

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

光線力学的療法用剤  
劇薬、処方箋医薬品

## 注射用レザフィリン<sup>®</sup>100mg

LASERPHYRIN<sup>®</sup> 100mg FOR INJECTION

注射用タラポルフィンナトリウム

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 タラポルフィンナトリウム 100 mg 含有
一般名	和名：タラポルフィンナトリウム（JAN） 洋名：Talaporfin Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2003年10月16日 製造販売一部変更承認年月日：2015年 5月26日 （効能・効果、用法・用量の追加による） 薬価基準収載年月日：2004年 6月18日 発売年月日：2004年 6月24日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本IFは2016年6月改訂（第8版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### 【IFの様式】

- ①規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …… 3
  - (1) 和名 …… 3
  - (2) 洋名 …… 3
  - (3) 名称の由来 …… 3
2. 一般名 …… 3
  - (1) 和名 (命名法) …… 3
  - (2) 洋名 (命名法) …… 3
  - (3) ステム …… 3
3. 構造式又は示性式 …… 3
4. 分子式及び分子量 …… 3
5. 化学名 (命名法) …… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 3
7. CAS 登録番号 …… 3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 4
  - (1) 外観・性状 …… 4
  - (2) 溶解性 …… 4
  - (3) 吸湿性 …… 4
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 4
  - (5) 酸塩基解離定数 …… 4
  - (6) 分配係数 …… 4
  - (7) その他の主な示性値 …… 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 5
3. 有効成分の確認試験法 …… 5
4. 有効成分の定量法 …… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 6
  - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 6
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 6
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 6
2. 製剤の組成 …… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 6
  - (2) 添加物 …… 6
  - (3) 電解質の濃度 …… 6
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …… 6
  - (5) その他 …… 6
3. 注射剤の調製法 …… 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 7
6. 溶解後の安定性 …… 7

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 7
8. 生物学的試験法 …… 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 7
11. 力価 …… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 8
14. その他 …… 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 9
2. 用法及び用量 …… 9
3. 臨床成績 …… 11
  - (1) 臨床データパッケージ …… 11
  - (2) 臨床効果 …… 11
  - (3) 臨床薬理試験 …… 13
  - (4) 探索的試験 …… 14
  - (5) 検証的試験 …… 18
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 18
    - 2) 比較試験 …… 18
    - 3) 安全性試験 …… 18
    - 4) 患者・病態別試験 …… 18
    - (6) 治療的使用 …… 18
      - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 18
      - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 …… 19

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 …… 20
2. 薬理作用 …… 20
  - (1) 作用部位・作用機序 …… 20
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 20
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 22

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 23
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 23
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 23
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 23
  - (4) 中毒域 …… 24
  - (5) 食事・併用薬の影響 …… 24
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 …… 24
2. 薬物速度論的パラメータ …… 24
  - (1) 解析方法 …… 24
  - (2) 吸収速度定数 …… 24
  - (3) バイオアベイラビリティ …… 24

(4) 消失速度定数	24
(5) クリアランス	24
(6) 分布容積	24
(7) 血漿蛋白結合率	24
3. 吸収	25
4. 分布	25
(1) 血液-脳関門通過性	25
(2) 血液-胎盤関門通過性	25
(3) 乳汁への移行性	26
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
5. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	30
(1) 排泄部位及び経路	30
(2) 排泄率	31
(3) 排泄速度	31
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	33
7. 相互作用	36
(1) 併用禁忌とその理由	36
(2) 併用注意とその理由	36
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	37
(3) その他の副作用	38
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	39
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	42
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	42
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43
11. 小児等への投与	43
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43

13. 過量投与	43
14. 適用上の注意	43
15. その他の注意	44
16. その他	44

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
(1) 薬効薬理試験	45
(2) 副次的薬理試験	45
(3) 安全性薬理試験	45
(4) その他の薬理試験	46
2. 毒性試験	46
(1) 単回投与毒性試験	46
(2) 反復投与毒性試験	46
(3) 生殖発生毒性試験	46
(4) その他の特殊毒性	47

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間又は使用期限	49
3. 貯法・保存条件	49
4. 薬剤取扱い上の注意点	49
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	49
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	49
(3) 調剤時の留意点について	49
5. 承認条件等	49
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
11. 薬価基準収載年月日	50
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	50
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	51
14. 再審査期間	51
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
16. 各種コード	51
17. 保険給付上の注意	51

## XI. 文 献

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54

## XIII. 備 考

その他の関連資料	55
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

レザフィリン（一般名：タラポルフィンナトリウム）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。レザフィリンは、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、以下 PDT）により抗腫瘍効果を示す。

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第 I 相試験を実施した。1994年に明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）が本研究を引き継ぎ、レーザー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、本邦における開発に着手した。

1995年4月より表在性悪性腫瘍を対象に国内第 I 相試験を実施し、1997年10月より内視鏡的早期肺癌を対象とした国内第 II 相試験を実施した。これら国内臨床試験において、本剤及び半導体レーザーを用いた PDT の抗腫瘍効果と安全性の両面で有用性が認められ、本剤は2003年10月に「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早期肺癌（病期 0 期又は I 期肺癌）」を効能・効果として製造販売承認を取得した。2004年6月より注射用レザフィリン®100mg として販売された。

また、従来の集学的治療においても予後が不良である悪性脳腫瘍の治療に適用することを目的に、2009年より本剤と半導体レーザーを用いた医師主導治験が実施された。その結果、当該疾患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、Meiji Seika ファルマ株式会社は本剤の一部変更承認申請を行い、2013年9月に原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）に対する適応の承認を取得した。

さらに、標準治療が確立していない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治療に適用することを目的に、2012年より本剤と半導体レーザーを用いた医師主導治験が実施された。その結果、局所遺残再発食道癌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、Meiji Seika ファルマ株式会社は本剤の一部変更承認申請を行い、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に対する適応の承認を取得した。

なお、本剤は、「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」を効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている（悪性脳腫瘍：2013年8月12日付、指定番号（25薬）第309号、局所遺残再発食道癌：2014年3月17日付、指定番号（26薬）第330号）。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 植物クロロフィル（葉緑素）由来の単一物質であり、ヘモグロビンの吸収帯を避ける 664 nm に吸収のピークを有する。
- ② 腫瘍移植マウスで、薬剤投与直後より腫瘍組織内薬剤濃度が腫瘍周囲組織である筋肉より高く推移した（p. 29 参照）。また、ラット脳腫瘍移植モデルにおいて、脳腫瘍組織への薬剤の集積も確認された（p. 21 参照）。
- ③ 早期肺癌に対する臨床試験成績は、著効率 85.7%（36/42 病変）、奏効率 95.2%（40/42 病変）であった（p. 11 参照）。
- ④ 原発性悪性脳腫瘍患者に、術中に PDT 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 箇月全生存率は、有効性解析対象 22 例で 95.5%、初発膠芽腫 13 例では 100%であった（p. 12 参照）。
- ⑤ 局所遺残再発食道癌患者に PDT を施行した際の、中央判定による局所完全奏効率 [95%信頼区間] は、有効性解析対象 26 例で 88.5 [69.8, 97.6] %（23/26 例）であった（p. 12 参照）。
- ⑥ 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可能性がある（p. 15～18 参照）。

- ⑦ レーザ装置は、PDT 半導体レーザー（波長 664 nm±2 nm）として早期肺癌/局所遺残再発食道癌及び原発性悪性脳腫瘍に対し、それぞれ Meiji Seika ファルマ株式会社製又はパナソニックヘルスケア社製の「PDレーザー」及び「PDレーザー BT」を使用する。なお、レーザー光照射には、適応ごとに異なる専用プローブを使用する。  
これら機器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。
- ⑧ 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）  
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、 $\gamma$ -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%）、 $\gamma$ -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）  
重大な副作用として、呼吸困難 2.0%（早期肺癌の臨床試験に基づく）、肝機能障害 32.4%（早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍及び局所遺残再発食道癌の臨床試験に基づく）が報告されている（p. 36-37 参照）。
- ⑨ 本剤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。（「X. 5. 承認条件等」を参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

注射用レザフィリン®100mg

#### (2) 洋名

LASERPHYRIN® 100mg FOR INJECTION

#### (3) 名称の由来

LASER (レーザー) + PORPHYRIN (ポルフィリン) → レザフィリン

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

タラポルフィンナトリウム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

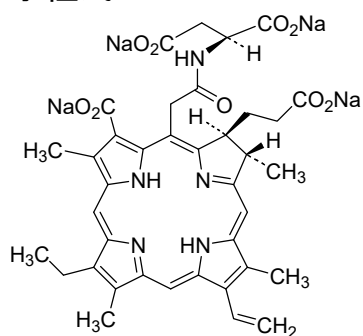
Talaporfin Sodium (JAN)

talaporfin (遊離酸、INN)

#### (3) ステム

benzoporphyrin derivatives : -porfin<sup>1)</sup>

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{38}H_{37}N_5Na_4O_9$

分子量 : 799.69

### 5. 化学名 (命名法)

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : ME2906

NPe6

mono-L-aspartyl chlorin e6

### 7. CAS 登録番号

110230-98-3 (遊離酸)

220201-34-3 (Na 塩)



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

本品は暗青緑色の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
水	2.5~2.9	溶けやすい
酢酸(100)	7.9~14.9	やや溶けやすい
メタノール	48.1~76.6	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	1965.8~5017.5	極めて溶けにくい
アセトニトリル	>50000	ほとんど溶けない

測定温度：20±5℃

測定値：6ロットの最小値~最大値

各種 pH 溶媒における溶解度

緩衝液の pH	1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	日本薬局方の溶解度表記
2	$1.24 \times 10^6$	ほとんど溶けない
4	$7.30 \times 10^4$	ほとんど溶けない
6	2.60	溶けやすい
8	2.62	溶けやすい
10	2.79	溶けやすい

測定温度：20±5℃

測定値：平均値 (n=3)

##### (3) 吸湿性

吸湿性を有する。タラポルフィンナトリウムを相対湿度 12~91%RH、温度 25℃の条件に 10 日間放置し、経時的に質量の増加率を求めた。最も低湿度、短時間の条件である相対湿度 12%RH、6 時間でも約 1%の質量増加が観察された。各湿度における最終質量増加率は、5.4~65%であった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 150℃（分解点）

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 1.93$ 、 $pK_{a2} = 5.24$ （アセトニトリル比率 30.0%）

##### (6) 分配係数

タラポルフィンナトリウムは、酸性では遊離酸となり 1-オクタノール層に、中性又は塩基性ではナトリウム塩となって水層に分配されやすい。

タラポルフィンナトリウムの分配係数 ( $\log P = \log_{10} 1\text{-オクタノール層/水層}$ )

pH	2	4	6	8~12
$\log P$	> 3.00	2.08	-1.58	< -3.00

##### (7) その他の主な示性値

pH：9.24~9.29 水溶液(1→100)

旋光度  $[\alpha]_{546}^{20}$ ：約+1000°（脱水物に換算したもの 0.02 g、水、500 mL、100 mm）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果		
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	プラスチックキャップ付き褐色ガラス瓶	24 週	pH 及び含量の低下、並びに類縁物質の増加が認められた。	
		70℃				16 週		
		90℃				8 週		
	湿度	25℃	91%RH	暗所	開放褐色ガラス瓶	24 週		水分含量の大幅な増加、含量の低下及び類縁物質の増加が認められた。水分含量の大幅な増加により、外観は粉末から塊状へ変化した。
		40℃	75%RH	暗所				
	光	25℃	60%RH	D65 ランプ (2000 lx)	開放シャーレ / 遮光開放シャーレ	25 日		
加速試験							35℃	
長期保存試験	15℃	60%RH	暗所	最終包装形態	42 箇月	類縁物質が増加傾向にあることが認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。		

### 溶液状態での安定性

#### 溶液状態での安定性評価のための保存条件及び保存期間 (試料濃度 1 mg/mL)

溶媒	保存条件	保存期間	結果
水	25℃、気密容器	10 日	保存期間中、残存率は 95%以上を示した。
	40℃、気密容器	10 日	保存期間中、残存率は 95%以上を示した。
	25℃、気密容器、 光照射 (D65 ランプ、 照度 2000 lx)	24 時間	光による影響が大きく、保存期間中、残存率は 5%以下に低下した。
ブリトン・ロビンソン 緩衝液 /アセトニトリル (1:1)	25℃、気密容器	10 日	中性～アルカリ性溶液中では保存期間中、開始時の残存率 (100%) とほぼ同程度であったが、酸性溶液中では残存率が 95%程度となり、やや低下傾向が認められた。
	40℃、気密容器	10 日	中性～アルカリ性溶液中では保存期間中、開始時の残存率 (100%) とほぼ同程度であったが、酸性溶液中では残存率の低下傾向が 25℃保存時よりも顕著であった。

## 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (3) 炎色反応 (ナトリウム塩の定性反応 (1))

## 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

<試験条件>

検出器 : 可視吸光光度計 (測定波長 : 400 nm)

充填剤 : 5 μm の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

移動相 A : リン酸二水素ナトリウム二水和物 7.8 g を水 900 mL に溶かす。この液に薄めたリン酸 (1→5) を加えて pH 2.7 に調整し、水を加えて 1000 mL とした液。

移動相 B : アセトニトリル

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

外観及び性状：

剤形	バイアル	
有効成分・含量（1 バイアル中）	タラポルフィンナトリウム 100 mg	
性状	形状	粉末又は塊（凍結乾燥品）
	色	暗青緑色

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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

（浸透圧比：日局生理食塩液に対する比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

#### (2) 添加物

添加物	pH 調整剤
-----	--------

#### (3) 電解質の濃度

1 バイアル中、ナトリウムを 0.50 mEq 含有する（添加物としての pH 調整剤を除く）。

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

該当しない

### 3. 注射剤の調製法

#### 注射液の調製法

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。

「V. 2. 用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	透明ガラスバイアル (密封)	24 週	pH の上昇及び含量の低下、並びに類縁物質の増加が認められた。
		70℃				16 週	
		90℃				8 週	
苛酷試験	光	25℃	60%RH	D65 ランプ (2000 lx)	透明ガラスバイアル (密封) / 透明ガラスバイアル (密封) + 紙箱	25 日	含量の低下、類縁物質の増加を認めた。しかしながら、曝光及び遮光条件下における保存期間中の変化の差は小さく、光の影響は小さいと考えられた。
加速試験		35℃	75%RH	暗所	透明ガラスバイアル (密封)	6 箇月	含量の低下傾向、類縁物質が、増加傾向にあることが認められたが、その他の試験項目では変化は認められなかった。
長期保存試験		15℃	60%RH	暗所	透明ガラスバイアル (密封)	42 箇月	類縁物質が増加傾向にあることが認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

## 6. 溶解後の安定性

### 適用上の注意

#### 2) 調製時

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。

### 本剤を生理食塩液に溶解 (25 mg/mL 溶液) 後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
暗所 25℃60%RH	48 時間	透明ガラスバイアル (密封)	性状、紫外可視吸収スペクトル、pH 及び含量に変化は認められなかった。また、類縁物質の総量が増加したが規格の範囲内であった。

なお、タラポルフィンナトリウムを水に溶解 (1 mg/mL 溶液) 後、25℃、気密容器、光照射 (照度 2000 lx) の条件で保存し、含量を測定した結果 (HPLC 法)、残存率は 6 時間後 53.17%、24 時間後 3.026% であった。 (「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」の項参照)

## 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

### 適用上の注意

#### 2) 調製時

①他剤との混注は避けること。

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照

**11. 力価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

アスパラギン酸の位置異性体

ジアスパラギン酸体

脱炭酸体

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当資料なし

**14. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 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

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。
- (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。
- (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。
  - 1) 壁深達度がT3及びT4の病変
  - 2) 長径が3 cm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

(解説)

- (1) 適応患者の選択の際の注意事項として記載した。以下の添付文書の【臨床成績】の項を参照のこと。

#### 【臨床成績】

##### (2) 原発性悪性脳腫瘍<sup>2)</sup>

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ヵ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ヵ月全生存率は、有効性解析対象22例では95.5%、初発膠芽腫13例<sup>\*</sup>では100%であった。

※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。

- (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、臨床現場にて比較的用いられているサルベージ治療であることから、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記載した。
- (3) 局所遺残再発食道癌の国内臨床試験において、これらの病変を有する患者には実施していないことから、適応患者の選択の際の注意事項として記載した。

### 2. 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

通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして40 mg/m<sup>2</sup>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) 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<sup>2</sup> 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。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 注射液の調製法：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。
- (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。
- (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。

(解説)

- (1) 注射液の調製法として記載した。
- (2) 原発性悪性脳腫瘍の国内臨床試験において、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症例はないので、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 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り追加のレーザー光照射を行う必要がある。局所遺残再発食道癌の国内臨床試験では、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 (完全奏効) が得られた。

### 【レーザー光照射に際しての注意】

Meiji Seika ファルマ株式会社製又はパナソニックヘルスケア株式会社製の PDT 半導体レーザー (波長 664 nm±2 nm) 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/cm<sup>2</sup>
- ・照射エネルギー密度 : 100 J/cm<sup>2</sup>

