

アラベル内用剤 1.5 g

再審査申請資料 概要

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任はノーベルファーマ株式会社に帰属するものであり、当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノーベルファーマ株式会社

目 次

1 資料概要.....	1
1.1 再審査申請品目の概要	1
1.2 承認時の状況	2
1.2.1 作用機序及び薬効薬理	2
1.2.2 薬物動態	3
1.2.3 臨床試験成績の概要	4
1.2.4 承認条件	8
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯	9
1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯	9
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯	10
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯	11
1.3.4 国内における使用状況	13
1.3.5 外国における承認、販売状況	15
1.4 安全性に関する検討	16
1.4.1 副作用・感染症発現状況	16
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果	18
1.4.3 安全性に関する措置	20
1.4.4 安全性に関する研究報告	22
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報	24
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果	26
1.4.7 その他の安全性に関する事項	27
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察	30
1.5 有効性に関する検討	31
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果	31
1.5.2 有効性に関する措置	35
1.5.3 有効性に関する研究報告	36
1.5.4 その他の有効性に関する事項	37
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察	38
1.6 総合評価	39
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否	39
1.6.2 承認条件の見直しの要否	40
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否	41
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否	42
1.7 引用文献の一覧	43

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示した。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

(1) 作用部位・作用機序

アミノレブリン酸(5-ALA)は生体内物質であり、生体内ではプロトポルフィリン IX (PPIX)を経由してヘムが生成される。外因性に 5-ALA を投与しても同様の経過をたどる。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べ PPIX が蓄積する。これは、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX を生成する酵素活性が高く PPIX の生成が促進し、一方、PPIX からヘムへの生成を触媒する酵素活性が低く、PPIX の代謝が低下しているためと考えられている。また、PPIX は青色光線(400～410 nm)により励起され赤色蛍光(635 nm 付近)を発する性質を有している。

・ 蛍光診断原理

プロトポルフィリノーゲンIXが、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼによりメチレン橋(-CH₂-)がメチン橋(-CH=)に酸化されると青色光線の励起により赤色蛍光を発する PPIX となる。アミノレブリン酸塩酸塩(5-ALA HCl)を開頭腫瘍摘出に先立ち患者に経口投与すると、生体内の 5-ALA と同様に代謝され、悪性腫瘍細胞では PPIX が蓄積される。これを利用して青色光線(400～410 nm)で励起し赤色蛍光(635 nm 付近)を発することを利用して、腫瘍組織を可視化する。

1.2.2 薬物動態

1.2.2.1 臨床薬物動態

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験、表 1.2.2.1-1 参照）において、本剤 20 mg/kg を経口投与された 6 例が薬物動態試験（5-ALA 及び代謝物である PPIX 濃度測定）の解析の対象となった。

本剤投与後、血漿中 5-ALA 濃度は速やかに上昇し、投与後 1 時間に最高値に達した。その後、5-ALA は血漿中から速やかに消失し、投与後 12 時間にはほぼ投与前の値まで減少した。血漿中 PPIX 濃度は緩やかに上昇し、投与後 6 時間に最高値に達した。その後、PPIX は血漿中から緩やかに消失し、投与後 48 時間にはほぼ投与前の値まで減少した。

薬物動態パラメータの基本統計量を表 1.2.2.1-1 に示した。5-ALA の $C_{\max}$ （平均値±標準偏差、以下同様）は 34.0 ± 12.7 mg/L、 AUC_{∞} は 77.1 ± 40.7 mg·h/L であり、PPIX の $C_{\max}$ は 350.6 ± 98.3 μg/L、 AUC_{∞} は 4187.3 ± 1374.0 μg·h/L であった。また、5-ALA の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.83 ± 0.26 時間及び 2.27 ± 2.35 時間であり、PPIX の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.17 ± 0.98 時間及び 4.91 ± 1.90 時間であった。PPIX の $t_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ はいずれも 5-ALA に比し長かった。PPIX の $t_{\max}$ 値より、本剤を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与することにより、開頭後腫瘍切除が実施される時期（本剤投与後 5～10 時間）に、蛍光発色本体である PPIX の血漿中濃度が高値を示すことが推定された。

表 1.2.2.1-1 5-ALA 及び PPIX の薬物動態パラメータ

		$C_{\max}$ (mg/L)	AUC_t (mg·h/L)	AUC_{∞} (mg·h/L)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
5-ALA	例数	6	6	6	6	6
	平均値	34.009	76.764	77.086	0.83	2.27
	幾何平均値	31.983	68.721	69.039	0.79	1.74
	標準偏差	12.737	40.660	40.724	0.26	2.35
		$C_{\max}$ (μg/L)	AUC_t (μg·h/L)	AUC_{∞} (μg·h/L)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
PPIX	例数	6	6	6	6	6
	平均値	350.590	4111.175	4187.289	6.17	4.91
	幾何平均値	339.709	3955.512	4034.686	6.11	4.62
	標準偏差	98.343	1376.351	1373.979	0.98	1.90

注) 外国の成績と比較するため平均値に加えて、幾何平均値を算出した。

1.2.3 臨床試験成績の概要

本剤による蛍光組織での陽性診断率を主要評価として、日本人に対する診断能の評価を行う国内第Ⅲ相試験が行われ、以下にその概要を示した。

1.2.3.1 国内第Ⅲ相試験

(1) 試験方法

国内第Ⅲ相試験の試験方法の要約を表 1.2.3.1-1 に示した。

表 1.2.3.1-1 国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) の試験方法の要約

項 目	内 容
試験表題名	NPC-07 の悪性神経膠腫に対する第Ⅲ相臨床試験
試験の目的	初発及び再発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) を対象として、本剤による蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態の検討を行う。
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験 (有効性評価の病理判定は盲検化) STEP I 及び STEP II で構成
被験者数	解析時: 45 例 (STEP I : 10 例、STEP II : 35 例)
対 象	主な選択基準: ・ 年齢 18~70 歳の患者 ・ 放射線学的診断で初発又は再発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) と推定された患者 ・ 外科的腫瘍切除の適応がある患者 ・ Karnofsky Performance Status (KPS) スコア 60 以上の患者 主な除外基準: ・ ポルフィリン症又はポルフィリン過敏症の患者 ・ 腎機能障害 (クレアチニン 2.0 mg/dL 以上) の患者 ・ 肝機能障害 (ALT 100 IU/L 以上、AST 100 IU/L 以上、γ-GTP 100 IU/L 以上、又は総ビリルビン 3 mg/dL 以上) の患者 ・ 他の悪性腫瘍の治療中の患者 ・ 妊娠中/妊娠予定/授乳中の女性の患者
使用薬剤	1 バイアル中に 5-ALA HCl (以下「本薬」) を 1.5g 含有する凍結乾燥製剤
投与方法	悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲: 2~4 時間) に、本剤 20 mg/kg を単回経口投与する。
評価項目	主要評価項目: ・ 蛍光組織の陽性診断率 (蛍光組織の生検組織における腫瘍細胞がすべて陽性と判定された患者割合) 副次評価項目: ・ 蛍光組織での蛍光の質の評価 (「強」、「弱」、「なし」) ・ 蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率 ・ 残存腫瘍のない患者の割合 (術後 72 時間以内の MRI 検査による) ・ 蛍光近接領域 (非蛍光) 及び腫瘍からの遠隔領域 (非蛍光) におけるそれぞれの生検組織ごとの陽性診断率 (可能な場合に算出) ・ 感度 (Sensitivity) と特異度 (Specificity) (可能な場合に算出) 薬物動態 STEP I のみ、本剤投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 時間の血漿中 5-ALA 及び代謝物である PPIX 濃度の測定を行った。また、薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_t 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$) を算出した。 安全性 報告されたすべての有害事象、KPS スコア、Glasgow Coma Scale、12 誘導心電図、体温、脈拍、血圧及び臨床検査値を基に評価を行う。なお、手術中に心電図、動脈血酸素分圧、体温、脈拍及び血圧をモニターし、臨床的に意味のある異常が認められた場合には有害事象とする。
観察期間	本剤投与後 28 日間
試験期間	2010 年 9 月 28 日~2011 年 12 月 1 日

(2) 結果

1) 症例の構成

48 例の被験者が仮登録され、本登録前に 3 例が中止となった。本登録された 45 例全例に本剤が投与された。

本剤の投与を受けた 45 例全例を安全性解析対象例とし、有効性の FAS は安全性解析対象集団から術中迅速診断で基準（WHO グレードⅢ／Ⅳ）に合致しない又は腫瘍本体に蛍光がなかった 7 例を除いた 38 例（初発 22 例、再発 16 例）であった。また、PPS は FAS から中央病理診断で WHO グレードⅢ／Ⅳに該当しなかった被験者 2 例を除いた 36 例であった。

2) 有効性

a) 主要評価項目

FAS を対象とした 38 例のうち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被験者の割合（陽性診断率）は 65.8%（95%信頼区間：48.6～80.4%、90%信頼区間：51.2～78.4%）であった。また、FAS で強蛍光及び弱蛍光別の陽性診断率はそれぞれ 94.4%（95%信頼区間：81.3～99.3%、90%信頼区間：83.5～99.0%）及び 65.8%（95%信頼区間：48.6～80.4%、90%信頼区間：51.2～78.4%）であり、強蛍光の陽性診断率は弱蛍光より高かった。なお、FAS 及び PPS での主要評価項目の評価に違いはなかった。

b) 副次評価項目

i) 蛍光組織での蛍光の質の評価

FAS を対象とした 38 例のうち、白色光下で腫瘍部位を切除した後に、強蛍光領域で 3 検体を採取できたのは 36 例であり、再発例であった 2 例で強蛍光の検体を採取できなかった。弱蛍光は 38 例全例から 3 検体の組織を採取できた。非蛍光領域については、可能であれば組織を採取することとしていたが、腫瘍近接部位で、2 検体を採取できたのは 34 例、1 検体のみを採取できたのは 2 例、2 例が採取できなかった。非蛍光遠隔部位では、2 検体を採取できたのは 31 症例、1 検体のみを採取できたのは 1 例、6 例が採取できなかった。なお、FAS 及び PPS での蛍光の質の評価に違いはなかった。

ii) 蛍光組織での組織ごとの陽性診断率

FAS を対象とした蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率は、強蛍光＋弱蛍光の生検組織においては 85.6%（95%信頼区間：80.3～89.9%）、強蛍光の生検組織においては 94.4%（95%信頼区間：88.3～97.9%）であり、弱蛍光の生検組織では 77.2%（95%信頼区間：68.4～84.5%）であった。36 例では、強蛍光領域で採取した 102 検体がすべて腫瘍細胞陽性と判定された。残る 2 例では強蛍光で採取された 3 検体すべてが腫瘍陽性判定陰性であり、2 例とも再発例であった。なお、FAS 及び PPS の生検組織ごとの陽性診断率の結果に違いはなく、陽性診断率は強蛍光の生検組織の方が高かった。

iii) 残存腫瘍のない患者の割合

術後 72 時間以内に MRI 検査を実施し、各被験者における腫瘍の摘出率を判定した結果、FAS を対象とした残存腫瘍のない被験者の割合は 39.5%（95%信頼区間：24.0～56.6%）であり、約 60%の被験者に残存腫瘍が確認された。腫瘍摘出率の分布は、腫瘍摘出率が 95%以上の被験者は 71.1%であった。また、腫瘍摘出率が 50%未満の被験者は

