

審議結果報告書

平成 29 年 9 月 12 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] アラグリオ顆粒剤分包1.5g
[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者 名] SBIファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 1 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 9 月 8 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目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せず、再審査期間は 10 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 29 年 8 月 29 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g

[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩

[申 請 者] SBI ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 29 年 1 月 31 日

[剤形・含量] 1 包中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する顆粒剤

[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 301 号、平成 25 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 4 号)

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

[用法及び用量]

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前 (範囲: 2~4 時間前) に、水に溶解して経口投与する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の

適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成29年7月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] アラグリオ顆粒剤 1.5 g
(アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g に変更予定)
- [一般名] アミノレブリン酸塩酸塩
- [申請者] SBI ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成29年1月31日
- [剤形・含量] 1包中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する顆粒剤
- [申請時の効能・効果] 筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、蛍光膀胱鏡施行前3時間(範囲:2~4時間)に、水に溶解して経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....6
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....19

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIS	Urothelial carcinoma in situ	尿路上皮内癌

CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HAL	Hexaminolevulinate hydrochloride	—
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared absorption spectrum	赤外線吸収スペクトル
MF	—	原薬等登録原簿
MS	Mass spectrometry	質量分析法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
PPIX	Protoporphyrine IX	プロトポルフィリンIX
SOT	Standard of Truth	真のスタンダード
TLC	Thin-layer Chromatography	薄層クロマトグラフィー
TURBT	Transurethral resection of the bladder tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
UV/VIS	Ultraviolet-Visible Spectrum	紫外可視吸収スペクトル
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	5-アミノレブリン酸
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
既承認製剤	—	アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g
本剤	—	アラグリオ顆粒剤 1.5 g
本薬	—	5-ALA 塩酸塩

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

5-ALA は、細胞内に取り込まれて PPIX に変換され、ヘム生成に利用される。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成に関与する酵素活性が高く、PPIX からヘムへの生成を触媒する酵素活性が低いため、PPIX は腫瘍細胞に多く蓄積する。青色光で励起されると赤色蛍光を発する PPIX の性質を利用し、ドイツにおいて、5-ALA を癌の蛍光診断に用いる検討が行われ、1998 年に 5-ALA を用いた悪性神経膠腫の術中診断に関する臨床試験結果が報告された (Neurosurgery 1998; 42: 518-26)。

本邦では、ノーベルファーマ株式会社及び SBI ファーマ株式会社 が本薬を有効成分とする内用剤を開発し、2013 年 3 月にアラベル内用剤 1.5 g 及びアラグリオ内用剤 1.5 g として「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」の効能・効果で承認されている。今般、SBI ファーマ株式会社により、国内第Ⅲ相試験成績等に基づき、剤形を顆粒剤とし、「筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化」の効能・効果及び用法・用量に係る医薬品製造販売承認申請が行われた。

本薬は「筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」を予定される効能・効果として、希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号 (25 薬) 第 301 号)。

なお、本薬は、海外においては、medac GmbH 社により開発が行われ、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化に関する効能・効果で、2007 年 9 月に欧州で初めて承認されて以来、2017 年 3 月現在、約 40 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬の 5-ALA 塩酸塩は、日本理化学薬品株式会社により MF (MF 登録番号 229MF10010) に登録されている。なお、既承認製剤の原薬は化学合成により製造されるが、本申請の原薬は発酵法により製造される。

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶であり、一般特性として、性状、溶解性、解離定数 (pKa)、pH、分配係数、熱分析 (示唆走査熱量測定、熱質量/示唆熱同時測定) 及び X 線回折について検討されている。原薬には 2 種類の結晶形 (結晶形 A 及び B) が存在し、実生産される原薬の結晶形及び製剤における結晶形は A である。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -)、UV/VIS 及び MS により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、TLC)、pH、純度試験 [溶状、重金属、類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、乾燥減量、強熱残分、微生物限度及び定量法 (HPLC、電位差滴定) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	ポリエチレン袋+多層フィルム袋 ^a	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a: 低密度ポリエチレン袋に充填し、窒素を封入し、シリカゲルとともに 4 層 (ナイロン/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン) フィルム袋に入れたもの

以上より、原薬のリテスト期間は、低密度ポリエチレン袋に充填し、窒素を封入し、シリカゲルとともに 4 層 (ナイロン/ポリエチレン/アルミニウム/ポリエチレン) フィルム袋に入れて、遮光して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 包 (1.5 g) 中に原薬 1.5 g を含有する顆粒剤である。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒、乾燥及び包装工程により製造される。なお、乾燥及び包装工程が重要工程として設定されており、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR)、純度試験 [溶状、類縁物質 (HPLC)]、製剤均一性 [質量偏差試験]、定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	多層フィルム袋 ^a	48 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a: 6 層 (ポリエステル/アンカーコート剤/ポリエチレン/アルミニウム箔/アンカーコート剤/ポリエチレン) フィルム袋

以上より、製剤の有効期間は、6 層 (ポリエステル/アンカーコート剤/ポリエチレン/アルミニウム箔/アンカーコート剤/ポリエチレン) フィルム袋に充填し、遮光して室温保存するとき、48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は概ね適切に管理されているも

のとおえるが、原薬の管理の適切性については、2.R.2 項に記載したとおり、再度実施している分析法バリデーションの結果を踏まえ、審査報告（2）において最終的に判断したい。

2.R.1 原薬の品質について

本剤の原薬と既承認製剤の原薬の品質同等性を評価する目的で、光安定性試験及び6カ月間の相対比較試験（40℃、75%RH）が実施された。本申請で提出された光安定性試験では両原薬とも光に不安定であったが、既承認製剤の申請時資料では光に安定であったこと、及び本申請で提出された相対比較試験では既承認製剤の原薬に色調変化（赤色化）が認められたことから、機構は、これらの原因を考察した上で、両原薬の品質が同等なのか再度説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本申請時及び既承認製剤の申請時に実施した各安定性試験で用いた既承認製剤の原薬は製造方法及び製造終了後から試験開始までの保管条件等は同等である。本申請時の光安定性試験は既承認製剤の申請時とほぼ同様の試験条件で実施したが、微量の類縁物質を高感度に測定する目的で本申請時に類縁物質の試験方法の変更を行った。したがって、当該変更により検出可能な不純物の種類が増え、本申請時の光安定性試験では既承認製剤の原薬の類縁物質が増加したと考える。なお、本申請時の光安定性試験において本剤の原薬と既承認製剤の原薬の類縁物質の変化は遮光下及び曝光下でそれぞれ同様であり、類縁物質以外の項目では光の影響は認められなかった。

