

## 審査報告書

平成 27 年 4 月 13 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器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

- [ 類 別 ]: 機械器具 31 医療用焼灼器
- [ 一般的名称 ]: 1. PDT 半導体レーザー  
2. 単回使用 PDT 半導体レーザー用プローブ (新設予定)
- [ 販 売 名 ]: 1. PD レーザ  
2. EC-PDT プローブ
- [ 申 請 者 ]: パナソニックヘルスケア株式会社
- [ 申 請 年 月 日 ]: 平成 26 年 12 月 22 日
- [ 特 記 事 項 ]: 希少疾病用医療機器
- [ 審 査 担 当 部 ]: 医療機器審査第二部

## 審査結果

平成 27 年 4 月 13 日

- [ 類 別 ]: 機械器具 31 医療用焼灼器  
[ 一般的名称 ]: 1. PDT 半導体レーザー  
2. 単回使用 PDT 半導体レーザー用プローブ (新設予定)  
[ 販売名 ]: 1. PD レーザ  
2. EC-PDT プローブ  
[ 申請者 ]: パナソニックヘルスケア株式会社  
[ 申請年月日 ]: 平成 26 年 12 月 22 日

### 審査結果

「PD レーザ」は、光線力学的治療 (Photodynamic therapy) (以下「PDT」という。) に用いるレーザー発振装置であり、腫瘍親和性光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム (販売名: 注射用レザフィリン®100mg (承認番号: 21500AMZ00509000)、以下「レザフィリン」という。) の励起波長 664 nm を中心波長とする連続波のレーザー光を発振する。PD レーザとレザフィリンは、早期肺癌に対する PDT について、製造販売承認されている。PD レーザに関する申請は、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を対象疾患に加えるための製造販売承認事項一部変更承認申請である。「EC-PDT プローブ」は、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌に対する PDT 専用のレーザープローブである。レザフィリン投与 4-6 時間後に PD レーザ及び EC-PDT プローブ (以下「本品」という。) を用いて、治療対象病変にレーザー光照射を行う。

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、本品及びレザフィリンを用いた PDT の有効性及び安全性を検討する目的で、本邦 7 施設において医師主導治験 (国内第 II 相試験、KUTR-015-2 試験) が実施された。当該試験では対照群は設定されず、登録された 26 例全例に PDT が実施された。主要評価項目として設定された中央判定による局所完全奏効率は、88.5% (23/26 例、95%信頼区間 69.8~97.6) であり、事前に設定された閾値 15%を上回る確率は 100%と推定され、副次評価項目として、確定局所完全奏効、局所無増悪生存期間、無増悪生存期間、局所無増悪期間、全生存期間、病変ごとの局所完全奏効、病変ごとの確定局所完全奏効が評価された。全ての症例に対して、レザフィリン及び PDT との因果関係が否定できない何らかの有害事象が発生したものの、重篤な有害事象については、レザフィリンの投与、本品の使用 (レーザー光照射) 及び PDT との因果関係は否定された。PD レーザに関する非臨床試験の評価資料として、電気的安全性及び電磁両立性の試験成績が、EC-PDT プローブに関する非臨床試験の評価資料として、安定性及び耐久性、生物学的安全性、機械的安全性、機器の性能を裏付ける試験、機器の効

能を裏付ける試験、機器の使用方法を裏付ける試験等の成績が提出された。これらの試験結果について総合的に評価した結果、専門協議の議論を踏まえ、本品の有効性及び安全性は確保されていると判断した。なお、本品の使用にあたっては、レザフィリンを用いた PDT の治療対象として適切な患者選択ができ、かつ、食道癌の内視鏡治療に習熟した医師により使用されるよう、講習会やトレーニングプログラム等の必要な措置を講ずる必要があると考えた。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、次の承認条件を付与した上で、以下の使用目的で本品を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

#### 使用目的

##### <PD レーザ>

本品は下記対象疾患に対する光線力学的療法に使用することを目的としたレーザ装置であり、以下の医薬品とあわせて使用する。

(併用医薬品)

一般名：タラポルフィンナトリウム

販売名：注射用レザフィリン 100mg

(対象疾患)

- 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) 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

##### <EC-PDT プローブ>

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光線力学的療法に使用する。

#### 承認条件

食道癌の診断及び内視鏡治療に関する十分な知識・経験のある医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた光線力学的療法に関する手技及び同療法に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

## 審査報告

平成 27 年 4 月 13 日

### 1. 審議品目

- [ 類 別 ]: 機械器具 31 医療用焼灼器  
[ 一般的名称 ]: 1. PDT 半導体レーザー  
2. 単回使用 PDT 半導体レーザー用プローブ (新設予定)  
[ 販売名 ]: 1. PD レーザ  
2. EC-PDT プローブ  
[ 申請者 ]: パナソニックヘルスケア株式会社  
[ 申請年月日 ]: 平成 26 年 12 月 22 日 (PD レーザは承認事項一部変更承認申請)  
[ 申請時の使用目的 ]:

#### 1. 1 使用目的

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

製造販売元: Meiji Seika ファルマ株式会社

一般名: タラポルフィンナトリウム

販売名: 注射用レザフィリン 100mg

#### 2 効果

- 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、肺機能の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、内視鏡的に病巣の全容が観察でき、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)

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

(下線部追加)

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

[ 特記事項 ]: 希少疾病用医療機器

## 2. 審議品目の概要

光線力学的治療（photodynamic therapy）（以下「PDT」という。）は光と腫瘍親和性光感受性物質との光化学反応により、強い酸化力を有する励起状態の一重項酸素を発生させることで腫瘍細胞を変性・壊死させる治療法である。PD レーザ（中心波長 664 nm、連続波のレーザを発振する。以下「本装置」という。図 1 参照。）は、早期肺癌を対象疾患とし、腫瘍親和性光感受性物質であるタラポルフィンナトリウム（販売名：注射用レザフィリン<sup>®</sup>100mg（承認番号：21500AMZ00509000）。以下「レザフィリン」という。）と併用する医療機器として平成 16 年 1 月に製造販売承認されている。今般、化学放射線療法（以下「CRT」という。）又は放射線療法（以下「RT」という。）後の局所遺残再発食道癌を対象疾患に追加するために、本装置の承認事項一部変更承認申請がなされた。本装置の申請と併せて当該対象疾患に対する PDT 専用のレーザプローブとして、EC-PDT プローブ（以下「本プローブ」という。図 2 及び図 3 参照。）が承認申請された。

レザフィリンを静脈内注射した 4～6 時間後に本装置及び本プローブ（以下本装置と本プローブをあわせて「本品」という。）を用いてレーザ光照射を行う。本装置に接続した本プローブを軟性内視鏡に通して食道内へ挿入し、内視鏡下で標的病変に対してレーザ光照射が行われる（図 4 参照）



図 1 本装置の外観



図 2 本プローブの外観



図3 本プローブの先端部拡大写真

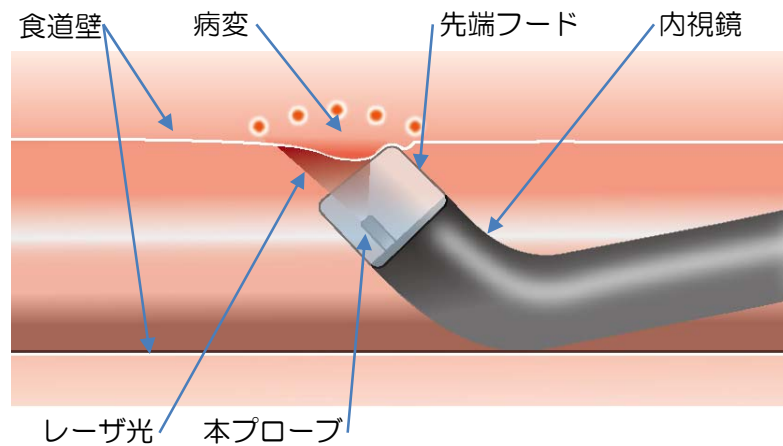


図4 本品による治療の概念図

### 3. 提出された資料の概略及び機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようなものであった。本品の審査にあたっては、レザフィリンの光励起に用いられるレーザー光照射装置として必要な品質、有効性及び安全性が確保されているか否かを中心に評価し、「チ. 臨床試験の試験成績に関する資料」については後述するとおりレザフィリンの審査結果を引用した。本装置については、製造販売承認事項一部変更承認申請であることから、変更にかかる有効性及び安全性を審査した。また、本申請は、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施行後平成 27 年 3 月 31 日までの経過措置期間中に受け付けられた承認申請であるため、添付資料は薬事法施行規則第 40 条第 5 号に基づく構成となっている。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは「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 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は開発の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

PDT は光と腫瘍親和性光感受性物質との光化学反応により強い酸化力を有する一重項酸素を発生させることで腫瘍細胞を変性・壊死させる治療法である。本品と併用するレザフィリンは、早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍を効能・効果として承認されており、早期肺癌については本装置が併用医療機器として、原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出術を施行する場合に限る）については「PD レーザ BT」が併用医療機器として、それぞれ承認されている（表 1 参照）。

