

再審査報告書

令和 6 年 3 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アラベル内用剤 1.5 g
有 効 成 分 名	アミノレブリン酸塩酸塩
申 請 者 名	ノーベルファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	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
承 認 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、手術時の麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に、水に溶解して経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 25 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし※
備 考	※：承認時に付与された承認条件「本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数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収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」は、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件を満たすものと判断されている（令和 3 年 12 月 7 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アラベル内用剤 1.5 g (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	製造販売日から一定症例数のデータが集積されるまでの間、本剤を使用したすべての患者を対象にして、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術を施行する患者
実施期間	2013 年 9 月～2022 年 1 月
目標症例数	250 例
観察期間	本剤投与後 2 週間
実施施設数	165 施設
収集症例数	648 例
安全性解析対象症例数	648 例
有効性解析対象症例数	556 例 [*]
備考	[*] 安全性解析対象症例から、調査対象外疾患に使用した症例、承認用量外投与量の症例及び有効性判定が未記載の症例の 92 例が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

使用成績調査の安全性解析対象 648 例のうち 31 例に副作用が認められ、発現した主な副作用は、肝機能異常 14 例、低ナトリウム血症、紅斑、血小板数減少及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 2 例であった。副作用発現割合は 4.8% (31/648 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における副作用発現割合 24.4% (11/45 例) より高くなかった。

本剤の承認時に製造販売後の情報収集が必要とされた「肝機能障害」¹⁾、「光線過敏症」²⁾及び「神経系副作用」³⁾について、「肝機能障害」の発現割合は 2.3% (15/648 例)、「光線過敏症」は 0.2% (1/648 例)、「神経系副作用」は 0.3% (2/648 例) であった。「肝機能障害」については、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における発現割合 4.4% (2/45 例) と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。「光線過敏症」及び「神経系副作用」については、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）では認められていないが、海外臨床試験（第Ⅰ相～第Ⅲ相及び薬力学試験）での

¹⁾ MedDRA 標準検索式「肝障害」（狭域）に含まれる基本語（以下、「PT」）又は高位グループ用語「肝および肝胆道系障害」、「肝胆道系新生物」に包含される PT

²⁾ MedDRA 高位用語「光過敏および光線性皮膚症状態」に包含される PT

³⁾ MedDRA 器官別大分類「神経系障害」に包含される PT

発現割合はそれぞれ 0.4% (2/562 例) 及び 0.4% (2/562 例) であり、承認時までの成績と比較して大きく異なる傾向は認められなかった。光線過敏症に関しては、アミノレブリン酸塩酸塩は生体内で光感受性物質であるプロトポルフィリンIXに代謝されることを踏まえ、本剤の投与後少なくとも 48 時間は強い光への曝露を避ける旨注意喚起を行っており、安全性解析対象症例のうち曝露忌避時間が収集された症例のうち、48 時間以上の曝露忌避が行われた割合は 94.3% (550/583 例) であった。「光線過敏症」として認められた光線過敏性反応 1 例についても、本剤投与後 48 時間の強い光への曝露忌避を行った症例であり、非重篤で転帰は軽快であった。神経系副作用の 2 例は非重篤なてんかんと重篤な小脳出血それぞれ 1 例であり、てんかんの転帰は軽快、小脳出血では死亡であった。小脳出血については、医師の評価では本剤との因果関係はなしとされたが、本剤以外の要因が不明であることから副作用として評価された症例であった。

以上のことから、患者の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 78 例 78 件、予測できない重篤な副作用は 8 例 12 件、予測できない非重篤な副作用は 9 例 11 件であった。なお、本剤の使用によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は低ナトリウム血症の 2 例 2 件のみであった。いずれの副作用に関しても、集積件数が少ないことから、現時点で新たな安全対策は行わず、今後も情報収集に努める。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

有効性解析対象症 556 例のうち、悪性神経膠腫の腫瘍摘出手術時に、白色光下の判断で切除対象外とした組織に対して、本剤の投与後に新たに切除を決定した組織を有した症例の割合は 49.6% (276/556 例) であった。悪性神経膠腫の腫瘍摘出時に本剤による蛍光誘導の境界領域における切除組織の蛍光部位から病理検体を採取した症例 346 例について、検体中に腫瘍細胞を認めた割合は 95.1% (329/346 例) であった。承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）では蛍光組織の生検標本における腫瘍細胞がすべて陽性と判定された割合を主要評価項目としているため、比較が困難であるが、使用成績調査の評価方法に近い、蛍光組織の生検組織毎の陽性診断率 85.6% (190/222 検体) と比べた場合、臨床試験を下回らなかった。