また、相対比較試験において既承認製剤の原薬に色調変化が認められたことについては、申請者は以下のように説明した。既承認製剤の申請時に、既承認製剤の原薬は20℃/60%RH及び40℃/75%RHで6カ月間保存時に着色が認められたが、原薬のみから成る既承認製剤の製造工程で原薬中の[]を大部分除去したところ、既承認製剤の安定性試験において外観変化は認められなかったことから、[]由来の類縁物質Aが着色の原因と推察した。そこで、相対比較試験に用いた本剤の原薬と既承認製剤の原薬の[]含量及び類縁物質A含量を比較したところ、試験開始時に[]含量が高く、類縁物質Aが多く生じた既承認製剤の原薬でのみ着色が見られたと考えられた。また、類縁物質A及び既承認原薬に含まれる構造既知の類縁物質の特性を考慮すると、既承認製剤の原薬の赤色化には類縁物質A以外の、構造決定の対象とはならないような微量の不純物も関係していると推察されたが、本剤の原薬の苛酷試験の成績等に基づき、既承認製剤の原薬とは製造方法が異なる本剤の原薬には、赤色化に係る不純物は含有されないと考えられた。したがって、相対比較試験において色調変化に差異が認められたが、両原薬は品質上著しく非同等ではないと考える。

機構は、以下のように考える。本申請において設定された類縁物質の試験方法は、原薬中の微量の類縁物質の検出方法として適切であり、当該試験方法を用いて実施された光安定性試験の結果から本剤の原薬及び既承認製剤の原薬はいずれも光に不安定であると判断した。また、相対比較試験において、本剤の原薬と既承認製剤の原薬で外観変化に違いが認められたが、提示された各試験項目のデータ及び申請者の説明等を踏まえ、両原薬の品質に本質的な違いはないと判断する。

2.R.2 原薬の類縁物質（類縁物質B）の管理について

申請者は、原薬に含まれる類縁物質である類縁物質Bについて、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成14年12月16日付け医薬審査発第1216001号、以下、「ICH Q3A ガイドライン」）において安全性確認が必要とされて

いる閾値を超えた規格値を設定していたが、当該不純物の安全性が評価されていなかったことから、機構は、規格値の妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。実施した分析法バリデーションでは類縁物質Bの検出限界値が■■■■%、定量限界値が■■■■%であったことから、規格値を■■■■%以下と設定したが、ICH Q3A ガイドラインを踏まえ、安全性確認が必要とされている閾値未満である■■■■%以下に規格値を変更する予定である。また、現在設定している試験方法の真の定量限界はさらに低値であると推察していることから、再度分析法バリデーションを実施する。

機構は、以下のように考える。提出された資料及び申請者の説明を踏まえると、再度分析法バリデーションを実施した上で、類縁物質Bの規格値をICH Q3A ガイドラインにおいて安全性確認が必要とされている閾値よりも低い値に変更する方針は妥当と判断する。なお、類縁物質Bの変更後の規格値に対する機構の判断は、再度実施された分析法バリデーションの結果も踏まえ、審査報告(2)に記載する。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みと判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みと判断できるため、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請にあたり、評価資料として国内第Ⅱ/Ⅲ相試験1試験、国内第Ⅲ相試験1試験の成績が提出された。試験成績の概要を以下に示す。

7.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALA-BC-1 試験、CTD 5.3.5.2-1、2012年2月～2012年12月)

筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある患者を対象に、本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化並行群間比較試験(目標症例数:計60例(10 mg/kg群30例、20 mg/kg群30例))が国内5施設で実施された。

本薬¹⁾ 1.5 g を水に溶解し、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に 10 又は 20 mg/kg の用量で経口投与した。なお、本薬投与後 24 時間は眼及び皮膚への強い光の曝露を避けることとされた。

主な選択基準は、未治療又は再発の筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いがあり、TURBT の適応がある 20 歳以上 85 歳未満の患者とされた。

登録された 62 例（10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例）全例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。

腫瘍の有無に関する評価及び病理検体の採取は以下の手順で行われた。TURBT 施行時に施術者は白色光源下で陽性（腫瘍組織）と判断された部位の組織を 1 領域²⁾ から 1 個採取し、当該検体について青色光源下（波長：380～420 nm）における赤色蛍光（波長：600～750 nm）の有無を確認し、赤色蛍光ありの場合は陽性（腫瘍組織）、なしの場合は陰性（正常組織）と判断した。その後、白色光源下で陰性（正常組織）と判断された部位のうち、青色光源下で赤色蛍光があり、陽性（腫瘍組織）と判断される部位がある場合には、当該部位の組織を 1 領域から 1 個採取した。以上の手順により、白色及び青色光源下のいずれにおいても腫瘍組織が特定されなかった領域については、当該領域の組織を 1 領域から 1 個採取した。採取された組織は盲検下で病理判定が行われた。

有効性について、主要評価項目は病理判定を SOT とした場合の TURBT 施行時の腫瘍の有無に関する評価の感度とされ、副次評価項目は病理判定を SOT とした場合の TURBT 施行時の腫瘍の有無に関する評価の特異度、陽性的中率及び陰性的中率とされた。病理判定を SOT とした場合の TURBT 施行時の各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は表 3 のとおりであり、主要評価項目とされた感度について、10 及び 20 mg/kg 群ともに白色光源下と比較して青色光源下で有意に高かった（10 mg/kg 群で $p=0.014$ 、20 mg/kg 群で $p<0.001$ 、 χ^2 検定（検定の多重性は調整しない））。なお、事後的に白色光源下と青色光源下での感度について McNemar 検定を用いて比較したところ、10 mg/kg 群で $p=0.0072$ 、20 mg/kg 群で $p<0.0001$ であった。

表 3 各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率（FAS）

各光源下での腫瘍の有無	SOT (病理判定)		合計	感度 [95%CI]	特異度 [95%CI]	陽性的中率 [95%CI]	陰性的中率 [95%CI]
	陽性	陰性					
10 mg/kg 群							
白色光源下	陽性	52	3	67.5 [55.9, 77.8]	97.8 [93.7, 99.5]	94.5 [84.9, 98.9]	84.2 [77.5, 89.5]
	陰性	25	133				
	合計	77	136				
青色光源下	陽性	65	30	84.4 [74.4, 91.7]	77.9 [70.0, 84.6]	68.4 [58.1, 77.6]	89.8 [82.9, 94.6]
	陰性	12	106				
	合計	77	136				
20 mg/kg 群							
白色光源下	陽性	59	8	47.6 [38.5, 56.7]	95.9 [92.1, 98.2]	88.1 [77.8, 94.7]	74.2 [68.3, 79.5]
	陰性	65	187				
	合計	124	195				
青色光源下	陽性	94	62	75.8 [67.3, 83.0]	68.2 [61.2, 74.7]	60.3 [52.1, 68.0]	81.6 [74.8, 87.2]
	陰性	30	133				
	合計	124	195				