いなかった。FAS 及び PPS の残存腫瘍のない被験者の割合及び腫瘍摘出率の分布の結果に違いはなかった。

iv) 蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）におけるそれぞれの生検組織ごとの陽性診断率

FAS を対象とした、蛍光領域に近接した非蛍光領域及び腫瘍から遠隔の非蛍光領域における生検組織ごとの陽性診断率は、近接領域では 61.1%（95%信頼区間：48.9～72.4%）、遠隔領域では 47.5%（95%信頼区間：34.6～60.7%）であった。非蛍光である近接領域及び遠隔領域のいずれの領域においても、腫瘍細胞が浸潤していることが示された。FAS 及び PPS の蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）における生検組織ごとの陽性診断率に違いはなかった。

v) 感度と特異度

診断薬としての感度及び特異度について、FAS を対象とした結果では、腫瘍細胞陽性と判定された計 263 検体中、蛍光が確認されたものは 190 検体であり、感度は 72.2%

（95%信頼区間：66.4～77.6%、90%信頼区間：67.3～76.8%）であった。また、腫瘍細胞陰性と判定された計 92 検体中、蛍光が確認されなかったものは 60 検体であり、特異度は 65.2%（95%信頼区間：54.6～74.9%、90%信頼区間：56.2～73.5%）であった。FAS 及び PPS の感度及び特異度に違いはなかった。

c) 初発／再発別の陽性診断率

蛍光組織の陽性診断率及び蛍光組織の生検組織ごとの陽性診断率について、悪性神経膠腫の初発・再発別の集計を行った。

i) 初発／再発別の蛍光組織の陽性診断率

FAS を対象とした蛍光組織での初発及び再発別の陽性診断率は、初発が 63.6%（95%信頼区間：40.7～82.8%、90%信頼区間：43.9～80.4%）、再発が 68.8%（95%信頼区間：41.3～89.0%、90%信頼区間：45.2～86.8%）であった。初発及び再発による大きな差はなかった。また、強蛍光及び弱蛍光別の陽性診断率においても、初発及び再発による大きな差はなかった。FAS 及び PPS の陽性診断率に違いはなかった。

ii) 初発／再発別の蛍光組織の生検組織ごとの陽性診断率

FAS を対象とした蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率において、再発患者の強蛍光組織の陽性診断率は、初発患者に比しやや低い傾向が見られたが、大きな差はなかった。また、弱蛍光組織の陽性診断率は、再発患者と初発患者で差はなかった。FAS 及び PPS の陽性診断率に違いはなかった。

3) 安全性

a) 有害事象

有害事象は本剤投与例 45 例中 42 例（93.3%）に 210 件認められた。器官別有害事象のうち主な事象は、「胃腸障害」が 25 例（55.6%）46 件、「神経系障害」が 23 例（51.1%）34 件、「臨床検査」が 21 例（46.7%）34 件、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15 例（33.3%）18 件、「皮膚および皮下組織障害」が 11 例（24.4%）14 件及び「傷害、中毒および処置合併症」が 10 例（22.2%）12 件であった。

b) 副作用

副作用は45例中11例(24.4%)に15件発現した。器官別副作用は、「胃腸障害」が3例(6.7%)5件、「臨床検査」が3例(6.7%)4件、「一般・全身障害および投与部位の状態」が2例(4.4%)3件、「肝胆道系障害」が2例(4.4%)2件及び「腎および尿路障害」が1例(2.2%)1件であった。

「胃腸障害」の内訳は、悪心が3例3件、嘔吐が2例2件、「臨床検査」の内訳は、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -GTP増加、リンパ球数減少及び血小板数減少がそれぞれ1例1件、「肝胆道系障害」の内訳は2例とも肝機能異常、「腎および尿路障害」の内訳は血尿が1例1件であった。

c) 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験において、1例(被験者番号：■■■■■)が死亡した。当該被験者には2件の重篤な有害事象(敗血症性ショック及び肝機能異常)が発現し、死亡の原因は敗血症性ショックであり、治験責任医師は本剤との因果関係は否定した。

本試験において、その他の重篤な有害事象は6例に8件認められ、その内訳は薬疹、術後創感染と肝機能異常、細菌性髄膜炎と水頭症、血小板数減少、発熱及び腫瘍出血がそれぞれ1例であった。これらのうち、血小板数減少及び発熱を本剤との因果関係がありと治験責任医師は判定した。

本試験では、肝機能検査値がCTCAEグレード3以上に上昇した場合に、重要な有害事象として取り扱った結果、2例の肝機能異常で本剤との因果関係がありと判定された。

1.2.4 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。

なお、医薬品リスク管理計画の策定及び実施の承認条件は付されていない。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1 承認事項の一部変更

効能・効果及び用法・用量に係る変更は、なかった。

その他の事項については、以下のとおりである。

- ① 平成 25 年 3 月 25 日 医薬品製造販売承認取得
- ② 平成 27 年 6 月 4 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ③ 平成 28 年 5 月 31 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ④ 平成 29 年 10 月 17 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ⑤ 平成 30 年 4 月 6 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ⑥ 平成 30 年 5 月 21 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ⑦ 令和元年 9 月 18 日 医薬品製造販売承認事項一部変更承認取得
- ⑧ 令和 2 年 5 月 12 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出
- ⑨ 令和 3 年 11 月 5 日 医薬品製造販売承認事項軽微変更届書を提出

①	新規承認
②	の社名変更
③	記載整備
④	外部試験機関の削除
⑤	修正
⑥	外部試験機関の追加
⑦	製造所の追加
⑧	試験条件の変更, の削除
⑨	変更

1.3.1.2 剤形追加

該当なし。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

再審査期間中に添付文書は旧様式で第 8 版まで、新様式で第 1 版まで計 8 回改訂した。そのうち使用上の注意の改訂は、旧様式第 7 版、第 8 版及び新様式第 1 版の計 3 回実施された。再審査期間中の使用上の注意の改訂の概要を別紙様式 3 に示した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

該当なし。

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

医薬品リスク管理計画は策定していない。

再審査期間中に承認条件に基づき使用成績調査を実施したので、その概要を別紙様式5に示した。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

該当なし。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

2013年3月25日の承認以降、各調査単位期間における出荷数量を表1.3.4.1-1に示した。

表 1.3.4.1-1 再審査期間中の出荷数量

報告回数	調査単位期間	出荷数量 (バイアル)	本薬換算（アミノレプリ ン酸塩酸塩として）(kg)
第1回	2013年3月7日～ 2013年9月6日	■■■■	■■■■
第2回	2013年9月7日～ 2014年3月6日	■■■■	■■■■
第3回	2014年3月7日～ 2014年9月6日	■■■■	■■■■
第4回	2014年9月7日～ 2015年3月6日	■■■■	■■■■
第5回	2015年3月7日～ 2016年3月6日	■■■■	■■■■
第6回	2016年3月7日～ 2017年3月6日	■■■■	■■■■
第7回	2017年3月7日～ 2018年3月6日	■■■■	■■■■
第8回	2018年3月7日～ 2019年3月6日	■■■■	■■■■
第9回	2019年3月7日～ 2020年3月6日	■■■■	■■■■
第10回	2020年3月7日～ 2021年3月6日	■■■■	■■■■
第11回	2021年3月7日～ 2022年3月6日	■■■■	■■■■
第12回	2022年3月7日～ 2023年3月6日	■■■■	■■■■
第13回 (再審査申請 で代用)	2023年3月7日～ 2023年3月24日	■■■■	■■■■
合計		■■■■	■■■■

1.3.4.2 推定使用患者数

本剤の使用成績調査結果から1症例あたりの使用バイアル数を算出し、再審査期間の出荷数量から再審査期間中の使用患者数を推定した（表 1.3.4.2-1）。

その結果、推定使用患者数は下記の計算から [redacted] と推定した。

推定使用患者数（人）＝再審査期間中の出荷数量（バイアル）÷1人あたりの使用バイアル数（バイアル/人）

[redacted]
[redacted]

表 1.3.4.2-1 使用成績調査結果に基づく推定使用患者数

[redacted]					[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					[redacted]	

1.3.5 外国における承認、販売状況

2023 年 3 月現在、欧州、北米、アジア等にて 45 カ国で販売されている。外国の主要国における承認状況を表 1.3.5-1 に、効能・効果及び用法・用量を表 1.3.5-2 に示した。

表 1.3.5-1 外国の主要国におけるアミノレブリン酸の承認状況

地域	市販国	商品名	販売状況	承認年月日
欧州	*EU	Gliolan	販売中	2007 年 9 月 7 日
	イギリス	Gliolan	販売中	2021 年 1 月 1 日
北米	アメリカ	Gleolan	販売中	2017 年 6 月 6 日
	カナダ	Gleolan	販売中	2020 年 9 月 9 日
アジア	韓国	Gliolan	販売中	2011 年 1 月 12 日
	香港	Gliolan	販売中	2014 年 4 月 9 日
大洋州	オーストラリア	Gliolan	販売中	2013 年 10 月 31 日
	ニュージーランド	Gliolan	販売中	2015 年 9 月 17 日

* IBD 取得国

表 1.3.5-2 外国の主要国におけるアミノレブリン酸の効能・効果及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
EU	グリオランは成人の悪性神経膠腫(WHO グレードⅢ及びⅣ)の手術中の悪性組織の可視化に適応となる。	グリオランの推奨用量は、体重 1 kg あたり 20 mg であり、患者が麻酔を受ける 2～4 時間前に服用する。 溶液は麻酔の 3 時間前(2～4 時間の範囲)に経口投与する。臨床試験で用いられた条件以外の条件下での 5-ALA の使用は、未確定のリスクを伴う。 手術が 12 時間以上延期された場合は、翌日以降に再度手術を予定すること。麻酔の 2～4 時間前にもう 1 回飲むことができる。
アメリカ	神経膠腫(術前画像診断で WHO グレードⅢ又はⅣが疑われる)の患者に、手術中の悪性組織の可視化の補助として適応となる光学イメージング剤である。	経口用のみで使用する。 溶解されたグリオランの経口投与の推奨用量は 20 mg/kg である。 患者には、麻酔の 3 時間前(2～4 時間の範囲)に経口投与すること。 溶解情報については添付文書全文を参照のこと。 適切な手術用顕微鏡と光源フィルターを用いた適切な視覚化技術を用いること。

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

本剤の承認以降、再審査期間中に調査症例から 32 例 43 件、自発報告及び文献学会情報（以下、「自発報告」）から 88 例 96 件、計 120 例 139 件の副作用情報を入手した。

入手した副作用情報のうち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「総合機構」）に報告した本剤の副作用・感染症症例報告における発現状況一覧を別紙様式 10 に示した。

なお、副作用・感染症症例報告の目次については、製造販売承認時から一貫して電子的に報告を行っていることから提示していない。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用

再審査期間中に収集した副作用のうち、使用上の注意から予測できない副作用は 16 例 23 件であった（別紙様式 9）。

このうち重篤な副作用は 8 例 12 件であり、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「医薬品医療機器法」）第 68 条の 10 に基づく医薬品副作用症例報告として総合機構に報告した。

また、未知非重篤な副作用は 9 例 11 件であり、医薬品医療機器法施行規則第 228 条の 20 に基づく医薬品未知・非重篤副作用定期報告書として総合機構に報告した。

1.4.1.1.1 使用上の注意から予測できない重篤な副作用

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、「誤嚥性肺炎」「腎盂腎炎」「敗血症」「播種性血管内凝固」「代謝性アシドーシス」「低ナトリウム血症」「小脳出血」「心室細動」「不整脈」「薬疹」「蕁麻疹」「急性腎障害」が各 1 例 1 件であった。

