

審査報告書

令和6年8月6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] ①アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g、②アラグリオ内用剤 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] 令和6年1月22日
[剤形・含量] ①1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
②1バイアル中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤
[申請区分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(10) その他の医薬品 (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

(変更なし)

[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 2~8 時間前 ~~3 時間前~~ (範囲: ~~2~4 時間前~~) に、水に溶解して経口投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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。

審査報告(1)

令和6年6月25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] ①アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g、②アラグリオ内用剤 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] 令和6年1月22日
[剤形・含量] ①1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
②1バイアル中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤
[申請時の効能・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

(変更なし)

[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、膀胱鏡挿入 2～8 時間前~~3 時間前~~ (範
囲：~~2～4 時間前~~) に、水に溶解して経口投与する。

(下線部追加、取消線部削除)

[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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
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	10
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	10

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

本剤は、アミノレブリン酸塩酸塩を有効成分とする体内診断用医薬品である。本薬は、細胞内に取り込まれると、PPIXに変換される。PPIXは、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞に多く蓄積し、青色光による励起で赤色蛍光を発する性質を有することから、癌の診断に本薬を用いることで、白色光源下では視認困難な微小病変や平坦病変の検出が可能となると考えられている。本邦では、アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g は 2017 年 9 月、アラグリオ内用剤 1.5 g は 2022 年 9 月に、「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」の効能・効果で承認されている。なお、海外では、2024 年 5 月現在、本剤は、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係る効能・効果で、欧米を含む 45 の国又は地域で承認されているが、TURBT 時における NMIBC の可視化に係る効能・効果ではいずれの国又は地域においても承認されてない。

本邦の医療現場では、TURBT は直前の手術の終了次第開始されることが多く、本剤の既承認の用法では、定められた本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間（3 時間（範囲：2～4 時間））に合わせて TURBT を実施することが難しいことが課題であった。上記の状況を踏まえ、今般、申請者より、国内第Ⅲ相試験等の成績に基づき、本剤の用法・用量における本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を「2～8 時間」に変更する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、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、2013 年 5 月に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、平成 25 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 4 号）。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、アラグリオ内用剤 1.5 g については製剤の有効期間の延長に関し「品質に関する資料」が提出されている。機構において品質に関する審査を行った結果、製剤の有効期間の延長は可能と判断した。

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

本申請は新用量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であるとされ、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

本申請は新用量に係るものであるが、吸収、代謝及び排泄に関する資料は初回承認時に評価済みであるとされ、「非臨床薬物動態試験に関する資料」として、分布に関する資料のみが提出された。

4.1 組織分布（CTD 4.2.2.3-1：Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021; 34: 102309（参考資料））

同所性膀胱癌モデルラットに本薬 200 mg/kg を単回経口投与し、投与 0、1、2、3、4、6 及び 8 時間後における膀胱組織及び血液が採取された（各時点 6 例）。採取された膀胱組織の白色及び青色光源下における画像が撮像され、血漿中及び膀胱組織中の PPIX 濃度が高速液体クロマトグラフィーにより測定された。本薬の投与 2～8 時間後の膀胱組織において、青色光源下で赤色蛍光が認められた。また、血漿中及び膀胱組織中の PPIX 濃度は本薬の投与 2～4 時間後に最大となり、投与 8 時間後まで同程度に維持された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された組織分布試験の結果を踏まえると、本薬の投与 2～8 時間後であれば、本薬が分布した腫瘍組織の可視化が可能であることが示唆されていると判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量に係るものであるが、「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」は初回承認時に評価済みであるとされ、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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。

表 1 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	SPP2C102 試験	Ⅲ	NMIBC 及びその疑いのある患者	149 例	本薬 20 mg/kg を膀胱鏡挿入 4～8 時間前に単回経口投与	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（SPP2C102 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2022 年 1 月～2023 年 5 月）

NMIBC 及びその疑いのある患者を対象に、TURBT 時に本薬を膀胱鏡挿入 4～8 時間前に投与する用法・用法における有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

主な選択基準は、未治療又は再発の NMIBC 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。なお、再発の患者は膀胱癌治療が行われた最後の日から 90 日以上経過した患者とされた。

