：基本語

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 2 例 2 件、予測できない重篤な副作用は 11 例 13 件、予測できない非重篤な副作用は 7 例 9 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は脳梗塞（3 件、いずれも重篤）及び脳浮腫（2 件、いずれも重篤）で、その他の副作用はいずれも 1 件であった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、

原疾患等の本剤以外の要因が疑われる、或いは情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

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。

使用成績調査の有効性解析対象症例 95 例における全生存期間（以下、「OS」）及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）について検討した。

OS に関する解析：OS の中央値は 23.3 カ月（95%信頼区間：18.4,34.7）、PDT 施行後 6 カ月全生存率は 97.9%、1 年全生存率は 77.8%、2 年全生存率は 48.2%、3 年全生存率は 36.3%、4 年全生存率は 29.1%、5 年全生存率は 23.3%であった。承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、臨床試験で PDT を施行した 22 例において、OS の中央値は推定できなかったが、6 カ月全生存率は 95.5%、1 年全生存率は 95.5%であり、本調査の結果と大きな違いはなかった。

PFS に関する解析：PFS の中央値は 12.1 カ月（95%信頼区間：8.0,14.8）、PDT 施行後 6 カ月無増悪生存率は 72.1%、1 年無増悪生存率は 50.1%、2 年無増悪生存率は 26.8%、3 年無増悪生存率は 18.4%、4 年無増悪生存率は 13.4%、5 年無増悪生存率は 10.7%であった。承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、臨床試験で PDT を施行した 22 例において、PFS の中央値は推定できなかったが、6 カ月無増悪生存率は 90.9%、1 年無増悪生存率は 53.0%であり、本調査の結果と大きな違いはなかった。

6. 承認条件

本剤の承認条件への対応について、申請者は以下のように説明した。

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、今回の再審査対象効能・効果の再審査期間中に、関連学会の協力のもと、PDT を実施予定の医師に対して、15 回にわたって（延べ医師数 290 名）講習会を実施し、受講済みの医師のみ PDT を実施可能とする条件を付すことで、PDT 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にした。なお、講習会のプログラムの一環として、当社より機器操作の説明を行った。

7. 措置報告及び研究報告

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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国

の措置報告及び研究報告はなかった。

8. 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。

機構は、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。また、承認条件②については、製造販売後において適切に実施されたものと判断した。なお、承認条件については、本品目の適正使用に鑑み、引き続き継続することが適切であると考え

以上