また、蛍光誘導の境界領域における非切除組織の非蛍光部位から病理検体を採取した症例 74 例について、検体中に腫瘍細胞を認めた割合は 56.8% (42/74 例) であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験）における蛍光近接領域の非蛍光部位から採取した生検組織毎の陽性診断率 61.1% (44/72 検体) と大きく異ならなかった。なお、非蛍光部位から採取した病理検体で一定程度の腫

瘍細胞を認めたことについては、蛍光が確認できるほどの腫瘍細胞密度に達していないことによると考えられ、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」等に偽陰性として記載し、承認時から注意喚起済みである。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 16 件、研究報告は 7 件であった（表 2）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 2 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 海外のアミノレブリン酸塩酸塩製剤 (AMELUZ) の米国添付文書改訂 (Adverse Reactions の項に「一過性健忘症」を追記。Warnings and Precautions の項で光線力学療法 (以下、「PDT」) との併用により一過性健忘症を引き起こす場合がある等を追記。) の報告 (平成 29 年 9 月) ② 海外のアミノレブリン酸塩酸塩製剤 (LEVULAN) の米国添付文書改訂 (Adverse Reactions に「一過性健忘症」を追記。Warnings and Precautions の項への PDT との併用により一過性健忘症を引き起こす場合がある旨、薬剤塗布後の曝光忌避、眼・粘液膜への使用や長時間使用時の刺激感等に関する追記。Use in Specific Populations の項に小児に対する有効性と安全性は確立されていない旨の追記) の報告 (2 件) ③ オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局が本剤の製品情報における薬剤塗布後の曝光忌避時間の記載を 24 時間から 48 時間に変更するよう指示した旨、並びに韓国において米国及び日本に準じ、曝光忌避時間を 24 時間から 48 時間とするラベル変更が了承されたとの報告 (4 件) ④ 本剤の欧州添付文書の改訂 (Posology and method of administration の項への手術延長後の再投与に関する記載変更及び Special warnings and precautions for use の項への偽陰性・偽陽性が生じる可能性がある旨の追記) の報告 (8 件) ⑤ 米国食品医薬品のホームページに AMELUZ の安全性に関する表示変更 (Warnings and Precautions の項への、過敏症の追記と Adverse Reactions の項への、過敏症、アレルギー性皮膚炎の追記、及び当該追記に伴う患者への注意喚起) が掲載されたとの報告 (令和 3 年 6 月)
研究報告	① アミノレブリン酸を使用した分割 PDT を受けた日光性角化症領域癌で患者対象の前向き調査の結果、治療面積が 85 cm² 以上の群では 54 cm² 以下の群に比べて重篤な疼痛のリスクが高いとの報告 (平成 26 年 5 月) ② 膀胱腫瘍の経尿道的切除またはアミノレブリン酸の使用による開頭術を受けた患者の後ろ向きコホート研究の結果、女性、麻酔投与前血圧 100 mmHg 未満及び全身麻酔がアミノレブリン酸導入後の低血圧のリスク因子であることが示唆されたとの報告 (令和 2 年 6 月) ③ 本邦の病院 (研究報告を行った病院) で頭蓋内腫瘍摘出術を実施した症例の電子カルテ・麻酔記録を用いた比較により、アミノレブリン酸の使用と麻酔導入時の重症低血圧に関連性が示唆されたとの報告 (令和 2 年 7 月) ④ 本邦の 2 病院で悪性神経膠腫に対して開頭脳腫瘍摘出術を受けた患者の電子カルテを用いた比較により、年齢及びアミノレブリン酸製剤の使用が重篤な血圧低下のリスク因子であることが示唆されたとの報告 (令和 3 年 2 月) ⑤ マウス乳腺腫瘍完全切除後のアミノレブリン酸を用いた PDT について、経口アミノレブリン酸投与は同局所投与と比べ、術後の炎症反応が強いことが示唆されたとの報告 (令和 3 年 8 月) ⑥ 悪性神経膠腫に対して開頭術を受けた患者を対象とする後ろ向きコホート研究の結果、アミノレブリン酸が術中低血圧のリスク因子であること、また、高

	齢とレニン－アンジオテンシン系阻害剤の継続投与が術中低血圧患者の危険因子であることが示唆されたとの報告（令和３年１２月） ⑦ マウスメラノーマ細胞及びヒトケラチノサイトを用いた実験結果から、アミノレブリン酸処理後の光照射により、予期せぬ DNA 損傷を引き起こす可能性があるとの報告（令和５年２月）
--	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上