いずれも集積件数が少なく、現時点では使用上の注意改訂等の安全対策は行わず、今後も同様の副作用に留意して情報収集に努めることとした。

1.4.1.1.2 使用上の注意から予測できない重篤及び非重篤の副作用

使用上の注意から予測できない重篤及び非重篤の副作用は、「低ナトリウム血症」が 2 例 2 件（重篤 1 件、非重篤 1 件）であり、その他の副作用は各 1 例 1 件であった。

いずれも集積件数が少なく、現時点では使用上の注意改訂等の安全対策は行わず、今後も同様の副作用に留意して情報収集に努めることとした。

1.4.1.2 使用上の注意から予測できる重篤な副作用

再審査期間中に収集した副作用のうち、使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 78 例 78 件であった。医療機関から総合機構に報告された 2 例 2 件のうち 1 例 1 件を除いた 77 例 77 件について、医薬品医療機器法第 68 条の 10 に基づく医薬品副作用症例報告として総合機構に報告した。副作用の詳細を表 1.4.1.2-1 に示した。

「低血圧」については、令和2年2月25日付薬生安発0225第1号の通知による指示をもと、「重大な副作用」の項への追記と、「その他の副作用」の項からの削除を行い、2020年2月に添付文書を改訂した。現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

「肝機能異常」については、承認後2年以内に初回入手した報告で6件あり、その後発生傾向の増加は認められないことから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

表 1.4.1.2-1 「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用

副作用等の種類	症例数	件数
合計	78	78
血管障害	22	22
低血圧	22	22
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1
呼吸障害	1	1
肝胆道系障害	7	7
肝機能異常	7	7
皮膚および皮下組織障害	1	1
光線過敏性反応	1	1
臨床検査	4	4
血圧低下	3	3
検査結果偽陽性	1	1
傷害、中毒および処置合併症	43	43
処置による低血圧	43	43

MedDRA/J version (25.1)

1.4.1.3 死亡例

再審査期間中に収集した副作用のうち、転帰が死亡と報告された症例は1例であった。以下に、詳細を示した。

識別番号：AB22006660

患者特定情報：7歳、性

原疾患：悪性神経膠腫

合併症：糖尿病、関節リウマチ

死亡原因：小脳出血

症例経過：本剤 20 mg/kg を投与し、脳腫瘍に対して摘出術を行う。本剤投与2日後に「小脳出血」が発現、本剤投与4日後に死亡。

報告医は、術後の小脳出血と本剤との関連性はないと述べている。

術後の小脳出血による死亡と本剤との因果関係は完全には否定できないものの、詳細な情報が不明であり、本剤との因果関係を評価することは困難であると判断した。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

医薬品リスク管理計画は策定していない。承認条件に基づき全例調査として実施した使用成績調査の安全性に関する検討結果の概要を以下に示した。

1.4.2.1 使用成績調査

1.4.2.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 648 例のうち、観察期間内の副作用は 31 例 42 件に認められ、副作用発現割合は 4.8% (31/648 例) であった。

2 例以上発現した副作用は、器官別大分類の副作用発現割合では、肝胆道系障害 2.2% (14/648 例) が最も高く、次いで皮膚および皮下組織障害及び臨床検査がそれぞれ 0.8% (5/648 例) の順であった。基本語別では、肝機能異常が 14 例 (2.2%) と最も多く、次いで低ナトリウム血症、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 (0.3%) であった。

重篤な副作用は 12 例 (17 件) に認められ、発現割合は 1.9% (12/648 例) であった。基本語別では、肝機能異常が 6 例 (0.9%) と最も多く、他の事象は各 1 例 (1 件) (0.2%) であった。肝機能異常の 6 例の転帰は回復 4 例、軽快 1 例、未回復 1 例であった。肝機能異常以外の重篤な副作用症例の転帰は、小脳出血が死亡、誤嚥性肺炎が不明であった以外は回復又は軽快であった。

副作用の時期別発現割合は、投与日 (手術当日) が 0.8% (5/648 例)、投与 1 日後～3 日後が 2.5% (16/648 例)、投与 4 日後～7 日後が 1.2% (8/648 例)、投与 8 日後～14 日後が 0.6% (4/648 例) であり、副作用は本剤投与 3 日後以内の投与初期の発現が多い傾向を示した。

承認までの国内臨床試験〔第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験)〕における有害事象及び副作用発現割合は、それぞれ 93.3% (42/45 例) 及び 24.4% (11/45 例) であった。副作用の種類は、悪心が 6.7% (3/45 例) で最も高く、嘔吐、肝機能異常及び発熱が各 4.4% (2/45 例) の順であった。重篤な副作用は 3 例で、肝機能異常、血小板数減少及び発熱の各 1 例であった。臨床試験の観察期間は本剤投与開始日から 29 日間、本調査が 15 日間と本調査の観察期間が短かったが、その差を考慮しても本調査における副作用発現割合は臨床試験時よりも低いと考えられた。

1.4.2.1.2 重要な副作用

承認時に情報収集が必要とされた肝機能障害、光線過敏症、神経系有害事象を重要な副作用として検討した。肝機能障害の副作用発現割合は 2.3% (15/648 例)、重篤な副作用は 0.9% (6/648 例) であった。15 例の肝機能障害副作用の内訳は、肝機能異常 14 例 (2.2%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例 (0.2%) であった。肝機能障害は本調査で最も多い副作用であり重篤例も認められたが、

既に添付文書において重大な副作用として注意喚起しており、特段の対応は不要と判断した。光線過敏症の発現割合は0.2%（1/648例）であり、本症例は非重篤、転帰は軽快であった。神経系有害事象の発現割合は0.3%（2/648例）であり、内訳はてんかん1例（非重篤、転帰：軽快）、小脳出血1例（重篤、転帰：死亡）であった。小脳出血は、担当医師評価は本剤との因果関係なしであったが、本剤以外の要因が不明であったため副作用として評価した症例であった。

1.4.2.1.3 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を与える要因では、患者背景因子などのうち、年齢①（10歳区分）（Cochran-Armitage 傾向性検定（以下、C-A 検定）； $P=0.036$ ）、年齢②（15歳未満、15歳以上65歳未満、65歳以上）（C-A 検定； $P=0.040$ ）において、それぞれ年齢が高い区分で副作用発現割合が高い傾向であり、アレルギー歴の有無（ χ^2 検定； $P<0.001$ ）、合併症の有無（ χ^2 検定； $P=0.007$ ）及び合併症・その他（腎・肝機能障害以外）の有無（ χ^2 検定； $P=0.007$ ）で、それぞれ無症例に対して有症例で副作用発現割合が高く統計的な差が認められたが、それぞれの発現状況の検討から安全性に関し新たな注意喚起を行う必要はないと考えられた。

以上の本調査の結果から現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

1.4.2.2 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.4.2.3 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.4.3 安全性に関する措置

再審査期間中に、国内において緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等に該当する措置はなかった。

再審査期間中に、医薬品医療機器等法施行規則第 228 条の 20 に係る外国における措置 5 報を総合機構に報告した。そのうち安全性に関するものは 5 報であった。概要を以下に示した。詳細については別紙様式 13 に示した。

(1) G17000640

米 Food and Drug Administration (FDA) より AMELUZ (aminolevulinic acid hydrochloride) の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。

5.1 「警告・注意」及び 6 「副作用」に「一過性健忘症」に関する追記がされた。

本剤と AMELUZ の適応症に相違があり、かつ国内では「一過性健忘症」は集積していないことから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(2) G17001263

米 FDA より LEVULAN (aminolevulinic acid hydrochloride) の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。

5 「警告・注意」及び 6 「副作用」に「一過性健忘症」に関する追記がされた。

5 「警告・注意」及び 6 「副作用」に「光線過敏症」に関する追記がされた。

8 「妊娠」に「PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule)」により、妊娠、授乳の製品表示変更（記載整備）がされ、小児への使用についての安全性と有効性は確立されていないと記載された。

本剤と LEVULAN の適応症に相違があり、かつ国内では「一過性健忘症」は集積していないこと、また、国内添付文書では 48 時間は強い光への眼及び皮膚への曝露を避ける旨が記載されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(3) AG18000561

オーストラリア Therapeutic Goods Administration (TGA) から STA Australia 社に対し、GLIOLAN の Product Information の Special Warnings and Precautions for Use について、本剤投与後の強い光への眼及び皮膚の曝露を避ける時間を 24 時間から 48 時間へ変更するよう指示があった。

また韓国の BL&H 社は、アメリカ及び日本に準じて、光曝露を回避するための GLIOLAN ラベル変更（光曝露制限時間を 24 時間から 48 時間へ変更）について、韓国当局に提出し、了承された。

当該改訂は、国内においては既に使用上の注意に記載済みのため、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(4) AG20001009

欧州製品概要 (EU-SmPC) 4.2 用法・用量の項に、手術延長後の再投与に関する記載変更 (手術が 12 時間以上延長される場合は翌日以降に予定を組み直すべきであり、再投与は麻酔の 2～4 時間前に実施可能である旨) の追記がなされた。

4.4 警告及び使用上の注意の項に、「悪性神経膠腫の術中可視化のための 5-ALA 使用において、偽陰性／偽陽性の結果が生じる可能性がある (手術野の非蛍光組織は、神経膠腫患者の腫瘍の存在を完全には除外せず、一方で脳組織 (反応性星状細胞、非定型細胞など)、壊死組織、炎症、感染症 (真菌または細菌感染症及び膿瘍など)、Central Nervous System (CNS) リンパ腫、または他の種類の腫瘍からの転移の領域に蛍光が見られることがある。)」旨の追記がなされた。

同様の改訂内容でドイツ、フランス、オーストラリア等の添付文書で改訂がされた。

本剤の使用上の注意の重要な基本的注意に偽陰性／偽陽性は記載されており、注意喚起されている。手術延長後の再投与に関しては使用上の注意に記載はないが、用法・用量として「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。」と記載していることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(5) AG21000375

米 FDA サイトに、AMELUZ (aminolevulinic acid hydrochloride) の安全性に関する下記 3 項の表示変更 (SrLC) の情報が掲載された。

5. Warnings and Precautions に、新たな項目 (過敏症) が追記された。

6. Adverse Reactions に、承認後に報告された有害反応として過敏症、アレルギー性皮膚炎が追記された。

17. PATIENT COUNSELING INFORMATION に、AMELUZ により重度の経過 (アナフィラキシー) を伴う過敏症を引き起こす可能性があることを患者とその介護者に通知する旨の追記がされた。

過敏症、アナフィラキシー及びアレルギー性皮膚炎に関して使用上の注意に記載はないが、現時点では根拠症例となるこれらの副作用の集積は少ないため、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

1.4.4 安全性に関する研究報告

再審査期間中に、医薬品医療機器等法施行規則第 228 条の 20 に係る研究報告 7 報を総合機構に報告した。そのうち安全性に関するものは 7 報であった。概要を以下に示す。詳細については別紙様式 14 に示した。

(1) F14000118

本報告は、アミノレブリン酸、又はそのメチルエステルを用いた光力学療法は日光性角化症領域癌化の治療について、重症の疼痛に関する危険因子について検討することを目的としており、重症の疼痛の予測因子は治療面積サイズであったことを示した内容である。

今回の報告では、閉塞下ゲル製剤を皮膚に塗布後、人工的に光線を照射している。本剤は内用剤であり、投与経路、投与量や条件が異なるため、同様の結果が得られるかどうかは不明である。

(2) AF20000173

本報告は、5-アミノレブリン酸を光力学剤として使用した際の低血圧について、その危険因子を特定することを目的としており、女性の性別と麻酔導入前の収縮期血圧 100 mmHg 未満及び全身麻酔が要因であることを示した内容である。