表 1 レザフィリンを用いた PDT の承認の経緯

対象疾患	医薬品	医療機器
早期肺癌	レザフィリン	販売名：PD レーザ 承認年月日：平成 16 年 1 月 7 日 承認番号：21600BZZ00026000 ※照射プローブを含む承認
原発性悪性脳腫瘍		販売名：PD レーザ BT 承認年月日：平成 24 年 9 月 20 日 承認番号：22500BZX00420000 ※照射ユニットを含む承認
局所遺残再発食道癌		販売名：PD レーザ（本装置） 販売名：EC-PDT プローブ（本プローブ）

本申請の対象疾患である CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌は、急速な増大により引き起こされる食道狭窄、嚥下障害、気道圧迫等により著しい QOL の低下を来すことから、局所制御することで QOL の向上につながると考えられている<sup>1</sup>。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いが、サルベージ治療として、外科手術、内視鏡的粘膜切除術（以下「EMR」という。）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（以下「ESD」という。）が試みられている<sup>2,3</sup>。しかしながら、サルベージ外科手術は、放射線照射により食道と周辺組織との癒着が起ることや食道及び周辺組織の血流が不良となり組織が脆弱化することによって、周術期の重篤な合併症の頻度が高い。また、術後合併症による在院死亡が 7-22%にのぼり<sup>4,5,6,7,8</sup>、安全な治療とは言い難く、侵襲性の高さから実施困難な場合が少なくない。ESD 又は EMR についても、手技の難易度が高く、治療対象病変の壁侵達度が粘膜固有層にとどまる場合に限られるという課題がある。

局所遺残再発食道癌患者に対する有効かつ安全な新たな治療選択肢の開発が望まれる中、PDT の有効性及び安全性を検討した臨床研究<sup>9,10,11</sup>の結果を踏まえ、2012 年 11 月から、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象に、レザフィリンを用いた PDT の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験（以下「KUTR-015-2 試験」という。）が実施された。

臨床研究及び KUTR-015-2 試験では、早期肺癌を対象疾患として承認を取得している直射プローブ（以下「肺癌用プローブ」という。）が用いられたが、本品が治療対象としている CRT 又は RT 後の遺残再発食道癌は、早期肺癌と異なり病変部が出血していることも多く、プローブ先端部のレンズに付着した血液がレンズ表面で焦げ付き、レーザ光の出力が低下する事象が散見された。この問題を解決するために、申請者はプローブの焼損を少なくするための照射プローブの改良を行い本プローブ、本装置に係る製造販売承認事項一部変更承認申請並びに本プローブに係る製造販売承認申請が行われた。

なお、レザフィリンについては、Meiji Seika ファルマ株式会社より、局所遺残再発食道癌の効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われている。また、「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」を予定される効能・効果として、レザフィリンは 2014 年 3 月に希少疾病用医薬品（指定番号（26 薬）第 330 号）に、PDT 半導体レーザ（本品）は 2014 年 9 月に希少疾病用医療機器（指定番号（26 機）第 25 号）にそれぞれ指定されている。

#### 【外国における使用状況】

平成 27 年 3 月現在、外国において、本品及びレザフィリンの承認を取得又は申請している国又は地域はない。

#### ロ. 仕様（性能及び安全性に関する規格）の設定に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本装置の変更として、性能及び安全性に関する規格の該当規格に電気的安全性に関する規格として JIS T0601-1:1999（医用電気機器 — 第 1 部：安全に関する一般的要求事項）が、電磁両立性に関する規格として JIS T 0601-1-2: 2002（医用電気機器 — 第 1 部：安全に関する一般的要求事項 — 第 2 節：副通則 — 電磁両立性 — 要求事項及び試験）が設定された。なお、本申請において、本装置から発振されるレーザ光に関する性能及び安全性に関する規格に変更はなかった。

本プローブの性能に関する仕様として、ビーム広がり、透過率、平均パワー密度、ビームプロファイルが設定された。また、本プローブの該当規格として JIS T0993-1:2012（医療機器の生物学的安全性評価 — 第 1 部：リスクマネジメントプロセスにおける評価及び試験）、JIS T0806-1:2010（ヘルスケア製品の滅菌—放射線—第 1 部：医療機器の滅菌プロセスの開発、バリデーション及び日常管理の要求事項）及び JIS T 14971:2012（医療機器 — リスクマネジメントの医療機器への適用）が設定され、本装置との併用時に適用される規格として、JIS T0601-1:1999（医用電気機器 — 第 1 部：安全に関する一般的要求事項）及び JIS T0601-1-2:2002（医用電気機器 — 第 1 部：安全に関する一般的要求事項 — 第 2 節：副通則 - 電磁両立性 - 要求事項及び試験）が設定された。



## ＜機構における審査の概要＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

### (1) 本装置の電気的安全性と電磁両立性に関する規格の設定について

本装置について、申請者は、電気的安全性及び電磁両立性に関する規格として、初回の承認（平成16年1月に早期肺癌を対象疾患として承認）の際に設定されていなかった公的規格への適合性が確認されたため、本申請に併せて該当規格を追加する旨の説明を行った。

機構は、申請者の対応に特段の問題はないと判断した。

### (2) 本プローブの滅菌医療機器としての要求事項について

本プローブの滅菌医療機器としての要求事項として JIS T 0806-1: 2010 を規定するのみではなく、JIS T 0806-1: 2010 に規定するバリデーション基準を基に無菌性保証水準（SAL）を記載する必要があると考え、申請者に見解を求めた。

申請者は、本プローブの無菌性保証水準が  $10^{-6}$  であることを説明し、性能及び安全性に関する規格に無菌性保証水準及び担保の方法を設定する旨を回答した。

機構は、申請者が性能及び安全性に関する規格に設定した無菌性保証水準に関する内容について、特段の問題はないと判断した。

### (3) 本プローブの物理的な強度に関する規格の設定について

機構は、本プローブの臨床使用を想定した場合に、内視鏡の鉗子チャンネル内を挿抜する際に破断しない程度の引張強度及び内視鏡の屈曲に伴う本プローブの屈曲に対する耐性に関しては、性能及び安全性に関する規格に設定する必要があると判断し、申請者の見解を求めた。

申請者は、引張強度として、内視鏡の鉗子チャンネル内での挿抜を想定した値に十分なマージンを加えた規格値を、また屈曲に対する耐性として、本品使用時に想定される本プローブの屈曲半径よりも小さい規格値を性能及び安全性に関する規格に設定する旨を回答した。

機構は、申請者の対応について、特段の問題はないと判断した。

### (4) 本プローブの透過率の規格値について

本装置の構成品として承認されている肺癌用プローブについては「透過効率が 80%以上であること」と設定されている一方で、本プローブについては、「透過率が 70%以上であること」と設定されている。

機構は、この差がレザフィリンを用いた PDT に与える影響について、以下のように判断した。本品による PDT を実施する前に、本プローブの先端部を本装置のパワーチェック挿入部へ挿入し、本プローブ先端部から照射されるレーザー光の出力を実測し校正するため、プローブに用いられているファイバーの透過率に違いがあっても、治療に供されるレーザー光（プローブの先端部から出射）の照射パワーは同等となるため、プローブの透過率の差が PDT に与える影響はないと判断した。なお、レーザー光の出力の校正については、本品の承認申請書及び添付文書に記載されている。

以上より、機構は透過率の規格値について、特段の問題はないと判断した。

#### (5) 本プローブから照射されるレーザー光の平均パワー密度の変動幅について

本プローブに設定された「平均パワー密度」において、±20%の変動幅が設定された。

機構は、この点について、悪性脳腫瘍に対する PDT に使用する「PD レーザ BT」の審査における論点を踏まえ、本品の設定としても了承した。（「平成 25 年 8 月 15 日付け審査報告書 PD レーザ BT」 p.10 (3)照射パワーの許容変動幅の妥当性について 参照）

以上を踏まえ、機構は性能及び安全性に関する規格の項目及び規格値の妥当性について、特段の問題はないと判断した。

### ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

#### <提出された資料の概略>

本装置については、安定性の評価が不要な品目であることから、資料の提出は省略された。

本プローブについては、以下の試験に関する資料が提出された。高温動作試験 (●)°C) 及び低温動作試験 (●)°C) により、本プローブの使用環境温度 (10~35°C) における動作の確認がなされ、高温保存試験 (●)°C、(●)時間保管)、低温保存試験 (●)°C、(●)時間保管) 及び湿度試験 (●)°C、湿度(●)%RH、(●)時間保管) により、実保存より過酷な条件下でも性能劣化が認められないことが確認された。臨床使用におけるレーザー光照射中の本プローブの先端部の温度が 60°C 以下であることを温度上昇試験 (出力 150 mW、667 秒照射) により確認し、レーザー光照射による本プローブの耐久性を確認するために、(●) 時間連続してレーザー光照射を行った後の本プローブの性能を確認するエージング試験の試験成績及びガンマ線照射による材質の劣化等安定性試験 (ガンマ線照射後 1 か月の評価) が提出され、特段の問題がないことが確認された。本プローブの開発の意図となった血液付着に対する耐久性については、プローブ先端部への血液の付着しやすさ、血液が付着したままレーザー光照射した際のプローブ先端部からの出力低下までの時間、及び血液の焦げ付きの拭き取りやすさについて、治験に用いた肺癌用プローブと本プローブを比較する試験成績が提出された。血液の付着しやすさについては、プローブ先端部の構造の違いから、本プローブのほうが付着しにくいことが考察された。血液が付着した際の拭き取りやすさについては、ブタ血液を付着させた後に拭き取り、先端部に残留した血液を写真により定性的な評価を行い、本プローブのほうが血液を拭き取りやすいことが考察された。血液を付着させた状態でレーザー光照射した際に、レーザー出力の低下 (血液の焦げ付き) が起こるまでの時間に著しい差はなかったものの、血液の焦げ付きを拭き取った後に本プローブは再使用可能であった一方で、肺癌用プローブは再使用できなかった。よって、血液付着後に焦げ付きが起こった際の拭き取りやすさに関しては、本プローブは肺癌用プローブより優れているとの考察がされた。