本試験に組み入れられた患者は、膀胱鏡挿入 5 時間前（範囲：4～6 時間前）に本薬を投与する層（第 1 層）又は膀胱鏡挿入 7 時間前（範囲：6～8 時間前）に本薬を投与する層（第 2 層）に、施設を層別因子として無作為に割り付けられた（目標症例数：106 例¹⁾（各層 53 例）。

用法・用量は、本薬²⁾ 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 5 時間前（範囲：4～6 時間前）又は膀胱鏡挿入 7 時間前（範囲：6～8 時間前）に経口投与することとされた。

無作為化された 149 例のうち、本薬が投与された 145 例（第 1 層 72 例、第 2 層 73 例、以下同順）が安全性解析対象集団とされた。このうち、重大な GCP 違反が認められた第 1 層の 1 例³⁾を除いた 144 例（71 例、73 例）が FAS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

1) 本薬の既承認用法に係る臨床試験（SPP2C101 試験及び ALA-BC-1 試験）の成績を参考に、青色光源下での感度の期待値を 78%と仮定した。有意水準 5%（両側）とした場合、主要評価項目の 95%CI の下限値が 70%を上回ることを検出力 90%で検出するために必要な検体数は 313 検体であった。SPP2C101 試験を参考に、1 症例あたり 8.5 検体が採取され、そのうち病理陽性となる割合を 35.4%と仮定すると、313 検体数を確保するために必要な症例数は 105 例であったことから、目標症例数は 106 例（各層 53 例）とされた。

2) アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g が使用された。

3) 同意取得前にスクリーニング検査（心電図検査）を実施した患者。

TURBT 時における腫瘍の有無に関する評価及び病理検体の採取の手順は、既承認用法に係る国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験）と同一とされ、以下の手順により、膀胱内 8 領域⁴⁾ について、白色光源下での所見及び青色光源下（波長：380～420 nm）での赤色蛍光（波長：600～750 nm）の有無に基づき、各領域から 1 又は 2 カ所の組織が施術者により採取された。

- (i) 白色光源下で陽性（腫瘍組織）と判断した部位の組織（1 カ所）について、青色光源下で陽性（赤色蛍光あり、腫瘍組織）又は陰性（赤色蛍光なし、正常組織）であるかを判断した上で採取する。
- (ii) 白色光源下で陰性（正常組織）と判断した部位のうち、青色光源下で陽性（腫瘍組織）と判断した部位の組織（1 カ所）を採取する。
- (iii) (i) 及び (ii) に該当する部位がない（白色及び青色光源下のいずれにおいても陽性（腫瘍組織）と判断される部位が特定されない）場合は、任意の部位の組織（1 カ所）を採取する。

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された。なお、白色及び青色光源下での一連の病理検体の採取の手順は映像として記録され、中央ビデオ判定委員会において、盲検下で腫瘍の有無に関する評価及び病理検体の採取の手順の適切性が確認された。

有効性について、診断能は、病理判定を SOT とした場合の TURBT 時の腫瘍の有無に関する判断に基づき評価された。主要評価項目は、全体集団における青色光源下での感度とされた。主な副次評価項目は、時間層別の青色光源下での感度、並びに白色光源下と青色光源下での感度及び特異度の比較とされた。

各光源下での感度及び特異度は、表 2 のとおりであり、主要評価項目である青色光源下での感度の 95%CI の下限値（92.4%）は事前に設定された閾値（70%）を上回った。なお、青色光源下での時間層別の感度 [95%CI] 及び特異度 [95%CI] は、それぞれ第 1 層で 95.5 [90.9, 98.2] % 及び 52.7 [47.9, 57.4] %、第 2 層で 95.1 [90.9, 97.7] % 及び 52.7 [48.0, 57.4] % であった。

表 2 各光源下での感度及び特異度（FAS）

各光源下での腫瘍の有無		SOT (病理判定)		合計	感度 ^a	特異度 ^a
		陽性	陰性			
白色光源下	陽性	206	43	249	61.1 [55.7, 66.4]	95.2 [93.7, 96.5]
	陰性	131	862	993		
	合計	337	905	1242		
青色光源下	陽性	321	428	749	95.3 [92.4, 97.3]	52.7 [49.4, 56.0]
	陰性	16	477	493		
	合計	337	905	1242		