本剤の添付文書の重大な副作用の「低血圧」において、「手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている」と記載済みであり、十分に注意喚起されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(3) AF20000295

本報告は、日本の脳神経外科領域において使用される 5-アミノレブリン酸の周術期の血圧についての影響を検討することを目的としており、頭蓋内腫瘍摘出術を施行した患者に 5-アミノレブリン酸を使用することにより、麻酔導入時の重症低血圧の発生率が高くなることや、各昇圧剤使用量が多くなることを示した内容である。

本剤の添付文書の重大な副作用の「低血圧」の項において、「手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている」と記載済みであり、十分に注意喚起されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(4) AF20000777

本報告は、悪性神経膠腫患者に対する 5-アミノレブリン酸の術中の重篤な血圧低下に与える影響を検討することを目的としており、5-アミノレブリン酸製剤の使用は悪性神経膠腫患者における開頭脳腫瘍摘出術中の重篤な血圧低下に関連していたことを示す内容である。

本剤の添付文書の重大な副作用の「低血圧」の項において、「手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている」と記載済みであり、十分に注意喚起されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(5) AF21000331

マウス乳腺腫瘍の切除を完全とするための補助療法として、光増感プロドラッグである 5-アミノレブリン酸を用いた光線力学療法を調査した内容であり、マウス乳腺腫瘍完全切除後の経口 5-アミノレブリン酸光線力学療法 (ALA-PDT) は局所 ALA-PDT と比較して血管損傷がより大きく、好中球数がより多く、炎症反応が強いことを示す内容である。

血管損傷、炎症に関して本剤の使用上の注意に記載はないが、本情報源は動物実験によるものであり、現時点では根拠症例となる血管損傷、炎症の副作用の集積は少ないこと、また本剤の効能効果は腫瘍組織の可視化であり ALA-PDT の効能効果は有していないことより、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(6) AF21000721

本報告は、5-アミノレブリン酸投与が悪性神経膠腫手術における術中低血圧と関連しているかどうかを調査することを目的とし、*in vitro* での 5-アミノレブリン酸の投与は、悪性神経膠腫手術における術中低血圧と関連しており、加齢とレニン-アンギオテンシン系阻害剤の使用により、5-アミノレブリン酸の血圧降下効果が高まったという内容である。

本剤の添付文書の重大な副作用の「低血圧」の項において、「手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている」と記載済みであり、十分に注意喚起されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

(7) AF22000882

BI6F1 マウスメラノーマ及びヒトケラチノサイト HaCaT 細胞の Deoxyribo Nucleic Acid (DNA) の完全性に対する青色光と 5-アミノレブリン酸の影響を解明した。5-アミノレブリン酸と光照射による同時処理は、細胞や組織に予期しない DNA 損傷を引き起こす可能性がある。

非臨床試験に基づく情報に「動物細胞に 5-アミノレブリン酸を曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている」と記載済みで、重要な基本的注意にも「本剤投与後少なくとも 48 時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度 500 ルクス以下の室内で過ごさせること」と記載されており、注意喚起されていることから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 使用成績調査

1.4.5.1.1 小児

小児（15歳未満）症例は安全性解析対象症例の3.9%（25/648例）であり、副作用は認められなかった。

1.4.5.1.2 高齢者

高齢者（65歳以上）の症例は安全性解析対象症例の40.1%（260/648例）で、副作用発現割合は6.5%（17/260例）と15～65歳未満3.6%（13/362例）より高い傾向であった。重篤な副作用は8例で、発現割合は3.1%（8/260例）であった。副作用の種類では、本調査で発現割合が最も高かった肝機能異常の発現割合1.9%（5/260例）は15～65歳未満2.5%

（9/362例）と同程度であった。また、65歳以上でのみ認められた副作用の発現症例数は2例又は1例のみであり、重篤な副作用の転帰は2例を除いて回復又は軽快であった。これらから、現時点では新たな安全対策を講じる必要はないと考える。

1.4.5.1.3 妊産婦

妊産婦の症例は収集されなかった。

1.4.5.1.4 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を合併した症例は安全性解析対象症例の1.2%（8/648例）で、副作用は認められなかった。

1.4.5.1.5 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を合併した症例は安全性解析対象症例の3.2%（21/648例）で、副作用発現割合は4.8%（1/21例）であり、肝機能障害合併無の4.8%（30/626例）と発現割合に差は認められなかった。

1.4.5.2 自発報告

自発報告として収集した妊産婦及び小児へ本剤を投与した症例について、以下に示す。

1.4.5.2.1 妊産婦

再審査期間中に妊産婦に投与された症例はなかった。

1.4.5.2.2 小児

再審査期間中に小児（15歳未満）に投与された症例を6例入手した。そのうち2例で副作用を認めた。その詳細を表1.4.5.2.2-1に示した。その他の4例については副作用の報告はなかった。

表 1.4.5.2.2-1 小児の副作用症例一覧

患者 年齢	性別	報告名	基本語	転帰	重篤度	経過	識別 番号
小児	不明	苦くて吐いてしまった	嘔吐	不明	非重篤	本剤投与後、苦くて吐いてしまった。再度本剤を麻酔導入後胃管から投与した。予定どおり手術を行い、血液生化学所見を含めて有害事象は認められなかった。	-
1歳	性	術中低 血圧	処置に よる低 血圧	回復	重篤	本剤投与し手術室に入室した。麻酔導入はフェンタニル、プロポフォール、ロクロニウムで気管挿管を行い、観血的動脈圧ラインを挿入した。動脈圧は緩徐に低下し、エフェドリンを適宜使用した。動脈圧は64/26 mmHg-92/36 mmHgで推移した。エフェドリンによる血圧上昇は一時的であり、ネオシネジンの持続投与を行い、低血圧状態から脱することができた。	AB 22050743

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

該当なし。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

本剤は体内で光感受性物質に代謝されることより、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤と併用することで光線過敏症が増強されることが考えられる。また本剤を用いた診断では偽陰性及び偽陽性を示す可能性があることを考慮し、切除範囲を決定することとしている。再審査期間中に収集したこれらの症例について、以下に示した。

1.4.7.1 光線過敏症

再審査期間中に光線過敏症（疑いを含む）の報告を5例5件入手した。詳細を表1.4.7.1-1に示す。

表 1.4.7.1-1 光線過敏症の症例一覧

患者 年齢	性別	報告名	基本語	転帰	重篤度	識別番号
7歳	性	光線過敏症	光線過敏性反応	回復	重篤	
4歳	性	光線過敏症疑い	光線過敏性反応	回復	非重篤	-
7歳	性	水疱	水疱	回復	非重篤	-
		光線過敏症による水疱も疑っている	光線過敏性反応	回復	非重篤	-
6歳	性	光線過敏症の疑い	光線過敏性反応	軽快	非重篤	-
7歳	性	右まぶたが紫っぽい 【光線過敏症疑い】	光線過敏性反応	回復	非重篤	
		服用24時間後ぐらいに目に光を当てた	製品使用過程における誤った技法	-	-	
		右眼球突出	眼球突出症	不明	非重篤	
		右眼窩内血腫	眼窩血腫	不明	非重篤	
		右眼瞼腫脹	眼瞼腫脹	軽快	非重篤	

光線過敏症については2022年1月7日に添付文書を改訂し、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及びセント・ジョーンズ・ワートとの併用に関する注意喚起を「併用禁忌」から「併用注意」に変更した。当該改訂措置に対して、総合機構医薬品安全対策第一部から添付文書改訂後2年間は収集された情報を整理・評価のうえ、追加の安全対策措置の可否を検討し、その結果を年1回、総合機構医薬品安全対策第一部への報告するように指示を受けた。

その検討結果を第12回安全性定期報告書で報告した。報告内容を以下に示した。

安全性監視計画の概要：

- 1) 監視対象副作用：光線過敏症
- 2) 監視期間：2022年1月～2024年3月
- 3) 監視方法：通常の安全性監視活動として光線過敏症の副作用を収集し、光線過敏症の発現状況を監視する。自発報告された光線過敏症の副作用は、詳細調査用紙を用いて再調査を実施し、光線過敏症発現症例の詳細情報（遮光・併用薬の状況、副作用の発現時期・

程度等)等を収集する。

- 4) 解析方法：収集した光線過敏症副作用の発現状況について、使用上の注意の「併用禁忌」から「併用注意」への改訂前後における発現頻度を比較分析し、安全対策措置の要否を検討する。
- 5) 当局報告：光線過敏症副作用の集積状況の検討結果をアラベル安全性定期報告に記載して総合機構審査業務部へ報告すると同時に、年1回、総合機構医薬品安全対策第一部に報告する。

光線過敏症の副作用の集積状況：

添付文書改訂日（2022年1月7日）から2023年3月6日（安全性定期報告の調査期間満了日）までに集積された国内における光線過敏症の副作用は1例1件であった。当該症例の詳細情報を以下に示した。

7歳性患者

併用薬（テルミサルタン、アムロジピン、タケキャブ、レベチラセタム）、既往歴（高血圧、緑内障）、原疾患（右前頭葉脳腫瘍）

報告事象用語：右まぶたが紫っぽい【光線過敏症疑い】、PT：光線過敏症

予測性：既知

重篤性：非重篤

症例経過：本剤を2021/10/10 10:00 内服。2021/10/10 10:00 まで暗室管理指示。2021/10/10 15:15 手術開始。術直後より右眼球突出、右眼窩内血腫発現。右眼瞼腫脹は著明であったが、青紫色の変色はなし。2021/10/10 11:00 眼窩診察。眼科の診察で目に光を当てられて曝露してしまった。2021/10/10 13:30 右まぶたのあたりが紫っぽくになっていた。眼窩診察後の記録にて青紫色の変色あり。2021/10/10 回復。

企業意見：報告された右まぶたの青紫色の変色は光線過敏症の疑いがあるが、報告者は当該副作用の本剤以外の要因として右前頭葉脳腫瘍の摘出手術をあげている。右眼瞼変色は術中操作によって生じた一連の右眼球突出、右眼窩内血腫及び右眼瞼腫脹との関連性もあると考えられ、光線過敏症（疑い）と本剤との因果関係は低いと考えられる。

安全対策の要否：

添付文書改訂後の1年間の光線過敏症副作用は1例1件のみで、因果関係が強く疑われる症例はなかった。また、添付文書改訂前の光線過敏症の副作用発現（4例4件：2013年～2021年の9年間）に比較して発現頻度の増加は特段認められなかった。したがって現時点では安全対策は不要と判断した。

引き続き、本剤における光線過敏症の副作用について監視を継続する予定である。

1.4.7.2 偽陽性

再審査期間中に「検査結果偽陽性」（既知重篤副作用）を文献情報から1例1件入手した。以下に詳細を記載した。

既往歴のない4歳性が持続性頭痛及び目のちらつきのため地元の病院を受診した。頭部のコンピュータ断層撮影（CT）で、左後頭葉に強い病巣周囲浮腫を伴う少量の出血が明らかに

