

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 (2019年更新版) に準拠して作成

光線力学診断用剤

アラベル[®]内用剤 1.5gAlabel[®] Oral 1.5g

| | |
|---------------------------|--|
| 剤形 | 凍結乾燥製剤(白色又はわずかに灰色を帯びた白色の塊) |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること) |
| 規格・含量 | 1バイアル中 アミノレブリン酸塩酸塩1.5g |
| 一般名 | 和名:アミノレブリン酸塩酸塩(JAN) 洋名:Aminolevulinic Acid Hydrochloride(JAN) |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | 製造販売承認年月日:2013年3月25日 薬価基準収載年月日:2013年8月27日 発売年月日:2013年9月18日 |
| 開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名 | 製造販売元:ノーベルファーマ株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | ノーベルファーマ株式会社 カスタマーセンター 〒104-0033 東京都中央区新川1-17-24 フリーダイヤル:0120-003-140 受付時間:平日9:00~18:00(土、日、祝日、年末年始を除く) 医療関係者向けWEBサイト: https://nobelpark.jp/ |

本IFは2023年4月改訂(第2版)の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品（以下、医薬品）の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF）が誕生した。その後、IFは日本病院薬剤師会（以下、日病薬）と日本製薬工業協会（以下、製薬協）との協議のもと、詳細情報を付与した冊子体に発展し臨床で活用されてきた。

1983年5月の添付文書記載要領の改訂にあわせて、1988年に日病薬学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、1998年には日病薬学術第3小委員会がIF記載要領の改訂を行った。さらに、医療技術の進歩や新剤形製剤の開発、電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD）での製造販売承認申請開始、チーム医療の進展と薬剤師による処方設計支援・副作用モニタリング等、様々な情報ニーズと情報環境の変化に即した見直しが必要となり、日病薬医薬情報委員会において2008年、2013年にIF記載要領の改訂が行われてきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて一元管理・公開されている。日病薬では、IFを掲載する医療用医薬品情報検索のページが公的サイトであることに配慮し、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」（販売情報提供活動ガイドライン）に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかなにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により利用者自らが整備するとともに、最新の添付文書をPMDAの医療用医薬品情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや文献調査等により、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

| | | | |
|-----------------------|----|--|----|
| I. 概要に関する目 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 40 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 特定の背景を有する患者 | 40 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 | 11. その他 | 40 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 3 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 41 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 3 | 1. 警告内容とその理由 | 41 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 | 2. 禁忌内容とその理由 | 41 |
| 6. RMP の概要 | 3 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 41 |
| II. 名称に関する項目 | 4 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 41 |
| 1. 販売名 | 4 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 41 |
| 2. 一般名 | 4 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 43 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 | 7. 相互作用 | 44 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 | 8. 副作用 | 45 |
| 5. 化学名（命名法） | 5 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 48 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 5 | 10. 過量投与 | 48 |
| III. 有効成分に関する項目 | 6 | 11. 適用上の注意 | 48 |
| 1. 物理化学的性質 | 6 | 12. その他の注意 | 49 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 6 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 51 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 6 | 1. 薬理試験 | 51 |
| IV. 製剤に関する項目 | 7 | 2. 毒性試験 | 51 |
| 1. 剤形 | 7 | X. 管理的事項に関する項目 | 54 |
| 2. 製剤の組成 | 7 | 1. 規制区分 | 54 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 7 | 2. 有効期間 | 54 |
| 4. 力価 | 7 | 3. 包装状態での貯法 | 54 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | 4. 取扱い上の注意 | 54 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 8 | 5. 患者向け資材 | 54 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 8 | 6. 同一成分・同効薬 | 54 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 | 7. 国際誕生年月日 | 54 |
| 9. 溶出性 | 8 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日 | 54 |
| 10. 容器・包装 | 9 | 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容 | 55 |
| 11. 別途提供される資材類 | 9 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 55 |
| 12. その他 | 9 | 11. 再審査期間 | 55 |
| V. 治療に関する項目 | 10 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 55 |
| 1. 効能又は効果 | 10 | 13. 各種コード | 55 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 10 | 14. 保険給付上の注意 | 55 |
| 3. 用法及び用量 | 10 | XI. 文献 | 56 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 11 | 1. 引用文献 | 56 |
| 5. 臨床成績 | 12 | 2. その他の参考文献 | 56 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 27 | XII. 参考資料 | 58 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 27 | 1. 主な外国での発売状況 | 58 |
| 2. 薬理作用 | 27 | 2. 海外における臨床支援情報 | 58 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 33 | XIII. 備考 | 60 |
| 1. 血中濃度の推移 | 33 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報 | 60 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 36 | 2. その他の関連資料 | 60 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 36 | | |
| 4. 吸収 | 36 | | |
| 5. 分布 | 36 | | |
| 6. 代謝 | 39 | | |
| 7. 排泄 | 40 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 40 | | |