陽性：腫瘍ありの検体数、陰性：腫瘍なしの検体数

a : % [95%CI] (95%CI は Clopper-Pearson 法により算出された)

安全性について、有害事象の発現割合は、全体集団で 93.8%（136/145 例）、時間層別では、第 1 層で 95.8%（69/72 例）、第 2 層で 91.8%（67/73 例）であり、いずれかの時間層で 5%以上に発現が認められた有害事象は表 3 のとおりであった。

4) 前立腺部尿道、膀胱頸部、三角部、後壁、右側壁、左側壁、頂部及び前壁

表3 いずれかの時間層で5%以上に発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	全体 (145 例)	第1層 (72 例)	第2層 (73 例)
血尿	40.0 (58)	37.5 (27)	42.5 (31)
低血圧	26.2 (38)	30.6 (22)	21.9 (16)
膀胱痙縮	20.0 (29)	22.2 (16)	17.8 (13)
便秘	15.2 (22)	16.7 (12)	13.7 (10)
血圧低下	12.4 (18)	11.1 (8)	13.7 (10)
排尿困難	12.4 (18)	12.5 (9)	12.3 (9)
肝機能異常	11.7 (17)	16.7 (12)	6.8 (5)
頻尿	10.3 (15)	6.9 (5)	13.7 (10)
悪心	10.3 (15)	9.7 (7)	11.0 (8)
嘔吐	9.7 (14)	13.9 (10)	5.5 (4)
処置による疼痛	7.6 (11)	8.3 (6)	6.8 (5)
カテーテル留置部位疼痛	6.2 (9)	5.6 (4)	6.8 (5)
膀胱痛	5.5 (8)	5.6 (4)	5.5 (4)
不眠症	4.8 (7)	6.9 (5)	2.7 (2)
アミラーゼ増加	4.1 (6)	5.6 (4)	2.7 (2)
発熱	3.4 (5)	1.4 (1)	5.5 (4)

% (例数)

死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は第1層の1例（尿閉）及び第2層の4例（尿閉、血尿、発熱及び尿路感染各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.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性の評価方法について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（SPP2C102 試験）における本剤の有効性の評価方法について、以下のよう
に説明した。本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を既承認の用法から延長した場合の本剤の有効性を評
価することが目的であることから、SPP2C102 試験の主要評価項目は、既承認用法の臨床的有用性が評価
された国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験）及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALA-BC-1 試験）と同じく、病理判定
を SOT とした場合の青色光源下での感度とした。SPP2C101 試験及び ALA-BC-1 試験における青色光源
下での感度 [95%CI]（それぞれ 79.6 [72.9, 85.2] % 及び 75.8 [67.3, 83.0] %）を踏まえ、閾値を 70% と
設定して、青色光源下での感度の 95%CI の下限値が閾値を上回ることを SPP2C102 試験の成功基準とし
た。

機構は、以下のよう考える。本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を既承認の用法から延長した場合
の本剤の有効性を評価するという目的を踏まえると、SPP2C102 試験について、既承認用法に係る国内臨
床試験（SPP2C101 試験及び ALA-BC-1 試験）と同一の主要評価項目を設定し、当該試験の結果に基づ
き設定された成功基準により有効性を評価することとしたことは理解可能である。ただし、本剤を使用
した TURBT の目的は、白色光源下では視認困難な微小な腫瘍組織をより多く切除すること、並びに平
坦な腫瘍組織（CIS）を可視化することで、リスク分類及び治療方針を検討することであることから、本
剤の有効性については、主要評価項目の結果に加え、白色光源下と青色光源下での診断能の比較結果も
踏まえて評価することが適切と判断する。

7.R.1.2 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、申請用法における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。SPP2C102 試験の結果、主要評価項目とされた青色光源下での感度 [95%CI] は 95.3 [92.4, 97.3] % であり、95%CI の下限値は、既承認用法の診断能に基づき事前に設定された閾値 (70%) を上回った。第 1 層及び第 2 層における青色光源下での感度 (95.5 [90.9, 98.2] % 及び 95.1 [90.9, 97.7] %) は全体集団の感度と同程度であり、膀胱鏡挿入 5 時間前 (範囲 : 4~6 時間前) 又は膀胱鏡挿入 7 時間前 (範囲 : 6~8 時間前) で青色光源下での感度に明確な違いは認められなかった。