陽性：腫瘍あり、陰性：腫瘍なし

1) 既承認の凍結乾燥製剤が使用された。

2) 膀胱内を 8 領域（前立腺部尿道、膀胱頸部、三角部、後壁、右側壁、左側壁、頂部、前壁）に分けた。

安全性について、有害事象は 10 及び 20 mg/kg 群ともに全例に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	10 mg/kg 群 (25 例)	20 mg/kg 群 (37 例)
C-反応性蛋白増加	23 (92.0)	36 (97.3)
尿中蛋白陽性	20 (80.0)	26 (70.3)
尿中血陽性	18 (72.0)	23 (62.2)
好中球数増加	11 (44.0)	17 (45.9)
白血球数増加	9 (36.0)	11 (29.7)
リンパ球数減少	7 (28.0)	12 (32.4)
アミラーゼ増加	4 (16.0)	12 (32.4)
尿中白血球陽性	7 (28.0)	8 (21.6)
血圧低下	4 (16.0)	9 (24.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (24.0)	7 (18.9)
血中ブドウ糖増加	5 (20.0)	7 (18.9)
AST 増加	0 (0)	8 (21.6)
ALT 増加	0 (0)	8 (21.6)
血中ビリルビン増加	4 (16.0)	4 (10.8)
γ-GTP 増加	0 (0)	4 (10.8)
血中尿素減少	2 (8.0)	2 (5.4)
尿中ブドウ糖陽性	2 (8.0)	2 (5.4)
ヘモグロビン減少	0 (0)	3 (8.1)
血中 ALP 増加	0 (0)	3 (8.1)
血中トリグリセリド増加	1 (4.0)	2 (5.4)
好酸球数増加	2 (8.0)	1 (2.7)
ヘマトクリット減少	0 (0)	2 (5.4)
血圧上昇	2 (8.0)	0 (0)
血中尿酸増加	2 (8.0)	0 (0)
酸素飽和度低下	0 (0)	2 (5.4)
赤血球数減少	0 (0)	2 (5.4)
膀胱刺激症状	22 (88.0)	32 (86.5)
血尿	10 (40.0)	13 (35.1)
排尿困難	2 (8.0)	0 (0)
嘔吐	6 (24.0)	6 (16.2)
悪心	4 (16.0)	7 (18.9)
便秘	1 (4.0)	5 (13.5)
下痢	2 (8.0)	1 (2.7)
感覚鈍麻	6 (24.0)	8 (21.6)
頭痛	2 (8.0)	1 (2.7)
発熱	2 (8.0)	5 (13.5)
低体温	3 (12.0)	0 (0)
不眠症	2 (8.0)	4 (10.8)
膀胱炎	1 (4.0)	4 (10.8)
背部痛	3 (12.0)	0 (0)
心房細動	0 (0)	2 (5.4)

発現例数（発現割合（%））

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、20 mg/kg 群の 4 例（血尿 2 例、膀胱タンポナーデ 1 例、心不全及び心房細動 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2 国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験、CTD 5.3.5.2-2、2015 年 5 月～2016 年 4 月）

筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある患者を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした非対照試験（目標症例数：60例）が国内5施設で実施された。

本剤1.5gを水に溶解し、膀胱鏡挿入3時間前（範囲：2～4時間前）に20mg/kgの用量で経口投与した。なお、本剤投与後48時間は眼及び皮膚への強い光の曝露を避けることとされた。

主な選択基準は、未治療又は再発の筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いがあり、TURBTの適応のある20歳以上85歳未満の患者とされた。

登録された61例全例に本剤が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、機器の不具合により青色光源下での検体採取が実施できなかった被検者1例を除いた60例がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

腫瘍の有無に関する評価及び病理検体の採取は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と同一の手順で行われた。採取された組織は中央病理判定機関において盲検下で病理判定が行われた。

有効性について、主要評価項目は病理判定をSOTとした場合のTURBT施行時の腫瘍の有無に関する評価の感度とされ、副次評価項目は病理判定をSOTとした場合のTURBT施行時の腫瘍の有無に関する評価の特異度、陽性的中率及び陰性的中率とされた。病理判定をSOTとした場合のTURBT施行時の各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率は表5のとおりであり、主要評価項目とされた感度について、白色光源下と比較して青色光源下で有意に高かった（ $p<0.001$ 、McNemar検定）。

表5 各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率（FAS）

各光源下での腫瘍の有無		SOT (病理判定)		合計	感度 [95%CI]	特異度 [95%CI]	陽性的中率 [95%CI]	陰性的中率 [95%CI]
		陽性	陰性					
白色 光源下	陽性	98	15	113	54.1 [46.6, 61.6]	95.5 [92.6, 97.4]	86.7 [79.1, 92.4]	79.1 [74.8, 83.0]
	陰性	83	315	398				
	合計	181	330	511				
青色 光源下	陽性	144	64	208	79.6 [72.9, 85.2]	80.6 [75.9, 84.7]	69.2 [62.5, 75.4]	87.8 [83.6, 91.3]
	陰性	37	266	303				
	合計	181	330	511				

陽性：腫瘍あり、陰性：腫瘍なし

安全性について、有害事象の発現割合は95.1%（58/61例）であり、5%以上に認められた有害事象は表6のとおりであった。

表 6 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	発現例数 (発現割合 (%))
不眠症	6 (9.8)
低血圧	22 (36.1)
嘔吐	14 (23.0)
便秘	9 (14.8)
悪心	6 (9.8)
膀胱刺激症状	22 (36.1)
血尿	15 (24.6)
膀胱痛	8 (13.1)
排尿困難	6 (9.8)
疼痛	6 (9.8)
発熱	4 (6.6)
AST 増加	15 (24.6)
C-反応性蛋白増加	12 (19.7)
ALT 増加	11 (18.0)
尿中血陽性	11 (18.0)
血中ビリルビン増加	10 (16.4)
好中球数増加	9 (14.8)
γ-GTP 増加	8 (13.1)
白血球数増加	7 (11.5)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、3例（膀胱穿孔2例、低血圧1例）に認められ、低血圧については治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付け及び臨床的意義について

申請者は、本剤の臨床的位置付け及び臨床的意義について以下のように説明した。膀胱癌は、膀胱鏡検査や経腹的超音波検査により腫瘍を確認し、TURBTにより採取した腫瘍組織を病理学的に確認することで確定診断される。膀胱癌の治療方針として、CISを含め粘膜下層までの浸潤にとどまる筋層非浸潤性癌（Tis、Ta、T1）に対してはTURBTによる膀胱温存を目指すことが標準的である一方、筋層以上まで進展した筋層浸潤性癌（T2-4）に対しては、限局性であれば根治的膀胱全摘、骨盤内リンパ節郭清術及び尿路変向術が標準的に選択され、転移性であれば全身化学療法が中心となる等治療方針が大きく異なることから、筋層浸潤の評価はT病期診断において最も重要である。最終的なT病期診断のためにはTURBTによる腫瘍及び腫瘍根部を含む膀胱壁の切除と、その壁内進展の病理学的評価が必須であり、TURBTは診断と治療をかねてほぼ全例に施行される（膀胱癌診療ガイドライン 2015年版、日本泌尿器科学会）。

筋層非浸潤性膀胱癌は31～78%の症例が術後5年以内に再発することが報告されており（Eur Urol 2006; 49: 466-77）、再発を繰り返すうちに高異型度又は浸潤性の癌に進展し、生命予後が不良となる（J Urol 1983; 130: 1083-6）。また、TURBT初回施行時から2～4週間後のTURBT再施行時に残存腫瘍を認めなかった症例と比較し、残存腫瘍が認められた症例では、TURBT施行後の5年以内の再発率及び進展率がともに高い傾向が認められており（BJU Int 2006; 97: 1194-8）、筋層非浸潤性膀胱癌の再発の原因はTURBTでは視認困難な微小病変や平坦病変（特にCIS）等が残存することとされている（Cancer 1982; 50: 515-9）。したがって、TURBT施行時に可能な限り残存腫瘍を減らすこと、的確なリスク分類