略語表

| 略語 | 略語内容 (英名) | 略語内容 (和名) |
|-------------------|---|---------------------|
| 5-ALA | 5-aminolevulinic acid | アミノレブリン酸 |
| 5-ALA HCl | 5ALaminolevulinic acid hydrochloride | アミノレブリン酸塩酸塩 |
| 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 |
| AUC _∞ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity | 無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| AUC ₂₄ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours | 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 |
| C _{max} | maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度 |
| CoA | coenzyme A | コエンザイム A |
| CT | computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| FECH | ferrochelatase | フェロケラターゼ |
| γ-GTP | gamma-glutamyl transpeptidase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| KPS | Karnofsky Performance Status | カルノフスキーの全身状態 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| MRI | magnetic resonance imaging | 核磁気共鳴画像 |
| PBG-D | porphobilinogen deaminase | ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 |
| PDD | photodynamic diagnosis | 光線力学診断 |
| PPIX | protoporphyrin IX | プロトポルフィリンIX |
| RH | relative humidity | 相対湿度 |
| T _{1/2} | elimination half-life | 消失半減期 |
| T _{max} | time to maximum plasma concentration | 最高血漿中濃度到達時間 |
| UV | ultraviolet | 紫外線 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アラベル® 内用剤 1.5g(一般名：アミノレブリン酸塩酸塩、5-ALA HCl) 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を効能又は効果とする経口投与による体内診断薬である。

悪性神経膠腫は、脳腫瘍の中でも最も悪性度の高い腫瘍に属する。悪性神経膠腫に対する標準治療は、顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除であるが、腫瘍摘出率が高いと5年生存率が向上することが示されており、機能を温存しつつ可能な限り腫瘍を摘出することが予後の向上につながると言われている。しかし、悪性神経膠腫は脳の正常領域に浸潤性に増殖する特徴を有するため、正常組織との境界が不鮮明で、腫瘍部位の完全切除は困難なのが現状である。

アミノレブリン酸 (5-ALA) はヒトを含む生物に広く存在している生体内物質で、生体内ではグリシンとサクシニル CoA から合成され、5-ALA からヘムに生合成される過程でプロトポルフィリンIX (PP IX) に代謝される。外因性に5-ALAを投与した場合、同様の生合成過程をたどり、PP IXに代謝され、腫瘍細胞に選択的に蓄積する。このPP IXは光感受性物質であり、青色光線 (400 ~ 410nm) で励起されると赤色蛍光を発する。術野で腫瘍部位を蛍光発色することで可視化する性質を利用し、ドイツのStummerらは、1998年に初めて本剤投与による悪性神経膠腫の術中診断に関する臨床試験を報告した。その後、ドイツのメダック社により本剤の開発が行われ、腫瘍組織が蛍光発色することにより腫瘍組織と正常組織との識別が可能になり高い診断能が示された。また、従来法(白色光下での腫瘍切除)に比べ腫瘍摘出率の向上及び6ヵ月無増悪生存率の改善がみられ、悪性神経膠腫の脳腫瘍切除術における光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis : PDD) 薬として、2007年9月に欧州にて承認された。