また、青色光源下での感度は、白色光源下での感度 (61.1 [55.7, 66.4] %) と比較して高く、病理所見に基づく腫瘍の分類別では、特に CIS において青色光源下での感度が白色光源下での感度と比較して高かった (表 4)。

表 4 SPP2C102 試験における病理所見に基づく腫瘍の分類別の各光源下での感度 (FAS)

病理所見に基づく腫瘍の分類	病理判定での腫瘍陽性検体数	青色光源下での感度 ^a	白色光源下での感度 ^a
全体	337	95.3 [92.4, 97.3]	61.1 [55.7, 66.4]
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍	148	93.9 [88.8, 97.2]	26.4 [19.5, 34.2]
尿路上皮異形成 (UD)	1	100 [2.5, 100.0]	100 [2.5, 100.0]
CIS	147	93.9 [88.7, 97.2]	25.9 [19.0, 33.7]
非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍	174	96.6 [92.6, 98.7]	91.4 [86.2, 95.1]
低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (NIPUCL)	102	96.1 [90.3, 98.9]	87.3 [79.2, 93.0]
高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (NIPUCH)	72	97.2 [90.3, 99.7]	97.2 [90.3, 99.7]
浸潤性尿路上皮癌 (pT1)	15	93.3 [68.1, 99.8]	53.3 [26.6, 78.7]

a : % [95%CI] (95%CI は Clopper-Pearson 法により算出された)

加えて、既承認の用法との本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間の違いが有効性に及ぼす影響について、SPP2C102 試験と既承認用法に係る国内第Ⅲ相試験 (SPP2C101 試験) における診断能 (感度及び特異度) に基づき検討したところ、SPP2C101 試験と比較して、SPP2C102 試験における青色及び白色光源下での感度は高く、青色光源下での特異度は低い傾向が認められたが、青色光源下での感度が白色光源下と比較して高い傾向は試験間で同様であった (表 5)。

表 5 SPP2C102 試験及び SPP2C101 試験における各光源下での感度及び特異度 (FAS)

	試験名 (本薬投与から膀胱鏡挿入までの時間)	感度 ^a	特異度 ^a
白色光源下での診断能	SPP2C102 (4~8 時間)	61.1 [55.7, 66.4]	95.2 [93.7, 96.5]
	SPP2C101 (2~4 時間)	54.1 [46.6, 61.6]	95.5 [92.6, 97.4]
青色光源下での診断能	SPP2C102 (4~8 時間)	95.3 [92.4, 97.3]	52.7 [49.4, 56.0]
	SPP2C101 (2~4 時間)	79.6 [72.9, 85.2]	80.6 [75.9, 84.7]

a : % [95%CI] (95%CI は Clopper-Pearson 法により算出された)

以上を踏まえると、申請用法について、白色光源下では視認困難な微小な腫瘍組織や平坦な腫瘍組織 (CIS) を可視化する上での診断能は、既承認の用法と同様であり、本剤の申請用法における腫瘍組織の可視化に関する有効性は示されたと考える。