(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/cm<sup>2</sup>
- ・照射エネルギー密度 : 27 J/cm<sup>2</sup>

(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 1 cm 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 1 cm 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) レーザー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。

## 3. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

#### <早期肺癌>

試験区分	対象	主な目的	有効性	安全性	薬物動態
米国第Ⅰ相試験	表在性悪性腫瘍	忍容性の検討	◎	◎	◎
第Ⅰ相試験	表在性悪性腫瘍	用法・用量の検討	◎	◎	◎
第Ⅱ相試験	内視鏡的早期肺癌	有効性・安全性の検討	◎	◎	◎

#### <原発性悪性脳腫瘍>

(2013年9月効能・効果追加)

試験区分	対象	主な目的	有効性	安全性	薬物動態
臨床研究	悪性脳腫瘍	有効性・安全性の検討	○	○	
医師主導治験	原発性悪性脳腫瘍	有効性・安全性の検討	◎	◎	

#### <化学放射線療法 (CRT) 又は放射線療法 (RT) 後の局所遺残再発食道癌>

(2015年5月効能・効果追加)

試験区分	対象	主な目的	有効性	安全性	薬物動態
臨床研究 (第Ⅰ相)	CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌	レーザ光照射条件の検討	○	○	
臨床研究 (第Ⅱ相)		有効性・安全性の検討	○	○	
医師主導治験		有効性・安全性の検討	◎	◎	

◎評価資料 ○参考資料

### (2) 臨床効果

#### 1) 早期肺癌<sup>3,4)</sup>

本剤と PDT 半導体レーザ (開発コード Panalase 6405: 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) 製、波長 664 nm±2 nm) を用いて実施した国内臨床試験のうち、早期肺癌患者を対象に投与量 40 mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100 J/cm<sup>2</sup>、薬物投与からレーザ光照射までの時間 (以下、インターバル時間) が 4 時間よりの条件で PDT が施行された症例は 43 例 (48 病変) であった。このうち有効性が評価可能であった 38 例 (42 病変) [国内第Ⅰ相試験: 3 例 (3 病変)、国内第Ⅱ相試験: 35 例 (39 病変)] の成績を表 1 及び表 2 に示した。

表 1 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 <sup>2</sup>	36/42	85.7	40/42	95.2

\*奏効率: [(著効+有効)/評価母数]×100



表 2 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 <sup>2</sup>	32/38	84.2	36/38	94.7

※奏効率：〔（著効+有効）／評価母数〕×100

### 追跡調査

PDT 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。このとき、再発とは治療部位における新たな病変出現を指し、治療部位以外の病変出現は新病変として定義した。

[Furukawa K., *et al.*:Porphyrins 7(2-3):199-206, 1998]

[Kato H., *et al.*:Lung Cancer 42:103-111, 2003]

## 2) 原発性悪性脳腫瘍<sup>2)</sup>（医師主導治験）

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。PDT 施行 12 箇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（表 3）。術中に PDT 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 箇月全生存率は、有効性解析対象 22 例では 95.5%、初発膠芽腫 13 例<sup>注)</sup>では 100%であった。

注) 腫瘍摘出率は、全摘出 5 例、亜全摘出 8 例であった。

表 3 原発性悪性脳腫瘍における全生存の成績

対象	例数	12 箇月全生存率（％）
悪性神経膠腫	22	95.5
初発膠芽腫	13	100.0
退形成性星細胞腫（初発）	3	100.0（3/3）
退形成性乏突起膠腫（初発）	2	100.0（2/2）
退形成性乏突起星細胞腫（初発）	2	100.0（2/2）
膠肉腫（初発）	1	0.0（0/1）
退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫（再発）	1	100.0（1/1）

有効性解析：Kaplan-Meier 法

### 追跡調査

治験終了後の追跡調査研究の結果、有効性解析対象 22 例の 24 箇月全生存率は 71.1%、全生存期間中央値は 27.9 箇月、24 箇月無増悪生存率は 48.5%、無増悪生存期間中央値は 20.0 箇月であった。また、膠芽腫患者 13 例では 24 箇月全生存率は 57.0%、全生存期間中央値は 24.8 箇月、24 箇月無増悪生存率は 34.6%、無増悪期間中央値は 12.0 箇月であった。

[Muragaki Y., *et al.*:J.Neurosurg. published online August 16, 2013;

DOI:10.3171/2013.7.JNS13415]

## 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（医師主導治験）

化学放射線療法（CRT）又は放射線療法（RT）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症例別の局所完全奏効率[95%信頼区間]の結果は、88.5[69.8, 97.6]%（23/26 例）であった。また、病変別の局所完全奏効率[95%信頼区間]の結果は、89.3[71.8, 97.7]%（25/28 病変）であり、さらに壁深達度で分けたとき、T1（癌腫が粘膜下層までにとどまる病変）及び T2（癌腫が固有筋層までにとどまる病変）の局所完全奏効率[95%信頼区間]の結果は、それぞれ 100.0[83.9, 100.0]%（21/21 病変）及び 57.1[18.4, 90.1]%（4/7 病変）であった。

### (3) 臨床薬理試験

#### 国内第 I 相試験（早期肺癌）<sup>3)</sup>

表在性悪性腫瘍患者を対象とし、非臨床試験成績及び米国における 2 つの臨床試験成績を参考に安全で有効性が期待できる範囲の条件を設定した。すなわち、インターバル時間は 4 時間よりとし、投与量は 1.0、1.65 及び 2.5 mg/kg に相当する 40、66、100 mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度は 50 及び 100 J/cm<sup>2</sup> とし、投与量（3 用量）と照射エネルギー密度（2 段階）を組み合わせた 6 ステップからなる投与計画とした。

抗腫瘍効果は、病変別、症例別ともに、ステップ I（投与量 40 mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 50 J/cm<sup>2</sup>）では、80%（4/5）、ステップ II（投与量 40 mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100 J/cm<sup>2</sup>）では 100%（3/3）、全体では 87.5%（7/8）の著効率及び奏効率が得られた（表 4）。この結果、表在型肺癌においては既に高い抗腫瘍効果が得られており、治療部位での過剰反応や光線過敏性の長期化などの安全面から、これ以上の増量は不要と判断し、ステップ II で第 I 相試験を終了した。

副作用は、自覚症状として癆痕狭窄による呼吸困難のほか、喀痰増加、咳、咽頭痛、血痰、発熱、下痢、全身倦怠、嚥下痛が認められた。また、臨床検査値異常変動として CRP 上昇、ALT（GPT）上昇、BUN 上昇、γ-GTP 上昇、白血球増多が認められた。擬似太陽光を用いた光線過敏性試験の結果、光線過敏性はほとんど投与後 2 週までに消失することを確認した（表 5）。

[Furukawa K., *et al.*:Porphyrins 7(2-3):199-206, 1998]

注) 本剤の承認された用法及び用量

早期肺癌：タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m<sup>2</sup>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 40 mg/m<sup>2</sup>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。

表 4 抗腫瘍効果

項目	適格例	完全例	著効	有効	不変	評価不能	著効率 (%)	奏効率 <sup>a)</sup> (%)
ステップ I	6	5	4	0	1	1	80 (4/5)	80 (4/5)
ステップ II	3	3	3	0	0	0	100 (3/3)	100 (3/3)
合計	9	8	7	0	1	1	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)

a) : [(著効+有効)/評価可能母数]×100

判定基準：著効：測定可能病変において内視鏡的に腫瘍細胞が完全に消失し、かつ病理組織学的所見（組織診又は細胞診）でも腫瘍細胞が陰性となった状態が 4 週以上持続した状態

有効：測定可能病変において著効導入後 4 週持続しなかった状態、又は測定可能病変において内視鏡的に腫瘍面積が 50%以上縮小した状態が 4 週以上持続した状態

不変：測定可能病変において内視鏡的に腫瘍面積の縮小率が 50%未満、又は 25%未満増大した状態

進行：治療前に比べて内視鏡的に腫瘍面積が 25%以上増大した状態

評価不能：十分な評価を行えなかったため判定できない場合

表 5 光線過敏性試験

投与量	症例 No.	評価スコア					
		投与前	2 日後	4 日後	1 週後	2 週後	3 週後
40 mg/m <sup>2</sup>	1	0	1	1	0		
	2	—	1	1	0 <sup>b)</sup>		
	3	0	1	1	1 <sup>b)</sup>	0	
	4	1	1	1	1		
	5	0	2 <sup>a)</sup>	2	1	0 <sup>c)</sup>	
	6	1	1	1	1	0	
	7	1	2	2	1	0	
	8	0	1	1	0	0	
	9	0	2	2	1	0～1	0

評価スコア：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 —；未実施

a) 3 日後に実施、b) 8 日後に実施、c) 18 日後に実施

<参考> 米国における第 I 相試験<sup>5)</sup> (外国人データ)

米国で行われた表在性悪性腫瘍患者に対する抗腫瘍効果と投与量、照射エネルギー密度の関係を表 6 にまとめた。投与量については、1.0~2.5 mg/kg の範囲に全病変の約 75%が含まれ、いずれも 80%を超える高い著効率を示した。照射エネルギー密度については、50~100 J/cm<sup>2</sup> の範囲に全病変の約 70%が含まれ、更に投与量 1.0~2.5 mg/kg と照射エネルギー密度 50~100 J/cm<sup>2</sup> を組み合わせた用法・用量 (表 6 中に太線枠で示した) での著効率は 82.1%であり、これらの投与量と照射エネルギー密度を組み合わせた条件では、高い抗腫瘍効果が期待できるものと考えた。

光線過敏性は、投与量に依存して強くなり、持続時間も延びることが明らかになった。また、投与量 1.0~2.5 mg/kg に含まれる 14 例の副作用については、特に問題となるものはなく、全症例とほぼ同様と考えた。

以上の成績より、本剤の単回静脈内投与における 3.5 mg/kg までの忍容性が示された。また、本剤を用いた PDT の抗腫瘍効果が示唆された。

[Taber SW., *et al.*:Clin Cancer Res. 4(11):2741-2746, 1998]

注) 本剤の承認された用法及び用量

早期肺癌：タラポルフィンナトリウムとして 40 mg/m<sup>2</sup> 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。

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<sup>2</sup> 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。

表 6 米国第 I 相試験の抗腫瘍効果の合算

mg/kg \ J/cm <sup>2</sup>	12.5	25	50	100	200	著効率 %
0.5	—	0/1	1/1	5/8	0/1	54.5 (6/11)
1.0	—	—	3/3	2/3	1/1	85.7 (6/7)
1.65	3/3	6/6	6/6	4/7	1/1	87.0 (20/23)
2.5	—	—	2/3	6/6	0/1	80.0 (8/10)
3.5	—	—	—	0/1	1/1	50.0 (1/2)
著効率 %	100 (3/3)	85.7 (6/7)	92.3 (12/13)	68.0 (17/25)	60.0 (3/5)	77.4 (41/53)

J/cm<sup>2</sup> : 照射エネルギー密度      mg/kg : 投与量

注 : 表中の数値は (著効病変数/病変数) を示す。

米国臨床試験では、レーザー照射方法として表面照射法 (病変の表面にマイクロレンズを使用してレーザーを照射する方法) と穿刺照射法 (病変に対しシリンドリカルディフューザを針のように刺しこみながらレーザーを照射する方法) がある。ただし、国内臨床試験と異なる穿刺照射法による成績は除いた。

#### (4) 探索的試験

##### 1) 早期肺癌

###### 国内第 II 相試験<sup>4)</sup>

第 I 相試験の結果、既に内視鏡的早期肺癌に対しては安全性と有効性が確認できたことから、第 II 相試験は、内視鏡的早期肺癌の患者を対象に第 I 相試験成績で推奨された投与量 40 mg/m<sup>2</sup>、照射エネルギー密度 100 J/cm<sup>2</sup> 及びインターバル時間 4 時間よりの条件で実施した。なお、第 II 相試験は比較試験とせず、期待著効率 90%、95%信頼区間の幅 0.2 と設定して第 I 相試験結果の有効性を確認する試験とした。

本試験での登録例数は 41 例であり、登録後に同意を撤回した 1 例を除く 40 例に対して PDT を施行した結果、病変別では著効率 84.6% (33/39 病変) 及び奏効率 94.9% (37/39 病変) であった。なお、症例別では著効率 82.9% (29/35 例) 及び奏効率 94.3% (33/35 例) であった (表 7)。著効率の点推定値が、いずれも 80%を上回ったことから本剤を用いた PDT の有効性を確認できたと判断した。安全性において、死亡、そのほか重篤な副作用は本試験では認められなかった。有害事象 186 件のうち、副作用は 63 件であり、Grade 分類のある副作用 (58 件) では、Grade 3 以上のものはなく、Grade 2 のものは CRP 上昇 4 件、喀痰増加 2 件、咳 1 件、発熱 1 件、白血球減少 1 件及び好中球減少 1 件であり、そのほかは Grade 1 であった。Grade 分類にない副作用 (5 件) の中に心電図異常 (房室ブロック、洞性頻脈) 1 件が認められた。

手掌背部を直射日光に曝露して実施した光線過敏性試験の結果、投与後 2 週までに実施された 33

例中 28 例 (84.8%) で光線過敏反応が消失した(表 8)。投与後 2 週までに未実施であった 7 例及び投与後 2 週に光線過敏性を示した 5 例については、投与後 3 週までの光線過敏性試験で消失を確認した。以上のように、ほとんどの症例で投与後 2 週までに光線過敏反応が消失した(表 9)。追跡調査の結果は、「V. 3. (2) 1) 早期肺癌」の項参照のこと。

[Kato H., *et al.*:Lung Cancer 42:103-111, 2003]

表 7 早期肺癌における抗腫瘍効果

項目	投与病変数/ 投与症例数	評価病変数/ 評価症例数	著効	有効	不変	進行	著効率 (%)	奏効率 <sup>a)</sup> (%)
病変別	45	39	33	4	2	0	84.6 (33/39)	94.9 (37/39)
症例別	40	35	29	4	2	0	82.9 (29/35)	94.3 (33/35)

a) : [(著効+有効)/評価可能母数]×100

表 8 初回の光線過敏性試験結果

項目	投与後からの経過日数(日)										計
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
実施例数	1			1	1	30	1	4	1	1	40
陰性例数	1			1	0	26	1	4	1	1	35
陽性例数	0			0	1	4	0	0	0	0	5

表 9 初回時の陽性反応例における追加光線過敏性試験結果

症例 No.	初回時の陽性反応例の 反応内容 (評価スコア <sup>a)</sup> )	陰性を確認した追加試験実施日 (投与後からの経過日数)
1	2	21 日
3	1	21 日
4	1	19 日
5	1	16 日
11	3 <sup>b)</sup>	19 日

a) : 評価スコア 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

b) : 水疱形成は、評価スコアに記載されていないが、3 とした。

## 2) 原発性悪性脳腫瘍

### 医師主導治験<sup>2)</sup>

医師主導治験は、原発性悪性脳腫瘍患者に対する 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実施した。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、40 mg/m<sup>2</sup> を 1 回静脈内投与後、翌日に腫瘍摘出術を施行し、投与 24 時間後に腫瘍切除後の摘出腔あるいは残存病変に対して 27 J/cm<sup>2</sup> のレーザ光照射を行った。薬剤が投与された全 27 名を安全性解析対象とし、有効性解析対象は 22 名とした。なお、有効性の解析は Kaplan-Meier 法で行った。

有効性解析対象の全 22 名では、12 箇月全生存率は 95.5%、6 箇月無増悪生存率は 90.9%であった。初発膠芽腫 13 名では、どちらも 100%であった。また、最長 38.6 箇月の追跡調査の結果、有効性解析対象の全 22 名では、全生存期間中央値は 27.9 箇月、無増悪生存期間中央値は 20.0 箇月であった。初発膠芽腫 13 名では、それぞれ 24.8 箇月、12.0 箇月であった(表 10、11、図 1)。

初発膠芽腫に対する現在の標準治療による全生存期間は 15 箇月程度、無増悪生存期間は 7 箇月程度であることを考慮すると、標準治療に PDT 治療を上乗せした本治療法の有効性成績は、標準治療を大きく上回る良好な成績と考えられた。

安全性解析対象の全 27 名で有害事象によって死亡した被験者はなく、重篤な有害事象は 6 名に発現したが、いずれも因果関係は否定された。副作用は 27 名中 18 名 (66.7%) に発現し、発疹が 2 名 (7.4%)、水疱、紅斑がそれぞれ 1 名 (3.7%) であった。臨床検査値異常の副作用は、γ-GTP 増加 (59.3%)、ALT (GPT) 増加 (48.1%)、AST (GOT) 増加 (37.0%)、ALP 増加 (25.9%)、LDH 増加 (22.2%) などの肝機能検査値異常の頻度が高く、その他では白血球数減少、血中カリウム増加、好中球数減少が各 1~2 名に発現した。(「VIII. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

手掌背部を直射日光に曝露して実施した光線過敏性試験の結果、約6割の被験者が薬剤投与4日後までに、約8割の被験者が薬剤投与後1週間程度で反応がみられなくなった。残りの被験者においても薬剤投与2週間後には反応が消失した(表12)。また、反応がみられた場合でも多くの被験者でわずかな反応しかみられていないことが確認された(表13)。