に基づく適切な治療選択を行うことが、筋層非浸潤性膀胱癌の再発率及び進展率を低下させるために重要である。

本剤の腫瘍組織の可視化に関する有効性を評価した第Ⅲ相試験において、病理判定を SOT とした場合の感度は、従来の標準的な観察方法である白色光源下と比較して青色光源下で高く、その中でも白色光源下では特定困難な平坦病変が青色光源下でより多く特定された結果が得られ、第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果も同様であった（「7.R.2 有効性について」の項参照）。したがって、第Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果から、TURBT 施行時に従来の白色光源下での観察に加え、本剤を用いた青色光源下での観察も行うことで、残存腫瘍の低減が期待できる。

また、TURBT 後の治療について、本邦のガイドライン（膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版，日本泌尿器科学会）では、腫瘍タイプ（深達度）、腫瘍サイズ、異型度、再発歴、腫瘍数及び CIS 併発の有無等により 3 つのリスク群に分類し、それぞれのリスク群に応じた治療が推奨されており（表 7）、特に CIS は将来的に筋層まで進展する可能性が高いため（Eur Urol 2006; 49: 466-77）、CIS の有無によって TURBT 後の治療方針は大きく異なる。

表 7 膀胱癌診療ガイドライン（2015 年版）におけるリスク分類別に推奨される治療法

リスク分類	定義	推奨される治療法
低リスク群	単発、初発、3 cm 未満、Ta、low grade、併発 CIS なし の全てを満たす	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入のみ
中リスク群	Ta-1、low grade、併発 CIS なし、多発性又はサイズが 3 cm 以上	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入 + 抗癌剤又は BCG 膀胱内注入
高リスク群	T1、high grade、CIS（併発 CIS 含む）、多発、再発のいずれかを含む	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入 + BCG 膀胱内注入又は膀胱全摘除術

以上を踏まえ、第Ⅲ相試験において、青色光源下のみで特定された腫瘍病変に基づき表 7 におけるリスク分類及び推奨治療が変更される症例の有無を検討したところ、本剤を投与された 60 例のうち、青色光源下のみで特定可能であった腫瘍病変の病理判定により、リスク分類及び推奨治療が変更される症例は 9/60 例（15%）であった。その内訳は、白色光源下では腫瘍が特定されず、青色光源下のみで腫瘍が特定された症例 1 例、白色光源下では中リスク群に分類されたが、青色光源下の判定を加えると高リスク群に分類された症例 6 例、白色光源下では高リスク群に分類され、BCG 膀胱内注入が推奨治療とされたが、青色光源下の判定を加えると T1/G3 を伴う CIS が認められたために膀胱全摘術が推奨治療とされた症例 2 例であった。なお、当該 9 例のうち 8 例は、青色光源下で CIS が特定されたことにより推奨治療が変更された症例であった。また、第Ⅱ/Ⅲ相試験の 20 mg/kg 群ではリスク分類及び推奨治療が変更された症例は 8/37 例（21.6%）であり、8 例中 5 例は青色光源下で CIS が特定されたことにより推奨治療が変更された症例であった。したがって、第Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果から、TURBT 施行時に従来の白色光源下での観察に加え、本剤を用いた青色光源下での観察も行うことで、特に白色光源下では特定困難であった CIS が特定可能となり、よりの確な TURBT 後の治療法の選択が可能になる可能性が示唆された。

米国のガイドラインでは、5-ALA 又は HAL を用いた TURBT の臨床試験をメタ解析した複数の公表文献（Eur Urol 2013; 64: 846-54、Eur Urol 2013; 64: 624-38 等）及び進展までの期間に関する最近の報告（Bladder Cancer 2016; 2: 273-8）が引用された上で、白色光源下のみ観察と比較して青色光源下の観察の併用では腫瘍部位の特定が改善され、再発率が低下することが示されているものの、進展率の低下へ

の寄与はまだ確立していないこと、及び従来の白色光源下では視認困難な腫瘍病変の特定において青色光源下の観察が有用であることが記載されている（Bladder Cancer, NCCN Guidelines 2017 Version 5）。欧州のガイドラインでも、進展率や生存に関するアウトカムの改善への寄与はまだ確立していないこと、並びに 5-ALA 又は HAL を用いた TURBT の臨床試験及びメタ解析の結果から再発率の低下が確認されていることが記載された上で、5-ALA 及び HAL を用いた TURBT の有用性が記載されている（EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol 2017; 71 447-61）。また、欧米においては本剤の類薬である HAL が TURBT 施行時の腫瘍組織の可視化に関する効能・効果で承認されている。

以上より、TURBT 施行時に、従来の白色光源下での観察に加え、本剤を用いた青色光源下での観察を併用することで、より多くの腫瘍が切除可能となることが期待されるとともに、切除した腫瘍病変に基づきより精度の高い診断がなされ、当該診断結果に基づき的確な TURBT 後の治療選択が可能になると考えることから、本剤を医療現場に提供することには意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。本邦のガイドライン（膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版, 日本泌尿器科学会）では、TURBT において可視的な腫瘍を可能な限り全て切除すること、並びに切除した腫瘍の臨床的及び病理学的な特徴から再発及び進展リスクを考慮し、術後の治療戦略を計画することが筋層非浸潤性膀胱癌の診断及び治療では必須とされている。しかしながら、従来の白色光源下での TURBT では、微小病変や平坦病変（CIS）を特定することが困難な場合があることが指摘されている。

提出された臨床試験成績から、本剤を用いた青色光源下において、白色光源下と比較してより高い感度で腫瘍病変を特定することが可能であることが示され、その中でも将来的な腫瘍の進展リスクの因子として知られ、かつ白色光源下では視認困難である CIS をより高い感度で特定可能であることが示された（「7.R.2 有効性について」の項参照）。これらの結果は、TURBT 施行時に、従来の白色光源下での観察に加え、本剤を用いた青色光源下での観察を併用することで、より精度の高い膀胱癌のリスク分類を行い、的確な TURBT 後の治療を選択できる可能性を示唆するものである。一方、提出された臨床試験成績から、白色光源下と比較して青色光源下で特異度が低く、非腫瘍病変を多く切除する可能性が示されたものの、そのリスクよりも本剤で得られるベネフィットが優るものと判断した（「7.R.2 有効性について」の項参照）。

以上の検討に加え、類薬である HAL の欧米での承認状況及びガイドラインにおける臨床的位置付けも踏まえると、筋層非浸潤性膀胱癌の診断及び治療として可能な限り多くの腫瘍病変の特定・切除を目指して実施される TURBT において、従来の白色光源下での観察に加え、本剤を用いた青色光源下での観察も併用することはより多くの腫瘍病変を特定する上で有用であり、本剤を医療現場に提供することは意義があると判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 第Ⅲ相試験の試験デザインについて

