

アラグリオ[®]顆粒剤分包1.5g
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はSBIファーマ株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

SBIファーマ株式会社

(別紙様式)

アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アラグリオ®顆粒剤分包1.5g	有効成分	アミノレブリン酸塩酸塩
製造販売業者	SBI ファーマ株式会社	薬効分類	87729
提出年月		令和2年12月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
光線過敏性反応	3	偽陽性及び偽陰性	6	該当なし	
肝機能障害	4				
低血圧	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	7頁				

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動	8
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	8
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査	9

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動	10
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供	10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和 2 年 12 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 東京都港区六本木一丁目 6 番 1 号
泉ガーデンタワー 20 階

氏 名 : SBI ファーマ株式会社
代表取締役 執行役員社長
北尾 吉孝 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年9月27日	薬効分類	87729
再審査期間	10年間	承認番号	22900AMX00989000
国際誕生日	2007年9月7日		
販売名	アラグリオ顆粒剤分包 1.5g		
有効成分	アミノレブリン酸塩酸塩		
含量及び剤型	1包中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g を含有		
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、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。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和2年3月13日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクである「光線過敏性反応」の項に、製造販売後における発現状況を追記
2. 「1.1 安全性検討事項」の重要な特定されたリスクである「光線過敏性反応」の項に、追加のリスク最小化策を設け医療関係者向け資材（適正使用ガイド）による注意喚起を記載し、あわせて「4. リスク最小化計画の概要」の「医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供」に光線過敏性反応に関する内容を追記
3. 「品目の概要」の承認条件の項から使用成績調査（全例調査）を削除

変更理由：

1. 製造販売後において光線過敏性反応の発現が報告されたため
2. 本剤の光線過敏性反応のリスク等について医療従事者に対し確実に情報提供を行うため
3. 承認条件解除のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
光線過敏性反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験において、光線過敏性反応である可能性が否定できない副作用の発現は認められていないが、本剤と同一成分を含有する医薬品の「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」の製造販売後において、重篤な光線過敏症が1例、自発報告として認められ、海外においても非重篤の光線過敏性反応の副作用が認められている。 また、マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性（死亡、炎症性皮膚反応）を生じることが報告されている。 <u>国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない光線過敏性反応が報告されている。</u></p> <p>以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動 ➤ 使用成績調査</p> <p>【選択理由】 本剤の作用機序から、投与後の強い光への曝露及び併用禁忌薬の使用により、光線過敏症発現のリスクが増加する可能性がある。製造販売後の使用実態下において、光線過敏性反応の発現状況をより詳細に把握するため選択した。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「併用禁忌」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」及び「その他の注意」の項に記載し、注意を喚起する。 ・ <u>追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）に光線過敏性反応に関する注意事項を記載し、光線過敏性反応の発現を予防する。</u></p> <p>【選択理由】 本剤の光線過敏性反応のリスク等について、医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な特定されたリスク

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において、安全性を評価した総症例 123 例中、肝機能関連の副作用は、46 例（37.4%）に認められ、AST 増加 21 例（17.1%）、ALT 増加 17 例（13.8%）、LDH 増加 12 例（9.8%）、血中ビリルビン増加 12 例（9.8%）、 γ -GTP 増加 10 例（8.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（1.6%）であった。また、本剤と同一成分を含有する医薬品の悪性神経膠腫患者を対象とした国内臨床試験において、重篤な肝機能障害が認められ、製造販売後調査や海外自発報告においても、重篤な肝機能関連の副作用発現が報告されている。非臨床試験（ラット、イヌ）においても、PPIXによる肝障害が認められている。

以上の理由により、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
 - 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において、肝機能障害の発現状況をより詳細に把握するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に肝機能障害のある患者を記載。また「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他の注意」の項に記載して注意を喚起する。

【選択理由】

本剤の肝機能障害のリスク等について医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な特定されたリスク

低血圧

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の臨床試験及び製造販売後において重篤な低血圧関連事象の発現が報告されたことから設定した。

国内において、本剤との因果関係が否定できない重篤な低血圧関連事象として、低血圧、血圧低下が報告された。これらの報告には、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も含まれていた。