### ＜機構における審査の概要＞

機構は、温度上昇試験について、規格値（60℃以下）の設定根拠について、申請者に見解を求めた。

申請者は、JIS T 0601-1: 2012 に規定されている「患者に熱を与える事を意図しない装着部」の最高許容温度を参考に設定したと回答した。

機構は、当該許容温度は、成人の健康な皮膚に対して適用するものであり、食道粘膜に対する影響を考慮して設定された値ではないものの、以下の点から、60℃という設定は許容可能と判断した。

- ・ 本品の使用方法において、本プローブを食道粘膜に意図して触れさせることはない。
- ・ 後述の「ホ. 「機器の使用方法を裏付ける試験」＜機構における審査の概要＞」の項に記載のとおり、内視鏡に先端フードを装着することから、プローブ先端が食道粘膜に触れる可能性は極めて低く、先端部の温度上昇が食道粘膜に与える影響は小さい。

機構は、その他提出された資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

また、審査中に申請者から本プローブに関するガンマ線照射による材質の劣化等安定性試験について、ガンマ線照射後9か月の安定性を評価した資料及びガンマ線照射後24か月の安定性を評価する計画書が追加提出された。

機構は、9か月の安定性及び24か月の安定性を評価する計画について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

## ニ. 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

薬事法第41条第3項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成17年厚生労働省告示第122号。以下「旧基本要件」という。）への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

### ＜機構における審査の概要＞

機構は、本品の申請は医薬品、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施行後であったが、平成27年11月24日までの経過措置期間中に申請されたことから、提出された資料に基づき、本品に関する旧基本要件への適合性を確認した。

機構は、本品に関する旧基本要件への適合性について審査した結果、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第1条に対する適合性については、「ホ. 「機器の使用方法を裏付ける試験」＜機構における審査の概要＞」の項に記載するように、本品を使用する医師の限定、照射方法の特定及び併用する内視鏡システムの限定について、申請当初に申請者が設定した事項だけでは不十分と判断し、必要な措置を講ずるよう指示し、申請者はこれを了承した。

## ホ. 性能に関する資料

### 【電気的安全性及び電磁両立性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本装置については、本申請で新たに該当規格として性能及び安全性に関する規格に設定された、電気的安全性及び電磁両立性に関する規格（JIS T 0601-1: 1999 及び JIS T 0601-1-2: 2002）に適合することを示す資料が提出され、全ての規格に適合することが示された。

本プローブについては、電気的安全性及び電磁両立性の評価は不要として、資料は省略された。

#### ＜機構における審査の概要＞

機構は、電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【生物学的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本装置については、患者の身体への接触がないため、評価は不要として、資料は省略された。

本プローブは軟性内視鏡内を通して食道内へ挿入されるため、申請者は本プローブが食道粘膜への接触する可能性があるかと判断し、性能及び安全性に関する規格に設定された生物学的安全性に関する規格に基づく生物学的安全性の評価資料が提出された。本プローブが、食道粘膜に接触する場合には、短期接触する医療機器に分類されることから、細胞毒性試験、感作性試験及び刺激性試験が実施され、陰性の結果が提出された。

#### ＜機構における審査の概要＞

機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【機械的安全性】

#### ＜提出された資料の概略＞

本装置については、「電気的安全性及び電磁両立性」の項に記載した規格（JIS T 0601-1）への適合を示す資料において、本品の機械的安全性に関する項目が併せて評価されており、本項の資料としては省略された。

本プローブの物理的な強度を確認する試験として、性能及び安全性に関する規格に設定された引張試験（●N）に加え、屈曲試験（屈曲半径●mm）、ねじり試験（時計回り及び反時計回りに●回転）、落下試験（JIS T 0601-1: 1999）及び振動試験（振幅●mm、周波数●Hz）の資料が提出され、特段の問題が認められなかった。

### <機構における審査の概要>

機構は、本プローブの機械的安全性に関する資料として提出された試験のうち、引張試験及び屈曲試験については、「ロ. <機構における審査の概要>(3) 本プローブの物理的な強度に関する規格の設定について」の項に記載のとおり、本プローブの臨床使用を想定した場合に、性能及び安全性に関する規格に設定する必要がある項目と判断し性能及び安全性に関する規格に追加することを指示し、申請者は了承した。提出された資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

### 【機器の性能を裏付ける試験】

#### <提出された資料の概略>

本装置については、本申請に際し性能にかかる変更がないため、性能の評価は不要として、資料は省略された。

本プローブについては、基本性能及び肺癌用プローブとの光学的同等性に関する資料が提出された。

#### (1) 基本性能を裏付ける試験 (添付資料ホ-1.7)

性能及び安全性に関する規格に設定された項目のうち、ビーム広がり、透過率、平均パワー密度及びビームプロファイルについて、性能及び安全性に関する規格に設定された基準を満たすことを示す資料が提出された。

#### (2) 既承認品プローブとの光学的同等性を裏付ける試験 (添付資料ホ-1.8)

KUTR-015-2 試験の結果を本品の臨床成績として外挿するために、治験で使用された肺癌用プローブと本プローブとの光学的同等性を示す資料が提出された。本試験では、本プローブと肺癌用プローブの先端から  $\text{mm}$  の照射面におけるレーザのビームプロファイル (照射面におけるパワー密度の分布) を測定した。その結果、プローブ先端の近傍  $\text{mm}$  までの範囲) においては、ビームプロファイルに差があるものの、プローブ先端から  $\text{mm}$  以上の測定点においては、ビーム径は  $\%$  以内であった。申請者は、本品の臨床使用を想定した照射面において、本プローブと肺癌用プローブのビームプロファイルは同等と判断できることから、本プローブと肺癌用プローブは光学的に同等と判断した。

### <機構における審査の概要>

機構は、以下のように判断した。

プローブ先端部近傍においては、本プローブと肺癌用プローブでは、ビームプロファイルに差が認められるものの、後述の「ホ. 「機器の使用方法を裏付ける試験」 <機構における審査の概要>」の項に記載のとおり、内視鏡に先端フードを装着する限りにおいては、照射部位との距離を保つことが可能と考え、基本性能を裏付ける試験及び既承認品プローブとの光学的同等性を裏付ける試験については、申請者の見解に特段の問題はないと判断した。

## 【機器の効能を裏付ける試験】

### <提出された資料の概略>

本品の効能を裏付ける試験として、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 (添付資料ホ-2.1) が提出された。本試験では、2 種類のヒト食道癌由来 TE-5 及び TE-10 細胞株に対する、レザフィリンを用いた PDT の腫瘍増殖抑制作用について、酸化還元色素を用いた吸光度を指標として検討された。それぞれの細胞株をレザフィリン 0、3、10、30 及び 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を含む培養液に 24 時間浸漬後、レザフィリンを培養液中から除去し、レーザー光 (照射エネルギー密度  $10\text{J}/\text{cm}^2$ ) を照射した群とレーザー光を照射しなかった群が、レーザー光照射 48 時間後の細胞生存率 (レザフィリン非処理かつレーザー光非照射を 100%とした時のそれぞれの群の吸光度の割合で算定) で評価された (図 5 参照)。

いずれの細胞株もレザフィリンの濃度依存的な細胞生存率の低下が確認された。以上より、申請者はレザフィリンを用いた PDT は食道癌に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと説明した。

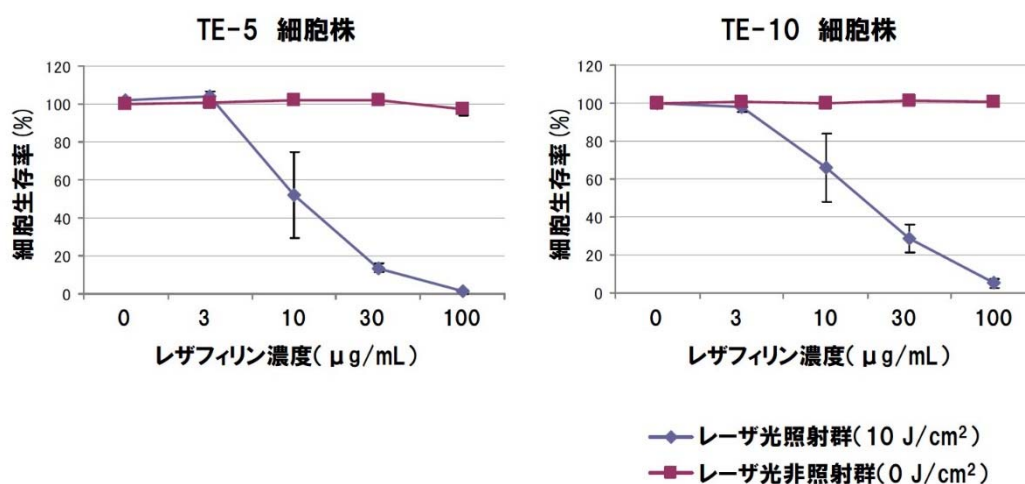


図 5 レザフィリンを用いた PDT のヒト食道癌由来細胞株に対する細胞増殖抑制作用  
(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3)