追跡調査の結果は、「V.3.(2)2 原発性悪性脳腫瘍」の項参照のこと。

[Muragaki Y., et al.: J. Neurosurg. published online August 16, 2013; DOI:10.3171/2013.7.JNS13415]

表10 原発性悪性脳腫瘍における全生存の成績

対象	例数	追跡調査		
		医師主導治験 12箇月全生存率 (%)	24箇月全生存率 (%)	全生存期間 中央値(箇月)
悪性神経膠腫	22	95.5	71.1	27.9
初発膠芽腫	13	100.0	57.0	24.8
退形成性星細胞腫(初発)	3	100.0 (3/3)	100.0	—
退形成性乏突起膠腫(初発)	2	100.0 (2/2)	100.0	—
退形成性乏突起星細胞腫(初発)	2	100.0 (2/2)	100.0	—
膠肉腫(初発)	1	0.0 (0/1)	0.0	3.4
退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫(再発)	1	100.0 (1/1)	100.0	—

有効性解析: Kaplan-Meier 法

—: イベント発生が50%を超えなかったため推定不可

表11 原発性悪性脳腫瘍における無増悪生存の成績

対象	例数	追跡調査		
		医師主導治験 6箇月無増悪 生存率(%)	24箇月無増悪 生存率(%)	無増悪期間 中央値(箇月)
悪性神経膠腫	22	90.9	48.5	20.0
初発膠芽腫	13	100.0	34.6	12.0
退形成性星細胞腫(初発)	3	66.7 (2/3)	66.7	24.3
退形成性乏突起膠腫(初発)	2	100.0 (2/2)	100.0	—
退形成性乏突起星細胞腫(初発)	2	100.0 (2/2)	50.0	—
膠肉腫(初発)	1	0.0 (0/1)	0.0	0.7
退形成性変化を伴う毛様細胞性星細胞腫(再発)	1	100.0 (1/1)	100.0	—

有効性解析: Kaplan-Meier 法

—: 推定不可

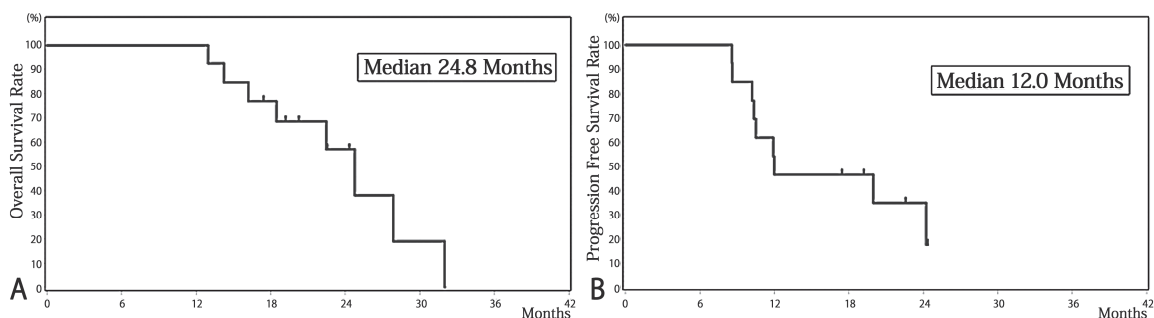


図1 初発膠芽腫における全生存(A)及び無増悪生存(B)のKaplan-Meier曲線

表12 光線過敏性試験結果・反応消失までの日数

薬剤投与から反応消失*までの日数	人数(%)	累積人数(累積%)
3	4 (14.8)	4 (14.8)
4	11 (40.7)	15 (55.6)
8	6 (22.2)	21 (77.8)
10	1 (3.7)	22 (81.5)
13	2 (7.4)	24 (88.9)
14	1 (3.7)	25 (92.6)
15	2 (7.4)	27 (100)

\*反応消失: 光線過敏性試験の結果がスコア0

表 13 光過敏性試験結果・投与後スコア

	各スコアの人数				合計人数
	0	1	2	3	
投与 4 日後 (投与 2~4 日後)	15	7	3	0	25
投与 8 日後 (投与 8±2 日後)	7	4	1	0	12
投与 15 日後 (投与 15±2 日後)	5	0	0	0	5

スコア0：変化なし、スコア1：わずかに見える紅斑、スコア2：明らかな紅斑、スコア3：強い紅斑または浮腫  
 \*全被験者27名のうち2名は、被験者の全身状態を考慮し、投与4日後の皮膚光感受性試験が未実施。  
 そのうち1名は投与5日後に試験を実施しスコア2であったため、投与8日後にも実施しスコア0となった。  
 もう1名は投与8日後に試験を実施しスコア0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

医師主導治験

医師主導治験は、CRT 又は RT 後の局所遺残再発食道癌患者に対する 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実施された。目標被験者数は 25 名とした。対象患者に本剤 40 mg/m<sup>2</sup> を 1 回静脈内投与し、投与 4~6 時間後に、病変に対して 100 J/cm<sup>2</sup> のレーザー光照射を行った。レーザー光照射翌日の内視鏡観察にて明らかな遺残が認められた場合のみ、追加のレーザー光照射を実施した。薬剤が投与された全 26 名を安全性解析対象とし、有効性解析対象も同様に 26 名とした。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。

主要評価項目である中央判定による症例別の局所完全奏効率は88.5%であった。また、病変別の局所完全奏効率は89.3%であり、さらに壁深達度で分けたとき、T1 (癌腫が粘膜下層までにとどまる病変) 及びT2 (癌腫が固有筋層までにとどまる病変) の局所完全奏効率は、それぞれ100.0%及び57.1%であった (表14)。なお、局所完全奏効と判定された症例は、全例で4週間以上局所完全奏効の状態が継続していることが確認された。

安全性解析対象 26 名のうち、有害事象により死亡した被験者はなかった。重篤な有害事象は 1 名に発現したが、本剤投与及びレーザー光照射との因果関係は否定された。

副作用は 26 名中 26 名 (100.0%) に発現した。Grade 3\*以上の副作用は 2 名 (7.7%) に発現し、その内訳はいずれも Grade 3 のリンパ球数減少であった。

比較的良好に見られた副作用 (発現率が 10%以上の事象) は、臨床検査以外では、食道痛が 14 名 (53.8%)、発熱が 8 名 (30.8%) であった。臨床検査では、C-反応性蛋白増加が 21 名 (80.8%)、血中アルブミン減少が 9 名 (34.6%)、リンパ球数減少が 7 名 (26.9%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 5 名 (19.2%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数増加が各 3 名 (11.5%) であった。(「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)

食道癌患者に対して PDT を実施した場合に治療部位に発現する特徴的な副作用は、食道痛、嚥下障害、食道狭窄であった。治療部位での炎症反応及び使用した消化管内視鏡による消化管粘膜などの損傷が原因と考えられた副作用は、発熱、C-反応性蛋白増加、好中球数増加であった。これらの症状は軽度で、薬剤投与等の処置で十分コントロール可能であった。なお、サルベージ外科手術の術後合併症として報告されているような重篤な有害事象は発現しなかった。

手掌背部を直射日光に曝露して実施した光線過敏性試験の結果、約 7 割の被験者が薬剤投与後 1 週間程度で反応がみられなくなった。残りの被験者においても薬剤投与 2 週間後には反応が消失した (表 15)。また、反応がみられた場合でも多くの被験者でわずかな反応しかみられていないことが確認された (表 16)。

\* : Grade は CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 日本語訳 JCOG 版による。

表 14 局所遺残再発食道癌における局所治療効果の成績

項目		L-CR	L-PD	L-nonCR/nonPD	NE	計	L-CR 率 (%)	95%信頼区間
症例別	全体	23	0	3	0	26	88.5%	69.8% ~ 97.6%
病変別	全体	25	0	3	0	28	89.3%	71.8% ~ 97.7%
	T1	21	0	0	0	21	100.0%	89.3% ~ 100.0%
	T2	4	0	3	0	7	57.1%	18.4% ~ 90.1%

L-CR : 局所完全奏効、L-PD : 局所進行、L-nonCR/nonPD : 局所非 CR/非 PD、NE : 評価不能  
 L-CR 率 (%) = { (L-CR 数) / (L-CR 数 + L-PD 数 + L-nonCR/nonPD 数 + NE 数) } × 100

表 15 光線過敏性試験結果・反応消失までの日数

薬剤投与から反応消失*までの日数	人数 (%)	累積人数 (累積%)
6	1 (3.8)	1 (3.8)
7	17 (65.4)	18 (69.2)
9	1 (3.8)	19 (73.1)
12	1 (3.8)	20 (76.9)
13	1 (3.8)	21 (80.8)
14	4 (15.4)	25 (96.2)
15	1 (3.8)	26 (100.0)

\*反応消失：光線過敏性試験の結果がスコア 0

表 16 光過敏性試験結果・投与後スコア

	各スコアの人数				合計人数
	0	1	2	3	
投与 7 日後 (投与 7±2 日後)	19	4	3	0	26
投与 14 日後 (投与 14±2 日後)	7	0	0	0	7

スコア 0：変化なし、スコア 1：わずかに見える紅斑、スコア 2：明らかな紅斑、スコア 3：強い紅斑または浮腫

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

[早期肺癌]

使用成績調査

調査期間：2004年6月28日～2011年10月15日

早期肺癌患者における有効性解析対象症例 55 例の抗腫瘍効果を表 17 に示した。著効率は 81.8% (45/55 例)、奏効率は 90.9% (50/55 例) であった。承認時の著効率 84.2% (32/38 例)、奏効率 94.7% (36/38 例) と比較しても同程度であると考えられた。

有効性解析対象病変 67 病変の抗腫瘍効果を表 18 に示した。著効率は 83.6% (56/67 病変)、奏効率は 91.0% (61/67 病変) であった。承認時の著効率 85.7% (36/42 病変)、奏効率 95.2% (40/42 病変) と比較しても同程度であると考えられた。

安全性については「VIII. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

表 17 早期肺癌に対する抗腫瘍効果 (症例別)

症例数	抗腫瘍効果				著効率 <sup>a)</sup>			奏効率 <sup>b)</sup>		
	CR	PD	SD	PD	著効	非著効	著効率 (%)	奏効	非奏効	奏効率 (%)
55	45	5	3	2	45	10	81.8	50	5	90.9

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

b)：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 18 早期肺癌に対する抗腫瘍効果（病変別）

病変数	抗腫瘍効果				著効率 <sup>a)</sup>			奏効率 <sup>b)</sup>		
	CR	PD	SD	PD	著効	非著効	著効率 (%)	奏効	非奏効	奏効率 (%)
67	56	5	4	2	56	11	83.6	61	6	91.0

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

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

<p><b>【承認条件】</b>                  医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>(1) 早期肺癌</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>(2) 原発性悪性脳腫瘍</p> <p>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。</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>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。</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

〔早期肺癌〕

使用成績調査：「V. 3. (6) 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験」の項参照。

〔原発性悪性脳腫瘍〕

使用成績調査：実施中

使用実態下における本剤の副作用、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さ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される要因並びに長期的予後について検討する。

〔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〕

使用成績調査：実施予定

使用実態下における本剤の副作用、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さ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される要因について検討する。

「X. 5. 承認条件等」の項参照。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ポルフィマーナトリウム

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>6, 7)</sup>

本剤を投与した後、腫瘍部位に波長 664 nm のレーザー光を照射すると、腫瘍細胞内に取り込まれたタラポルフィンナトリウムは励起状態となり、腫瘍組織内の酸素と反応し活性酸素の一種である一重項酸素を生成する。タラポルフィンナトリウムの抗腫瘍効果は、この一重項酸素の強い酸化作用により引き起こされ、腫瘍細胞に直接障害を与える作用並びに腫瘍血管に障害を与え腫瘍血流を阻害する作用により発揮されるものと考えられる。

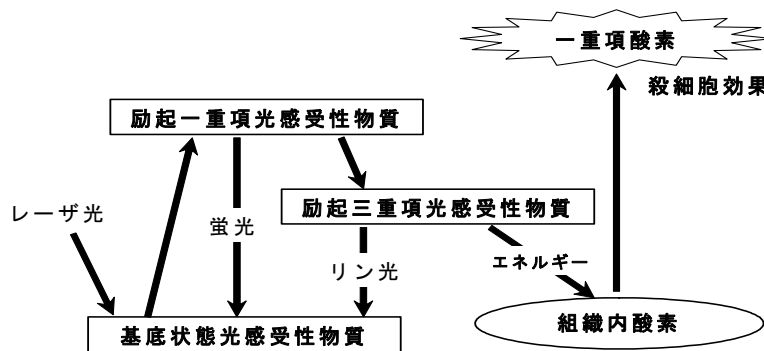


図1 光線力学的療法の原理

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) レーザ光照射による一重項酸素の生成<sup>8)</sup>

本剤をリン酸緩衝生理食塩水に溶解し波長 664 nm のレーザー光を照射すると、一重項酸素に由来する 1270 nm の化学発光が観測され、ウミホタルルシフェリン誘導体存在下では、465 nm の化学発光が観測された。これらの化学発光は、一重項酸素の消去剤であるアジ化ナトリウム及びヒスチジンによって減少したが、スーパーオキシド消去剤であるスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) ではほとんど減少しなかった。このことより、タラポルフィンナトリウムは、波長 664 nm のレーザー光を吸収して一重項酸素を生成する性質を持つことが確認された。

##### 2) 各種腫瘍細胞に対する殺細胞効果 (*in vitro*)<sup>9~11)</sup>

ヒト肺癌細胞 (QG-56 及び PC-10)、ヒト鼻咽頭癌細胞 (KB)、ヒト子宮癌細胞 (HeLa S3)、マウス線維肉腫細胞 (Meth-A)、ヒト脳腫瘍細胞 (T98G、A172 及び U251) 及びヒト食道癌細胞 (TE-5 及び TE-10) の 10 種類の腫瘍細胞を用いた *in vitro* 細胞障害性試験において、タラポルフィンナトリウムを細胞に 24 時間接触させた後に培地から除去しレーザー光を照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) したところ、全ての細胞株において薬物濃度依存的な殺細胞効果が認められた。

また、ヒト肺癌細胞 (QG-56)、ヒト子宮癌細胞 (HeLa S3) 及びマウス線維肉腫細胞 (Meth-A) の 3 種類の腫瘍細胞を用いた *in vitro* 細胞障害性試験において、タラポルフィンナトリウムを培地に添加した直後にレーザーを照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) した場合においても、全ての細胞株において薬物濃度依存的な殺細胞効果が認められた。

##### 3) ヒト腫瘍移植モデルに対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)<sup>12, 13)</sup>

ヒト肺癌 (LC-6-JCK) 又はヒト子宮癌 (HeLa S3) を皮下移植したヌードマウス (BALB/c-nu、雄、腫瘍移植時 6 週齢) にタラポルフィンナトリウムを 5 又は 10 mg/kg 静脈内投与し、投与 2 時間後に腫瘍部位にレーザー光を照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) したところ、LC-6-JCK については 10 mg/kg 投与で、HeLa S3 については 5 及び 10 mg/kg 投与で治癒する個体が認められた。以上のような抗腫瘍効果はタラポルフィンナトリウムの投与量に依存して認められた。

表 1 ノードマウス移植ヒト腫瘍に対する PDT の抗腫瘍効果

タラポルフィンナトリウム 投与量(mg/kg i. v.)	PDT 28 日後の腫瘍体積比(%)		治癒率(%)	
	LC-6-JCK	HeLa S3	LC-6-JCK	HeLa S3
0 (対照群)	100	100	0(0/8)	0(0/8)
5	44	44	0(0/8)	13(1/8)
10	8	17	13(1/8)	25(2/8)

照射エネルギー密度：100 J/cm<sup>2</sup>、 インターバル時間：2 時間

4) ラット脳腫瘍移植モデルに対する抗腫瘍効果 (*in vivo*)<sup>14, 15)</sup>

ラット脳腫瘍(C6 glioma)細胞を右脳に移植したラットに、タラポルフィンナトリウムを 5 mg/kg 静脈内投与し、投与 1 時間後に腫瘍部位にレーザー光を照射 (10 J/cm<sup>2</sup>) したところ、1 時間後に腫瘍細胞に凝固壊死及びアポトーシスがみられ、3 時間後以降に壊死細胞の脱落及びアポトーシスの増加が観察された。同モデルでは脳腫瘍へのタラポルフィンナトリウムの集積が確認されており、この集積が脳腫瘍に対する PDT 効果に大きく寄与していると考えられた。

5) 投与量の抗腫瘍効果への影響 (*in vivo*)<sup>16)</sup>

ポルフィマーナトリウムとの比較

マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植したマウスに、タラポルフィンナトリウムあるいは類薬であるポルフィマーナトリウムを 2.5~10 mg/kg 静脈内投与し、タラポルフィンナトリウムの場合は投与 2 時間後、ポルフィマーナトリウムの場合は投与 48 時間後に、腫瘍部位にレーザー光を照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) した。その結果、両薬物ともそれぞれの PDT 条件において投与量に依存した抗腫瘍効果を示した。タラポルフィンナトリウム投与 2 時間後レーザー光照射とポルフィマーナトリウム投与 48 時間後レーザー光照射の抗腫瘍効果はほぼ同等であり、ともに 10 mg/kg 投与でほぼ完全に腫瘍を退縮させた。