機構は、SPP2C102 試験における青色光源下での特異度が、SPP2C101 試験と比較して低い傾向が認め

られたことから、既承認の用法と比較して偽陽性が多く認められることが臨床上問題となることはないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。SPP2C102 試験では、SPP2C101 試験の実施時と比較して、内視鏡用ビデオカメラシステムの出力解像度が向上したことで、正常組織のうち微弱な赤色蛍光を発する部位が陽性と判断され、組織採取されたことにより、青色光源下で偽陽性が多く認められたと考えられる。また、本薬 20 mg/kg を膀胱鏡挿入 4 時間以上前（最大 7 時間 34 分前）に投与した症例における青色光源下での腫瘍の検出に係る感度（96.8%）及び特異度（63.0%）と、本薬 20 mg/kg を膀胱鏡挿入 2～3 時間前又は 3～4 時間前に投与した症例における感度（それぞれ 85.7%及び 90.0%）及び特異度（それぞれ 60.2%及び 60.4%）との間に有意差は認められなかった旨の文献報告（Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 32: 101999）があること等も踏まえると、SPP2C102 試験と SPP2C101 試験の特異度の違いは、本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間の違いによる影響を示唆するものではないと考える。一方で、SPP2C102 試験において、CIS と病理判定された検体のうち、白色光源下で陰性、かつ青色光源下で陽性と判断された検体の割合は 68.7%であったことから、本剤について白色光源下では視認困難な CIS を可視化する上で、臨床的意義のある診断能が示されていると考える（表 6）。偽陽性は、既承認用法で本剤を使用した TURBT においても認められており（「アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g」審査報告書（平成 29 年 8 月 29 日付け））、偽陽性が認められる旨について添付文書で注意喚起を行うとともに、本剤投与下での観察方法に関する資料を作成し、偽陽性が生じうる原因を含めて情報提供を行うことで、医療現場において適切に使用されている。したがって、申請用法で本剤を使用した TURBT についても、注意喚起及び情報提供を行うことで、既承認用法と同様に、使用可能であると考えられる。

表 6 SPP2C102 試験における青色又は白色光源下でのみ陽性と判断された病理陽性検体の割合 (FAS)

病理所見に基づく腫瘍の分類	病理判定での腫瘍陽性検体数	青色光源下でのみ陽性と判断された検体の割合 ^{a, b}	白色光源下でのみ陽性と判断された検体の割合 ^{a, b}
全体	337	35.6 [30.5, 41.0]	1.5 [0.5, 3.4]
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍	148	68.2 [60.1, 75.6]	0.7 [0.0, 3.7]
尿路上皮異形成 (UD)	1	0.0 [0.0, 97.5]	0.0 [0.0, 97.5]
CIS	147	68.7 [60.5, 76.1]	0.7 [0.0, 3.7]
非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍	174	6.9 [3.6, 11.7]	1.7 [0.4, 5.0]
低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (NIPUCL)	102	9.8 [4.8, 17.3]	1.0 [0.0, 5.3]
高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌 (NIPUCH)	72	2.8 [0.3, 9.7]	2.8 [0.3, 9.7]
浸潤性尿路上皮癌 (pT1)	15	46.7 [21.3, 73.4]	6.7 [0.2, 31.9]

a : 病理判定での腫瘍陽性検体のうち、青色又は白色光源下でのみ陽性と判断された検体の割合

b : % [95% CI] (95%CI は Clopper-Pearson 法により算出された)

機構は、以下のように考える。SPP2C102 試験において、主要評価項目である青色光源下での感度の 95%CI の下限値は、SPP2C101 試験等の試験成績に基づき事前に設定された閾値を上回り、青色光源下での感度が白色光源下での感度と比較して高い傾向を示した（表 2）。また、病理所見に基づく腫瘍の分類別では、青色光源下でのみ陽性と判断された乳頭状腫瘍及び CIS が一定の割合で認められた（表 6）。SPP2C102 試験における青色光源下での特異度が SPP2C101 試験と比較して低い傾向が認められたことについては、SPP2C102 試験における時間層別の診断能に大きな違いが認められていないことも踏まえると、主に、内視鏡用ビデオカメラシステムの出力解像度の向上に起因するものであり、本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を既承認の用法から延長したことに起因するものではない旨の申請者の考察は理解可能である。また、以下の点を踏まえると、一定の割合で偽陽性が認められることは臨床的に大きな

問題となるものではないと判断する。

- ・ 膀胱癌の診断は、採取検体の病理学的検査に基づき行われるため（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版. 日本泌尿器科学会; 2019. p28-37）、偽陽性が認められることは確定診断には影響しないこと。
- ・ TURBT における切除の対象は、基本的に、白色光源下でも視認可能な病変であること（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版. 日本泌尿器科学会; 2019. p3）。

以上の検討に加え、以下の点を踏まえると、SPP2C102 試験の結果に基づき、申請用法での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する。