### <機構における審査の概要>

機構は、培養液中のレザフィリンの濃度依存的に細胞生存率が低下していることから、レザフィリンを用いた PDT は食道癌に対する抗腫瘍効果が期待できると考える。一方で、細胞内のレザフィリン濃度が測定されておらず、実臨床との対応について十分な確認がとれていないものの、後述する「チ. (i) <審査の概略> (2) 有効性について」の項から、レザフィリンを用いた PDT の有効性は期待できると考え、本試験について了承した。

### 【機器の使用方法を裏付ける試験】

本品の使用方法を裏付ける試験として、申請時には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）（添付資料ホ-3.1）が提出された。その後、機構の照会に対する回答として、食道癌 PDT における照射方法に関する検討（添付資料ホ-3.2）が追加提出された。

#### <提出された資料の概略>

##### (1) 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）（添付資料ホ-3.1）

本プローブの使用方法において、PDT を実施した翌日の内視鏡観察で残存病変<sup>i</sup>（レーザー光照射漏れ）を認めた場合には、レーザー光の追加照射を行うこととされている。追加照射の有効性及び安全性を検討する目的で、マウス線維肉腫由来 Meth-A 腫瘍組織片を大腿部皮下に移植したマウスを用いた in vivo 試験が表 2 の条件で実施された。ヒトにおけるレザフィリンの血漿中濃度は、レーザー光の追加照射時には初回照射時の約 1/2 となる（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）が、マウスにおけるレザフィリンの血漿中濃度の半減期は短く、レーザー光の追加照射時には 1/2 以下になること（「平成 15 年 8 月 21 日付け審査報告書 レザフィリン、注射用レザフィリン 100mg」参照）から、本試験では追加照射時の本薬の血漿中濃度が初回照射時の約 1/2 となるように、レーザー光の追加照射前にレザフィリンが追加投与された。

腫瘍が移植された部位（PDT 実施時の腫瘍の厚みは 7～11 mm）の皮膚表面に対して鉛直方向からレーザー光（照射エネルギー密度 100J/cm<sup>2</sup>（臨床使用と同一の条件））を照射した後、各群あらかじめ定められた時期に腫瘍組織を摘出し、腫瘍壊死巣の深さを計測した結果、第 2 群と第 4 群で同程度であったことから、レザフィリンの血漿中濃度が 1 日目の約 1/2 となる 2 日目に PDT を実施した場合も、抗腫瘍効果は十分に期待でき、また、腫瘍壊死巣の深さが、第 3 群と第 5 群で同程度（2 日連続して同じ部位に対して PDT を実施した場合も、1 日目のみ照射した場合と腫瘍壊死巣の深さが同程度）であったことから、2 日連続して PDT を実施することで、食道穿孔が増加するような安全性上の大きな問題はないと申請者は説明した。

<sup>i</sup> 「残存病変」とは以下のいずれかの状態を指す。1) 粘膜下腫瘍様隆起成分の残存、2) 腫瘍性粘膜、潰瘍の残存、3) 発赤または暗青色の色調変化を伴う浮腫状粘膜の欠落。

表2 マウス線維肉腫由来腫瘍組織片移植マウスに対するレーザー光の追加照射の腫瘍増殖抑制作用

群	1日目		2日目		3日目	腫瘍壊死 巣の深さ (mm)
	レザフィリン投与 (5 mg/kg)	レーザー光照射 (100J/cm <sup>2</sup> )	レザフィリン投与 (2.5 mg/kg)	レーザー光照射 (100J/cm <sup>2</sup> )		
1	なし	なし	なし	なし	解剖	-
2	あり	あり	なし (PDT24 時間後に解剖)		—	4.7±0.8
3	あり	あり	なし	なし	PDT 48 時間後 に解剖	5.0±0.8
4	あり	なし	あり	あり	PDT 24 時間後 に解剖	5.2±0.7
5	あり	あり	あり	あり	PDT 24 時間後 に解剖	4.8±1.0

(平均値±標準誤差 (n=5、ただし第4及び5群はn=4))

## (2) 食道癌 PDT における照射方法に関する検討 (添付資料ホ-3.2)

後述する「<機構における審査の概要> (2) 1 スポットに対する照射で治療可能な範囲及び 1 スポットに対する照射では病変部全体へレーザー光照射ができない場合の照射方法について」の項に記載する内容を踏まえ、申請者は「食道癌 PDT における照射方法に関する検討」を追加提出した。

申請者は、1 回の照射で治療に必要なレーザーエネルギーを付与できる範囲を推定する目的で、S. L. Jacques らが提唱する PDT Dosimetry モデルを使用した検討を行った<sup>12</sup>。当該モデルによって、腫瘍組織内のレザフィリン濃度の推定値から細胞障害閾値に達するためのレーザー光のエネルギー密度を計算し、1 スポットに対する照射時間 (11 分 7 秒) 及び一般的な食道の管腔の太さや内視鏡の太さなどの物理的な条件を反映した光学的な設定 (光軸と病変表面の仰角 30°、プローブ先端から光軸と病変表面の交点までの長さ 17.1 mm) におけるレーザー光の生体組織内の光強度分布 (モンテカルロシミュレーションによる計算結果) から、細胞障害閾値に達する範囲を導出した。その結果、1 回の照射で治療に必要なレーザーエネルギーを付与できる領域 (治療効果が期待できる領域) は、食道壁表面において 10.9mm (食道管腔の軸方向) ×9.2mm (食道管腔の円周方向) の楕円範囲と推定された。



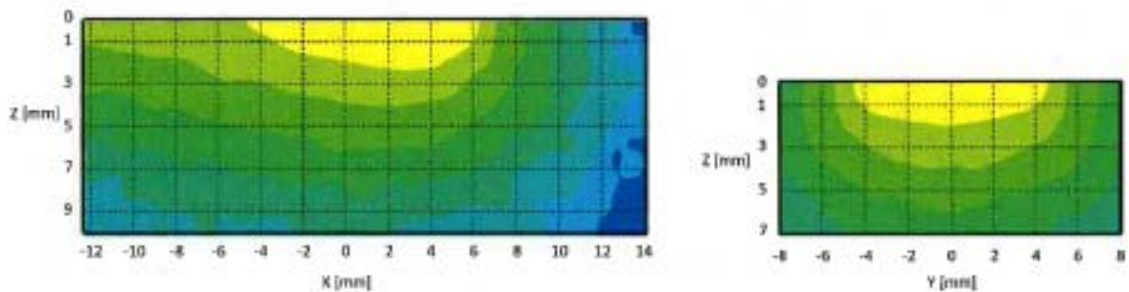


図6 生体組織内の光強度分布

(黄色の領域が治療効果の期待できる領域)

<機構における審査の概要>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 食道内における本プローブの固定方法について

機構は、食道癌に対する PDT においては、呼吸、心拍、蠕動などの影響を受けることにより、同一の部位に連続的にレーザ光照射を行うことが容易ではないと考え、具体的な照射方法を十分に特定するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように説明した。

食道癌に対する PDT における標準的な照射手法として、図4に示すように内視鏡に装着した先端フードを食道壁に接触させることで内視鏡及び本プローブが食道壁に固定し照射を行う。KUTR-015-2 試験においても、当該手法を採用していた。

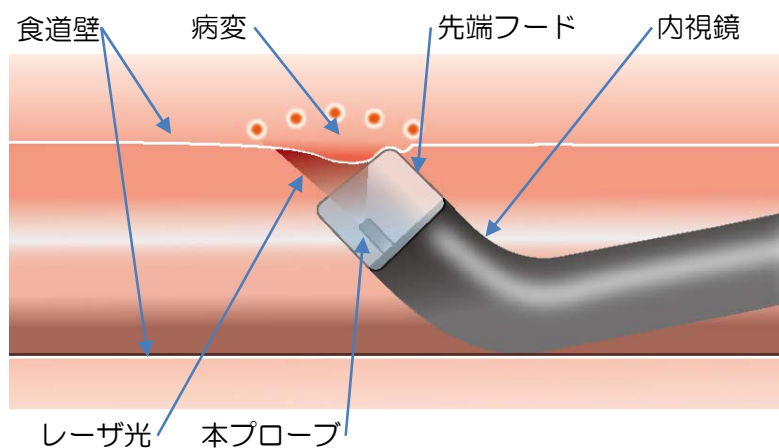


図4 本品による治療の概念図 (再掲)