表 2 マウス移植腫瘍に対する PDT の抗腫瘍効果

薬物投与量 (mg/kg i. v.)	PDT 14 日後の腫瘍体積比(%)		治癒率(%)	
	タラポルフィンナトリウム	ポルフィマーナトリウム	タラポルフィンナトリウム	ポルフィマーナトリウム
	2 時間後照射	48 時間後照射	2 時間後照射	48 時間後照射
0 (対照群)	100	100	0(0/8)	0(0/8)
2.5	73	83	0(0/7)	0(0/8)
5	21	17	29(2/7)	0(0/8)
10	0	0	86(6/7)	88(7/8)

照射エネルギー密度：100 J/cm<sup>2</sup>

6) インターバル時間の抗腫瘍効果への影響 (*in vivo*)<sup>17, 18)</sup>

マウス線維肉腫 (Meth-A) 又はマウス結腸癌 (colon26) を皮下移植したマウスに、タラポルフィンナトリウムを 5 mg/kg 静脈内投与し、投与 0~8 時間後に腫瘍部位にレーザー光を照射 (100 J/cm<sup>2</sup>) した。タラポルフィンナトリウムを用いた PDT は、インターバル時間が短いほど強い抗腫瘍効果を示した。また、両腫瘍ともインターバル時間が 2 時間以内で治癒個体が認められた。

表 3 マウス移植腫瘍に対する PDT の抗腫瘍効果

インターバル時間 (時間)	PDT 7 日後の腫瘍体積比(%)		治癒率(%)	
	Meth-A	colon26	Meth-A	colon26
レーザー光非照射 (対照群)	100	100	0(0/11)	0(0/8)
0	0 <sup>a)</sup>	—	45 <sup>a)</sup> (5/11)	—
1	0	0	100(11/11)	100(8/8)
2	7	19	36(4/11)	38(3/8)
4	66	88	0(0/11)	0(0/7)
8	75	—	0(0/11)	—

タラポルフィンナトリウム投与量：5 mg/kg i. v.、 照射エネルギー密度：100 J/cm<sup>2</sup>

—：未実施、 a)：11 例中 6 例が死亡

## 7) マウス腫瘍移植モデルにおける PDT の翌日照射の抗腫瘍効果

局所遺残再発食道癌の場合、PDT施行後の腫瘍残存部に翌日照射を実施することから、マウス腫瘍移植モデルを用いて翌日照射の抗腫瘍効果を検討した。

初回照射群には、タラポルフィンナトリウムを5 mg/kgの用量で静脈内投与し、投与2時間後に腫瘍部位にレーザー光を100 J/cm<sup>2</sup>照射した。これは、Meth-A皮下移植マウスを用いた抗腫瘍効果検討において腫瘍増殖を95%抑制した条件である<sup>19)</sup>。翌日照射群には、臨床と同様に照射時の血漿中タラポルフィンナトリウム濃度が初回照射時の約1/2となるように、タラポルフィンナトリウムを1日目に5 mg/kg、2日目に2.5 mg/kgの用量で静脈内投与し、2日目の投与2時間後に腫瘍部位にレーザー光を100 J/cm<sup>2</sup>照射した。レーザー光照射の24 時間後に照射部位（腫瘍）を摘出して病理組織学的検査を行った結果、初回照射群において腫瘍塊の表皮側（照射側）に壊死が確認された。翌日照射群においても同様に壊死が認められ、両群間で壊死巣の深さに差はみられなかった（表4）。このように、血漿中タラポルフィンナトリウム濃度が初回照射時の約 1/2 となる条件での翌日照射においても、タラポルフィンナトリウムを用いた PDT は抗腫瘍効果を発揮した。

表 4 マウス腫瘍移植モデルにおける PDT 実施時の腫瘍壊死巣の深さ

群	処置			腫瘍壊死巣の深さ <sup>a)</sup> (mm)
	1 日目	2 日目	3 日目	
初回照射群	タラポルフィンナトリウム 5 mg/kg +レーザー光 100 J/cm <sup>2</sup>	腫瘍摘出	—	4.7±0.8
翌日照射群	タラポルフィンナトリウム 5 mg/kg	タラポルフィンナトリウム 2.5 mg/kg +レーザー光 100 J/cm <sup>2</sup>	腫瘍摘出	5.2±0.7

— : 処置なし

a) : 平均値±標準誤差、n=4~5

## 8) 血管系への影響 (*in vivo*)<sup>20~23)</sup>

マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植したマウスに対し、タラポルフィンナトリウム又はポルフィマーナトリウムを用いた PDT を施行し、レーザー光照射終了後に投与した色素の腫瘍への分布を測定することにより PDT の腫瘍血管閉塞作用を検討した。その結果、いずれの PDT においてもレーザー光照射後腫瘍への色素の分布が阻害され、阻害の程度の経時的な変化も類似していた。また、両薬物とも抗腫瘍効果が強い条件ほど色素の腫瘍への分布の阻害程度が大きかった。

同様に、マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植したマウスに対し、タラポルフィンナトリウム又はポルフィマーナトリウムを用いた PDT を施行し、レーザー光照射終了後経時的に腫瘍を摘出し、腫瘍及び周囲組織の病理組織学的変化を観察した。その結果、いずれの PDT においても、レーザー光照射終了 4 時間後には腫瘍組織の壊死が観察されると同時に、腫瘍血管並びに周囲組織の血管において、血管壁の変性・壊死、血液のうっ滞及び血管内でのフィブリン析出や血小板凝集が認められ、24 時間後にはそれらの変化は更に顕著になった。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度<sup>24)</sup>

早期肺癌患者 9 例に本剤を  $40 \text{ mg/m}^2$  ( $1 \text{ mg/kg}$ )、単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、レーザ光照射を開始したとき (投与 4~6 時間後) で約  $20 \mu\text{g/mL}$ 、光線過敏性がおおむね消失したとき (投与 2 週間後) で約  $2 \mu\text{g/mL}$  であった。

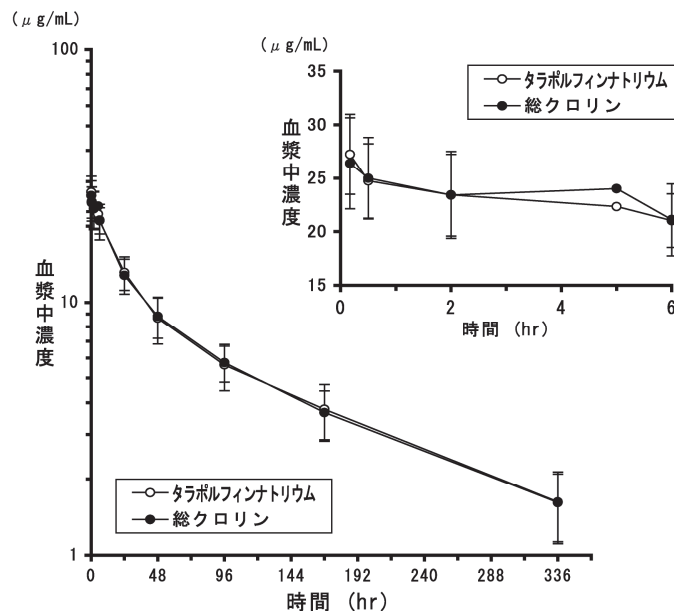
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>24)</sup>

投与 10 分後の血漿中濃度は、 $27 \mu\text{g/mL}$  であった。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 通常用量での血中濃度<sup>24)</sup>

早期肺癌患者 9 例に本剤を  $40 \text{ mg/m}^2$  ( $1 \text{ mg/kg}$ ) 単回静脈内投与したときの血漿中タラポルフィンナトリウム及び総クロリン濃度推移を図 1 に示し、薬物動態パラメータを表 1 に示した。タラポルフィンナトリウムと総クロリン濃度推移に差はなかった。



(平均値±標準偏差、n=9)

図 1 早期肺癌患者にタラポルフィンナトリウムを  $40 \text{ mg/m}^2$  ( $1 \text{ mg/kg}$ ) 静脈内投与時の血漿中タラポルフィンナトリウム及び総クロリン濃度推移

表 1 薬物動態パラメータ

測定対象	n	$T_{1/2\alpha}$ <sup>a)</sup> (hr)	$T_{1/2\beta}$ <sup>b)</sup> (hr)	$AUC_{0-\infty}$ <sup>c)</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )	$Cl_{tot}$ <sup>d)</sup> ( $\text{mL/hr/m}^2$ )	$V_{dss}$ <sup>e)</sup> ( $\text{L/m}^2$ )
タラポルフィンナトリウム	9	$14.6 \pm 2.96$	$138 \pm 21.4$	$2174 \pm 412$	$19.0 \pm 3.8$	$3.26 \pm 0.51$
総クロリン	9	$14.3 \pm 4.11$	$136 \pm 20.6$	$2155 \pm 448$	$19.3 \pm 3.9$	$3.24 \pm 0.54$

値は、各患者の血漿中濃度推移を 2-コンパートメントモデルで解析して得られた値の平均値±標準偏差 (n=9)、a)  $\alpha$  相の半減期、b)  $\beta$  相の半減期、c) 台形法、d) 投与量/ $AUC_{0-\infty}$ 、e)  $MRT \times Cl_{tot}$

<参考> 米国における第 I 相試験；(外国人データ)<sup>25)</sup>

米国で実施した第 I 相試験 (p. 11 参照) における薬物動態パラメータは投与量間及び男女間で差がなく、 $\alpha$  相及び  $\beta$  相の半減期はそれぞれ 11.9 及び 140 時間、全身クリアランスは  $0.65 \text{ mL/hr/kg}$ 、定常状態分布容積は  $96.8 \text{ mL/kg}$  であった。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法<sup>24)</sup>

早期肺癌患者 9 例に本剤を 40 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg) 単回静脈内投与したときの血漿中タラポルフィンナトリウム及び総クロリン濃度データを収集し、2-コンパートメントモデルで解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

α相 0.048 hr<sup>-1</sup>

β相 0.005 hr<sup>-1</sup>

(5) クリアランス

CL<sub>tot</sub>: 19.0 ± 3.8 mL/hr/m<sup>2</sup> (約 0.5 mL/hr/kg)

(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(6) 分布容積

V<sub>dss</sub>: 3.26 ± 0.51 L/m<sup>2</sup> (約 90 mL/kg)

(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(7) 血漿蛋白結合率<sup>26、27)</sup>

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

表在性悪性腫瘍患者(米国人)に本剤を 2.5 mg/kg 単回静脈内投与したときの血漿を超遠心により、アルブミン、高密度リポ蛋白質 (HDL)、低密度リポ蛋白質 (LDL) 及び超低密度リポ蛋白質 (VLDL) の各分画に分離し、タラポルフィンナトリウム濃度を測定した。ヒト血漿中におけるタラポルフィンナトリウムの存在比率は、アルブミン分画 65~70%、HDL 分画 29~33%、LDL 分画 1~2%、VLDL 分画 0%であった (外国人データ)。

<参考> 血漿蛋白結合における薬物相互作用 (*in vitro*)<sup>28、29)</sup>

タラポルフィンナトリウムは、アルブミンのジアゼパムサイトに結合する。

ヒト血漿を用いて、タラポルフィンナトリウムと種々薬物の血漿蛋白結合における薬物相互作用について検討した結果、併用時と単独時とで血漿蛋白結合率は同様の値であり、薬物相互作用の可能性は低いことが示された。

表2 タラボルフィンナトリウムと種々薬物の血漿蛋白結合における薬物相互作用

併用薬名	結合サイト <sup>a)</sup>	併用の有無	薬物濃度		血漿蛋白結合率 (%)	
			タラボルフィンナトリウム	併用薬	タラボルフィンナトリウム	併用薬
ジアゼパム	ジアゼパム	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	300 ng/mL	—	98.0 ± 0.1
		有	30	300 ng/mL	100.0 ± 0.0	97.8 ± 0.2
			0	0	100.0 ± 0.0	—
イブプロフェン	ジアゼパム	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	20 μg/mL	—	99.2 ± 0.2
		有	30	20 μg/mL	100.0 ± 0.0	99.1 ± 0.1
			0	0	100.0 ± 0.0	—
インドメタシン	ジアゼパム ワルファリン	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	3 μg/mL	—	98.1 ± 0.3
		有	30	3 μg/mL	100.0 ± 0.0	97.9 ± 0.2
			0	0	100.0 ± 0.0	—
トルブタミド	ジアゼパム ワルファリン	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	60 μg/mL	—	97.2 ± 0.2
		有	30	60 μg/mL	100.0 ± 0.0	96.9 ± 0.1
			0	0	100.0 ± 0.0	—
ワルファリン	ワルファリン	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	5 μg/mL	—	98.3 ± 0.1
		有	30	5 μg/mL	100.0 ± 0.0	98.4 ± 0.1
			0	0	100.0 ± 0.0	—
バルプロ酸 ナトリウム	ワルファリン	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	15 μg/mL	—	93.2 ± 0.3
		有	30	15 μg/mL	100.0 ± 0.0	92.9 ± 0.1
			0	0	100.0 ± 0.0	—
サリチル酸	—	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	400 μg/mL	—	70.9 ± 0.2
		有	30	400 μg/mL	100.0 ± 0.0	70.8 ± 0.3
			0	0	100.0 ± 0.0	—
ジゴキシシン	—	無	30	0	100.0 ± 0.0	—
			0	3 ng/mL	—	30.4 ± 1.6
		有	30	3 ng/mL	100.0 ± 0.0	31.4 ± 2.6
			0	0	100.0 ± 0.0	—

平均値±標準偏差 (n=3)

タラボルフィンナトリウム濃度の単位: μg/mL

a) 花野学他、医薬品開発のためのファーマコキネティクス実験法 (8. タンパク結合実験法)、ソフトサイエンス社 (1985)

### 3. 吸収

該当しない

<参考> 腸肝循環<sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C-タラボルフィンナトリウムを 10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 単回静脈内投与した雄ラットから投与後 8 時間まで採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内に注入したときの、胆汁中及び尿中の累積排泄率と屍体残存率の合計から計算された再吸収率は 3.3% であった。

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> 妊娠動物における胎盤・胎児への移行<sup>31)</sup>

妊娠 18 日目の雌ラットに <sup>14</sup>C-タラボルフィンナトリウムを 10 mg/kg (5.74 MBq/kg) 単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を表 3 に示した。子宮、卵巣及び胎盤では投与 5 分後に、胎膜、胎児血液、胎児心臓、胎児肺及び胎児肝臓では投与 24 時間後に、羊水、胎児全身、胎児脳及び胎児腎臓では投与 48 時間後に最高濃度を示した。投与 48 時間後では、子宮、卵巣及び胎盤内放射能濃度は最高値 (投与 5 分後) の 12~28% に、胎膜、胎児全身、胎児血液及び胎児臓器内放射能濃度は最高値と同程度であった。また、胎児全身内放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度よりおおむね低く推移した。

表3 妊娠18日目の雌ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (5.74 MBq/kg) 静脈内投与時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. of 塔ラポルフィンナトリウム/g, mL}$ )			
	5分	24時間	48時間	
母動物	血漿	181.34 $\pm$ 17.19	2.47 $\pm$ 0.10	0.41 $\pm$ 0.06
	血液	112.55 $\pm$ 5.30	1.48 $\pm$ 0.06	0.27 $\pm$ 0.02
	大脳	1.85 $\pm$ 0.35	0.06 $\pm$ 0.01	0.03 $\pm$ 0.01
	小脳	2.22 $\pm$ 0.52	0.06 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.01
	心臓	20.20 $\pm$ 3.20	0.95 $\pm$ 0.18	0.41 $\pm$ 0.02
	肺	22.80 $\pm$ 10.06	3.30 $\pm$ 0.60	1.34 $\pm$ 0.07
	肝臓	25.07 $\pm$ 1.91	2.53 $\pm$ 0.28	1.32 $\pm$ 0.12
	腎臓	24.76 $\pm$ 0.27	14.47 $\pm$ 1.09	13.17 $\pm$ 1.20
	皮膚	1.56 $\pm$ 0.18	2.33 $\pm$ 0.52	1.18 $\pm$ 0.10
	大腿骨	2.29 $\pm$ 0.53	0.62 $\pm$ 0.20	0.53 $\pm$ 0.21
	子宮	11.91 $\pm$ 3.40	5.73 $\pm$ 0.15	3.29 $\pm$ 1.23
	卵巣	21.82 $\pm$ 1.38	3.93 $\pm$ 0.64	2.58 $\pm$ 0.26
	胎盤	26.98 $\pm$ 8.84	11.81 $\pm$ 2.11	6.81 $\pm$ 1.63
	胎膜	2.75 $\pm$ 0.89	153.26 $\pm$ 10.49	151.60 $\pm$ 10.75
	羊水	0.01 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.02	0.12 $\pm$ 0.05
胎仔	全身	0.03 $\pm$ 0.01	0.39 $\pm$ 0.04	0.43 $\pm$ 0.16
	血液	0.32 $\pm$ 0.17	0.33 $\pm$ 0.04	0.26 $\pm$ 0.05
	脳	0.01 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.06
	心臓	N. D.	0.19 $\pm$ 0.03	0.16 $\pm$ 0.02
	肺	0.02 $\pm$ 0.01	0.24 $\pm$ 0.03	0.19 $\pm$ 0.04
	肝臓	0.04 $\pm$ 0.02	0.28 $\pm$ 0.03	0.21 $\pm$ 0.04
	腎臓	0.06 $\pm$ 0.04	0.33 $\pm$ 0.04	0.38 $\pm$ 0.13