なった。患者は最終的に更なる治療のために当院へ転院となった。造影磁気共鳴イメージング（MRI）は左後頭葉に不均一な増強を示した。身体の造影 CT では原発巣が見つからなかった。血液検査では正常な腫瘍マーカー、C-反応性蛋白及び白血球が示された。術前診断は神経膠芽細胞腫であった。術前に本剤を 20 mg/kg 投与し、青色光（ZEISS OPMI PENTERO 900）下で赤色蛍光として現れた内部病変を生検した。術中凍結切片で、悪性腫瘍細胞はなかったが、炎症細胞のみ存在していることが明らかになった。切除の間、病変の表面及び内部に本剤の強い蛍光が絶え間なくみられた。病理学的診断を確定するため及び脳内の浮腫軽減のため、増強病変の病巣切除を行った。はっきりしない蛍光にもかかわらず、腫瘍周囲病変を切除しなかった。外科的切除後、患者は四分円右上部の半盲のみ発現した。ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色による組織病理学検査では感染の徴候、免疫組織化学（IHC）グラムでは CD68 陽性の好中球・リンパ球及びマクロファージ蓄積を特徴とする炎症が明らかになり、Periodic Acid Schiff（PAS）、グロコット及びチール・ネルゼン染色は病変内に病原体が存在しないことを示した。術中蛍光発光の原因が炎症性変化にあり、GBM（神経膠芽細胞腫）は除外されると判断した。患者は追加の治療は必要とせず通常の生活に戻ることができた。30 ヶ月後のフォローアップ MRI では、再発は認められず術後の空洞も変化がなかった。ポルフィリン生合成経路の特異酵素または輸送体が本剤誘発性偽陽性蛍光の要因であるため、IHC による解析を行ったところ、ペプチドトランスポーター1（PEPT1）の高発現並びに ATP 結合カセットトランスポーター-G2（ABCG2）及びフェロケラターゼ（FECH）の低発現が認められた。

報告医師の意見：我々の患者での術中蛍光発光は、IHC で発見されたような PEPT1 の発現増加並びに ABCG2 及び FECH の発現低下によって説明できる。この反応は小神経膠細胞、好中球、マクロファージ及びリンパ球の浸潤に繋がる免疫反応のきっかけとなる感染の存在によって起こる可能性がある。本剤と共にインキュベートすると、マクロファージ、活性化リンパ球及び好中球はプロトポルフィリン-IX（PPIX）の蓄積の増加が引き起こされた。炎症を起こした感染症では多発性神経膠芽腫に似た偽陽性を示すことがあるので注意する。「4 分の 1 盲」と本剤との因果関係は否定できる。「右上部片側視野欠損」は元々あったもので本剤が原因ではない。「検査結果偽陽性」と本剤との因果関係は否定できる。

「検査結果偽陽性」について、報告医師は因果関係を否定しているが、炎症部分で偽陽性（多発性神経膠芽腫を認めず）を示していることから、企業として「否定できない」とした。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

製造販売後調査、自発報告、措置報告等を検討した結果、本剤の安全性及び有効性に関して、新たに問題となる事項は認められなかった。従って、本剤の「効能・効果」及び「用法・用量」に関して、改訂の必要はないと判断した。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

承認条件に基づき全例調査として実施した使用成績調査の有効性に関する検討結果の概要を以下に示した。

1.5.1.1 使用成績調査

1.5.1.1.1 有効性

有効性解析対象症例は 556 例であった。

- (1) 主要評価項目：悪性神経膠腫の腫瘍摘出術時に、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（主要評価項目）は 49.6%（276/556 例）であった。WHO Grade 分類別ではより悪性度が高い GradeIVでの割合が 54.8%（201/367 例）と高かった。同様に、悪性神経膠腫の初発、再発別では、初発症例で 49.1%（220/448 例）、再発症例で 51.9%（56/108 例）であり、GradeIVの割合は初発症例 54.2%（163/301 例）、再発症例 57.6%（38/66 例）であった。悪性神経膠腫の手術では、機能障害を発現させることなく正常組織に浸潤している腫瘍細胞を可能な限り摘出することが重要である。今回、本剤の使用により新たに切除を決定した症例の割合が 49.6%であること及びそのうち悪性度の高い GradeIV（膠芽腫）で 54.8%であったことは、本剤が腫瘍摘出範囲の拡大に対して一定の寄与を示したと考える。
- (2) 副次評価項目①：悪性神経膠腫の腫瘍摘出時の蛍光誘導境界領域における切除組織の蛍光部位から採取した病理検体中の腫瘍細胞有の症例の割合（副次評価項目①）は、検体採取症例のうち 95.1%（329/346 例）であった。初発、再発別では初発症例で 96.7%（265/274 例）、再発症例では 88.9%（64/72 例）と初発症例の割合が再発症例よりも高かった。これらの結果から、蛍光誘導境界領域の蛍光部位から採取した病理検体中に腫瘍細胞がある症例の割合（陽性診断率）が高いことが示された。
- (3) 副次評価項目②：悪性神経膠腫の腫瘍摘出時の蛍光誘導境界領域における非切除組織の非蛍光部位から採取した病理検体中の腫瘍細胞有の症例の割合（副次評価項目②）は、検体採取症例のうち 56.8%（42/74 例）であった。初発、再発別では初発症例で 51.7%（31/60 例）、再発症例では 78.6%（11/14 例）であった。本調査で病理検体を採取した蛍光誘導の境界領域とは、弱蛍光と非蛍光の細胞が混在し、悪性神経膠腫の特徴である正常細胞へ腫瘍細胞が浸潤する現象が起こっている領域である。腫瘍細胞密度と蛍光の度合（強い、弱い）との関係は腫瘍細胞密度が高いほど蛍光の度合が強くなることが認められている（三島ら. 2006.¹⁾ 及び CTD. 2.7.3 項. p. 37～38）。悪性神経膠腫は浸潤性に広がる性質を有しており、腫瘍の中心部から離れるほど腫瘍細胞の密度が低下するため、非蛍光領域では正常細胞が多く存在する。このことから、本調査において蛍光誘導の境界領域から採取した非切除組織の検体採取症例の 56.8%に検体中の腫瘍細胞

胞が認められたことは、肉眼的観察で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た。今回の結果は、開発時の成績と同様、非蛍光部位に腫瘍細胞が存在する可能性を示唆しており、「偽陰性」に該当すると考えられる（審査報告書、p. 37）。「偽陰性」については、既に本剤の添付文書で以下のとおり注意喚起している。

- ・ 7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定すること。

- ・ 14. 適用上の注意

- 14.2 診断上の注意

プロトポルフィリンIX（PPIX）が赤色蛍光を発することにより、通常での白色光では見分けられない腫瘍組織を認識し切除できるが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある。

以上のことから、非蛍光部位に腫瘍細胞が存在する可能性について、新たな注意喚起の必要はないものとする。

1.5.1.1.2 有効性に影響を及ぼす要因

患者背景因子及びその他の要因別の有効率は集計のみで、検定は行っていない。

1.5.1.1.3 特定の背景を有する患者に対する有効性

(1) 小児

有効性解析対象症例 556 例のうち小児症例は 19 例（3.4%）で、主要評価項目の新たに切除を決定した組織を有した症例の割合は 36.8%（7/19 例）であり、15～65 歳未満及び 65 歳以上の割合〔45.5%（137/301 例）、55.9%（132/236 例）〕と比べて低かった。

副次評価項目①の蛍光誘導の境界領域において切除した組織の蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 57.9%（11/19 例）であった。検体採取症例 11 例のうち、検体中に腫瘍細胞が認められた症例の割合は 90.9%（10/11 例）であり、15～65 歳未満及び 65 歳以上における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合〔93.9%（169/180 例）、96.8%（150/155 例）〕と同様に高い割合（陽性診断率）を示した。

副次評価項目②の蛍光誘導の境界領域において切除しなかった組織の非蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 10.5%（2/19 例）であった。検体採取症例 2 例のうち、検体中に腫瘍細胞が認められた症例の割合は 50.0%（1/2 例）であり、15～65 歳未満及び 65 歳以上における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合〔59.5%（25/42 例）、53.3%（16/30 例）〕と同程度であった。

(2) 高齢者

有効性解析対象症例 556 例のうち高齢者は 236 例（42.4%）で、主要評価項目の新たに切除を決定した組織を有した症例の割合は 55.9%（132/236 例）であり、15 歳未満及び 15～65 歳未満の割合〔36.8%（7/19 例）、45.5%（137/301 例）〕と比べて高かった。

副次評価項目①の蛍光誘導の境界領域において切除した組織の蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 65.7%（155/236 例）であった。検体採取症例 155 例のうち、検体中に腫瘍細胞が認められた症例の割合は 96.8%（150/155 例）であり、15 歳未満及び 15～65 歳未満における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合〔90.9%（10/11 例）、93.9%（169/180 例）〕と同様に高い割合（陽性診断率）を示した。

副次評価項目②の蛍光誘導の境界領域において切除しなかった組織の非蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 12.8%（30/235 例）であった。検体採取症例 30 例のうち、検体中の腫瘍細胞有症例の割合は 53.3%（16/30 例）であり、15 歳未満及び 15～65 歳未満における検体採取症例中の腫瘍細胞有症例の割合〔50.0%（1/2 例）、59.5%（25/42 例）〕と大きな違いはなかった。

(3) 妊産婦

妊産婦の症例は収集されなかった。

(4) 腎機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 556 例のうち、腎機能障害有の症例は 7 例（1.3%）で、主要評価項目の新たに切除を決定した組織を有した症例の割合は 57.1%（4/7 例）であり、腎障害無で同様の症例の割合は 49.5%（272/549 例）であった。

副次評価項目①の蛍光誘導の境界領域において切除した組織の蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 42.9%（3/7 例）であった。検体採取症例 3 例のうち、検体中の腫瘍細胞有の症例の割合は 100%（3/3 例）であり、腎障害無で検体採取症例中に腫瘍細胞が認められた症例の割合は 95.0%（326/343 例）であった。

副次評価項目②の蛍光誘導の境界領域において切除しなかった組織の非蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 14.3%（1/7 例）であり、検体採取の 1 例では検体中の腫瘍細胞は認められなかった。腎障害無における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合は 57.5%（42/73 例）であった。

(5) 肝機能障害を有する患者

有効性解析対象症例 556 例のうち、肝障害有の症例は 14 例（2.5%）で、主要評価項目の新たに切除を決定した組織を有した症例の割合は 42.9%（6/14 例）であり、肝障害無の割合 49.8%（270/542 例）とほぼ同じであった。

副次評価項目①の蛍光誘導の境界領域において切除した組織の蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は 57.1%（8/14 例）で、全例が検体中の腫瘍細胞有の症例であった。肝障害無における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合は 95.0%（321/338 例）であ

った。

副次評価項目②の蛍光誘導の境界領域において切除しなかった組織の非蛍光部位からの病理検体を採取した症例の割合は21.4%（3/14例）であり、検体採取症例3例のうち、検体中の腫瘍細胞有の症例の割合は66.7%（2/3例）であった。一方、肝障害無の症例における検体採取症例中の腫瘍細胞が認められた症例の割合は56.3%（40/71例）であった。

1.5.1.2 製造販売後データベース調査

該当なし。

1.5.1.3 製造販売後臨床試験

該当なし。

1.5.2 有効性に関する措置

再審査期間中に、医薬品医療機器等法施行規則第 228 条の 20 に係る外国における措置 5 報を総合機構に報告した。そのうち有効性に関する報告はなかった。

1.5.3 有効性に関する研究報告

再審査期間中に、医薬品医療機器等法施行規則第 228 条の 20 に係る研究報告は 7 報を総合機構に報告した。そのうち有効性に関する報告はなかった。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

製造販売後調査の有効性の検討結果から、現時点では特記すべき事項はなかった。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

本剤の「用法及び用量」及び「効能又は効果」に関して、改訂の必要はないと判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

該当なし。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

本剤の承認以降、再審査期間中の使用成績調査及び自発報告から得られた副作用を集積検討した結果、使用上の注意に新たな副作用の追記は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