機構は、第Ⅲ相試験を非対照試験として実施したことの妥当性、並びに第Ⅲ相試験において白色及び青色光源下での腫瘍病変の有無の評価及び検体採取へのバイアスを最小化するために講じた方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤による腫瘍組織の可視化に関する有効性を評価するためには、

腫瘍の病変数及び形状等の種類が均一化された条件下で従来の白色光源下の観察結果と比較する必要が
あることから、同一患者内の生検組織検体単位で比較を行う非対照試験が妥当と考えた。なお、無作為
化対照比較試験の実施は、TURBT 施行前に腫瘍の病変数及び形状等の種類を均一に割り付けるため相
当な数の症例が必要と推定されたことから、困難と考えた。

白色及び青色光源下での腫瘍病変の有無の評価及び検体採取へのバイアスを最小化するために、腫瘍
病変の評価及び検体採取の手順として、白色光源下で腫瘍病変の有無を判定し、検体採取部位を特定し
た後、赤色蛍光の有無の評価を行い、組織検体を採取することを規定した。加えて、第三者が録画画像
に基づき規定どおりの手順で実施されていたかを確認した結果、録画機器等の不具合により撮影できな
かった2症例を除く全症例において疑義がないことを確認した。以上より、第Ⅲ相試験における検体の
評価及び採取の適切性は担保されていると考える。

機構は、以下のように考える。腫瘍の病変数及び形状等の種類が同様の条件下で比較を行うために、
試験の実施可能性から、第Ⅲ相試験の試験デザインとして非対照試験が選択されたことはやむを得ない。
また、白色光源及び青色光源下での評価は TURBT 施行中に同一の施術者により行われたものの、各光
源下における評価及び検体採取部位に対して、互いの所見が影響しないように、予め腫瘍病変の有無の
評価及び検体採取の手順が規定され、その手順が遵守されていることが事後的にも確認されていること
から、各光源下における評価及び検体採取へのバイアスを可能な限り低減するための工夫はなされてい
たと判断できる。以上を踏まえ、第Ⅲ相試験の結果に基づき本剤による腫瘍組織の可視化に関する有効
性を評価することは可能と判断した。

7.R.2.2 本剤による腫瘍組織の可視化に関する有効性について

申請者は、本剤による腫瘍組織の可視化に関する有効性について、以下のように説明した。本剤投与
の目的は白色光源下では視認困難な腫瘍病変を特定することであることを踏まえると、本剤の有効性の
評価指標としては感度が妥当と考え、第Ⅲ相試験における主要評価項目は、病理判定を SOT とした場合
の各光源下における腫瘍の有無の評価に関する感度とした。第Ⅲ相試験の結果、主要評価項目である感
度は青色光源下で 79.6%、白色光源下で 54.1%であり（表 5）、白色光源下と比較して青色光源下で有意
に高かった。また、青色光源下のみで特定可能であった腫瘍陽性検体の割合 [95%CI、以下同様] は 25.4
[19.2, 32.4] %であり、白色光源下のみで特定可能であった腫瘍病変はなかった。

腫瘍タイプ別の感度の解析結果は表 8 に示したとおりであり、特に筋層へ進展する可能性が高い CIS
と判定された検体について、感度は青色光源下で 67.1%、白色光源下で 24.3%であり、青色光源下のみ
で特定できた CIS の割合は 42.9 [31.1, 55.3] %であった。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験における感度も同様の成
績であった。以上の結果より、本剤による腫瘍組織の可視化に関する有効性は示されていると考える。

表 8 第Ⅲ相試験における腫瘍タイプ別の感度 (FAS)

腫瘍タイプ	病理判定での腫瘍陽性検体数	白色光源下の感度 [95%CI] %	青色光源下の感度 [95%CI] %
全体	179 ^a	53.6 [46.0, 61.1]	79.3 [72.7, 85.0]
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍	93	20.4 [12.8, 30.1]	61.3 [50.6, 71.2]
UD ^b	23	8.7 [1.1, 28.0]	43.5 [23.2, 65.5]
CIS	70	24.3 [14.8, 36.0]	67.1 [54.9, 77.9]
非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍	74	94.6 [86.7, 98.5]	100.0 [95.1, 100.0]
NIPUCL ^c	5	100 [47.8, 100.0]	100.0 [47.8, 100.0]
PUNLMP ^d	34	88.2 [72.5, 96.7]	100.0 [89.7, 100.0]
NIPUCH ^e	35	100.0 [90.0, 100.0]	100.0 [90.0, 100.0]
pT1	9	66.7 [29.9, 92.5]	88.9 [51.8, 99.7]
その他組織型 ^f	3	33.3 [0.8, 90.6]	100.0 [29.2, 100.0]

a : 腫瘍陽性検体 181 検体のうち、病理判定で前立腺癌と診断された 2 検体は除かれた。

b : Urothelial dysplasia

c : Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade

d : Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

e : Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade

f : papillary hyperplasia

機構は、第Ⅲ相試験の結果 (表 5)、青色光源下では白色光源下と比較して特異度が低く、偽陽性が多く認められた原因を考察した上で、当該結果が臨床上問題とならないのか説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。一般的に、白色光源下では形態から腫瘍と判断される部位が採取される。一方、青色光源下で腫瘍病変を特定する際には、白色光源下では形態から腫瘍とは判断されにくい部位であっても青色光源下で赤色蛍光を発したと判断されれば、腫瘍病変と判定されるが、非腫瘍病変でも赤色蛍光を発することがあるため、白色光源下と比較して青色光源下では偽陽性の割合は高くなり、特異度及び陽性的中率が低くなる。非腫瘍病変においても赤色蛍光を発したと判断される原因として、主に 2 点挙げられる。1 点目として、本剤による腫瘍組織の可視化は、正常細胞と比較して PPIX が腫瘍細胞に多く蓄積することによるものであるが、膀胱炎、TURBT 及び BCG 膀胱内注入等による炎症部位では、正常粘膜の増殖が活発化するため PPIX が蓄積しやすいことが挙げられる。2 点目として、膀胱粘膜を斜めから観察した際に赤く光ったと誤認する tangential 効果が考えられる (BJU int 2012; 110: 914-7)。したがって、炎症所見がある患者では偽陽性を生じる可能性があることを添付文書で注意喚起するとともに、本剤投与下での観察方法を習得する資料を作成し、医療現場に提供する予定である。なお、偽陽性が原因で正常組織をより多く切除した場合のリスクとして、膀胱局所症状に関連する有害事象の発現が増加する可能性が考えられることから、第Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験における膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況を確認したが、従来の TURBT と比較して、本剤投与下での TURBT における発現状況は特に問題となるものではないと考える (表 9)。

以上より、本剤を用いた TURBT では、白色光源下での TURBT と比較して正常組織を多く切除する可能性があるものの、当該リスクは、白色光源下では視認困難な腫瘍、特に進展リスクの高い CIS を高い感度で特定できるという、本剤を用いた TURBT の臨床的有用性を損なうものではないと考える。