- ・ TURBT では可視的な腫瘍を可能な限り全て切除することが推奨されており（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版. 日本泌尿器科学会; 2019. p3）、本剤を使用した TURBT では、白色光源下では視認困難な微小な腫瘍組織を可視化することで、より多くの可視的な腫瘍組織を特定し切除できる可能性が高まること。
- ・ NMIBC における TURBT 後の治療方針は CIS の有無によって大きく異なり（膀胱癌診療ガイドライン 2019 年度版. 日本泌尿器科学会; 2019. p28-37）、本剤を使用した TURBT では、本剤を使用せず白色光源下で陰性と判断された部位に対してランダム生検を施行する場合と比較して、CIS を特定できる可能性が高まること。

また、偽陽性について、添付文書における注意喚起及び本剤投与下での観察方法に関する資材による情報提供がなされていることも踏まえると、申請用法における本剤の使用に際し、追加の注意喚起は不要と考えるが、申請用法で本剤を使用した TURBT の特異度等については、SPP2C102 試験の結果も含めて、引き続き医療現場に情報提供することが適切と判断する。

7.R.2 安全性について

申請者は、申請用法における本剤の安全性について、以下のように説明した。申請用法に係る臨床試験である、SPP2C102 試験、ALA-BC-1 試験（本薬 20 mg/kg 投与群）及び SPP2C101 試験の安全性併合解析の結果に基づき安全性を検討した。安全性解析対象集団は、3 試験の併合解析全体で 243 例（膀胱鏡挿入 2～4 時間前投与 98 例、膀胱鏡挿入 4～8 時間前投与 145 例）であった。

有害事象の発現割合は、全体集団（3 試験併合、以下同様）で 95.1%（231/243 例）、膀胱鏡挿入 2～4 時間前投与で 96.9%（95/98 例）、膀胱鏡挿入 4～8 時間前投与で 93.8%（136/145 例）、副作用の発現割合は、全体集団で 46.1%（112/243 例）、膀胱鏡挿入 2～4 時間前投与で 37.8%（37/98 例）、膀胱鏡挿入 4～8 時間前投与で 51.7%（75/145 例）であり、有害事象及び副作用の発現割合に投与時間による明らかな違いは認められなかった。また、全体集団で 5%以上に発現が認められた副作用は、低血圧 11.1%（27 例）⁵⁾、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 9.9%（24 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.6%（21 例）、肝機能異常 7.0%（17 例）、悪心 6.6%（16 例）及び嘔吐 6.2%（15 例）であり、いずれも現在の添付文書において注意喚起が行われている事象であった。全体集団において、死亡は認められず、重篤な有害事象は 4.9%（12 例）に認められた。重篤な有害事象の内訳は、膀胱鏡挿入 2～4

5) 全体集団における低血圧の副作用の発現割合が既承認用法での使用時の発現割合（1.0%）と比較して高い傾向を示したことについて、申請者は、SPP2C101 試験及び ALA-BC-1 試験の実施時においては、低血圧関連事象（低血圧及び血圧低下）は併用麻酔薬の副作用と考えられており、大半が本薬との因果関係が否定されていたことに起因するものであり、有害事象としての低血圧関連事象の発現割合は本薬の投与タイミングによらず同程度であった旨説明している。

時間前投与で7.1%（7例）（血尿及び膀胱穿孔各2例、心房細動、心不全及び低血圧各1例）、膀胱鏡挿入4～8時間前投与で3.4%（5例）（尿閉2例、血尿、発熱及び尿路感染各1例）であり、低血圧を除き、本薬との因果関係は否定された。

以上より、本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を申請用法のとおり変更することによる新たな安全性の懸念は示されていないと考える。

機構は、申請者の説明に加えて、SPP2C102試験において、第1層と第2層で有害事象の発現割合は大きく異なることも踏まえると、申請用法における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.3 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。本薬20 mg/kgを膀胱鏡挿入4時間以上前（最大7時間34分前）に投与した症例における青色光源下での腫瘍の検出に係る感度（96.8%）及び特異度（63.0%）と、本薬20 mg/kgを既承認用法の範囲である膀胱鏡挿入2～3時間前又は3～4時間前に投与した症例における感度（それぞれ85.7%及び90.0%）及び特異度（それぞれ60.2%及び60.4%）との間に有意差は認められなかった旨の文献報告（Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 32: 101999）があること等を踏まえ、SPP2C102試験の本薬の用量は既承認用量である20 mg/kgから変更せず、投与タイミングは膀胱鏡挿入4～8時間前とした。SPP2C102試験の結果、本薬20 mg/kgを膀胱鏡挿入4～8時間前に投与したときの本薬の有効性が示され、安全性についても許容可能と考えることから、既承認用法で設定されている投与時間の範囲を考慮し、本剤の用法・用量における本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を2～8時間に変更することは妥当と判断した。