該当なし。

1.7 引用文献の一覧

- 1) 三島一彦、松谷雅生、西川亮. 5-aminolevulinic acid(5-ALA)を用いた脳腫瘍の術中蛍光診断. 脳神経外科速報. 2006 ; 16 : 989-96.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：22500AMX00883000

承認年月日：2013 年 3 月 25 日

薬効分類：877290

再審査期間：10 年

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

含量及び剤形：1 バイアル中にアミノレブリン酸塩酸塩 1.5 g を含有する凍結乾燥製剤

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 20mg/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。

効能又は効果：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

薬価収載年月日：2013 年 8 月 27 日

発売年月日：2013 年 9 月 18 日

承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし

備考：

- ・本製品は医薬品リスク管理計画書の策定及び実施が承認条件になっていない品目である。
- ・担当者氏名及び連絡先
ノーベルファーマ株式会社 [REDACTED]
電話：[REDACTED]、FAX：[REDACTED]
e-mail：[REDACTED]

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名: 第Ⅲ相臨床試験 (NPC-07-1試験)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	45
副作用等の発現症例数	11
副作用等の発現割合	24. 4%
副作用等の種類	副作用等の種別発現症例数 (発現割合: %)
胃腸障害	3 (6. 7)
悪心	3 (6. 7)
嘔吐	2 (4. 4)
肝胆道系障害	2 (4. 4)
肝機能異常	2 (4. 4)
腎および尿路障害	1 (2. 2)
血尿	1 (2. 2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4. 4)
発熱	2 (4. 4)
臨床検査	3 (6. 7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2. 2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2. 2)
リンパ球数減少	1 (2. 2)
血小板数減少	1 (2. 2)

MedDRA/J version (25. 1)

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2020年2月	「重大な副作用」の項に「低血圧」を追記 4. 副作用 (1) 重大な副作用 2) 低血圧(頻度不明)：低血圧があらわれることがあるので、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている。 「その他の副作用」の項から「低血圧」を削除	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（2020年2月25日付）
2022年1月	「禁忌」の項から「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤（テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者）」を削除 「併用禁忌」の項から「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤（テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等）」及び「セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品」を削除 「併用注意」の項に「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤（テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤等）」及び「セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品」を追記	厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知（2022年1月6日付）
2022年1月	「承認条件」の項を削除	事務連絡（2021年12月7日付）
2023年1月	「重要な基本的注意」の項の注釈に記載している日本工業規格の照度基準を最新版に変更	自主改訂

別紙様式 4

該当なし。

使用成績調査の概要

調査の名称：アラベル内用剤 1.5 g 使用成績調査	
目的	承認条件に基づき、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、アラベル内用剤 1.5g を使用したすべての患者を対象にして、使用実態下での安全性及び有効性の把握を目的とした。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
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 18 日～2022 年 1 月 31 日
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	調査の詳細な報告書：添付資料 2.5

別紙様式 6

該当なし。

別紙様式 7

該当なし。

別紙様式 8

該当なし。

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	16	23	8	12	9	11
感染症および寄生虫症	4	5	2	3	2	2
誤嚥性肺炎	1	1	1	1	0	0
腎盂腎炎	1	1	1	1	0	0
尿路感染	1	1	0	0	1	1
敗血症	1	1	1	1	0	0
膀胱炎	1	1	0	0	1	1
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1	0	0
播種性血管内凝固	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	2	3	2	2	1	1
代謝性アシドーシス	1	1	1	1	0	0
低ナトリウム血症	2	2	1	1	1	1
神経系障害	2	2	1	1	1	1
てんかん	1	1	0	0	1	1
小脳出血	1	1	1	1	0	0
眼障害	1	3	0	0	1	3
眼球突出症	1	1	0	0	1	1
眼瞼腫脹	1	1	0	0	1	1
眼窩血腫	1	1	0	0	1	1
心臓障害	1	2	1	2	0	0
心室細動	1	1	1	1	0	0
不整脈	1	1	1	1	0	0
血管障害	1	1	0	0	1	1
高血圧	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
便秘	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	4	4	2	2	2	2
水疱	1	1	0	0	1	1
皮膚刺激	1	1	0	0	1	1
薬疹	1	1	1	1	0	0
蕁麻疹	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version (25.1)

注1) 各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」について、それぞれを計算した。「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数													
	2013. 3. 7 ～ 2013. 9. 6	2013. 9. 7 ～ 2014. 3. 6	2014. 3. 7 ～ 2014. 9. 6	2014. 9. 7 ～ 2015. 3. 6	2015. 3. 7 ～ 2016. 3. 6	2016. 3. 7 ～ 2017. 3. 6	2017. 3. 7 ～ 2018. 3. 6	2018. 3. 7 ～ 2019. 3. 6	2019. 3. 7 ～ 2020. 3. 6	2020. 3. 7 ～ 2021. 3. 6	2021. 3. 7 ～ 2022. 3. 6	2022. 3. 7 ～ 2023. 3. 6	2023. 3. 7 ～ 2023. 3. 24	再審査期間 中の合計
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
誤嚥性肺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
播種性血管内凝固	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
代謝および栄養障害	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
代謝性アシドーシス	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
小脳出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
不整脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
心室細動	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	20	0	0	22
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	20	0	0	22
呼吸器、胸部および縦隔障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
呼吸障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肝胆道系障害	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	0	7
肝機能異常	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6	0	7
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
薬疹	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
光線過敏性反応	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
急性腎障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	4
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3
検査結果偽陽性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	40	2	0	43
処置による低血圧	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	40	2	0	43
出荷数量	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	
原体換算（アミノレブリン酸塩酸塩として）	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	

別紙様式 11

該当なし。

別紙様式 12

該当なし。

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	FDA 識別番号	種類
米FDAよりAMELIZ (aminolevulinic acid hydrochloride)の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 5.1「警告・注意」 光力学的治療 (PDT) とAMELIZを組み合わせて使用すると、一過性健忘症を引き起こす場合がある旨が追加された。 患者が処置の後に記憶喪失を発症した場合、医療提供者に連絡するように勧めるよう、追加された。 6「副作用」 一過性健忘症が追加された。	アメリカ	D17091201【アメリカ FDA】医薬品 安全性に関する表示変更 (SLC) : AMELIZ https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1250	G17000640	安全性
1. 米FDAよりLEVILAN (aminolevulinic acid hydrochloride)の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 5「警告・注意」、6「副作用」 光線過敏症について、本剤を塗布した後、患者は40時間の間、日光又は室内光を避けるべきである。露出は刺激や灼熱感が生じ、紅斑や病変の浮腫を引き起こすことがある。従って、患者は帽子や長袖のシャツ・手袋等を着用することによって、治療された箇所を保護する必要がある。皮膚が光感受性になる可能性があるため、医療従事者によって、目標の光線性角化症病変を囲んでいる5 mmの病変部近傍の皮膚に薬物を塗布するべきである旨が記載された。 刺激について、眼又は粘膜膜に適用すると、刺激を感じることがあり、3時間を超えて使用すると、過度の刺激を受けることがある旨が記載された。 8「妊娠」 「PLLR (Pregnancy and Lactation Labeling Rule)」により、妊娠、授乳の製品表示変更 (記載整備) がされ、小児への使用についての安全性と有効性は確立されていないと記載された。 2. 米FDAよりLEVILAN (aminolevulinic acid hydrochloride)の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 5.1「警告・注意」 LEVILANと青色光光力学療法用照明器 (BLU-I)を組み合わせて使用すると、一過性健忘症を引き起こす場合がある。 患者が処置の後に記憶喪失を発症した場合、医療提供者に連絡するように勧めるよう、追加された。 6「副作用」 一過性健忘症が追加された。	1. アメリカ 2. アメリカ	1. D18031205【アメリカ FDA】医薬品 安全性に関する表示変更 (SLC) : LEVILAN https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1469 2. D18042405【アメリカ FDA】医薬品 安全性に関する表示変更 (SLC) : LEVILAN https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1469	G17001263	安全性
1. オーストラリアTGAからSTA Australia社に対し、GLIOLANのProduct InformationのSpecial Warnings and Precautions for Useについて、本剤投与後の強い光への眼及び皮膚の曝露を避ける時間を24時間から48時間へ変更するよう指示があった。本件はTGAによるGLIOLANの光毒性反応リスク評価に基づき、US-FDAの添付文書に合わせる旨の改訂指示である。 4.4 Special Warnings and Precautions for Use GLIOLANの投与後、眼及び皮膚に対して強い光 (手術室照明、直射日光、または明るいま集中的な屋内照明)からの曝露を48時間避けるべきではない。 2. 海外提携企業からGLIOLAN添付文書改訂の追加措置情報を電子メールにて2019年1月15日入手した。 STA Australia社は、光曝露を回避するためのGLIOLANラベル変更 (光曝露制限時間を24時間から48時間へ変更) について、2018年11月30日付け回答書をTGAに提出した。TGAはSTA Australia社の回答書を検討し、現時点でHGLIOLANの添付文書の改訂は不要であることに同意した (2019年1月10日付けのTGAからの電子メールより)。 3. STA Australia社がTGAへ提出した、GLIOLAN (5-ALA) の光曝露制限時間を24時間から48時間に変更する添付文書を改訂不要とする旨の回答書を海外提携企業から追加情報として2019年2月6日に入手した。 1) TGAへ提出して承認されたGLIOLAN (5-ALA) 申請データ ・PIII試験では光曝露時間の制限を24時間としている。 ・薬物動態試験及び最少紅斑量 (MED) では光感受性は24時間以内に起こるが、48時間後には示されていない。 2) 市販後安全性データ ・グローバル安全性データでは、73,000例中18例の光線過敏症が報告されたが、ほとんどは投与後24時間以内に起きている。 ・膀胱がん適応におけるグローバル安全性データに於いても、10例の光線過敏症が報告されているが、投与後24時間を超えての発生はない。 ・オーストラリアでは、2013年の登録以降670例に使用されたが、光線過敏症の報告はない。 ・結論として光曝露制限時間を延長する根拠はグローバルデータベースから確認されていない。 3) US-FDAがUS添付文書の光曝露制限時間を48時間に変更するように指示した理由は、USの臨床試験での光曝露制限時間が48時間になっていることが根拠であり、安全性情報には基づいてはいない。 4. 海外提携会社から2019年5月9日に入手したPSURより、以下のGLIOLANラベル変更の追加措置情報を入手した。 韓国のRLAH社は、アメリカ及び日本に準じて、光曝露を回避するためのGLIOLANラベル変更 (光曝露制限時間を24時間から48時間へ変更) について、韓国当局に提出し、2019年3月29日付けで了承された。	1. オーストラリア 2. オーストラリア 3. オーストラリア 4. 韓国	1. Giolan TGA requested label change 2. Giolan TGA requested label change 3. Giolan TGA requested label change 4. 3 rd Global Periodic Safety Update Report for Alabel (5-aminolevulinic acid)	AG18000561	安全性
1. 海外提携企業より EUのGiolan (5-Aminolevulinic acid hydrochloride [5-ALA]) の添付文書改訂案が欧州委員会の決定によって承認された情報、及び評価レポートを入手した。 EU-SaPc 4.2用法・用量の項に、手術延長後の再投与に関する記載変更 (手術が12時間以上延長される場合は翌日以降に予定を組み直すべきであり、再投与は麻酔の2-4時間前に実施可能である旨) の追加がなされた。 4.4 警告及び使用上の注意の項に、「悪性神経腫瘍の術中可視化のための5-ALA使用に於いて、偽陰性/偽陽性の結果が生じる可能性がある (手術野の非蛍光組織は、神経腫瘍患者の腫瘍の存在を完全に除外せず、一方で脳組織 (反応性星状細胞、非定型細胞など)、壊死組織、炎症、感染症 (真菌又は細菌感染症及び腫瘍など)、CNSリンパ腫、又は他の種類の腫瘍からの転移の領域に蛍光がみられることがある。」旨の追加がなされた。 フォトナミック社の見解では、Giolanの再投与及び偽陰性/偽陽性の研究結果は、Giolanの良好なベネフィットリスクプロファイルを変化させない結論されている。 2. EU EMA (DHPC) よりGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。ドイツ BfArMよりGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 3. フランス ANSMよりGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 4. イギリス MHRAよりGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 5. シンガポール HSAよりGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 6. 海外提携企業よりオーストラリアのGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 7. 海外提携企業より韓国のGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。 8. 海外提携企業よりニュージーランドのGiolanの同様の安全性に関する添付文書の改訂情報を入手した。	1. EU 2. EU, ドイツ 3. フランス 4. イギリス 5. シンガポール 6. オーストラリア 7. 韓国 8. ニュージーランド	1. Sasse B, Witticke D, Sujatta M. Gliolan_EU Label Changes_Nov2020_V1.0 Statement: Internal Assessment of Local Label Changes. 2020 NOV; 2. ■ Direct healthcare professional communication (DHPC): Important information on Gliolan (5-aminolevulinic acid, 5-ALA): What to do in case of delayed surgery and information on fluorescence in non high-grade glioma. ● D20120208【EU EMA】医薬品 Direct healthcare professional ■ Rote-Hand-Brief zu Gliolan (5-Aminolevulinäure, 5-ALA): Vorgehen bei zeitlich verschobenen Operationen und Informationen zu Fluoreszenzen bei nicht hochgradigen Gliomen. ● D20120214【独 BfArM】医薬品 Gliolan (5-aminolevulinic acid, 5-ALA) の Rote-Hand-Brief: 手術が延期した場合の手順と非高悪性度神経 3. ■ Gliolan (acide 5-aminolevulinique, 5-ALA) : conduite a tenir en cas d' intervention chirurgicale retardée et information sur le risque de resultats faux positifs et faux negatifs - Lettre aux professionnels de sante. ● D20121016【仏 ANSM】医薬品 Gliolan (5-aminolevulinic acid) 4. ■ Letters and drug alerts sent to healthcare professionals in November 2020 ● D20121812【英 MHRA】医薬品 2020年11月の医療専門家向けのレター及びdrug alerts 5. ■ Important information on Gliolan (5-aminolevulinic acid): What to do in case of delayed surgery and information on fluorescence in non high-grade glioma. ● D21021219【シンガポール HSA】医薬品 Gliolan (5-aminolevulinic acid)に関する重要な情報: 手術が遅れた場合の対処法と非高悪性度神経腫瘍における蛍光について 6. Australian Product Information - GLIOLAN (aminolevulinic acid hydrochloride) Powder for Oral Solution. 7. Giolan notification: Update of Korean Product Information. 8. SDEA Gliolan notification: Update of New Zealand Product Information.	AG20001009	安全性
米FDAサイトにて、AMELIZ (aminolevulinic acid hydrochloride)の安全性に関する下記3項の表示変更 (SrLC) の情報が掲載された。 5. Warnings and Precautionsに、新たな項目 (過敏症) が追加された。 6. Adverse Reactionsに、承認後に報告された有害反応として過敏症、アレルギー性皮膚炎が追加された。 17. PATIENT COUNSELING INFORMATIONに、AMELIZにより重度の経過 (アナフィラキシー) を伴う過敏症を引き起こす可能性があることを患者とその介護者に通知する旨の追加がされた。	アメリカ	D21060305【米 FDA】医薬品 ■ Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) : AMELIZ 05/25/2021 (SUPPL-11)	AG21000375	安全性