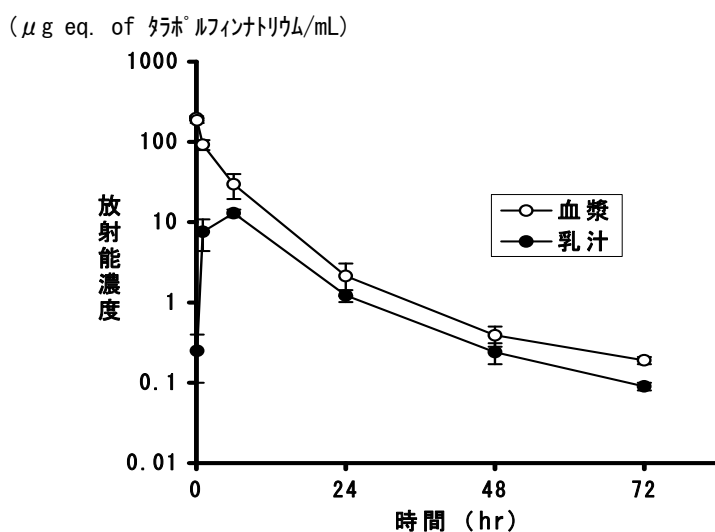
平均値 $\pm$ 標準偏差 (n=3) N. D. : 検出限界未満

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考> 乳汁中への移行性<sup>31)</sup>

哺乳中の母ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (1.428 MBq/kg) 単回静脈内投与したときの乳汁及び血漿中放射能濃度推移を図2に示した。乳汁中放射能濃度は、投与6時間後に最高値12.94  $\mu\text{g eq. /mL}$ を示したのち、投与72時間後では最高値の0.7%となった。投与24~72時間後までの半減期は、13時間であった。投与1時間後までの乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の8%以下、投与6時間後以降は46~65%で推移した。



(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3)

図2 哺乳中の母ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (1.428 MBq/kg) 静脈内投与時の乳汁及び血漿中放射能濃度推移

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

①ラットにおける臓器・組織内濃度<sup>30)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 単回静脈内投与したときの組織内放射能濃度を表4に示した。ハーダー腺は投与24時間後に、それ以外の組織においては投与5分後又は1時間後に最高放射能濃度を示した。投与1時間後までの組織内放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べて低かった。投与336時間後ではいずれの組織も最高濃度の20%以下あるいは検出限界未満であった。

大動脈中放射能濃度は、投与1時間後に最高値を示したが、投与24時間後に最高値の14.9%まで低下した。また、投与72時間後までの血球中への放射能の移行は低かった(血漿中放射能濃度に対して4.9%以下)。

表4 雄ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 静脈内投与時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 (μg eq. of タラポルフィンナトリウム/g, mL)					
	5分	1時間	24時間	72時間	168時間	336時間
血漿	180.17 ± 7.57	69.60 ± 12.18	4.56 ± 0.65	0.19 ± 0.05	0.03 ± 0.01	N. D.
血液	100.06 ± 4.47	38.00 ± 5.63	2.67 ± 0.41	0.12 ± 0.03	0.02 ± 0.01	N. D.
大脳	1.56 ± 0.09	0.65 ± 0.12	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	N. D.
小脳	1.87 ± 0.27	0.77 ± 0.17	0.09 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.00	N. D.
下垂体	22.93 ± 6.24	14.51 ± 5.09	1.98 ± 0.47	0.68 ± 0.21	0.27 ± 0.08	0.14 ± 0.07
眼球	1.47 ± 0.10	1.96 ± 0.24	0.69 ± 0.24	0.18 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01
ハーダー腺	2.78 ± 0.39	6.07 ± 0.45	8.34 ± 1.80	4.64 ± 0.34	1.68 ± 0.17	0.49 ± 0.08
舌	4.71 ± 0.57	12.57 ± 0.76	2.83 ± 0.52	0.63 ± 0.05	0.24 ± 0.02	0.09 ± 0.01
甲状腺	19.66 ± 5.19	11.29 ± 3.95	3.26 ± 0.36	0.74 ± 0.10	0.44 ± 0.08	0.33 ± 0.04
気管	19.50 ± 2.78	15.31 ± 4.55	2.32 ± 0.19	0.57 ± 0.09	0.37 ± 0.05	0.19 ± 0.02
顎下腺	15.09 ± 1.88	8.42 ± 1.43	1.73 ± 0.21	0.47 ± 0.06	0.19 ± 0.01	0.10 ± 0.02
胸腺	2.07 ± 0.38	3.79 ± 0.32	1.89 ± 0.16	0.53 ± 0.09	0.22 ± 0.03	0.11 ± 0.01
心臓	16.34 ± 1.72	9.07 ± 1.62	1.17 ± 0.16	0.24 ± 0.03	0.10 ± 0.02	0.05 ± 0.01
肺	18.21 ± 2.73	13.85 ± 2.63	2.74 ± 0.19	0.94 ± 0.12	0.51 ± 0.07	0.30 ± 0.02
肝臓	22.57 ± 3.09	17.56 ± 1.36	2.62 ± 0.46	0.73 ± 0.21	0.32 ± 0.04	0.14 ± 0.01
腎臓	22.20 ± 1.82	13.23 ± 0.61	16.55 ± 1.57	11.87 ± 1.06	8.22 ± 1.54	3.18 ± 0.49
副腎	17.99 ± 0.43	9.37 ± 1.83	5.15 ± 0.36	2.08 ± 0.53	0.80 ± 0.19	0.33 ± 0.01
脾臓	11.99 ± 0.49	7.32 ± 0.18	5.47 ± 0.30	2.61 ± 0.61	1.55 ± 0.32	0.60 ± 0.03
膵臓	12.04 ± 0.29	6.05 ± 0.41	1.69 ± 0.27	0.47 ± 0.05	0.22 ± 0.01	0.10 ± 0.01
脂肪	1.22 ± 0.21	2.19 ± 0.31	0.66 ± 0.06	0.19 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.03 ± 0.01
褐色脂肪	5.07 ± 0.61	6.75 ± 1.88	1.71 ± 0.35	0.64 ± 0.12	0.37 ± 0.04	0.15 ± 0.02
筋肉	2.79 ± 0.74	3.17 ± 1.36	0.47 ± 0.04	0.10 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01
皮膚	2.73 ± 0.10	7.56 ± 0.28	3.53 ± 0.43	1.10 ± 0.21	0.35 ± 0.09	0.16 ± 0.02
骨髄	23.89 ± 1.45	12.08 ± 2.40	4.06 ± 0.33	1.30 ± 0.10	0.52 ± 0.18	0.17 ± 0.04
大動脈	5.08 ± 1.27	7.73 ± 1.16	1.15 ± 0.33	0.21 ± 0.04	0.09 ± 0.03	0.04 ± 0.01
腸間膜リンパ節	8.39 ± 0.77	9.60 ± 0.72	2.21 ± 0.15	0.87 ± 0.16	0.42 ± 0.11	0.25 ± 0.03
精巣	2.72 ± 0.68	6.89 ± 1.83	2.64 ± 0.31	0.96 ± 0.15	0.44 ± 0.05	0.17 ± 0.02
副睾丸	2.35 ± 0.45	5.12 ± 0.61	2.85 ± 0.66	1.28 ± 0.12	0.63 ± 0.04	0.26 ± 0.07
前立腺	3.33 ± 0.23	4.69 ± 0.68	1.59 ± 0.45	0.49 ± 0.11	0.19 ± 0.02	0.08 ± 0.01
胃	8.77 ± 0.98	5.01 ± 1.04	1.06 ± 0.19	0.21 ± 0.00	0.08 ± 0.01	0.04 ± 0.01
空腸	7.12 ± 1.09	8.25 ± 0.47	2.29 ± 0.18	0.68 ± 0.02	0.32 ± 0.04	0.15 ± 0.02
回腸	7.00 ± 1.94	5.57 ± 1.30	2.10 ± 0.18	0.54 ± 0.11	0.23 ± 0.04	0.11 ± 0.01
盲腸	8.24 ± 2.71	9.11 ± 3.11	3.43 ± 0.45	0.73 ± 0.12	0.34 ± 0.05	0.14 ± 0.01
結腸	5.18 ± 0.78	5.87 ± 1.82	1.93 ± 0.08	0.48 ± 0.17	0.22 ± 0.04	0.10 ± 0.02
膀胱	3.37 ± 0.53	7.84 ± 0.77	2.91 ± 0.29	0.93 ± 0.14	0.33 ± 0.03	0.12 ± 0.02
大腿骨	4.30 ± 1.75	3.56 ± 0.45	1.59 ± 0.46	1.22 ± 0.16	1.12 ± 0.16	0.84 ± 0.11

平均値±標準偏差 (n=3)

N. D. : 検出限界未満



## ②皮膚内濃度<sup>30, 32)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 及びポルフィマーナトリウムを10 mg/kg 静脈内投与したときの皮膚内タラポルフィンナトリウム濃度は、ポルフィマーナトリウム濃度に比べ速やかに上昇し、ポルフィマーナトリウムでは投与4時間後で最高濃度(3.23 μg/g)となったのに対し、タラポルフィンナトリウムでは投与1時間後で最高濃度(7.56 μg eq./g)となった。タラポルフィンナトリウム濃度は、投与後24時間まではポルフィマーナトリウム濃度より高く推移したが、投与24時間後ではほぼ等しい濃度(3~4 μg/g)となり、24時間以降ではポルフィマーナトリウム濃度より低く推移した。

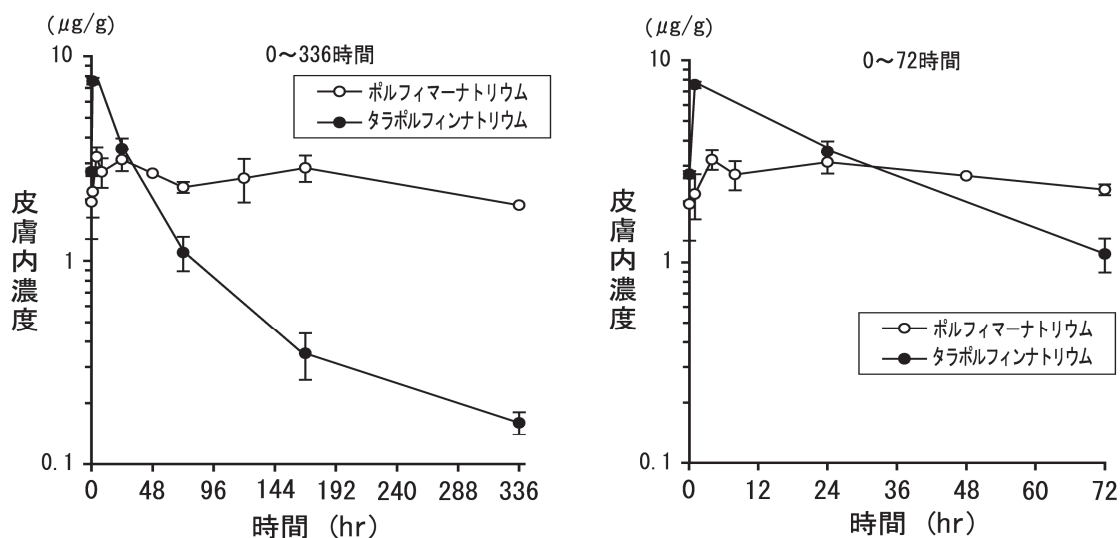


図3 雄ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 及びポルフィマーナトリウムを10 mg/kg 静脈内投与時の皮膚内濃度

(平均値±標準偏差、n=3)

表5 皮膚内薬物動態パラメータ

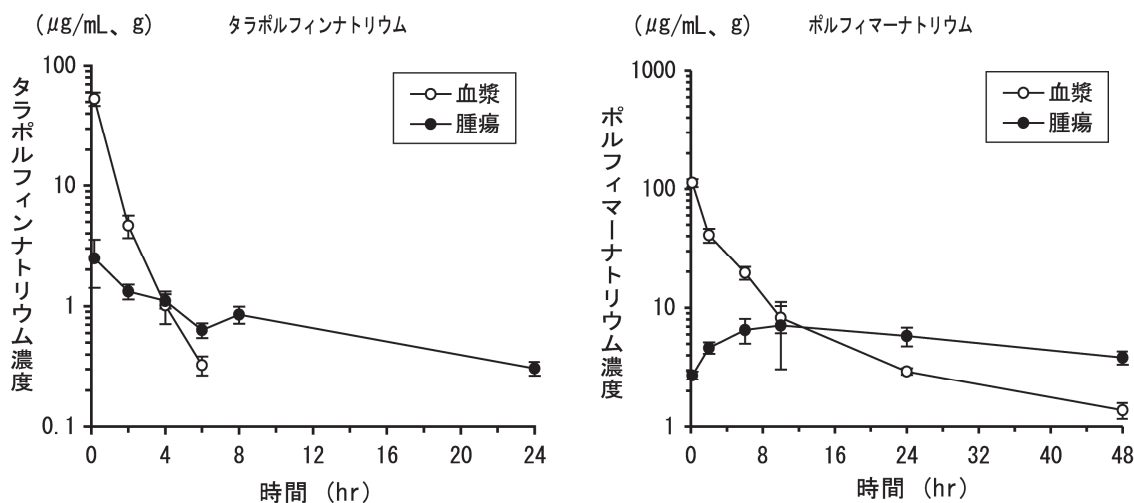
薬物	n	Tmax (hr)	Cmax (μg/g)	AUC <sub>0-336</sub> (μg·hr/g)
タラポルフィンナトリウム	3	1	7.56	356
ポルフィマーナトリウム	3	4	3.23	840

値は3例の平均皮膚内濃度から計算して得た値

タラポルフィンナトリウムのCmax及びAUC<sub>0-336</sub>の単位: μg eq./g, μg eq.·hr/g

## ③腫瘍移植マウスにおける腫瘍組織内濃度<sup>33, 34)</sup>

マウス線維肉腫(Meth-A)を皮下移植した雄マウスにタラポルフィンナトリウム又はポルフィマーナトリウムを各々10 mg/kg 単回静脈内投与したときのタラポルフィンナトリウムの血漿中での消失半減期が1.0時間であるのに対し、ポルフィマーナトリウムの消失半減期は15.3時間であり、タラポルフィンナトリウムはポルフィマーナトリウムに比べ、血漿中から速やかに消失した。一方、腫瘍組織内最高濃度は、タラポルフィンナトリウムで2.5 μg/g(投与10分後)、ポルフィマーナトリウムで7.1 μg/g(投与10時間後)であり、また腫瘍組織内濃度の半減期はそれぞれ12.3時間及び42.4時間であり、タラポルフィンナトリウムはポルフィマーナトリウムに比べ、腫瘍組織内に速やかに分布し、その後速やかに消失することが明らかとなった。



(平均値±標準偏差、n=4)

図4 マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植した雄マウスにタラポルフィンナトリウム又はポルフィマーナトリウムを各々10 mg/kg 静脈内投与したときの血漿中濃度推移

表6 薬物動態パラメータ

薬物	試料	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL, g)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> <sup>a)</sup> (µg·hr/mL, g)
タラポルフィンナトリウム	血漿	—	—	1.0	70.4
	腫瘍組織	0.17	2.488	12.3	24.0
ポルフィマーナトリウム	血漿	—	—	15.3	497
	腫瘍組織	10	7.121	42.4	498

各値は、各時点 n=4 の平均濃度を解析して得られた値

a) 台形法

また、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を 2.5、5、10 mg/kg 単回静脈内投与し、効力薬理試験においてレーザ光照射を開始する時間に相当する投与 2 時間後 (タラポルフィンナトリウム)、投与 48 時間後 (ポルフィマーナトリウム) の血漿中及び腫瘍組織内濃度を測定した。血漿中濃度、腫瘍組織内濃度とも投与量に比例して上昇し、両薬物において同程度の有効性が認められた投与量 (10 mg/kg) における血漿中及び腫瘍組織内濃度は、タラポルフィンナトリウムではそれぞれ 4.7 µg/mL 及び 1.3 µg/g、ポルフィマーナトリウムでは 1.4 µg/mL 及び 3.8 µg/g であった。

表7 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を 2.5、5、10 mg/kg 静脈内投与 2 時間、48 時間後における血漿中及び腫瘍組織内濃度