機構は、以下のように考える。TURBT 施行時には腫瘍を可能な限り切除することが重要とされており、TURBT 施行時に本剤を投与する目的は、従来の白色光源下では視認困難な腫瘍病変を可視化することであることから、第Ⅲ相試験の主要評価項目を感度としたことは妥当である。第Ⅲ相試験の結果、従

来の白色光源下での感度と比較して、青色光源下での感度は高いことが確認され、青色光源下でのみ腫瘍であると特定された病変が一定数得られていること、白色光源下では視認されにくく、かつ将来的に筋層への進展リスクが高い CIS がより多く特定されていたことを踏まえると、本剤投与により「従来の白色光源下と比較してより多くの腫瘍病変を特定すること」は可能であることが示されていると判断した。また、第Ⅲ相試験において、従来の白色光源下と比較して青色光源下で特異度が低く、偽陽性が多かったことについては、TURBT は可視的な腫瘍を可能な限り特定することを目指して実施されるものであること、実臨床において本剤投与下の TURBT は従来の白色光源下での観察に加えて青色光源下での観察を併用して実施されること、採取検体の病理学的検査に基づき診断が行われるため偽陽性が多いことは確定診断には影響しないこと、及び正常組織も含めて多くの部位を切除することに伴う膀胱局所症状の増加が懸念されるものの、臨床試験における膀胱局所症状の発現状況は従来の白色光源下でのみの TURBT と大きな差異はないと考えられ、本剤の有効性も考慮すると許容可能と考えること（「7.R.3 安全性について」の項参照）から、本剤の有用性を否定するものではないと判断した。ただし、非腫瘍病変であっても炎症部位では赤色蛍光を発する可能性があることを踏まえ、膀胱炎等の炎症所見がある患者には本剤を用いた TURBT 施行の要否を慎重に判断するよう注意喚起する必要がある。また、本剤を用いた検査の対象を適切に選択できるよう偽陽性となり得る原因を提示することも含め、本剤投与下の TURBT の観察方法について資料を作成し、医療現場に周知する必要がある。

以上より、本剤の腫瘍組織の可視化に関する有効性は示されたものと判断した。

7.R.2.3 偽陰性について

機構は、本剤投与下の TURBT において青色光源下でも偽陰性が認められたことから、偽陰性となった原因を考察するとともに、偽陰性を最小化するための方策について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の励起光（波長：400 nm 付近）は膀胱壁表面から 1 mm までしか透過できないことから、腫瘍表面が壊死している場合等は励起光が腫瘍細胞に到達せず、偽陰性を示す可能性が考えられる。また、PPIX に励起光を長時間照射し続けることで退色が起こることが報告されており（Proc SPIE 2009; 7161: 716131）、白色光源にも光源機器によっては励起波長が含まれている場合があり、その場合には同一領域を長時間観察することにより退色を起こすと考えられる。したがって、偽陰性を最小化する方策として、青色光源下での赤色蛍光の観察時間を最小限に留め、腫瘍切除や止血の操作時は白色光源下で行うこと等、退色に関して添付文書で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。本剤を投与する目的は TURBT 後の残存腫瘍を可能な限り減らすことであることを踏まえると、偽陰性を最小化することは重要である。申請者が偽陰性の原因の一つとして考察している退色については、5-ALA 投与下の TURBT 施行時に退色が問題となるといった報告はないこと等を踏まえると、現時点で得られている情報からは TURBT 施行において一般的な観察を行えば問題となるようなものではない。しかし、退色が生じる可能性があることを理解した上で、白色光源の種類や強度を十分に確認し、同一箇所を励起波長が含まれる光源下で長時間観察することは避けることを添付文書上で注意喚起する必要がある。また、励起光の透過性の限界について、膀胱癌は膀胱の尿路上皮より発生する悪性腫瘍であり、TURBT では膀胱粘膜上の腫瘍を特定し切除すること、及び腫瘍表面の壊死病変は白色光源下で視認可能であり、白色光源下での観察と併用することを踏まえると、TURBT 施行において大きな問題となることはまれであると考えられるが、退色を避けるための留意点に加え、偽陰性

の原因については資材等で医療現場に周知する必要があると判断した。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について以下のように説明した。非筋層浸潤性膀胱癌及びその疑いがある患者を対象として、TURBT 施行下での本剤の有効性及び安全性を検討した第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験を併合して検討した結果、有害事象の発現割合は 97.6% (120/123 例) であった。重症度別 (CTCAE Grade 1~5) では Grade 1 は 46.3% (57 例)、Grade 2 は 41.5% (51 例)、Grade 3 は 9.8% (12 例)、Grade 4 及び 5 は 0% (0 例) であり、ほとんどの事象が Grade 2 以下であった。重篤な有害事象は 5.7% (7 例) で認められ、内訳は血尿及び膀胱穿孔各 2 例、心房細動・心不全、低血圧及び膀胱タンポナーデ各 1 例であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は低血圧 1 例のみであり、昇圧剤投与により回復した症例であった。10%以上で発現した有害事象は膀胱刺激症状 61.8% (76 例)、C-反応性蛋白増加 57.7% (71 例)、尿中血陽性 42.3% (52 例)、尿中蛋白陽性 38.2% (47 例)、血尿 30.9% (38 例)、好中球数増加 30.1% (37 例)、白血球数増加 22.0% (27 例)、嘔吐 21.1% (26 例)、AST 増加 18.7% (23 例)、低血圧 17.9% (22 例)、ALT 増加 15.4% (19 例)、リンパ球数減少 15.4% (19 例)、血中ビリルビン増加 14.6% (18 例)、悪心 13.8% (17 例)、アミラーゼ増加 13.0% (16 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 13.0% (16 例)、感覚鈍磨 12.2% (15 例)、便秘 12.2% (15 例)、血圧低下 12.2% (15 例)、尿中白血球陽性 12.2% (15 例) であり、膀胱局所症状に関連する事象、本剤の特徴的な副作用である肝機能障害に関連する事象、嘔吐等の消化器症状及び臨床検査値異常が認められた。なお、光線過敏性反応も本剤の特徴的な副作用であるが、第Ⅱ/Ⅲ相試験では本剤投与後 24 時間、第Ⅲ相試験では本剤投与後 48 時間は強い光源への眼及び皮膚の曝露を避けることを規定しており、光線過敏性反応は認められなかった。

既承認効能・効果である悪性神経膠腫を対象とした臨床試験において 10%以上で発現した有害事象は、悪心及び嘔吐 31.1% (14/45 例)、頭痛 26.7% (12 例)、発熱 20.0% (9 例)、便秘 13.3% (6 例)、創合併症、肝機能異常及び γ -GTP 増加 11.1% (5 例) であった。また、既承認効能・効果の製造販売後調査 (全例調査) において収集された副作用は嘔吐 1.28% (1/78 例) (2017 年 3 月時点)、既承認効能・効果での製造販売後における海外の安全性情報では手術に伴うと考えられる傷害、処置合併症や皮膚障害等が多く集積している。以上より、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験で認められた副作用は、膀胱局所症状に関連する事象を除き、既承認効能・効果で報告されている有害事象の発現状況の範囲内と考える。