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
【目的】アミノレブリン酸 (ALA) 、又はそのメチルエステルを用いた光力学療法 (PDT) は、日光性角化症領域癌化の治療に対して、優れた美容外観の結果が得られ、1日で処置を行える効果的な治療法であることから、この適応症に対する画期的な治療法といえる。PDTの主な欠点は、疼痛を伴うことがあり、そのために適用が制限されるケースがある。そのため、プロスペクティブな試験に於いて、二元的な転帰として重症vs非重症の疼痛に分け、重症の疼痛の危険因子を確認した。また、患者の満足度についても評価し、重症の疼痛の満足度に対する影響を検討した。 【方法】顔面、頭皮、手の甲における25 cm²以上の日光性領域癌化について、分割ALA-PDTで治療した48患者を選択した。光線分割治療プロトコールは、大学病院における標準的な治療法である。この治療法は、閉塞下20 %ALAゲル塗布4時間後の最初の照射に於いて20 J/cm²を放出し、暗期2時間をはさみ、2回目の照射に於いてさらに80 J/cm²を放出する。Waldmann PDT 1200Lランプ (Herbert Waldmann GmbH, Villingen-Schwenningen, Germany) を用いた。当ランプの波長は約635nmピーク、範囲は600~730 nmであった。患者特性を収集した：年齢 (平均より年上又は年下)、性別 (男女)、毛髪の色 (赤/そのほか)、皮膚のタイプ (I~III)、治療部分のサイズ (データの三分位に基づく3つの同等カテゴリーに分類)。疼痛は、疼痛なしを0とし、想像できる最悪の疼痛を10とするVASスコア (スケール0~10) を用いて1回目の照射直後及び2回目の照射後にスコア化した。重症の疼痛は、VASスコア$\geq$7とし、患者は、必要に応じて、局所浸潤麻酔、又は神経ブロック麻酔を受けた。治療の満足度は、薬物治療満足度アンケート (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM) の蘭語版を用いて、3ヵ月後にスコア化した。このアンケートは、以下の4つの項目からなる：有効性、副作用、簡便性、全体的満足度 (スケール0~100)。スコア$\geq$70は「満足」、それ以下は「不満足」と考えた。重症疼痛に関連する予測変数及び不満足に関連する予測変数は、単変量及び多変量二元ロジスティック回帰を用いて分析した。 【結果・考察】重症疼痛を報告した患者は58% (28/48例) であった。重症の疼痛を経験したすべての患者は麻酔を求め、これらの患者におけるVAS中央値は9から5に減少した。しかし、そのうち7例は、疼痛が麻酔後も重症のままであり、そのうち2例は疼痛重症度により完全な治療ができなかった。重症の疼痛の唯一の有意な予測因子は、治療面積サイズであった。重症の疼痛は、治療サイズ分類小、中、大の患者で、それぞれ38%、56%、81%と報告された (総治療面積は25~190 cm²)。TSQMは、44例で完了した。重症の疼痛を認めなかった患者の多くは、すべての項目で満足したが、重症の疼痛を認めた患者の多くは、有効性、簡便性、全体的満足度に於いて不満足であった。重症の疼痛は、治療面積サイズで調整後、TSQM簡便性項目に対する不満足の有意味な予測因子であった (OR 6.8、95%CI 1.4-33、P=0.02)。治療面積サイズは、疼痛で調整後、TSQM有効性項目に対する不満足の有意味な予測因子であった (OR 8.1、95%CI 1.4-50、P=0.02)。今回の試験は、大きな面積の光線領域癌化に対するPDTが重症疼痛により制限されることを示している。	Tom A. Middelbulg, Tamar Nijisten, Martino H. A. Neumann, Ellen R. M. de Haas, Dominic J. Robinson. Red light ALA-PDT for large areas of actinic keratosis is limited by severe pain and patient dissatisfaction. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2013; 29: 276-8.	F14000118	安全性
【背景】5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は光力学剤として有用だが、その使用は一般的に低血圧に繋がる。平均動脈圧 (MAP) < 60 mmHg を避けることは重要であるが、5-ALAを使用した場合の MAP < 60 mmHg の発生率は不明である。従って、導入後低血圧の発生率を評価するために後ろ向き研究を実施し、この現象の危険因子を特定した。 【方法】膀胱腫瘍の経尿道的切除または 5-ALA を使用した開頭術を受けた 172 人の連続した患者が登録された。主な結果は、麻酔導入後最初の 1 時間の MAP < 60 mmHg として定義される導入後低血圧の発生率とした。参加者を正常血圧群 (N群) と低血圧群 (L群) に分類した。 【結果】導入後の低血圧の発生率は 70% であった (L群 = 121、N群 = 51)。多変量解析により、女性の性別が導入後の低血圧の独立した要因であることが明らかになった (オッズ比 [OR] 3.95; 95%信頼区間 [CI] 1.21-12.97; P = 0.02)。麻酔導入前の収縮期血圧 < 100 mmHg 及び全身麻酔も、有意な独立因子として特定された (それぞれ、OR 13.30; 95% CI 1.17-151.0; P = 0.04 及び OR 25.84; 95% CI 9.80-68.49; P < 0.001)。 【結論】導入後低血圧の発生率は、5-ALA を使用している患者で 70% であった。女性の性別、麻酔導入前の収縮期血圧 < 100 mmHg、及び全身麻酔は、5-ALA を使用する場合、導入後の低血圧の独立した要因である可能性がある。	Tomooki Yatabe, Takashi Karashima, Motohiko Kume, Yu Kawanishi, Hideo Fukuhara, Tetsuya Ueba, Keiji Inoue, Yoshiyasu Okuhara, Masataka Yokoyama. Identification of risk factors for post-induction hypotension in patients receiving 5-aminolevulinic acid: a single-center retrospective study. JA Clin Rep. 2020; 6: 35.	AF20000173	安全性
【背景】近年、泌尿器科領域で使用される腫瘍発光剤5-アミノレブリン酸 (5-amino levulinic acid:5-ALA) が周術期に重度の低血圧を引き起こすとの報告が散見される。本邦では悪性神経膠腫に対しても5-ALAが使用されており、周術期の血圧に影響を及ぼす可能性がある。今回、脳神経外科領域で使用される5-ALAが周術期の血圧に及ぼす影響を検討した。 【対象と方法】倫理審査委員会で承認を得た (承認番号3174-1)。2016年11月から2018年10月までの間に、当院で初回の頭蓋内腫瘍摘出術を施行した188例 (男/女:99/89、5-ALA使用群/非使用群:83/105、平均年齢56.1歳) を対象とした。電子カルテ・麻酔記録より患者背景、周術期血圧、術中薬剤使用量を抽出し、2群の比較を行った。主要評価項目は2群間における麻酔導入後の重症低血圧の発生率の差とし、重症低血圧は麻酔導入後の最低血圧が70mm Hg未満と定義した。副次評価項目は患者背景、手術入室時血圧、麻酔導入後最低血圧、昇圧剤 (エフェドリン、フェニレフリン) の使用量とした。また、低血圧の危険因子について評価した。統計はロジスティック回帰分析で検討した。2群間の比較にMann-WhitneyU検定、χ^2乗検定を用い、P < 0.05を有意差ありとした。 【結果】5-ALA使用群では覚醒下脳腫瘍摘出術の比率が高かった (n=48、57.8%) が、術前外来での血圧を含め、両群間でその他の患者背景に有意差を認めなかった。麻酔導入時の重症低血圧の発生率は5-ALA使用群58例 (69.9%) に対し5-ALA不使用群29例 (27.6%) であり、5-ALA使用群で有意に高かった (P < 0.001)。また、手術入室時血圧は5-ALA群で低値であり、各昇圧剤使用量に関しても5-ALA群で有意に多かった。低血圧発症のリスク因子として、5-ALA使用 (Odds比7.00、95%CI 3.50-14.1)、年齢 (Odds比1.03、95%CI 1.01-1.06) が挙げられた。 【結語】5-ALA使用は麻酔導入時の重症低血圧に関連し、脳腫瘍摘出術でも周術期の血圧に注意が必要である。	小坪 創、山本 剛史、毛利 英之、小池 康志、谷口 巧。脳腫瘍摘出術における5-アミノレブリン酸 (5-ALA) の使用は麻酔時低血圧を引き起こす。日本麻酔科学会第67回学術集会。2020;215.	AF20000295	安全性