投与量 (mg/kg)	タラポルフィンナトリウム (投与 2 時間後)		ポルフィマーナトリウム (投与 48 時間後)	
	血漿 (µg/mL)	腫瘍組織 (µg/g)	血漿 (µg/mL)	腫瘍組織 (µg/g)
2.5	0.829 ± 0.307	N. D.	0.413 ± 0.040	N. D.
5	1.492 ± 0.475	0.643 ± 0.103	0.718 ± 0.078	1.359 ± 0.125
10	4.656 ± 0.992	1.320 ± 0.185	1.376 ± 0.210	3.840 ± 0.490

平均値±標準偏差 (n=4)

N. D. : 定量限界 [タラポルフィンナトリウム (0.2 µg/g)、ポルフィマーナトリウム (1.0 µg/g)] 未満

#### ④腫瘍移植マウスにおける臓器・組織内濃度

マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植した雄マウスに <sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを 5 mg/kg (2.245 MBq/kg) 単回静脈内投与したときの組織内 (腫瘍組織を含む) 放射能濃度を表 8 に示した。腫瘍組織内放射能濃度は、投与直後から腫瘍周囲組織である筋肉より高く推移し、投与 2 時間後以降は血漿よりも高い濃度で推移した。

表8 マウス線維肉腫 (Meth-A) を皮下移植した雄マウスに  $^{14}\text{C}$ -タラポルフィンナトリウムを 5 mg/kg (2.245 MBq/kg) 単回静脈内投与時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ( $\mu\text{g eq. of ME2906/g, mL}$ )						
	5分	1時間	2時間	4時間	8時間	24時間	48時間
血漿	42.29±1.84	4.55±1.05	1.51±0.30	0.54±0.12	0.21±0.04	0.09±0.03	0.07±0.00
気管	5.03±2.03	1.73±0.71	1.11±0.55	0.65±0.24	0.40±0.16	0.38±0.26	N. D.
食道	2.77±0.98	0.99±0.31	0.52±0.10	0.40±0.10	0.19±0.05	0.11±0.05	N. D.
胃	2.35±0.36	1.05±0.20	1.73±1.35	1.44±0.91	0.74±0.37	0.17±0.01	0.06±0.01
肺	6.98±2.89	1.37±0.20	1.16±0.75	1.06±0.39	0.94±0.48	0.50±0.20	0.19±0.08
肝臓	34.05±0.92	29.39±1.14	16.30±3.46	10.50±1.53	4.73±0.59	1.80±0.19	1.05±0.02
腎臓	7.34±0.98	4.08±0.30	3.90±0.27	3.98±0.05	3.38±0.73	1.71±0.04	0.76±0.06
筋肉	1.05±0.26	0.41±0.07	0.20±0.05	0.12±0.00	0.08±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01
皮膚	1.57±0.16	1.98±0.42	1.34±0.19	0.91±0.08	0.62±0.13	0.25±0.02	0.14±0.01
腫瘍組織	2.25±0.19	3.36±1.29	1.72±0.38	2.18±0.85	1.11±0.08	0.48±0.17	0.43±0.19

平均値±標準偏差 (n=3) N. D. : 検出限界未満

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトではほとんど代謝されない (*in vitro*)。

<参考>

#### ① *in vitro* 肝代謝<sup>35, 36)</sup>

$^{14}\text{C}$ -タラポルフィンナトリウム (25  $\mu\text{mol/L}$ ) を雄ラットあるいはヒトの遊離肝細胞と 4 時間インキュベーションし、反応液中の放射能をラジオ HPLC により分析した。その結果、雄ラットではタラポルフィンナトリウム濃度はインキュベーション開始時に比べて 4 時間後では 91.6% に減少した。そのとき、極性部分にはピークがわずかに認められた。同時に蛍光検出器を用いて分析したクロマトグラムに予想代謝物の溶出位置付近にピークは認められなかった。一方、ヒトではタラポルフィンナトリウム濃度の減少は認められず、予想代謝物の溶出位置付近にもピークは認められなかった。

以上のことから、タラポルフィンナトリウムはヒトではほとんど代謝されないと考えられた。

#### ② アスパラギン酸側鎖の代謝<sup>37)</sup>

マウス乳癌 (BA) を皮下移植した雌マウスにテトラピロール環を  $^{14}\text{C}$  で標識したタラポルフィンナトリウム又はアスパラギン酸側鎖を  $^{14}\text{C}$  で標識したタラポルフィンナトリウムを 5 mg/kg 単回静脈内投与し、投与後 96 時間の血漿、組織内 (腫瘍組織を含む)、尿中及び糞中放射能濃度を測定した。二つの標識体の濃度推移は似ており、アスパラギン酸側鎖は代謝されないことが明らかとなった。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考>胆汁排泄<sup>30)</sup>

総胆管にカニューレを挿入した雄ラットに <sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを 10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 単回静脈内投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中に投与量の 84.6%の放射能が排泄された。以上から、タラポルフィンナトリウムの主排泄経路は胆汁であった。

表 9 雄ラットに <sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを 10 mg/kg (4.47 MBq/kg) 静脈内投与時の胆汁中、尿中及び糞中排泄率

投与後経過時間 (時間)	放射能の累積排泄率 (投与量に対する%)		
	胆汁	尿	糞
0 ~ 1	13.7 ± 5.2	—	—
0 ~ 2	25.6 ± 7.3	—	—
0 ~ 4	38.9 ± 7.2	0.0 ± 0.1	—
0 ~ 6	47.5 ± 7.2	—	—
0 ~ 8	54.2 ± 7.8	0.1 ± 0.0	—
0 ~ 24	77.4 ± 6.3	0.3 ± 0.0	0.5 ± 0.1
0 ~ 48	84.6 ± 4.4	0.5 ± 0.1	1.0 ± 0.7
腸内容物 (48 時間)	0.6 ± 0.2		
屍体 (48 時間)	16.3 ± 1.8		

平均値±標準偏差 (n=3)

— : 未測定

(2) 排泄率<sup>24、38)</sup>

国内第 I 相試験における、早期肺癌患者 (n=5) に本剤を 40 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg) 単回静脈内投与したときのタラポルフィンナトリウム及び総クロリンの累積尿中排泄率は、投与 7 日後までで約 3.44 及び 3.96%であった。また、国内第 II 相試験にて投与 14 日後までの累積尿中排泄率を測定したところ、それぞれ約 6.79 及び 7.59%であった (表 10)。

表 10 早期肺癌患者に本剤を 40 mg/m<sup>2</sup> (1 mg/kg) 静脈内投与時のタラポルフィンナトリウム及び総クロリンの累積尿中排泄率

投与後経過時間 (日)	累積尿中排泄率 (投与量に対する%)	
	タラポルフィンナトリウム	総クロリン <sup>a)</sup>
0 ~ 1	0.16 ± 0.08	0.19 ± 0.08
0 ~ 2	0.49 ± 0.21	0.55 ± 0.23
0 ~ 3	1.01 ± 0.35	1.12 ± 0.40
0 ~ 4	1.59 ± 0.57	1.77 ± 0.63
0 ~ 5	2.19 ± 0.73	2.45 ± 0.78
0 ~ 6	2.88 ± 0.98	3.19 ± 1.05
0 ~ 7	3.44 ± 1.13	3.83 ± 1.23
0 ~ 8	4.04 ± 1.09	4.49 ± 1.14
0 ~ 9	4.54 ± 1.12	5.04 ± 1.20
0 ~ 10	5.00 ± 1.18	5.52 ± 1.28
0 ~ 11	5.53 ± 1.21	6.13 ± 1.27
0 ~ 12	5.90 ± 1.19	6.57 ± 1.23
0 ~ 13	6.39 ± 1.04	7.14 ± 1.01
0 ~ 14	6.79 ± 0.99	7.59 ± 0.94

平均値±標準偏差 (n=3)

a) タラポルフィンナトリウム換算

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**禁忌**（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）

- (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（AortaT4）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。]

（その理由）

- (1) 国内臨床試験においてアナフィラキシーの副作用症例は発現していないが、過敏症に対する一般的な注意事項として禁忌とした。  
本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことがある患者では、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるので、このような患者には本剤を投与しないこと。
- (2) 国内臨床試験においてポルフィリン症患者の症状を増悪させた症例は発現していないが、症状を増悪させるおそれがあるため禁忌とした。
- (3) 早期肺癌の国内臨床試験において穿孔を起こした症例は発現していないが、レーザ光が十分到達しない可能性や穿孔の危険性があるため肺癌において禁忌とした。
- (4) 太い気管の広範な病巣にレーザ光を照射する場合には、レーザ光の過剰照射となるおそれがあり、浮腫や肉芽形成により呼吸困難、窒息を起こす危険性がある。また、気管狭窄を来している場合にも、浮腫や肉芽形成により呼吸困難、窒息を起こしやすい状態にあるため、肺癌において禁忌とした。
- (5) 一般に肺癌において、亜区域支より末梢側の腫瘍にはレーザ光照射が困難とされているため、禁忌とした。
- (6) 他剤を用いた光線力学的療法（PDT）にて、化学放射線療法（CRT）又は放射線療法（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。本剤の局所遺残再発食道癌の国内臨床試験において食道大動脈瘻を起した症例はないが、生じる可能性は否定できないことからリスク回避のため禁忌とした。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

**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]

(その理由)

- 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に本剤を投与した場合には、光過敏性が増強されるおそれがあるため、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。詳しくは「Ⅷ. 6. 1) 全般的留意事項」、「Ⅷ. 7. 相互作用」の項を参照のこと。
- 2) 早期肺癌の国内臨床試験において、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1例発現した。詳しくは「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照のこと。なお、太い気管の広範な病巣又は気管狭窄を来している患者については肺癌において禁忌である。
- 3) ラットの排泄データより尿中排泄が少なく、胆汁排泄が多いこと [尿中排泄率：投与 336 時間後までで 2.2%、胆汁排泄率：投与 48 時間後までで 84.6%] [図]、ヒトで尿中排泄が少ないこと [投与 14 日後までで 6.79%] 及び遊離肝細胞を用いた *in vitro* の検討からヒトではほとんど代謝されないことより、本剤のヒトにおける主排泄経路は胆汁であると推察される。また、本剤投与前の AST (GOT) 値が 64U/L の症例及び合併症として慢性肝炎や肝障害を有する患者が 5 例あったが、これらの患者において肝機能値の推移及び光線過敏性試験の結果とも問題は認められなかった。しかし、肝障害のある患者では排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するおそれがあるので慎重に投与する。

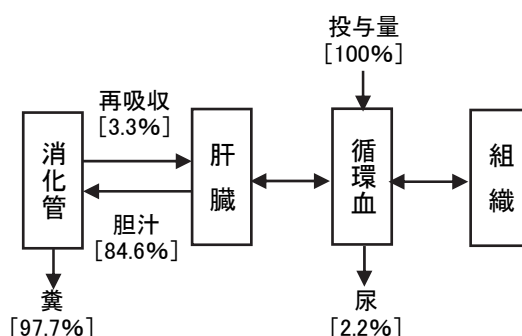


図 ラットにおける薬物動態

- 4) 「Ⅷ. 9. 高齢者への投与」の項参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 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。

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。

(その理由)

1) ①国内臨床試験における光線過敏性試験時に、試験実施各施設の病室内の照度が 500 ルクス以下であることを確認し、この遮光管理下ではほぼ 2 週間までに光線過敏反応は消失したため、このような記載とした。

なお、参考として日本工業規格の照明基準総則 (JIS Z 9110) より保健医療施設の照度範囲について記載したが、医療機関によっては病室や食堂などの院内施設において推奨照度以上の明るさとなっている場合が考えられる。また、同じ室内でも窓側の方がより明るくなるので、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よう注意する。

②早期肺癌の国内臨床試験における光線過敏性試験結果を参考に記載した。本剤投与後、光線過敏反応が消失するまでの期間を検討したところ、第 I 相試験では投与後 2 週までに 88.9% (8/9 例) で消失した。また、第 II 相試験では投与後 2 週までに 84.8% (28/33 例) で光線過敏反応が消失し、陽性 5 例についても、いずれも投与後 3 週までに消失した。

また、原発性悪性脳腫瘍及び局所遺残再発食道癌の国内臨床試験では、本剤投与後 2 週間よりも早い時点から皮膚光感受性試験を実施した。その結果、光線過敏反応が認められなかった患者及び光線過敏反応が認められた後に当該反応が消失した患者の割合は、原発性悪性脳腫瘍の国内臨床試験では、本剤投与 4 日後までに 55.6% (15/27 例)、本剤投与 8 日後までに 77.8% (21/27 例)、本剤投与 15 日後までに 100% (27/27 例) であり、局所遺残再発食道癌の国内臨床試験では、本剤投与 7 日後までに 69.2% (18/26 例)、本剤投与 15 日後までに 100% (26/26 例) であ

った。(「V. 3. (3) 臨床薬理試験」及び「V. 3. (4) 探索的試験」の項参照)

- ③本剤は反復投与を前提としていないので、国内臨床試験において反復投与は実施していないため安全性は確認されていない。しかし、投与1箇月後に本剤を再度投与しても血漿中濃度の蓄積はないと考えられるので、効果が不十分であった場合や、腫瘍の消失を確認後に新たに腫瘍が発見された場合には、休薬期間を1箇月以上おき、光線過敏反応が起こらないことを確認してから光線力学的療法を実施する。
  - ④原発性悪性脳腫瘍の国内臨床試験において、パルスオキシメータの装着部位に水疱が1例認められた。当機器の光により照射部位に光線過敏反応が生じたものと推察された。  
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の長時間継続的装着により、装着部位に水泡等の症状があらわれることがあるので、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ように注意すること。
- 2) ①光線力学的療法(PDT)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はない。また、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。照射部位への的確な照射や、照射野を判断する技術が効果や安全性に直接影響を及ぼすので、内視鏡技術に熟達した医師が実施すること。なお、PDTが適応となるのは、長径1 cm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1 cm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リンパ節に対する照射技術は現在のところ開発されていないため、早期肺癌の国内臨床試験においてリンパ節転移病巣についての検討は行っていない。リンパ節転移が疑われる場合には、他の療法(化学療法、放射線療法等)と組み合わせるか他の療法に変更すること。
  - ③PDTの効果を発揮するためにはレーザ光が腫瘍全体に到達することが重要である。また、安全性上の観点から、穿孔が生じないよう気管支の構造が維持されていなければならない。両条件を満たすためには、気管支軟骨層にまで腫瘍がとどまっていることを確認することが重要である。腫瘍浸潤の深さを同定する手段としてはCT、気管支エコーがある。
  - ④早期肺癌の国内臨床試験において喀痰増加(40.8%)、血痰(30.6%)、咳(26.5%)、咽頭痛(14.3%)、発熱(12.2%)、呼吸困難(2.0%)等の副作用が発現した。喀痰、血痰、咳、咽頭痛及び発熱については、PDTや経過観察時の気管支鏡操作の際に生じる機械的刺激に伴う炎症反応やPDTによる壊死細胞の増加等が原因と考えられる。経過観察の際、視野の確保や治癒過程の促進のため、壊死物質を排除する等適切な処置が必要である。また、呼吸困難については、気管癌の患者へのレーザ光照射後、肉芽形成に起因した気管狭窄により発現した。
  - ⑤早期肺癌の国内臨床試験において、気管癌の患者へのレーザ光照射後、肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難が1例発現した(「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項を参照)。この患者は咳反射反応が強く、またレーザ光の照射が接線方向となり難しかった症例で、1点の照射では十分なエネルギー量のレーザ光を照射することが出来ず何点かの照射を行う必要があった。このように何点かに照射を行った結果、過剰にレーザ光を照射することとなり、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に注意する。
- 3) 原発性悪性脳腫瘍の国内臨床試験において視覚誘発電位(VEP)測定を実施した症例はないが、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) ①本療法は光感受性物質を投与した後、内視鏡を用いて腫瘍組織にレーザ光を照射することで反応が生じる局所治療であり、レーザ光照射の正確さにより有効性及び安全性に差が出る可能性があることから注意喚起した。
  - ②本療法施行時に必要となる食事制限について絶食開始時期を規定した。  
また、他剤を用いたPDTにて、レーザ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。本剤の局所遺残再発食道癌の国内臨床試験において食道穿孔を生じた症例はないが、リスク回避のため、深掘潰瘍が認められた場合の処置について記載した。



- ③局所遺残再発食道癌の国内臨床試験において、食道痛、嚥下障害、食道狭窄等の随伴症状があらわれたことから、患者の安全性確保のためレーザー照射後の注意事項として記載した。
- ④腫瘍が食道の隣接臓器に浸潤している場合、CRT 又は RT により食道付近の組織が脆弱になる可能性があることからリスク回避のため記載した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

[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
<b>光線過敏症を発現することがある薬剤</b> 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。
<b>光線過敏症を発現することがある食品</b> クロレラ加工品等		

(その理由)

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ため記載した。なお、一般にクロレラ加工品、ライム、レモン、オレンジ、セロリ、パセリ、イチジク、ドクダミ等は光線過敏症を発現することがあるとされている。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