機構は、青色光源下では白色光源下と比較して偽陽性が多く認められており、白色光源下のみで実施する従来の TURBT よりも、本剤を用いた TURBT では正常組織も含めてより多くの部位が切除される可能性があると考えられることから、本剤の使用が膀胱局所症状関連の有害事象の発現状況に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、膀胱穿孔は従来の TURBT における最も一般的な合併症の一つで、従来の TURBT 施行時の発現割合は 0.9~5% と報告されている (BJU int 2004; 94: 492-6)。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における膀胱穿孔の発現割合は 1.6% (2/123 例) であり、公表論文の発現割合と大きな差はなかったことから、本剤を用いた TURBT 施行時の発現状況は、従来の TURBT 施行時と同様、臨床的に許容されるものと考えられる。膀胱穿孔以外の有害事象については従来の TURBT における発現割合の報告がないものの、いずれも CTCAE Grade 2 以下であったことから、臨床的に問題にならないと考えた。また、5-ALA を用いた TURBT による有害事象を評価した臨床研究では、血尿・排尿困難等

の泌尿生殖器系の有害事象はプラセボ群で 33.3%、5-ALA 群で 32.1%であり、大きな差は認められなかったと報告されている（Cancer 2011; 117: 938-47）。したがって、本剤の使用により TURBT 後の膀胱局所症状関連の有害事象の発現が増加する傾向は示されていないと考える。

表 9 膀胱局所症状に関連する有害事象（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験の併合：安全性解析対象集団）

膀胱局所症状に関連する有害事象名	10 mg/kg (25 例)				20 mg/kg (98 例)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計
膀胱刺激症状	22 (88.0)	0 (0)	0 (0)	22 (88.0)	31 (31.6)	23 (23.5)	0 (0)	54 (55.1)
膀胱部違和感	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
膀胱痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (8.2)	0 (0)	8 (8.2)
疼痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (4.1)	1 (1.0)	0 (0)	5 (5.1)
疼痛 (膀胱)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.0)
膀胱穿孔	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
合計	22 (88.0)	0 (0)	0 (0)	22 (88.0)	36 (36.7)	34 (34.7)	1 (1.0)	71 (72.4)

例数 (%)

機構は、本剤に特徴的な副作用である肝機能障害に関連する有害事象について、既承認効能・効果で使用した場合と比較し、本剤を用いた TURBT 施行時に特に注意する必要性について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験における肝機能関連の有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。発現した事象の多くは CTCAE Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 に該当した事象は ALT 増加 4 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定されていないが、当該 4 症例のうち、3 例は処置なく発現から 13~15 日で回復し、1 例は処置を必要としたが発現から 15 日で回復した。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験で認められた肝機能障害に関連する有害事象は既承認効能・効果の臨床試験の発現割合及び重症度と明らかな差は認められなかったことから、肝機能障害に関連する事象は臨床問題となるものではないと考える。

表 10 肝機能障害に関連する有害事象（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験の併合：安全性解析対象集団）

肝機能障害に関連する有害事象名 ^a	10 mg/kg (25 例)				20 mg/kg (98 例)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計	Grade 1	Grade 2	Grade 3	合計
AST 増加	0	0	0	0	20 (20.4)	3 (3.1)	0	23 (23.5)
ALT 増加	0	0	0	0	14 (14.3)	1 (1.0)	4 (4.1)	19 (19.4)
血中ビリルビン増加	4 (16.0)	0	0	4 (16.0)	11 (11.2)	3 (3.1)	0	14 (14.3)
γ-GTP 増加	0	0	0	0	12 (12.2)	0	0	12 (12.2)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.0)
合計	4 (16.0)	0	0	4 (16.0)	24 (24.5)	3 (3.1)	4 (4.1)	31 (31.6)

例数 (%)

a : MedDRA 器官別大分類 (SOC) の「肝胆道系障害」及び高位グループ用語 (HLT) の「肝機能検査」に該当する基本語 (PT)

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験において最も発現割合が高かった膀胱局所症状に関連する有害事象は、TURBT 施行時の腫瘍病変の切除に伴い一定の割合で発現することが知られている。膀胱局所症状のうち Grade 3 であった膀胱穿孔の発現割合は公表論文で報告されている従来の TURBT 施行時と比較して高いものではないこと、及び公表論文における 5-ALA 群とプラセボ群の膀胱症状の発現割合は同程度であったことを踏まえると、本剤を用いた TURBT 施行時の膀胱局所症状の発現状況は従

来の TURBT 施行時と比較して大きな差異はないと考えられる。その上で、TURBT 施行時にはより多くの腫瘍を切除することが重要であり、本剤を用いることにより従来の方法よりも多くの腫瘍病変の特定が可能になることを考慮すると、本剤の臨床試験における膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況は許容可能と判断した。また、本剤に特徴的な副作用のうち、肝機能障害に関連する有害事象については既承認効能・効果での使用時と発現状況に大きな差異はなく、光線過敏性反応については臨床試験と同様の対応（本剤投与後 48 時間の強い光源への曝露を避ける）が行われるのであれば、管理可能と判断した。第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験で認められた重篤な有害事象のうち、因果関係が否定できない事象は処置により回復したこと、及びその他の有害事象は軽度又は中等度の事象で管理可能であったことから、現時点では新たな懸念等はないと考えるが、TURBT に使用される際も既承認効能・効果と同様の注意喚起が行われる必要があると判断した。

7.R.4 効能・効果について

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、TURBT 施行時における腫瘍組織の可視化に関する本剤の有効性は示され（「7.R.2 有効性について」の項参照）、安全性は許容可能であった（「7.R.3 安全性について」の項参照）ことから、本剤に TURBT 施行時における腫瘍組織の可視化に関する効能・効果を付与することは妥当と判断した。なお、国内外のガイドラインによると、TURBT は膀胱癌及び筋層浸潤の有無の確定診断並びに筋層非浸潤性膀胱癌の治療を目的として実施されることを踏まえ（「7.R.1 臨床的位置付け及び臨床的意義について」の項参照）、申請時の効能・効果を整備し、以下の効能・効果とすることが妥当と考えるが、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果]

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について以下のように説明した。第Ⅱ/Ⅲ相試験の結果、本剤 10 及び 20 mg/kg 群のいずれも感度は白色光源下と比較して青色光源下で高く（表 3）、安全性は忍容可能と判断したが、赤色蛍光でのみ腫瘍陽性と判定された検体の割合は 10 mg/kg 群の 22.1%（17/77 例）と比較して 20 mg/kg 群では 29.8%（37/124 例）と高かったことを踏まえ、本剤の臨床推奨用量は 20 mg/kg と判断した。その後実施した第Ⅲ相試験において、本剤 20 mg/kg の有効性が確認され、安全性についても許容可能と判断した。以上より、膀胱癌における本剤の用量は既承認効能・効果と同様に 20 mg/kg とすることが妥当であると判断した。なお、本剤の投与時期については、既承認の悪性神経膠腫患者を対象とした臨床試験では本薬投与約 4 時間後に血漿中 PPIX 濃度が最大に達していること（アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g 審査報告書）、及びラットにおける 5-ALA 投与後のポルフィリンの膀胱組織内濃度は血漿中濃度と同様の経時的推移を示すこと（J Photochem Photobiol B 1998; 44: 29-38）を踏まえると、ヒトにおいても本剤投与約 4 時間後に膀胱内 PPIX 濃度は最大に達すると考えられる。その上で、TURBT における一般的な観察時間が 45～90 分であることを考慮し、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に本剤を投与することが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。第Ⅱ/Ⅲ相試験において、いずれの投与群においても白色光源下と比較