【目的】光線力学的診断用剤5-Amino levulinic acid(5-ALA)は、細胞内でプロトポルフィリンに代謝され、腫瘍細胞に集積し蛍光発光するため、術中の腫瘍組織の可視化を目的として使用される。近年5-ALA製剤を使用した膀胱腫瘍手術に於いて昇圧剤等の使用にもかかわらず術中に重篤な低血圧を引き起こす事例が報告され、添付文書に重大な副作用として追記された。しかし、悪性神経腫患者に対する検討は十分にされておらず、当該手術の術中血圧に対する5-ALAの影響は不明である。そこで本研究では、悪性神経腫患者に対して5-ALA製剤が術中の重篤な血圧低下に与える影響について検討した。 【方法】2006年1月～2020年2月に、高知大学病院及び高知医療センターに於いて、悪性神経腫に対して開頭脳腫瘍摘出術を受けた患者を電子カルテより抽出した。当該患者161例を5-ALA製剤使用の有無により分類し、患者背景(年齢、性別、降圧剤使用の有無など)、術前血圧、術中の重篤な血圧低下の有無、術中血圧、術中使用薬剤(麻酔薬、昇圧剤)の有無及び投与量について調査した。本研究では、昇圧剤等の使用にもかかわらず収縮期血圧が70 mmHg以下に低下した症例を重篤な血圧低下と定義した。また重篤な血圧低下に関連があった因子について単変量解析を行った。重篤な血圧低下に関連すると報告がある因子またはP < 0.1の因子についてロジスティック回帰分析を行った。 【結果】5-ALA使用群は107例、5-ALA不使用群は54例であった。5-ALA使用群では、重篤な血圧低下が認められた割合は有意に高く、手術入室時より手術終了までの全期間で有意に血圧低下が認められた。単変量解析の結果、重篤な血圧低下に関連する因子は、年齢、5-ALA製剤の使用、降圧剤使用、昇圧剤使用であった。またロジスティック回帰分析の結果、重篤な血圧低下に対する独立する因子は年齢と5-ALA製剤の使用であった(年齢:OR 1.05, 95%CI 1.01-1.08、5-ALA製剤使用の有無:OR 4.98, 95%CI 1.73-14.3)。 【結語】5-ALA製剤使用は悪性神経腫患者における開頭脳腫瘍摘出術中の重篤な血圧低下に関連していた。5-ALA製剤使用時には年齢や降圧剤使用の確認、手術中の十分な血圧モニタリングが必要である。	森沢 惇平、石田 智晃、西村 さとみ、中村 優李、清水 倫子、依岡 千恵子、川田 敬、常風 興平、政平 訓貴、川西 裕、福田 仁、森田 靖代、上羽 哲也、宮村 充彦。悪性神経腫の開頭手術における光線力学的診断用剤5-Amino levulinic acid製剤使用が重篤な血圧低下に与える影響。第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四支部学術大会。2020:138。	AF20000777	安全性
マウス乳腺腫瘍(TUBO)の完全切除に対する補助療法として、ALA-PDTを評価した。その研究の中で、ALAの全身(経口)および局所投与についても調査された。TUBOの完全切除/経口ALA-PDTは治療後24時間でかなりの炎症を引き起こした。これは、治療された組織領域の腫脹として物理的に現れ、腹水に進行する例もあった。経口ALA曝露後の平均(±SEM) PpIX値は、正常脂肪体で2.45±/-0.11 ng/mg、非曝露脂肪体で0.09±/-0.067 ng/mgであった(P = 0.008)。切除腫瘍の脂肪体で3.31±/-0.81 ng/mgであり、正常脂肪体(2.45±/-0.11 ng/mg)と統計的に差異はなかった。腫瘍自体は2.93±/-0.84 ng/mgと大量のPpIXを蓄積していなかったことから、経口ALAは正常脂肪体及び切除腫瘍の脂肪体でPpIX蓄積をもたらし、CR/oALA PDT治療後の炎症反応に寄与する可能性がある。一方、10分のALA局所曝露後の平均PpIX値は、正常脂肪体で0.20±/-0.03 ng/mg、ALA非曝露の脂肪体で0.05±/-0.007 ng/mgであった(P=0.008)。ALA局所投与後、切除腫瘍の脂肪体で0.32±/-0.13 ng.mgであり、正常脂肪体(0.20±/-0.03 ng/mg)と統計的に差異がなかったことから、PpIXの測定可能な値は10分のALA局所曝露で得られるが、ALA経口曝露後の測定値よりも約10倍小さかった。また、フローサイトメトリーによると、CD45-細胞の割合は、完全切除/経口ALA-PDTと比較して完全切除/局所ALA-PDTで有意に低かった。また、ALA-PDT局所治療は完全切除/経口ALA PDTより好中球群を良好にコントロールし、完全切除/局所ALA-PDTは完全切除/経口ALA-PDT後と比較して好中球の割合が有意に低かった(P = 0.0176)。CD11b+ Ly6G+細胞割合は完全切除/局所ALA-PDT治療マウスと比較して完全切除/経口ALA-PDT治療マウスで高かった。これらのデータは好中球数が高いことを示し、局所ALA-PDTと比較して経口ALA-PDT投与を受けたマウスにおいて炎症要素が高いことを示唆している。	Shirron Carter, Joann Miller, Gwendolyn Cramer, Min Yuan, Stacy Guzman, Mary E. Putt, Keith A. Cengel, Gary M. Freedman, Theresa M. Busch. Adjuvant Photodynamic Therapy, Mediated via Topical Versus Systemic Administration of 5-Aminolevulinic Acid for Control of Murine Mammary Tumor after Surgical Resection. Photochem Photobiol. 2022; 98: 117-26.	AF21000331	安全性
【背景】光線力学的悪性腫瘍診断に5-アミノレブリン酸を使用すると、泌尿器科手術中に術中低血圧(収縮期血圧<70 mmHg)を引き起こすと報告されている。しかし、悪性神経腫手術における術中低血圧との関連性及びその根底にあるメカニズムはまだ解明されていない。この研究では、5-アミノレブリン酸投与が悪性神経腫手術における術中低血圧と関連しているかどうかを調査することを目的とし、in vitroでの5-アミノレブリン酸誘発性低血圧のメカニズムを調査した。 【方法】このレトロスペクティブな多施設コホート研究では、ヒト臍帯静脈内皮細胞培養に於いて、in vitroで5-アミノレブリン酸に曝露した低血圧の候補メディエーターとして細胞内一酸化窒素を調査した。 【結果】142人の患者のうち、94人が5-アミノレブリン酸ガイド下手術を受けた。収縮期血圧は、5-アミノレブリン酸投与による手術全体で有意に低下した。多変量ロジスティック回帰分析によると、5-アミノレブリン酸投与は術中低血圧の独立した危険因子であった(89% 対 56%; オッズ比:6.72、95%信頼区間[2.05-22.1]、P=0.02)。5-アミノレブリン酸グループのサブグループ分析では、年齢の増加とレニン-アンギオテンシン系阻害剤の使用は、血圧低下に対して5-アミノレブリン酸との相乗効果をもたらした。血管内皮細胞培養研究では、5-アミノレブリン酸は細胞内一酸化窒素生成の有意な増加を誘発した。 【結論】5-アミノレブリン酸の投与は、悪性神経腫手術における術中低血圧と関連しており、加齢とレニン-アンギオテンシン系阻害剤の使用により、5-アミノレブリン酸の血圧降下効果が高まった。in vitroの結果によると、5-アミノレブリン酸によって誘発される低血圧は、血管内皮細胞における一酸化窒素の増加によって媒介される可能性がある。	Shumpei Morisawa, Kohei Jobu, Tomoaki Ishida, Kei Kawada, Hitoshi Fukuda, Yu Kawanishi, Taku Nakayama, Shinkuro Yamamoto, Naohisa Tamura, Mitsuhiro Takemura, Nao Kagimoto, Tsuyoshi Ohta, Noritaka Masahira, Hideo Fukuhara, Shun-ichiro Ogura, Tetsuya Ueba, Keiji Inoue, Mitsuhiro Miyamura. Association of 5-aminolevulinic acid with intraoperative hypotension in malignant glioma surgery. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2022; 37: 102657.	AF21000721	安全性
いくつかの研究は、5-アミノレブリン酸(5-ALA) ベースの光線力学療法(PDT)の潜在的な利点を示唆している。5-ALAはヘムの前駆体であり、光照射により活性酸素種(ROS)を生成する。いくつかの報告は、青色光が細胞内ROS産生を誘導することを示している。本研究では、様々なコメットアッセイ技術を使用して、B16F1マウスメラノーマ及びヒトケラチノサイトHaCaT細胞のDNAの完全性に対する青色光と5-ALAの影響を解明した。青色光と5-ALAによる同時処理は、両方の細胞株の細胞生存率を大幅に低下させた。ニュートラルコメットアッセイを実行して、DNA二重鎖切断(DSB)形成と、青色光及び5-ALAによって引き起こされるDSBを評価した。また、一本鎖切断(SSB)とアルカリ不安定部位(ALS)を検出するために、アルカリコメットアッセイを実行した。結果は、5-ALAが青色光誘起SSB形成を加速したことを示した。さらに、酸化的DNA損傷を評価するために、2種類の酵素を使用して修正されたコメットアッセイが行われた。結果は、青色光と5-ALAが両方の細胞株で酸化プリンとピリミジンを生成したことを示した。要約すると、5-ALAと光照射による同時処理は、細胞や組織に予期しないDNA損傷を引き起こす可能性がある。	Taiki Sato, Kazuomi Sato. Adverse Effect of Blue Light on DNA Integrity Is Accelerated by 5-Aminolevulinic Acid in HaCaT Human Keratinocyte Cells and B16F1 Murine Melanoma Cells. Biology. 2022; 11: 1743.	AF22000882	安全性

別紙様式15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名：アラベル内用剤1.5g 使用成績調査

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	648	
副作用等の発現症例数	31	
副作用等の発現割合	4.8%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合：%)	
感染症および寄生虫症	4	(0.6)
膀胱炎	1	(0.2)
誤嚥性肺炎	1	(0.2)
腎盂腎炎	1	(0.2)
敗血症	1	(0.2)
尿路感染	1	(0.2)
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)
播種性血管内凝固	1	(0.2)
代謝および栄養障害	2	(0.3)
低ナトリウム血症	2	(0.3)
代謝性アシドーシス	1	(0.2)
神経系障害	2	(0.3)
小脳出血	1	(0.2)
てんかん	1	(0.2)
血管障害	1	(0.2)
高血圧	1	(0.2)
胃腸障害	2	(0.3)
便秘	1	(0.2)
嘔吐	1	(0.2)
肝胆道系障害	14	(2.2)
肝機能異常	14	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	5	(0.8)
蕁麻疹	1	(0.2)
紅斑	2	(0.3)
光線過敏性反応	1	(0.2)
蕁麻疹	1	(0.2)
腎および尿路障害	1	(0.2)
急性腎障害	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.2)
発熱	1	(0.2)
臨床検査	5	(0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)
血小板数減少	2	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.2)
処置による低血圧	1	(0.2)

MedDRA/J version (25.1)