機構は、申請者の提案する手法により、内視鏡を固定しない状態に比べて、空間的に安定した照射が可能となることは明らかであること、及び KUTR-015-2 試験において当該手法が採用され、レザフィリンを用いた PDT の有効性が示唆されたことを踏まえ、当該手法を本品の標準的な照射方法とすることは妥当と判断する。機構は、当該手法を標準的な照射方法とするのであれば、本品の使用方法として規定することが適切と判断し、本品の使用方法に追記するよう指示し、申請者はこれを了承した。

## (2) 1 スポットに対する照射で治療可能な範囲及び1 スポットに対する照射では病変部全体へレーザー光照射ができない場合の照射方法について

(1) で申請者から提案された手法による照射では、食道壁に対して鉛直方向からの照射ができないことから、標的組織に対して均一なレーザー光エネルギーを付与できないことが懸念される。機構は、当該手法を用いた際に治療効果が期待できる範囲について、申請者に説明を求めた。また、KUTR-015-2 試験において一病変に対して複数回照射している症例が存在する点について、その経緯についての説明を申請者に求めた。

申請者は、機構からの照会に対する回答にあたり、「<提出された資料の概略> (2) 食道癌 PDT における照射方法に関する検討」の項に記載した資料を提出した。

機構は、提出された資料について以下のように判断した。

1 回の照射時間については、本品の臨床使用における照射時間と一致していることから妥当と判断した。また、光軸と病変表面の迎角 (30°) 及びプローブ先端から光軸と病変表面の交点までの長さ (17.1 mm) については、臨床使用時に全ての症例に対してこの設定で使用されるとはいえないものの、食道の管腔や内視鏡の太さを考慮して設定されていることから、本品の臨床使用時の空間的な状況をおおむね反映していると考え、了承した。また、専門協議においても、当該資料において設定された条件については、特段の問題はないと判断された。一方で、レーザー光照射中は照射野全体が赤く光り (図7参照)、治療効果が期待できる範囲と照射部位をずらして追加の照射が必要な範囲を術者が内視鏡画像上において明確に判別することは困難と考える。そのため、病変部に対してどのような照射パターンで照射を行うことで病変部全域に適切なレーザー光照射が可能であるか、本品の使用者に情報提供が必要があると考え、情報提供すべき情報及び情報提供の方法について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本品を使用する医師に対しては講習会の受講を義務づける予定としている。病変部全域に所望のレーザー光エネルギーを付与するために、想定できる範囲で病変の形状に対する照射パターンを作成し、治療計画の参考とするよう講習会資料等の資料を用いて使用者に対して情報提供する。

機構は、申請者の対応についておおむね問題ないと判断するものの、以下の対応が必要と考える。

- 病変部に対して照射パターンを参考にした治療計画のとおり照射するためには、高度

な内視鏡操作が必要と考えられることから、病変部全域を適切に照射するために、食道癌の内視鏡治療について十分な経験を有する医師が使用する必要がある。

- 講習会の受講を義務づけることによって、製造販売後においても KUTR-015-2 試験と同等の治療結果が得られることについては、照射方法の妥当性や講習会において情報提供される内容の適切性も含めて、使用成績評価において確認する必要がある。

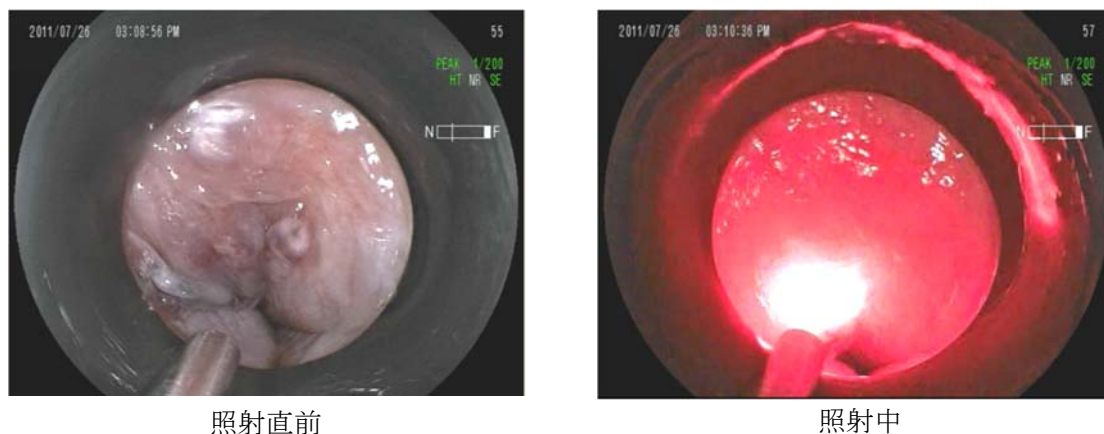


図7 照射前及び照射中の内視鏡画像

### (3) 併用する内視鏡システムの限定について

機構は、(2)において既述した適切な照射パターンでレーザ光照射を実施するためには、本品によるレーザ光照射中に照射している範囲を術者が認識することが必要と考え、本邦で流通する全ての内視鏡システムにおいて本品から照射される波長 664nm (赤色) のレーザ光を映し出し、術者が視認することが可能であるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

内視鏡システムが取得する光量を調整する機能が備わっていない場合には、本品によるレーザ光照射中にハレーションが強く出て、照射部位を確認することは困難となる。したがって、照射部位を確認するためには、減光フィルタや電子シャッター等により取得する光量を調整し、ハレーションを低減可能な機能を備えた内視鏡システムを併用する必要がある。KUTR-015-2 試験においては、本品との適合性（本品と併用時にハレーションを低減でき、照射部位の確認が可能であること）を確認済みの内視鏡システムを併用した。リスク低減のために KUTR-015-2 試験で使用した内視鏡システムに関する情報を本品の使用者に対して情報提供する。

機構は、レーザ光の照射中に照射部位を確認できないことによる本品の有効性に及ぼす影響は大きいと考え、本品の使用法において併用可能な内視鏡システムを限定すると共に、治療前に併用可能であることを確認することを添付文書及び講習会資料で注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

#### (4) 追加照射の妥当性について

局所遺残再発食道癌患者を対象とした本品及びレザフィリンを用いた PDT では、PDT を実施した翌日の内視鏡観察で残存病変（レーザ光照射漏れ）を認めた場合には、レーザ光の追加照射を行うことが本プローブの使用 방법에規定された。

機構は、追加照射について「<提出された資料の概略> (1) 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」の項における検討の結果（特に 4 群の結果）から、レザフィリン投与の翌日であってもレーザ光照射により一定の治療効果はあると判断できることから、レーザ光照射の翌日の内視鏡観察において、治療対象とした部位の食道壁表層に癌が残存していることが明らかな場合には当該部位にレーザ光照射を行う意義はあると考える。本試験の結果から追加照射について一定程度の有効性及び安全性を推測することはできると考えるものの、本試験系においては PDT 実施時の腫瘍の厚さが 7~11 mm でありヒトの食道壁（厚さ 4 mm 程度）より厚く、サイズにおいてヒトの食道癌を反映していないことやヒトの食道とマウスの大腿部皮下では周辺臓器が異なること、皮膚表面に対して鉛直方向からの照射である点などから、臨床使用時の状況を適切に反映した試験とはいえ、本試験の結果のみから追加照射の有効性及び安全性を評価することには限界があると考えられる。後述する「チ. (i) <審査の概略> (3) 4) レーザ光を追加照射された患者の安全性について」の項の結果において、追加照射を行った患者においてのみ発現した有害事象が認められたことから、これらの事象の発現状況について添付文書において適切に注意喚起することが必要と判断した。また、追加照射する症例においては、期待される有効性を最大限に発揮するためには腫瘍の残存部位を適切に確認し、正確に照射する必要があると判断し、PDT 実施翌日に腫瘍が残存しているか否か（追加照射の要否）を内視鏡観察によって、適切に判断するための方策が必要と考えた。

以上の機構の見解に対し、申請者は以下のように説明した。

KUTR-015-2 試験においては、以下の 3 つの条件いずれかに該当する領域が存在する場合を残存病変とし、追加照射を行うこととされていた。

- 1) 粘膜下腫瘍様隆起成分の残存
- 2) 腫瘍性粘膜、潰瘍の残存
- 3) 発赤または暗青色の色調変化を伴う浮腫状粘膜の欠落

追加照射を行うべき症例を判断するにあたっては、講習会資料を通じて当該条件を本品の使用者に対して情報提供する必要があると考える。また、KUTR-015-2 試験において、追加照射を行った患者においてのみ発現した有害事象の発現状況については、レザフィリンの添付文書と同様に本品の添付文書にも追記する。

機構は、後述する「チ. (i) <審査の概略> (2) 有効性について」に記載のとおり、上記 3 条件によって追加照射の要否を判断し、追加照射した症例も含めてレザフィリンを用いた PDT の有効性は期待できると判断されたことを踏まえ、上記 3 条件を本品の使用者に情報提供するという申請者の判断は妥当と考えるものの、KUTR-015-2 試験における経

験を本品の製造販売後に生かすために、追加照射が必要であった症例と追加照射が不要であった症例それぞれの内視鏡所見を講習会資料等の資材に掲載し、術者が追加照射の要否を判断する際の参考とすることが適切と考え、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。また、KUTR-015-2 試験は限られた症例での検討であることから、製造販売後も引き続き、追加照射に起因する有害事象（特に食道穿孔）については情報収集すべきと考える。