機構は、SPP2C102試験の結果から、申請用法について臨床的意義のある有効性及び許容可能な安全性が示されたと判断できることから（7.R.1.2、7.R.2項参照）、本剤の用法・用量について、申請者が提示した以下の用法・用量とすることは妥当と判断する。

[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2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。

7.R.4 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本剤の既承認の用法・用量については、追加の医薬品安全性監視活動として実施した使用成績調査（調査予定症例数：280例、実施方法：全例調査方式、観察期間：本剤投与後2週間）を既に完了しており、収集された安全性及び有効性に関する情報に基づき、本剤の適正使用に必要な措置が講じられていると判断され、全例調査に係る承認条件が解除されている。上記に加え、今般実施されたSPP2C102試験において新たな有効性及び安全性に関する懸念は示されていないこと（7.R.1、7.R.2項参照）も踏まえると、申請用法・用量に係る追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。なお、本剤の既承認の用法・用量に対する追加のリスク最小化活動として実施している「医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」については、SPP2C102試験の結果の追加等を行った上で引き続き実施する。

機構は、本剤について、申請用法・用量に係る追加の医薬品安全性監視活動は不要とする申請者の方針は妥当と判断する。

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、膀胱鏡挿入 2～8 時間前に本剤 20 mg/kg を経口投与する用法・用法について、TURBT 時における NMIBC 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。本申請は、本剤投与から膀胱鏡挿入までの時間を「3 時間（範囲：2～4 時間）」から「2～8 時間」に変更するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和6年8月6日

申請品目

[販 売 名] ①アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g、②アラグリオ内用剤 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] 令和6年1月22日

[略語等一覧]

別記のとおり。

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。

専門協議では、審査報告(1)に記載した本剤の安全性及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、SPP2C102試験の結果に基づき、申請用法での本剤の腫瘍組織の可視化に関する有効性は示されたとする機構の判断は、専門委員に支持された上で、以下の意見が出された。

- 非対照試験として実施された SPP2C102 試験の結果から、既承認の用法と申請用法の診断能の同等性を評価することは困難である
- 膀胱癌の診断において、病理学的検査の結果が最優先されることを踏まえれば、SPP2C102 試験において、SPP2C101 試験と比較して特異度が低い傾向が認められたことは臨床上大きな問題とならないと考える

機構は、以下の旨を説明し、機構の判断は専門委員に支持された。

膀胱癌の診断は、採取検体の病理学的検査に基づき行われることから、本剤による腫瘍組織の可視化においては白色光源下と比較して高い感度が得られることが重要である。SPP2C102試験の結果、青色光源下での感度は白色光源下での感度より高い傾向を示し、白色光源下で検出困難な CIS が一定の割合で検出されたことを踏まえると、申請用法について、既承認の用法の本剤の診断能を直接比較した結果は得られていないものの、既承認の用法と同様に臨床的意義のある診断能が示されたと考える。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.4 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、申請用法・用量に係る追加の医薬品安全性監視活動は不要とした機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、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7に示す安全性検討事項を設定すること、表8に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表7 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 ・低血圧 	<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"> ・該当なし 		

本申請において変更なし

表8 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追加の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"> ・該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供

2. 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

2.1 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適合性書面調査を実施した。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。

2.2 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)に対してGCP実地調査を実施した。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. 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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間(令和9年9月26日まで)と設定する。

[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2~8時間前に、水に溶解して経口投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIS	Urothelial Carcinoma In Situ	尿路上皮内癌
NMIBC	Non-muscle invasive bladder cancer	筋層非浸潤性膀胱癌
PPIX	Protoporphyrin IX	プロトポルフィリンIX
SOT	Standard of Truth	真のスタンダード
TURBT	Transurethral Resection of the Bladder Tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g 及びアラグリオ内用剤 1.5 g
本薬	—	アミノレブリン酸塩酸塩