膀胱癌を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ALA-BC-1 試験）及び国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験）の安全性併合解析の結果、本剤との因果関係が否定できない重篤な低血圧関連事象の発現率は0.8%（1/123例）であった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において、通常の医薬品安全性監視活動の中で低血圧の副作用発現状況を把握し、必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に心血管系疾患のある患者を記載。また、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し、注意を喚起する。

【選択理由】

本剤の重篤な低血圧関連事象のリスク等について医療従事者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

偽陽性及び偽陰性

重要な潜在的リスクとした理由：

膀胱癌に関する国内臨床試験で、偽陽性及び偽陰性が認められている。偽陽性となり得る原因としては炎症部位への PPIXの蓄積等が、偽陰性の原因としては青色励起光を必要以上の時間照射することによる退色等が考えられ、当該原因を踏まえた上で適切な方法により観察が行われない場合には、臨床試験で認められた結果よりも偽陽性及び偽陰性が増加する可能性があることから、偽陽性及び偽陰性を重要な潜在的リスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動
 - 使用成績調査

【選択理由】

製造販売後の使用実態下において、偽陽性及び偽陰性の発現状況をより詳細に把握するため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に偽陽性について、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に偽陰性について記載して注意を喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、赤色蛍光の観察方法に関する資材（適正使用ガイド）を作成し、偽陽性及び偽陰性を最小限にするための注意を喚起する。

【選択理由】

本剤の偽陽性及び偽陰性の潜在的リスクについて、医療従事者に対する情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性に関する情報を収集する。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（全例調査）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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して、使用実態下における有効性に関する情報を収集するため。 内容及び手法の概要並びに選択理由については医薬品安全性監視計画の概要の項に記載した。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報、外国措置情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)	
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 光線過敏性反応、肝機能障害、偽陽性及び偽陰性</p> <p>【目的】 本剤が使用される患者の使用実態下における安全性及び有効性に関して、次の事項を把握することを目的とする。 (1) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (2) 安全性または有効性に影響を与えると考えられる要因</p> <p>【実施計画案】 調査予定期間：販売開始後から1.5年間 登録予定期間：販売開始後から1年間 調査予定症例数：280例 実施方法：中央登録方式にて全例調査方式として実施する 観察期間：本剤投与後2週間とする</p> <p>【実施計画の根拠】 承認時までの国内治験症例が少ないことから、製造販売後の一定期間にすべての使用患者を対象とした使用成績調査を行い、使用実態下における安全性や有効性に関する情報を可能な限り早期に偏りを生じないように収集する。 症例数の設定根拠：膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において認められた特徴的な副作用（臨床検査を含む）は肝機能関連の副作用であった。国内臨床試験で、最も発現頻度が高かったアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は23.5%であり、使用成績調査においてアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の推定発現率を計算すると278例の調査予定症例数のとき18.5~28.5% (95%CI: 精度±5.0%) となることから、検討可能な目標症例数は280例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び再審査申請時。 安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・ 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ： <u>光線過敏性反応</u> ： 偽陽性及び偽陰性 <p>【目的】</p> <p>医療従事者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>医薬情報担当者等が、医療従事者に、<u>光線過敏性反応の注意事項</u>および赤色蛍光の観察方法に関する本資材を用いて<u>本リスク</u>を最小限にするための注意を説明し、本剤の適正使用を推進する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時及び再審査申請時。 安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該リスク最小化活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>使用成績調査の結果等から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会報告、外国措置報告及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の収集及び評価				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	280 例	安全性定期報告時 再審査申請時	販売開始より 実施中	安全性定期報告時 及び再審査申請時
市販直後調査	該当せず	販売開始より 6 カ 月間	終了	作成済み (2018 年 8 月提出)

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	280 例	安全性定期報告時 再審査申請時	販売開始より 実施中	安全性定期報告時 及び再審査申請時

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査	実施期間：販売開始より 6 カ月間 報告時期：調査期間終了 2 カ月以内	終了
医療関係者向け資材（適正使用ガイド） of 作成と提供	安全性定期報告時 再審査申請時	承認後より実施中