して青色光源下での感度が高いことが確認され、青色光源下のみで特定された腫瘍陽性検体は 10 mg/kg 群と比較して 20 mg/kg 群で多い傾向が認められたこと、及び 20 mg/kg 群の安全性は許容可能と判断できたこと（「7.R.3 安全性について」の項参照）から、第Ⅲ相試験における本剤の用量として 20 mg/kg を選択としたことは妥当である。その上で、第Ⅲ相試験において、TURBT 施行 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に本剤 20 mg/kg が経口投与され、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、申請時用法・用量を整備し、以下の用法・用量とすることが妥当と考える。

[用法・用量]

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査の計画について以下のように説明した。本剤の使用実態下における安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査（全例調査）を実施する。調査項目は、患者背景、本剤の投与状況（投与量等）、有害事象、有効性（TURBT 施行時の陽性所見及び病理判定）であり、観察期間は本剤投与後 2 週間、調査期間は 2 年とする。目標症例数については、本剤の特徴的な副作用である肝機能関連の事象のうち、第Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、本剤 20 mg/kg を投与した際に最も発現割合が高かった AST 増加 23.5%（23/98 例）を一定の精度で検出可能な症例数として 280 例と設定した。

機構は、以下のように考える。本剤を TURBT 施行時に使用した際の安全性情報は限られていること、及び現在実施中の既承認効能・効果に係る製造販売後調査の結果が得られていないことから、本剤承認後の一定期間は本剤が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速に安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。申請者が計画する製造販売後の調査計画は概ね妥当と考えるが、製造販売後調査等の詳細については、専門協議での議論も踏まえた上で、最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の筋層非浸潤性膀胱癌の診断及び治療を目的とした TURBT 施行時における腫瘍組織の可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤投与下での TURBT により、従来の白色光源のみでは視認困難であった腫瘍組織を特定することが容易となり、残存腫瘍の低減並びによりの確な診断及び TURBT 後の治療選択が可能になる

ことから、本剤を医療現場に提供する意義はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 8 月 25 日

申請品目

- [販 売 名] アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g
[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者] SBI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 31 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 効能・効果及び用法・用量等について

専門協議では、本品目の効能・効果及び用法・用量について、機構の判断は専門委員から支持された。また、審査報告(1)に記載した、臨床的位置付け及び臨床的意義、有効性並びに安全性についても、機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 偽陽性に関連する追加の注意喚起等について

専門委員より、炎症部位で偽陽性が生じる可能性があることについての注意喚起等に関して以下のような意見が示された。

- TURBT が長時間に及んだ際に、手術の初期段階で切除した部位の周囲粘膜で生じた炎症性変化を手術の最終段階で観察すると、新たに赤色蛍光が観察される可能性がある場合は、それを踏まえた観察方法の周知等の対策を検討する必要がある。
- BCG や抗がん剤の膀胱内投与が行われた患者では膀胱内の炎症が遷延化する可能性があることについて医療現場に周知する必要がある。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、申請者に、TURBT での切除部位の周囲粘膜の炎症性変化に新たな赤色蛍光が観察される可能性に関する考察、及び BCG や抗がん剤の膀胱内投与後の膀胱内の炎症は遷延化する可能性があることも考慮した注意喚起の追加を求めた。

申請者は、以下のように説明した。切除部位の周囲粘膜に新たな赤色蛍光が観察される可能性に関して、ラットを用いた潰瘍周囲の膀胱粘膜の再生・修復過程に関する検討において、粘膜の修復過程での細胞増殖は 3 日目以降に活発化すると報告されていること(日本泌尿会誌 1984; 75: 1583-7)を考慮すると、手術が長時間に及んだ場合であっても切除した部位の周囲粘膜で TURBT 施行中に細胞増殖が活発化して、蛍光物質である PPIX が多く蓄積することはないと考える。第 II/III 相試験及び第 III 相試験並びに TURBT に関する公表文献においても該当する事例は確認されていないことから、現時点で特段の注意喚起は要しないと考える。

BCG や抗がん剤の膀胱内投与後の炎症に関しては、炎症が遷延化する可能性も考慮して本剤を用いた TURBT の適否を判断する必要があること、及び BCG 等の膀胱内投与後、本剤を用いた TURBT の実施が可能と考えられる時期を判断するための参考情報等について資料を用いて情報提供する。

以上の申請者の対応について、機構は妥当と判断した。

1.3 観察開始のタイミングについて

専門委員より、本剤投与後に手術の開始が遅れ、結果的に、用法・用量で規定された時期に観察が開始できなくなった場合の対応について情報提供することが望ましいとの意見が示された。

機構は、専門委員からの意見を踏まえ、本剤を用いた TURBT の実施スケジュールの作成にあたっては、用法・用量に規定された範囲内に TURBT が開始できるよう留意が必要であること、及び本剤投与 4 時間後を超えた時点でしか TURBT が開始できなくなった場合の対応について、資料を用いて情報提供するように申請者に求めたところ、いずれの点についても適切に情報提供する旨説明され、機構はこれを了承した。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関して、専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す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、表 12 に示す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、並びに表 13 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 11 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"> ・光線過敏性反応 ・肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・偽陽性及び偽陰性 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における有効性 		

表 12 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"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療関係者向け資料の作成、配布

表 13 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	筋層非浸潤膀胱癌及びその疑いのある患者
観察期間	本剤投与後 2 週間
予定症例数	280 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 ・本剤の投与状況（投与量等） ・有害事象 ・有効性（TURBT 施行時の陽性所見及び生検組織検体の病理判定）

1.5 原薬の類縁物質（類縁物質B）の管理について

機構は、再度実施された分析法バリデーションの結果を踏まえると、類縁物質Bの規格値を■%以下に変更することは妥当であり、原薬の品質は適切に管理されているものと判断した。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
7	8	1 領域から 1 個採取し、当該検体	1 領域につき 1 箇所特定した後、当該部位
7	10	と判断した。	と判断した上で、採取した。
18	27	17/77 例	17/77 検体
18	28	37/124 例	37/124 検体

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。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及び自ら治験を実施する者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及び自ら治験を実施する者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・実施医療機関の長があらかじめ治験審査委員会に自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書の一部を提出していなかった
- ・治験審査委員会は自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書の一部が提出されないまま治験の実施の可否にかかる審査を実施していた

自ら治験を実施する者

- ・実施医療機関の長への文書の事前提出のうち自ら治験を実施する者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項を記載した文書の一部を提出していなかった

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本品目を承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬に該当しないと判断する。

[効能・効果]

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

[用法・用量]

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20 mg/kgを、膀胱鏡挿入3時間前（範囲：2～4時間前）に、水に溶解して経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上