#### へ. リスクマネジメントに関する資料

ISO 14971 : 2007「医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用」に従い規定され、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

機構は、リスクマネジメントに関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### ト. 製造方法に関する資料

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌条件に関する資料が提出された。

機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

#### チ. 臨床試験成績に関する資料

臨床試験成績に関する資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験の試験成績が提出された（添付資料チ-1.1 : KUTR-015-2 試験<2012年11月～2014年5月>）。また、参考資料として、国内で実施された臨床研究1報（参考資料チ-1.参2 : <2010年9月～20( )年( )月>）が提出された。KUTR-015-2 試験は、国内7施設で医師主導治験として実施され、当該試験成績は、レザフィリンの製造販売承認事項一部変更承認申請における添付資料としても提出されている。

機構における、レザフィリンの審査報告(1)の概要は以下のとおりである。以下レザフィリンの審査報告(1)及び(2)の引用部分において、レザフィリンを「本薬」とし、Meiji Seika ファルマ株式会社を「申請者」とし、レザフィリンの製造販売承認事項一部変更承認申請を「本承認申請」とする。

##### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験1試験が提出された。また、参考資料として、国内で実施された臨床研究1報が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	本薬の用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	KUTR-015-2	II	CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者	26	40mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与*1	有効性 安全性
参考	国内	KUTR-015-1	I / II	CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者	19	40mg/m <sup>2</sup> を単回静脈内投与*2	安全性 有効性

CRT：化学放射線療法、RT：放射線療法

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

\*2：本薬の投与 4～6 時間後（及び必要に応じて翌日）に半導体レーザー装置（PD レーザ）を用いて、レーザー光（照射エネルギー密度 50、75、100J/cm<sup>2</sup> のいずれか）を照射する。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験等で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

<評価資料>

国内第 II 相試験（5.3.5.2-01：KUTR-015-2 試験<2012 年 11 月～2014 年 5 月>）

化学放射線療法（以下、「CRT」）又は放射線療法（以下、「RT」）後の局所遺残再発食道癌患者\*1（目標症例数：25 例）を対象に、本薬を用いた光線力学的療法（以下、「PDT」）の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 7 施設で実施された。

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

本試験に登録された 26 例全例が最大の解析対象集団（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、本薬が投与された 26 例全例が安全性の解析対象とされた。有効性について、本試験の主要評価項目として設定された中央判定による局所完全奏効\*2（以下、「L-CR」）率 [95%信頼区間（以下、「CI」）]（%）は、88.5 [69.8, 97.6]（23/26 例）であり、事前に設定された閾値 15%\*3 を上回る確率\*4 は 100%であった。

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

- \*1：組織学的に癌であることが確認され、内視鏡的粘膜切除術（以下、「EMR」）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、「ESD」）で治癒切除不可能な病変を有し、外科的切除を希望しないか外科的切除が不可能な患者。
- \*2：以下①～③の基準をすべて満たす場合、L-CR と判定された。
- ①内視鏡検査で明らかな腫瘍の遺残を認めない。
  - ②内視鏡検査で治療部が癒痕化している。
  - ③組織生検で病理学的に癌細胞が検出されない。
- \*3：CRT 後の遺残再発食道癌患者における化学療法の臨床試験成績（Cancer Chemother Pharmacol 2011; 67: 1265-72）を基に設定された。
- \*4：本試験では、ベイズ流統計手法を用いて、本薬を用いた PDT によって得られる L-CR 率が事前に設定された閾値 15%を上回る確率が 97.5%を超える場合、「治療が有効である」と判断すると設定されていた。なお、事前分布はベータ分布 Beta(1, 1)、尤度は二項分布と設定された。

#### <参考資料>

#### 国内臨床研究（5.3.5.2-02 及び 5.3.5.2-03：KUTR-015-1 試験<2010 年 9 月～2011 年 12 月>）

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

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

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

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

安全性について、有害事象による死亡は認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床的位置付けについて

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

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

申請者は、CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌患者に対する治療体系、及び当該治療体系における本薬を用いたPDTの臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

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

CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌患者に対するポルフィマーナトリウムを用いたPDTは、内視鏡的及び病理学的に癌が認められなくなる完全奏効率が59.5%、5年生存率が36.1%と報告され (Endoscopy 2011; 43: 657-63)、安全性にも特段の懸念はない。一方、CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌患者に対する外科的切除は、完全切除できた場合、予後は良好であることが報告されている (J Thorac Cardiovasc Surg 2009; 137: 49-54) が、術後合併症の頻度や治療関連死亡の頻度が高く、安全性に問題がある。また、CRT又はRT後の局所遺残再発食道癌患者のうち、病変の浸潤が粘膜下層までにとどまる患者に対する内視鏡的治療は、5年生存率が49%と報告され、安全性にも特段の懸念はない

(Gastrointest Endosc 2003; 58: 65-70、Endoscopy 2008; 40: 717-21) が、CRT又はRTによる潰瘍や瘢痕を伴い技術的に困難な患者も存在する。なお、ポルフィマーナトリウムを用いたPDTについては、

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

機構は、申請者の説明を了承した。



## (2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対して、本薬を用いた PDT の有効性は期待できると判断した。

### 有効性の評価項目及び評価結果について

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

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

KUTR-015-2 試験において得られた L-CR 率（「<提出された資料の概略><評価資料>国内第Ⅱ相試験」の項参照）から、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して、本薬を用いた PDT の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

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

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

## (3) 安全性について（有害事象については、「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して本薬を投与する際に、特に注意を要する有害事象は食道狭窄及び食道痛であるが、既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者に対する臨床試験で発現が認められた有害事象を含め、既承認の効能・効果の患者と同様に注意することにより、本薬を用いた PDT は忍容可能と判断した。

## 1) CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者における安全性プロファイル

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明している。

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

機構は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者と既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍患者との安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者を対象とした KUTR-015-2 試験、原発性悪性脳腫瘍患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (以下、「ME2906-BT-1 試験」) 及び早期肺癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験 (以下、「2906-2-1 試験」) の成績を検討した。

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

早期肺癌患者及び原発性悪性脳腫瘍患者では認められず、局所遺残再発食道癌患者においてのみ 2 例以上発現した有害事象は、食道痛 14 例 (53.8%)、好中球数増加 3 例

(11.5%)、食道狭窄及び乳状血清各 2 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかったが、食道痛 1 例 (Grade 2) 以外は全例 Grade 1 であった。

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

が、当該事象はいずれも Grade 1 であり、無処置で回復したことから、臨床的に問題とはならないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

早期肺癌患者又は原発性悪性脳腫瘍患者と比較して局所遺残再発食道癌患者において発現率が高かった有害事象については注意が必要であり、局所遺残再発食道癌患者における有害事象の発現状況については、適切に情報提供する必要があると考える。また、重篤な有害事象として報告された1例（低血圧）については、本薬との因果関係は否定されたものの、KUTR-015-2 試験は単群で実施された臨床試験であり、本薬を用いた PDT と当該事象の発現との関連は明確ではないことから、当該事象の発現状況についても情報提供する必要があると考える。さらに、早期肺癌患者及び原発性悪性脳腫瘍患者では認められず、局所遺残再発食道癌患者においてのみ発現した食道狭窄及び食道痛については、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に本薬を用いた PDT を実施する際に特に注意を要する事象と考える。

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

## 2) 食道狭窄及び食道痛

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

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

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

食道狭窄及び食道痛に関する有害事象一覧

事象名	Grade	病変 周在性	病変 部位*1	発現 日*2	重篤性	処置	本薬との 因果関係	転帰	転帰 日*2
食道狭窄	1	1/4~1/2	L	28	非重篤	無	有	回復	58
食道狭窄	1	1/4 未満	M	17	非重篤	無	有	回復	18
嚥下障害	2	1/4~1/2	M	4	非重篤	内視鏡的 食物残渣除去	有	回復	6
嚥下障害	1	1/4~1/2	L	5	非重篤	無	有	回復	16
				24	非重篤	無	有	回復	88

食道痛	2	1/4 未満	L	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	5
食道痛	1	1/4~1/2	L	1	非重篤	無	有	回復	9
食道痛	1	1/4~1/2	M	1	非重篤	無	有	回復	2
食道痛	1	1/4 未満	M	2	非重篤	鎮痛薬	有	回復	26
食道痛	1	1/4~1/2	L	2	非重篤	鎮痛薬	有	回復	21
食道痛	1	1/4 未満	L	1	非重篤	無	有	回復	16
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	3
食道痛	1	1/4~1/2	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	4
食道痛	1	1/4 未満	M	7	非重篤	鎮痛薬	有	回復	15
食道痛	1	1/4 未満	L	2	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	8
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬 粘膜保護薬	有	回復	20
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	鎮痛薬	有	回復	13
食道痛	1	1/4 未満	U	2	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	23
食道痛	1	1/4 未満	M	1	非重篤	粘膜保護薬	有	回復	29
嚥下痛	1	1/4~1/2 1/4~1/2	U M	3	非重篤	無	有	回復	44