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、 $\gamma$ -GTP 上昇 16 件 (59.3%)、ALT (GPT) 上昇 13 件 (48.1%)、AST (GOT) 上昇 10 件 (37.0%)、A1-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%)、 $\gamma$ -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)

(解説)

「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項、表1～3参照

早期肺癌の国内臨床試験において、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。副作用(臨床検査値異常を除く)については27/49例(55.1%)、71件に認められた。臨床検査値異常については22/49例(44.9%)、34件に認められた(表1)。

原発性悪性脳腫瘍の国内臨床試験において、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(表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の国内臨床試験において、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(表3)。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用

- ①呼吸困難(2.0%<sup>注1)</sup>): 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%<sup>注2)</sup>): 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。

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。

(解説)

- ①早期肺癌の国内臨床試験において、安全性評価対象例49例中1例(2.0%)に肉芽形成に起因した気管狭窄による呼吸困難が発現したため記載した。なお、この症例は他の治療を施行し回復した。

### 症例の概要

性別 年齢	病態、既往歴、 合併症	投与量 照射エネルギー密度	[副作用] 光線力学的療法施行からの経過日数：経過及び処置
男性 60 歳代	病態： 肺気管上部肺癌(扁平上皮癌、中分化型)、 15×15 mm	投与量： 40 mg/m <sup>2</sup> ×1回	[呼吸困難] 47日後：上皮化進む 54日後：肉芽形成認める 58日後：気管の狭窄音わずかにあり 76日後：狭窄は進行なし、午後、息苦しさを訴える 81日後：YAG レーザ光による治療実施 87日後：YAG レーザ光による治療実施
	既往歴： 左下葉部肺癌 切除術施行	照射エネルギー密度： 投与4時間後から、 病変部周囲に Panalase 6405(半導体レーザー装置)より 664 nmのレーザー光を 50 J/cm <sup>2</sup> 照射	89日後：気管部著明に開口 95日後：YAG レーザ光による治療実施 98日後：肉芽消失 105日後：気管部開口し、狭窄なし 112日後：肉芽再形成
	合併症： なし		116日後：狭窄傾向あり、息苦しさを訴えあり 117日後：抜本的治療法として、YAG レーザ光による治療後にステント挿入するため、気道の確保を目的に気管切開を行い、ポータックス挿入 119日後、124日後、127日後： YAG レーザ光による治療実施 130日後：ステントを挿入、特に問題となる事象の発現なし、入院し経過観察 168日後：退院

- ②早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍、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国内臨床試験において、安全性評価対象例102例中33例(32.4%)に肝機能検査値異常が認められ、かつ、市販後において肝障害が1例報告されたので、重大な副作用の項に記載し、注意喚起することにした。なお、肝機能検査値異常については、「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現状況頻度及び臨床検査値異常一覧表」の表1～3を参照のこと。

(3) その他の副作用

その他の副作用 <sup>注2)</sup>			
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	—	喀痰、血痰、咳、咽頭痛	しゃっくり、低酸素症
消化器	食道痛 <sup>注3)</sup>	嚥下障害 <sup>注3)</sup> 食道狭窄 <sup>注3)</sup>	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、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。

(解説)

「食道痛」、「嚥下障害」及び「食道狭窄」の発現頻度は、局所遺残再発食道癌の国内臨床試験のみに基づき記載した。それ以外の頻度については、早期肺癌、原発性悪性脳腫瘍及び局所遺残再発食道癌の国内臨床試験において発現した副作用症状及び臨床検査値異常を頻度別に記載した。

詳しくは、「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現状況頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照すること。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表 1 副作用発現状況（早期肺癌）<sup>39)</sup>

項目	承認時 (第I相、第II相試験の合算)		使用成績調査 (2004年6月28日～ 2011年10月15日)	
	発現症例数	発現率(%)	発現症例数	発現率(%)
調査施設数	10		14	
調査症例数	49		119	
副作用等の発現症例数	34		7	
副作用等の発現件数	105		7	
副作用等の発現症例率	69.39		5.88	
副作用等の種類 <sup>注)</sup>	発現症例数・件数（発現率%）			
胃腸障害	2	(4.08%)	0	(0.00%)
下痢	1	(2.04%)	0	(0.00%)
嚥下痛	1	(2.04%)	0	(0.00%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(12.24%)	1	(0.84%)
腹部不快感	1	(2.04%)	0	(0.00%)
倦怠感	1	(2.04%)	0	(0.00%)
発熱	6	(12.24%)	1	(0.84%)
臨床検査	23	(46.94%)	0	(0.00%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	(12.24%)	0	(0.00%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.04%)	0	(0.00%)
血中カルシウム減少	1	(2.04%)	0	(0.00%)
血中尿素増加	2	(4.08%)	0	(0.00%)
C-反応性蛋白増加	12	(24.49%)	0	(0.00%)
心電図異常	1	(2.04%)	0	(0.00%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.04%)	0	(0.00%)
ヘモグロビン減少	1	(2.04%)	0	(0.00%)
リンパ球数増加	2	(4.08%)	0	(0.00%)
単球数増加	1	(2.04%)	0	(0.00%)
好中球数減少	1	(2.04%)	0	(0.00%)
血小板数減少	1	(2.04%)	0	(0.00%)
白血球数減少	1	(2.04%)	0	(0.00%)
白血球数増加	2	(4.08%)	0	(0.00%)
尿中蛋白陽性	1	(2.04%)	0	(0.00%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(2.04%)	0	(0.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24	(48.98%)	3	(2.52%)
気管支狭窄	0	(0.00%)	2	(1.68%)
咳嗽	13	(26.53%)	1	(0.84%)
呼吸困難	1	(2.04%)	0	(0.00%)
喀血	15	(30.61%)	0	(0.00%)
喀痰増加	20	(40.82%)	0	(0.00%)
口腔咽頭痛	7	(14.29%)	0	(0.00%)
皮膚および皮下組織障害	4	(8.16%)	3	(2.52%)
光線過敏性反応	3	(6.12%)	3	(2.52%)
そう痒症	1	(2.04%)	0	(0.00%)

注)：副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」ver. 14.0 を用いて集計した。

(2012年4月報告)

表 2 副作用発現状況（原発性悪性脳腫瘍）（医師主導治験）

項目	承認時	
調査施設数	2	
調査症例数	27	
副作用等の発現症例数	18	
副作用等の発現件数	60	
副作用等の発現症例率	66.7	
副作用等の種類 <sup>注)</sup>	発現症例数・件数（発現率%）	
臨床検査	18	(66.7%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	(59.3%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13	(48.1%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(37.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7	(25.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	6	(22.2%)
白血球数減少	2	(7.4%)
血中カリウム増加	1	(3.7%)
好中球数減少	1	(3.7%)
皮膚および皮下組織障害	2	(7.4%)
光線過敏症	4	(14.8%)
発疹	2	(7.4%)
水疱	1	(3.7%)
紅斑	1	(3.7%)

注)：副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」ver. 15.0 を用いて集計した。

表3 副作用の発現頻度（局所遺残再発食道癌）（医師主導治験）

項目	承認時	
調査施設数	7	
調査症例数	26	
副作用等の発現症例数	26	
副作用等の発現件数	109	
副作用等の発現症例率	100.0	
副作用等の種類 <sup>(注)</sup>	発現症例数・件数（発現率%）	
臨床検査	25	(96.2%)
C-反応性蛋白増加	21	(80.8%)
血中アルブミン減少	9	(34.6%)
リンパ球数減少	7	(26.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(19.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(19.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(11.5%)
好中球数増加	3	(11.5%)
血中ビリルビン増加	2	(7.7%)
血中カリウム増加	2	(7.7%)
血小板数減少	2	(7.7%)
乳状血清	2	(7.7%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(7.7%)
ヘモグロビン減少	1	(3.8%)
ヘモグロビン増加	1	(3.8%)
白血球数減少	1	(3.8%)
尿中蛋白陽性	1	(3.8%)
胃腸障害	19	(73.1%)
食道痛	14	(53.8%)
上腹部痛	2	(7.7%)
嚥下障害	3	(11.5%)
悪心	2	(7.7%)
食道狭窄	2	(7.7%)
嘔吐	2	(7.7%)
便秘	1	(3.8%)
嚥下痛	1	(3.8%)
食道炎	1	(3.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(30.8%)
発熱	8	(30.8%)
倦怠感	1	(3.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(15.4%)
口腔咽頭痛	2	(7.7%)
しゃっくり	1	(3.8%)
低酸素症	1	(3.8%)
筋骨格系および結合組織障害	1	(3.8%)
背部痛	1	(3.8%)

注)：副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」ver. 17.0 を用いて集計した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

表3 患者背景別副作用発現状況一覧表（早期肺癌 使用成績調査結果）

要因		調査 症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率 (%)	$\chi^2$ 検定 p 値
合計		119	7	5.88	
年齢	小児 (15 歳未満)	0	0	0.00	p=0.0249
	成人 (15 歳以上 65 歳未満)	27	4	14.81	
	高齢者 (65 歳以上)	92	3	3.26	
肺癌の 家族歴	無	51	2	3.92	p=0.0057
	有	2	1	50.00	
	不明・未記載	66	4	6.06	
直前・ 併用薬剤	無	77	1	1.30	p=0.0040
	有	42	6	14.29	

検出された有意差は、症例数の偏りや少数であることによると考えられ、明確な理由を見出すことはできなかった。

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

**禁忌**（次の患者には光線力学的療法を行わないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**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）〕

**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。

「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

「Ⅷ. 8. (3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

**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。

（解説）

国内臨床試験において、高齢者（65歳以上）で特に発現しやすい副作用はなかったが、高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多いため記載した。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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。]

(解説)

- 1) 国内臨床試験において妊産婦を対象にした試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため記載した。なお、ラットにおける胚・胎児発生への影響に関する試験において、妊娠ラットに妊娠7日から17日までに、本剤を反復静脈内投与し、妊娠20日に帝王切開して検討したところ、高用量の40 mg/kg群で上後頭骨の骨化遅延を示す胎児数の増加がみられた。
- 2) ラットの薬物動態試験で本剤は乳汁中へ移行することが報告されたので記載した。哺乳中の母ラットに<sup>14</sup>C-タラポルフィンナトリウムを10 mg/kg(1.428 MBq/kg)単回静脈内投与した場合の乳汁中放射能濃度は、投与6時間後に最高値12.94 μg eq./mLを示したのち、投与72時間後では最高値の0.7%となった。また、投与24~72時間後までの半減期は13時間であった。なお、投与1時間後までの乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度の8%以下、投与6時間後以降は46~65%で推移した。

## 11. 小児等への投与

### 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）。

(解説)

国内臨床試験において小児等を対象とした試験は実施しておらず、小児等に対する使用経験がないため記載した。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

「V.3.(3) 臨床薬理試験<参考>」の項参照

## 14. 適用上の注意

### 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。

(解説)

1) 本剤の承認用法は静脈内注射のみのため、このように記載した。

2) 他剤との混注は避けること。

本剤を溶解後は光に対して不安定であることから、遮光し速やかに使用すること。

「IV.6. 溶解後の安定性」の項参照のこと。



## 15. その他の注意

### 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。

### (解説)

- 1) 本剤で感作したモルモットを用い、全身アナフィラキシー (ASA) 反応、受動皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応により抗原性を検討したところ、ASA 反応では一部の動物に搔鼻が認められ、弱い抗原性を有することが示唆された。一方、PCA 反応は陰性であり、本剤に対する抗体は検出されなかった。これらの試験成績より、本剤を繰り返し投与する場合は、アナフィラキシーの発現に注意すること。
- 2) 海外での臨床試験において、投与直後 24 時間のホルター心電図モニターで心室性頻拍 (シュートラン) や完全房室ブロックが、12 誘導心電図で完全房室ブロックが認められた。これらは致死的な不整脈となりうること、また、本剤による治療対象患者には高齢者も含まれるため、心肺機能が低下している可能性も考慮し、安全性に関する注意喚起の観点から記載した。

## 16. その他

「V. 2. 用法及び用量【レーザ光照射に際しての注意】【光学力学的療法に際しての留意点】」の項参照

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

試験項目	動物	例数 標本数	投与量 (mg/kg) 投与経路	試験方法	試験成績	
一般症状・行動	マウス	4	6.25、12.5、25、50 i. v.	Irwin 法	影響なし	
中枢神経系	自発運動量	マウス	16	12.5、25、50 i. v.	運動量測定装置	影響なし
	麻酔増強作用	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	チオペンタール麻酔	影響なし
	抗痙攣作用	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	最大電撃痙攣 ペンチレンテトラゾール 痙攣致死	影響なし
	痙攣誘発作用	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	痙攣閾値以下電撃痙攣 最大耐量ペンチレンテ トラゾール	影響なし
	鎮痛作用	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	Haffner 変法	影響なし
	正常体温	ラット	10	12.5、25、50 i. v.	直腸温	影響なし
	協調運動	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	回転棒法	影響なし
自律神経系・平滑筋	摘出回腸	モルモット	5	$10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ (g/mL) <i>in vitro</i>	マグヌス法 (3 分間処理) 単独作用、アセチルコリン、 ヒスタミン、セロトニン、 BaCl <sub>2</sub> 収縮	単独では影響なし。 $10^{-4}$ g/mL：各収縮葉の収縮に対する非特異的抑制作用あり。 $10^{-5}$ g/mL 以下：影響なし。
					マグヌス法 (30 分間処理) 単独作用、アセチルコリン 収縮	$10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ g/mL で単独収縮作用とアセチルコリン収縮に対する抑制作用あり。
呼吸・循環器系	イヌ	5	2.5、5、10 i. v. ペントバルビタール麻酔下	呼吸数、呼気終末炭酸ガス濃度、心拍数、動脈圧、LVP max dPDT、心係数、全末梢血管抵抗係数、大腿動脈血流量、心電図	呼吸器系には影響なし。 5 mg/kg 以上で全末梢血管抵抗係数増加、心拍数、LVP max dPDT、心係数低下あり。心電図で軽度な QT 間隔の延長あり。	
消化器系	マウス	10	12.5、25、50 i. v.	胃腸管輸送能 (炭末輸送能)	影響なし	
水及び電解質代謝	ラット	10	12.5、25、50 i. v.	尿量、 尿中Na、K、Cl 濃度	影響なし	

#### ヒト血液への PDT の影響 (*in vitro*)<sup>40~44)</sup>

タラポルフィンナトリウム添加ではヒト血球成分、凝固系及び血小板凝集能に影響はなかった。タラポルフィンナトリウム添加後にレーザ光照射した場合には、わずかな溶血作用が認められたものの赤血球、白血球及び血小板の細胞数に減少はなかった。一方、凝固系ではプロトロンビン時間(PT)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長が、血小板凝集能ではいずれの凝集惹起物質(ADP、コラーゲン及びアラキドン酸)においても凝集の抑制が、タラポルフィンナトリウム濃度及び照射エネルギー密度に応じて認められた。

ヒトアルブミン溶液及びフィブリノーゲン溶液にタラポルフィンナトリウムを添加しても、凝集を示す吸光度変化及び断片化や立体構造の変化を示す電気泳動像の変化はなかった。タラポルフィンナトリウム添加後にレーザ光照射した場合には、アルブミン及びフィブリノーゲンの凝集又は断片化は見られなかったが、立体構造の変化が示唆された。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

タラポルフィンナトリウムの単回静脈内投与によるマウスでの LD<sub>50</sub> 値は 164 mg/kg であった。また、光によるマウスの急性毒性の違いを検討した結果、その差はほとんど認められなかった。ラットでの概略の致死量は 120 mg/kg、イヌでは 60 mg/kg と推定された。

### (2) 反復投与毒性試験

タラポルフィンナトリウムの 28 日間反復静脈内投与毒性試験(ラット: 5、15 及び 30 mg/kg/day、イヌ: 5、10 及び 25 mg/kg/day)における無毒性量はラットで 5 mg/kg/day、イヌで 10 mg/kg/day と推定された。ラットの 15 mg/kg 以上の群では血漿中総コレステロールの増加、トリグリセリドの減少が認められ、病理組織学的検査では腎臓の近位尿細管に軽度な組織変化が観察された。照明の影響を受けやすい耳介には炎症性変化が認められ、タラポルフィンナトリウムと光の反応による影響と考えられた。また、耳介の炎症に伴う変化と考えられる血小板数の増加や好中球比率の上昇が認められた。イヌの 25 mg/kg 群では ALP が上昇したほか、同群の雌 1 例で ALT (GPT) 及び AST (GOT) の上昇、雄 1 例の病理組織学的検査で肝細胞の変性が認められ、肝臓への影響が示唆されたが、これらの所見は 28 日間の休薬後には認められなかった。