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

\*2 : 本薬を用いた PDT 実施日を 1 日目とする。

機構は、本薬を用いた PDT による食道狭窄のリスク因子、予防処置及び対応並びに当該事象に関する注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

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

機構は、以下のように考える。

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

ただし、本薬を用いた PDT の安全性が検討された患者数は極めて限られており、

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

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

### 3) 光線過敏症

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

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

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

機構は、本承認申請において、遮光管理解除の可否を判断するために実施される皮膚光感受性試験の実施時期が、初回承認時に設定された「本薬投与後 2 週間」から「本薬投与後 1 週間」に変更されていたことから、当該変更の適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

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

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

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

スコア	判定基準
0	変化なし
1	わずかに見える紅斑
2	明らかな紅斑
3	強い紅斑又は浮腫

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

機構は、以下のように考える。

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

- 本薬は光感受性物質であり、本承認申請における本薬の用量及び投与経路は既承認の効能・効果の患者と同一であること。
- ME2906-BT-1 試験において、遮光管理解除後に本薬と因果関係が否定できない発疹を発現した患者が認められたこと。

#### 4) レーザ光を追加照射された患者の安全性について

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

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

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

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

機構は、以下のように考える。

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

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

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

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

機構は、申請者の説明を了承した。

#### (4) 効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」と設定されていた。

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を設定した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」と設定することは可能と判断した。

- 局所遺残再発食道癌の場合、外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 局所遺残再発食道癌の場合、患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

#### 本薬を用いた PDT の対象について

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

- 遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。このため、患者選択する際には超音波内視鏡検査等を実施し、腫瘍病変の壁深達度、大きさ等を確認した上で、リスクベネフィットを考慮して施行すること。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

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

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



機構は、以下のように考える。

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

- 患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

#### (5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「タラポルフィンナトリウムとして  $40\text{mg}/\text{m}^2$  を 1 回静脈内注射する。静脈内注射 4～6 時間後にレーザー光を病巣部位に照射する。」と設定されていた。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量については、申請どおり上記の内容を設定することは可能であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

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

#### 1) 本薬の用量について

申請者は、本薬の用量について、以下のように説明している。

KUTR-015-2 試験における本薬の投与量として、既承認の早期肺癌及び原発性悪性脳腫瘍と同一の用量を設定し、有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の投与量を既承認用量と同一の  $40\text{mg}/\text{m}^2$  と設定した。なお、他の用量の検討は行っていない。

機構は、以下のように考える。

KUTR-015-2 試験で設定された用量以外の検討がなされていないことから、局所遺残再発食道癌患者において、KUTR-015-2 試験で設定された用量が最適な条件であるか否かについては不明と考えるものの、KUTR-015-2 試験において本薬の一定の有効性及び安全性が認められたことから、本薬の用量を申請どおり設定することは可能と判断した。

#### 2) レーザ光の照射時期、追加照射及び照射エネルギー密度について

本薬の承認申請時において、レーザー光の照射時期（本薬投与からレーザー光を照射するまでの時間）については、用法・用量で「本薬投与 4～6 時間後」とする旨が設定されていた。また、レーザー光の追加照射について、用法・用量に関連する使用上の注意の項で以下の内容が注意喚起されていた。さらに、承認申請時に提出された添付文書案では、レーザー光の照射エネルギー密度として、「 $100\text{J}/\text{cm}^2$ 」とする旨が情報提供されていた。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

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

照射時期については、表在性悪性腫瘍患者を対象に、本薬を用いた PDT の安全性、忍容性等を検討することを目的として実施された海外第 I 相試験の結果を踏まえ設定した。当該設定は、早期肺癌患者を対象とした国内第 I 相試験及び 2906-2-1 試験と同一であった。追加照射については、食道は、呼吸性移動、心拍動、蠕動、攣縮等により照射部位が動くために、レーザー光照射が不十分になる可能性があることから、レーザー光を照射した翌日に内視鏡検査を実施して病変を観察し、残存病変を認めた場合、追加照射を実施することとした（「<提出された資料の概略><評価資料>国内第 II 相試験」の項参照）。

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

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

機構は、以下のように考える。

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

## (6) 製造販売後の検討事項について

### 1) 本薬の製造販売後調査について

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

本調査の重点調査項目については、本薬の重要な特定されたリスクであると考えられる事象のうち、早期肺癌に特徴的な事象である呼吸困難を除く光線過敏症及び肝機能障害は、

KUTR-015-2 試験において重篤例は認められていないこと等から、設定しない予定である。

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

観察期間については、KUTR-015-2 試験では PDT の実施後 30 日目までにすべての有害事象が発現したことから、30 日間と設定した。

機構は、以下のように考える。

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

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

観察期間については、KUTR-015-2 試験において、本薬を用いた PDT 実施 84 日後に、食道狭窄に対して内視鏡的食道拡張術及びステロイド剤の局注を実施した患者が存在すること、類薬を用いた PDT により、PDT 実施約 2 カ月後に食道穿孔を発現した患者が報告されていること等を踏まえて、PDT 実施後少なくとも 3 カ月間と設定する必要があると考える。なお、調査予定症例数については、申請者の計画どおりに設定することは差し支えないと考える。

## 2) 本薬を用いた PDT の適正な実施について

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

関連学会と協力して、本薬を用いた PDT の実施に関するガイドラインの作成、トレーニングプログラムの作成及び講習会を行い、本薬を用いた PDT を実施する医師に対して、①本薬を用いた PDT の適切な対象、②実施環境、③PDT に使用する半導体レーザー装置の取扱い等の内容を情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 臨床研究 (KUTR-015-1 試験)

有害事象は照射エネルギー密度 50J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 1) で 3/3 例 (100%)、75J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 2) で 2/3 例 (66.7%)、100J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 3) で 9/13 例 (69.2%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は照射エネルギー密度 50J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 1) で 1/3 例 (33.3%)、75J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 2) で 2/3 例 (66.7%)、100J/cm<sup>2</sup> 群 (レベル 3) で 8/13 例 (61.5%) に認められた。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

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

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

(2) 国内第Ⅱ相試験 (KUTR-015-2 試験)

有害事象は 26/26 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 26/26 例 (100%) に認められた。

発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 10%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver 17.0)	例数 (%)	
	26 例	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	26 (100%)	6 (23.1%)
臨床検査		
血中アルブミン減少	23 (88.5%)	0
C-反応性タンパク増加	21 (80.8%)	0
リンパ球数減少	16 (61.5%)	4 (15.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (30.8%)	0
血中カリウム増加	8 (30.8%)	0
血中ナトリウム減少	7 (26.9%)	1 (3.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (23.1%)	0
ヘモグロビン減少	6 (23.1%)	0
総タンパク減少	4 (15.4%)	0
白血球数減少	4 (15.4%)	0
血中カリウム減少	3 (11.5%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (11.5%)	0
好中球数増加	3 (11.5%)	0
尿中タンパク陽性	3 (11.5%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (11.5%)	0
胃腸障害		
食道痛	14 (53.8%)	0
便秘	5 (19.2%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
発熱	8 (30.8%)	0

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

本薬の投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

本薬の専門協議及びその後の機構における審査の概略 (本薬の審査報告 (2) の概要) は、以下のとおりである。

## (1) 臨床的位置付け及び有効性について

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

## (2) 安全性について

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

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

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

機構は、CRT 又は RT 前の CT 検査で腫瘍が周囲臓器に浸潤していると診断された患者における本薬を用いた PDT の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

KUTR-015-2 試験に当該患者は組み入れられておらず、当該患者における安全性は明らかではない。しかしながら、当該患者では、CRT 又は RT 後に食道周囲の組織が脆弱な状態となっており、本薬を用いた PDT を実施すると組織障害が食道壁外にまで波及し、食道穿孔を生じる可能性は否定できないと考える。

機構は、以下のように考える。

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

以上より、機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

### (3) 効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「(i) <審査の概略> (1) 臨床的位置付けについて」及び「(i) <審査の概略> (4) 効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 外科的切除又は内視鏡的治療（EMR/ESD）等の根治的治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- 臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 局所遺残再発食道癌の場合、下記の病変に対する有効性及び安全性は確立していない。
  - ① 壁深達度が T3 及び T4 の病変
  - ② 長径が 3cm より大きい病変
  - ③ 周在性が 1/2 周より大きい病変
  - ④ 頸部食道に及ぶ病変

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) 「(i) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、下記のように設定することが適切であると判断した。

#### <用法・用量>

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

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

機構は、審査報告 (1) の「(i) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、KUTR-015-2 試験に組み入れられた患者数が限られていること、及び既承認の効能・効果の臨床試験では認められなかった有害事象が発現していることから、使用実態下における本薬を用いた PDT の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を実施し、得られた安全性等の情報について、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実実施計画について、以下の①～③のように判断した。

- ① 重点調査項目について、KUTR-015-2 試験で新たに認められた食道狭窄、及び KUTR-015-2 試験では認められなかったものの類薬を用いた PDT での発現が報告され、注意を要する食道穿孔を設定する必要がある。
- ② 調査予定症例数について、申請者の計画どおり 100 例と設定することは差し支えない。
- ③ 観察期間について、KUTR-015-2 試験において、PDT 実施 84 日後に、食道狭窄に対して内視鏡的食道拡張術及びステロイド剤の局注を実施した患者が存在すること、類薬を用いた PDT により、PDT 実施約 2 カ月後に食道穿孔を発現した患者が報告されていること等を踏まえて、PDT 実施後 3 カ月間と設定する必要がある。