### (3) 生殖発生毒性試験

臨床での単回適用を想定して雄性生殖能に対する影響を単回投与で検討するために、マウス優性致死試験(30 及び 100 mg/kg 単回投与: 1 日 3 回分割)を実施した。その結果、生殖細胞に対する遺伝毒性はなく、タラポルフィンナトリウムは雄性生殖能に影響を及ぼさないと考えられた。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(5、10 及び 20 mg/kg/day)では、20 mg/kg 群の雌雄親動物とも体重増加の抑制が認められたが、生殖機能に異常はなく、胚発生への影響も見られなかった。以上から、親動物の一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/day、生殖機能及び胚発生に対する無毒性量は 20 mg/kg/day と推定された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験(3、10 及び 30 mg/kg/day)では、30 mg/kg 群の母動物で摂餌量の減少と体重増加の抑制が見られた。また、出生仔では臍ヘルニアの発生頻度が高かったほか、哺育期間中に体重増加の抑制が認められた。胚(F<sub>2</sub>)の発生に影響はなかった。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に対する無毒性量並びに出生仔に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/day と推定された。

ラット胚・胎仔発生試験(2.5、10 及び 40 mg/kg/day)では、40 mg/kg 群で母動物の摂餌・摂水量の減少と体重増加の抑制が見られたが、生殖機能に影響はなかった。同群の胎仔では上後頭骨の骨化遅延の発現数が増加したが、骨格異常は認められなかった。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量は 10 mg/kg/day、生殖機能に対する無毒性量は 40 mg/kg/day、胚・胎仔に対する無毒性量

は 10 mg/kg/day と推定された。ウサギ胚・胎仔発生試験（7.5、15、30 及び 40 mg/kg/day）では、30 mg/kg 以上の群で母動物が死亡したほか、生存母動物では摂餌・摂水量の減少と体重増加の抑制、一般状態の悪化に伴う早産が認められた。胎仔では 30 mg/kg 以上の群で第一仙椎の腰椎化の発現率が増加したが、骨格異常は認められなかった。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎仔に対する無毒性量はいずれも 15 mg/kg/day と推定された。また、タラポルフィンナトリウムは催奇形性を示さないと考えられた。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 光毒性

タラポルフィンナトリウムをラットに 10 及び 20 mg/kg 静脈内投与した後、背部皮膚に経時的に擬似太陽光を照射した結果、投与 24 時間後の照射まで皮膚障害（浮腫や壊死など）が見られたが、投与 48 時間後以降に照射した場合には変化はほとんど認められなかった。同用量のポルフィマーナトリウムでは投与 14 日後の照射でも皮膚障害が認められた。

ラットを用いる光線過敏性試験の成績

動物種、系統、性、週齢、体重		SD 系ラット、♂ 10 週齢、346~381 g					
飼育条件		無灯下。投与、光照射及び観察は懐中電灯照明下で実施。					
試験方法		タラポルフィンナトリウム、ポルフィマーナトリウムとも生理食塩液に溶解し、10 及び 20 mg/kg を尾静脈内に単回投与。被験物質の投与直後、投与 8、24、48 時間後、7 及び 14 日後に、あらかじめ除毛した背部にソーラーシミュレータを用いて 80 mW/cm <sup>2</sup> の擬似太陽光を 5 分間照射（各照射ポイント毎に部位を換え、1 匹につき計 6 箇所照射）。照射部位は経時的に肉眼観察を行い、投与 15 日後に摘出し、病理組織学的検査も実施。					
試験群 (mg/kg)		光照射時間 (投与後)					
		投与直後	8 時間	24 時間	48 時間	7 日	14 日
対照 (生理食塩液)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
タラポルフィンナトリウム	10	3.6	2.4	1.6	0.0	0.0	0.0
	20	4.0	4.0	2.8	0.0	0.8	0.0
ポルフィマーナトリウム	10	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0
	20	4.0	2.4	4.0	4.0	4.0	4.0

注) 表中の数字は、無反応=0 点、紅斑=1 点、浮腫=2 点、水疱=3 点、壊死=4 点でスコア化したときの光照射から投与 15 日後までに観察されたピークスコアを各群で平均した値である。

ラットに同量 (10 mg/kg) のタラポルフィンナトリウムラベル体とポルフィマーナトリウムを投与し皮膚内薬物濃度の推移を比較したところ、タラポルフィンナトリウムでは投与後 1 時間で最高濃度 (7.56 µg/g tissue) に達した後、速やかに減少して、光線過敏性が消失する投与 48 時間後には約 2 µg/g tissue 程度になると推定された。一方、ポルフィマーナトリウムでは投与後 4 時間で最高濃度 (3.23 µg/g tissue) に達した後、ほぼこの値が投与後 14 日でも維持されていた。この薬物濃度推移は上記のラットにおける光線過敏性の消失と対応した。このように、光線過敏性は皮膚内薬物濃度に依存し、タラポルフィンナトリウムはポルフィマーナトリウムに比較して皮膚からの薬物の消失が早いことにより、光線過敏性の消失も早いと考えられた。

##### 2) 光線力学的療法 (Photodynamic therapy, PDT) の影響

###### ① イヌ気管支分岐部への PDT の影響

タラポルフィンナトリウムをイヌに 20 mg/kg 静脈内投与し、1 時間後に気管支分岐部へ 62.5 及び 200 J/cm<sup>2</sup> の照射エネルギー密度でレーザー照射した結果、気管支のレーザー照射局所及び隣接する肺、リンパ節などに炎症性変化が発現し、それらは照射エネルギー密度の増加に伴って増大した。一方、全身への影響は少なく、照射エネルギー密度 200 J/cm<sup>2</sup> においても照射直後の血液凝固や溶血を示唆する変化は認められず、血漿中過酸化脂質濃度も上昇しなかった。病理組織学的変化もレーザー照射した局所以外の臓器、器官には認められなかった。なお、AST (GOT)、ALT (GPT) などの一過性の上昇が認められたが、肝臓の病理組織学的変化はないことから、照射局所の組織障害及び炎症性変化に基づく二次的変化と考えられた。

## ②イヌ食道への PDT の影響

タラポルフィンナトリウムをイヌに20 mg/kg静脈内投与し、1時間後に食道へ25、50及び100 J/cm<sup>2</sup>の照射エネルギー密度でレーザ光照射した結果、すべての群の食道照射部位に組織傷害及び炎症性変化が確認され、それらは照射エネルギー密度の増加に伴って増大した。50 J/cm<sup>2</sup>照射による傷害面積は想定照射面積と同程度かやや大きく、この組織傷害に伴って好中球の増加、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇がみられた。これらの変化は、イヌ気管支分岐部へのPDTでみられた62.5 J/cm<sup>2</sup>照射による変化（「IX. 2. (4) 2」①」参照）と同程度かやや強かった。したがって、イヌにおいて、食道は気管支分岐部と同程度もしくはやや強いPDTの影響が発現すると考えられた。

## 3) 遺伝毒性

通常条件での細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験では遺伝毒性は認められず、無灯下及び光照射での細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞（CHO細胞）を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験並びにラット肝初代培養細胞を用いた不定期 DNA 合成試験でも遺伝毒性は見られなかった。CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験では無灯下において遺伝毒性はなかったが、黄色蛍光灯下で培養液交換操作を行った群で陽性となった。これは培養液交換時に細胞が直接空気に暴露され、かつ黄色蛍光灯の光を照射された条件下での変化と考えられた。

以上から、タラポルフィンナトリウムは試験条件によっては光照射により遺伝毒性を示すが、光を照射しない条件下では遺伝毒性を示さないと判断された。

## 4) 局所刺激性

ウサギを用いた血管及び血管周囲刺激性試験では、静脈周囲にタラポルフィンナトリウムを皮下投与した場合にのみ刺激性が観察された。

## 5) 抗原性

モルモット及びその血清を用いて抗原性を検討した結果、ASA反応では一部の動物で搔鼻が見られ、弱い陽性を示したが、PCA反応は陰性であった。

## 6) 類縁物質の毒性

原薬と製剤の主な分解物である脱炭酸体、製剤の強制劣化品及び原薬をそれぞれ雄マウスに単回静脈内投与して毒性を比較した結果、脱炭酸体、強制劣化品のいずれの毒性も原薬と同程度あるいはそれよりも弱かった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：注射用レザフィリン 100mg 劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：タラポルフィンナトリウム 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：バイアル及び外箱に最終年月表示

### 3. 貯法・保存条件

冷所保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意 1) 全般的留意事項」の項参照

患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり

患者向け資料：「注射用レザフィリン 100mg を投与される早期肺癌の患者様へ

光線力学的療法（PDT）施行の手引き」

「注射用レザフィリン 100mg を投与される原発性悪性脳腫瘍の患者様へ

光線力学的療法（PDT）施行の手引き」

「注射用レザフィリン 100mg を投与される局所遺残再発食道癌の患者様へ

光線力学的療法（PDT）施行の手引き」

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

### 5. 承認条件等

#### 【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

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。

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。

#### (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。

### 希少疾病用医薬品について

本剤は、「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」を効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている。

悪性脳腫瘍：2013年8月12日付、指定番号（25薬）第309号

局所遺残再発食道癌：2014年3月17日付、指定番号（26薬）第330号

### 医薬品リスク管理計画について

本剤は、平成24年4月11日付薬食安発0411第1号・薬食安発0411第2号に基づく医薬品リスク管理計画書の策定対象医薬品である。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記URLにて公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）/RMP提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

## 6. 包装

1バイアル

## 7. 容器の材質

瓶：ガラスバイアル

栓：ゴム

キャップ：アルミニウム

天面シール：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ポルフィマーナトリウム

## 9. 国際誕生年月日

2003年10月16日（国内開発）

## 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2003年10月16日

承認番号：21500AMZ00509000

## 11. 薬価基準収載年月日

2004年6月18日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2013年9月20日「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加

効能又は効果：原発性悪性脳腫瘍（腫瘍摘出手術を施行する場合に限る）

用法及び用量：通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして40 mg/m<sup>2</sup>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。

2015年5月26日「効能又は効果」及び「用法及び用量」追加

効能又は効果：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

用法及び用量：通常、成人にはタラポルフィンナトリウムとして40 mg/m<sup>2</sup>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。

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

### 14. 再審査期間

早期肺癌

8年：2003年10月16日～2011年10月15日

再審査に係る調査期間の延長に関する通知書（厚生労働省発薬食第0401002号、平成19年4月1日）により、2年延長された。

原発性悪性脳腫瘍

10年：2013年9月20日～2023年9月19日（希少疾病用医薬品）

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

10年：2015年5月26日～2025年5月25日（希少疾病用医薬品）

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
注射用レザフィリン 100mg	116253001	4299404D1028	620001918

### 17. 保険給付上の注意

該当しない



# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of international nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances 2013(Stem Book 2013)
- 2) Muragaki Y., *et al.* : J. Neurosurg., 119:845, 2013
- 3) Furukawa K., *et al.* : Porphyrins 7(2-3):199-206, 1998
- 4) Kato H., *et al.* : Lung Cancer 42:103-111, 2003
- 5) Taber SW., *et al.* : Clin Cancer Res. 4(11):2741-2746, 1998
- 6) Spikes JD., *et al.* : J. Photochem. Photobiol. B. 17:135-143, 1993
- 7) Saito K., *et al.* : Jpn. J. Cancer Res. 91:560-565, 2000
- 8) ME2906 一重項酸素の検出 (本試験) (社内資料)
- 9) *in vitro* 培養細胞に対する ME2906 を用いた光線力学的治療 (PDT) の殺細胞効果 (社内資料)
- 10) Tsutsumi M., *et al.* : Photodiagnosis Photodyn. Ther., 10 (2) :103, 2013
- 11) 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 (PDT) の *in vitro* 殺細胞効果 (社内資料)
- 12) ス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))
- 13) スードマウス移植ヒト肺癌 (HeLa S3) 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)
- 14) Namatame H., *et al.* : Photodiagnosis Photodyn. Ther. 5(3):198, 2008
- 15) Matsumura H., *et al.* : Lasers Med Sci., 23:237-245, 2008
- 16) マウス移植癌 (Meth-A) に対する ME2906 またはポルフィマーナトリウムを用いた光線力学的治療 (PDT) の有効性 (社内資料)
- 17) マウス移植結腸癌 (colon26) 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)
- 18) マウス移植癌 (Meth-A) に対する ME2906 を用いた光線力学的治療 (PDT) の有効性 - インターバル時間の検討 (社内資料)
- 19) マウス腫瘍移植モデルにおける ME2906 を用いた光線力学的治療 (PDT) の抗腫瘍効果 (社内資料)
- 20) ME2906 またはポルフィマーナトリウムを用いた光線力学的治療 (PDT) の腫瘍血管閉塞に関する検討 (社内資料)
- 21) ME2906 またはポルフィマーナトリウムを用いた光線力学的治療 (PDT) 後のマウス移植癌 (Meth-A) の腫瘍血管変化の病理組織学的解析 (社内資料)
- 22) ME2906 を用いた光線力学的治療 (PDT) による腫瘍血管閉塞に関する検討 - PDT 条件による変化 (社内資料)
- 23) ポルフィマーナトリウムを用いた光線力学的治療 (PDT) 後の腫瘍血管閉塞に関する検討 (社内資料)
- 24) ME2906 臨床第 I 相試験における薬物濃度測定及び解析 (社内資料)
- 25) ME2906 米国臨床第 I 相試験における薬物動態解析 (社内資料)
- 26) ME2906 タンパク結合率試験 (社内資料)
- 27) Kessel D. : J. Photochem. Photobiol. B. 39:81-3, 1997
- 28) ME2906 のヒト血漿アルブミン上の結合サイトの特定 (社内資料)
- 29) ME2906 のヒト血漿タンパク結合における薬物相互作用の検討 (社内資料)
- 30) ME2906 の動態試験 [IV] ラットにおける分布、排泄 (本試験) (社内資料)
- 31) ME2906 の動態試験 [V] ラットにおける胎盤通過性および乳汁中移行の検討 (社内資料)
- 32) Photofrin のラットにおける分布、排泄 (本試験) (社内資料)
- 33) 担癌マウスでの血漿中および腫瘍中 ME2906 の薬物動態試験 (社内資料)
- 34) 担癌マウスでの血漿中および腫瘍中フォトフリンの薬物動態試験 (社内資料)
- 35) ME2906 の動態試験 [VI] ME2906 のヒト及びラット肝細胞における *in vitro* 代謝試験 (4) (社内資料)

- 36) ME2906 の動態試験[VI]ME2906 のヒト及びラット肝細胞における in vitro 代謝試験 (3) (社内資料)
- 37) Ferrario A., *et al.* Cancer Res. 52:2890-2893, 1992
- 38) 内視鏡的早期肺癌を対象としてME2906及び半導体レーザー(Panalas6405)によるPDT臨床第II相試験における薬物動態試験 (社内資料)
- 39) 注射用レザフィリン 100mg 使用成績調査まとめ (2012年4月)
- 40) ME2906 のレーザー照射時におけるヒト血液の血球成分に対する影響 (社内資料)
- 41) ME2906 のレーザー照射時におけるヒト血液凝固系に対する影響 (社内資料)
- 42) ME2906 のレーザー照射時におけるヒト血液の血小板凝集能に対する影響 (社内資料)
- 43) ME2906 のレーザー照射時におけるヒトアルブミンに対する影響 (社内資料)
- 44) ME2906 のレーザー照射時におけるヒトフィブリノーゲンに対する影響 (社内資料)

## 2. その他の参考文献

### 「早期肺癌を対象とした PDT 施行の安全ガイドライン」

日本レーザー医学会誌 Vol. 25, No. 1 2004年4月15日発行

日本レーザー医学会ホームページ内 <http://www.jslsm.com/>

### 「原発性悪性脳腫瘍患者に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン」

日本脳神経外科光線力学学会ホームページ内

<http://www.osaka-med.ac.jp/deps/neu/JPNS/pdt.htm>

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2016年6月現在）

### 2. 海外における臨床支援情報

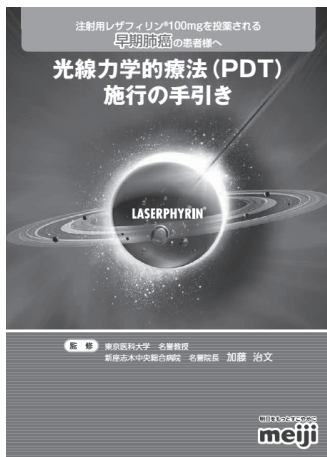
該当しない

## XIII. 備 考

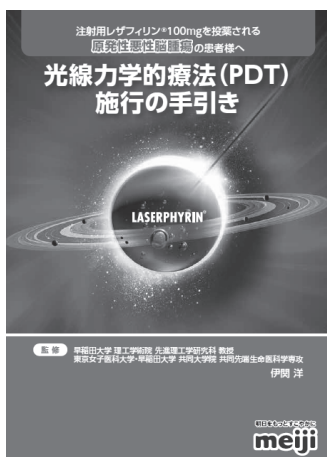
### その他の関連資料

患者向け資料

「注射用レザフィリン 100mg を投与される早期肺癌の患者様へ  
光線力学的療法（PDT）施行の手引き」



「注射用レザフィリン 100mg を投与される原発性悪性脳腫瘍の患者様へ  
光線力学的療法（PDT）施行の手引き」



「注射用レザフィリン 100mg を投与される局所遺残再発食道癌の患者様へ  
光線力学的療法（PDT）施行の手引き」



# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---

# MEMO

---

---

---

---

---

---

---

---



製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFLS010210