さらに、本薬を用いた PDT を適正に実施するためには、当該療法に関する技術及び知識の習熟が必要と考えることから、製造販売後において、本薬を用いた PDT についての講習を受け、当該療法に関する十分な知識・経験のある医師によって用いられるよう、必要な措置をとること等の対応を行うことが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。



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

#### 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

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

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

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

#### 使用成績調査計画の骨子（案）

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

以上のレザフィリンの審査報告について、機構は申請者（パナソニックヘルスケア株式会社）に本品について対応すべき内容の有無を確認した。

申請者は本品の使用成績評価及び添付文書の記載について、それぞれ以下のように対応すると説明した。

#### **(1) 使用成績評価について**

申請者は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌に対するレザフィリンを用いた PDT に関して、使用実態下における有害事象及び不具合の発生状況を明らかにし、有効性及び安全性に影響を与えると考えられる要因について検討すると共に、長期的予後について検討することを目的として、製造販売後も使用成績に係る調査を行い、一定期間後にその有効性及び安全性を再確認する必要があると判断し、製造販売後調査等の計画に関する資料を提出した。申請時に提出された製造販売後調査等の計画に関する資料において申請者は、以下のように計画した。KUTR-015-2 試験において発現率が最も低い有害事象は 3.8%であり、それより低い発現率である 3.0%の頻度で発現する有害事象を 95%の信頼度で少なくとも 1 例検出するためには、99 症例が必要であることから、調査症例数を 100 症例と設定した。また、KUTR-015-2 試験における有害事象のうち、最も発現の遅い事象が PDT 施行後 29 日で発現していることから、安全性に係る観察期間を 30 日とした。さらに、KUTR-015-2 試験において、最も遅く局所完全奏効と判定された被験者の判定時期は PDT 施行後 20 週であったことから、抗腫瘍効果の判定期間を PDT 施行後最大 24 週とした。なお、登録期間として 3 年間を見込んでおり、患者の生存確認のために、5 年間の追跡調査を実施するため、調査期間は 8 年間を予定した。

機構は、レザフィリン及び本品を用いた PDT は、レザフィリンと本品のコンビネーション治療であることから、レザフィリンにおいて行う製造販売後調査と本品の調査を併せて行う必要と考える。また、レザフィリンの製造販売後調査と協調して調査を実施することが合理的と判断し、レザフィリンの製造販売後調査と同一の内容（前頁「使用成績調査計画の骨子（案）」参照）及び同一期間で本品の調査を実施するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

#### **(2) 本品使用時において注意喚起すべき内容について**

機構は、レザフィリンの添付文書に記載された内容のうち、本品の使用時又は本品の使用後に係る内容については、本品の添付文書においても記載すべきと考え、レザフィリンの添付文書案の内容に基づき、本品の添付文書に記載すべき内容について検討するよう、申請者に指示した。

申請者は、本品の添付文書に対して以下の対応をとる旨回答した。

- レザフィリンの添付文書の使用上の注意に記載されている内容のうち、PDT に関連する事項を本品の添付文書に記載する。

機構は、申請者の対応に特段の問題はないと判断した。

#### 4. 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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（チー1.1）に対して GCP 実地調査を実施した<sup>ii</sup>。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

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

#### 5. 総合評価

本品は、CRT 又は RT 後の遺残再発食道癌に対して、レザフィリンを用いた PDT を施行するために使用するレーザー照射装置及び専用プローブである。

本品の審査における主な論点は、(1) KUTR-015-2 試験の試験成績を本品の評価資料とする妥当性、(2) レーザ光の照射方法及びその周知並びに (3) 使用成績評価の要否、であった。専門協議を踏まえた機構の判断は以下のとおりである。

##### (1) KUTR-015-2 試験の試験成績を本品の評価資料とする妥当性

KUTR-015-2 試験においては、肺癌用プローブが使用されたものの、臨床現場からのニーズによりプローブを改良する必要が生じたため、食道癌専用のプローブが開発され、本プローブが承認申請された。実臨床を想定した際の照射面において、肺癌用プローブと本プローブとの光学的な同等性が確認され、本品を食道癌に使用する場合の、レザフィリンを励起する能力は肺癌用プローブと同等と判断し、KUTR-015-2 試験の結果を本申請の根拠資料として評価することは可能と判断した。

##### (2) レーザ光の照射方法及びその周知

PDT は、標的となる腫瘍組織にレザフィリンが存在し、かつ、本品により照射されるレーザー光のエネルギーが標的組織に十分に付与されることにより、治療効果を発揮する。この PDT の特性に鑑みて、本品の使用にあたって特に以下の点が重要と判断した。

- 1) PDT の特性を理解し、PDT により治療効果が十分に見込め、かつ、安全に PDT を実施可能な対象患者を適切に選択すること

---

<sup>ii</sup>本品は、薬事法下で承認申請された後、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（以下「医薬品医療機器法」という。）下での QMS 調査の対象とするために医薬品医療機器法下での承認申請に移行した。本品の適合性書面調査及び GCP 実地調査については薬事法に基づき実施したが、医薬品医療機器法の調査と同等のものとして対応した。

- 2) レーザ光の照射方法を KUTR-015-2 試験で行った方法を参考に以下について情報提供すること
  - ① 標的組織に安定してレーザー光を照射するための本プローブの固定方法
  - ② 単一病変に対して1回の照射で対象病変全体を照射できない場合の複数スポットの照射パターンなどの治療計画時の参考となる情報
- 3) 追加照射の必要性について適切な判断が可能な医師が本品を使用すること
- 4) 食道穿孔、食道狭窄などの重篤な有害事象が発生した際に、適切な処置が可能な医師が本品を使用すること

以上の点について、専門協議での議論も踏まえ、本品の適切な使用に際しては、PDTに関する専門的な知識、本品の対象疾患に関する知識と経験及び高度な内視鏡操作技術が要求されると判断することから、本品の操作方法に関する適切なトレーニングやPDTに関する講習を受け、食道癌の内視鏡治療の経験が豊富な医師によって使用されるよう適切な措置を講ずることが必要と考え、承認条件を付すことが妥当と判断した。

### (3) 使用成績評価の要否

レザフィリン及び本品を用いた PDT については、レザフィリンと本品のコンビネーション治療であり、本品の使用方法はレザフィリンを用いた PDT の有効性及び安全性に大きく影響を及ぼす。よって、本プローブの使用方法において規定された照射方法の妥当性や追加照射の安全性について、本品の製造販売後においても情報収集することが必要と考えることから、レザフィリンにおいて行う製造販売後調査を本品の調査としても併せて行う必要があり、レザフィリンの製造販売後調査と協調して調査を実施することが合理的と判断し、レザフィリンの製造販売後調査と同一の内容及び同一期間で本品の調査を実施することが妥当と判断した。

機構は、以上の論点を踏まえ、現在標準的な治療法が存在しない CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する局所治療の選択肢として本品を医療現場に提供することは有益であると考え、本品の使用目的を以下に示すように整備し、次の承認条件を付した上で本品を承認して差し支えないと判断した。

#### 使用目的

##### <PD レーザ>

本品は下記対象疾患に対する光線力学的療法に使用することを目的としたレーザー装置であり、以下の医薬品とあわせて使用する。

##### (併用医薬品)

一般名：タラポルフィンナトリウム

販売名：注射用レザフィリン 100mg

(対象疾患)

- 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) 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

<EC-PDT プローブ>

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光線力学的療法に使用する。

承認条件

食道癌の診断及び内視鏡治療に関する十分な知識・経験のある医師が、適応を遵守し、講習の受講等により、本品を用いた光線力学的療法に関する手技及び同療法に伴う合併症等に関する十分な知識を得た上で、本品が用いられるよう、関連学会と連携の上で必要な措置を講ずること。

なお、本品を使用成績評価の対象とし、使用成績評価期間はレザフィリンの再審査期間と同一とすることが適当と考える。また、本品は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

## 参考文献

---

- <sup>1</sup> Litle VR, et al. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5):1687-92
- <sup>2</sup> Hattori S, et al. *Gastrointest Endosc* 2003;58(1):65-70
- <sup>3</sup> Yano T, et al. *Endoscopy* 2008;40:717-21
- <sup>4</sup> Swisher SG, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:173-83
- <sup>5</sup> Nakamura T, et al. *Am J Surg* 2004;188:261-6
- <sup>6</sup> Tachimori Y, et al. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:49-54
- <sup>7</sup> Chao YK, et al. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):289-94
- <sup>8</sup> Miyata H, et al. *J Surg Oncol* 2009;100(6):442-6
- <sup>9</sup> Yano T, et al. *Endoscopy* 2011;43(8):657-663
- <sup>10</sup> Yano T, et al. *Radiat Oncol* 2012;7:113-119
- <sup>11</sup> Yano T, et al. *Int J Cancer* 2012;131(5):1228-34
- <sup>12</sup> Jacques SL, et al. *Surg Clin North Am* 1992;72:531-558