国内においては、2009年に日本脳神経外科学会から本剤の早期承認の要望書が厚生労働大臣宛に提出され、また、2010年の第3回未承認・適応外薬検討会議にて、本剤は医療上必要性の高い未承認薬として評価されたことから、ノーベルファーマ株式会社が臨床試験を開始し、「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」を効能又は効果とする有効性・安全性が確認され、2013年3月に承認された。本剤は、2010年9月14日に希少疾病用医薬品として指定されている(指定番号:(22薬)第233号)。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中に腫瘍組織を特異的に可視化する体内診断薬である。
- (2) 腫瘍組織の識別を可能とし、従来法である白色光下による腫瘍切除術での残存腫瘍を切除することができ、腫瘍摘出率の向上が期待できる。

悪性神経膠腫を対象とした国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率（患者割合）は65.8%（25/38例）、蛍光の強／弱別での強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ94.4%（34/36例）及び65.8%（25/38例）であった。

生検組織ごとの陽性診断率は85.6%（190/222検体）であり、強蛍光領域では94.4%（102/108検体）であった。なお、初発／再発患者別の強蛍光領域の陽性診断率は、初発患者100.0%（66/66検体）、再発患者85.7%（36/42検体）であった。（V. 5. P. 17参照）

8. 重要な基本的注意

8.1 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^註の室内で過ごさせること。[15.2.3参照]

注）日本産業規格の照明基準総則（JIS Z 9110：2010）では、病院の照度について、病室100ルクス、食堂300ルクス、一般検査室・診察室・薬局500ルクスと規定している。

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1、15.2.1参照]

8.3 脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用すること。

- (3) 本剤投与により代謝物であるプロトポルフィリンIX（PP IX）が腫瘍細胞に選択的に蓄積し、励起光（400～410nm）により腫瘍細胞が赤色蛍光を発することにより、腫瘍細胞の識別が可能となる。

5-ALA添加時のPP IX蓄積量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞で多く認められた（*in vitro*）。また、PP IX蓄積量は腫瘍部で最も多く、腫瘍周辺部の約10倍、正常組織の約100倍であった（ウサギ）。（VI. 2. P. 30-31参照）

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（PP IX）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。[7.2参照]。

- (4) 国内第Ⅲ相試験において、安全性を評価した45例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は11例（24.4%）で、悪心3例（6.7%）、嘔吐2例（4.4%）、発熱2例（4.4%）、肝機能異常2例（4.4%）、LDH増加1例（2.2%）、 γ -GTP増加1例（2.2%）、リンパ球数減少1例（2.2%）、血小板数減少1例（2.2%）、血尿1例（2.2%）であった。（承認時）（VIII. 8. P.44参照）
また、重大な副作用として、肝機能障害及び低血圧がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（6.7%）

γ -GTP（6.7%）、AST（4.4%）、ALT（4.4%）、A1-P（2.2%）の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、15.2.1参照]

11.1.2 低血圧（頻度不明）

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。

3. 製品の製剤学的特性

生体内物質でもあるアミノレブリン酸の塩酸塩 (5-ALA HCl) を成分とする凍結乾燥製剤であり、術前に水に溶解して経口投与する。(VIII. 11. P.47 参照)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1バイアルに水50mLを加えて溶解後、24時間以内に使用する。24時間を過ぎた溶解液は廃棄する。

14.1.2 本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等

| 適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等 | 有無 | タイトル, 参照先 |
|------------------------------|----|--|
| 医薬品リスク管理計画 (RMP) | 無 | — |
| 追加のリスク最小化活動として 作成されている資材 | 有 | 医療従事者向け資材 ノーベルファーマ株式会社医療関係者向けWEBサイト https://nobelpark.jp/ (「XIII. 備考」の項参照) 患者向け資材 くすりのしおり (「X.5 患者向け資材」の項参照) |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 | — |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 | — |

本剤は、2010年9月14日に希少疾病用医薬品として指定されている(指定番号:(22薬)第233号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アラベル[®] 内用剤 1.5g

(2) 洋名

Alabel Oral 1.5g

(3) 名称の由来

一般名「アミノレブリン酸」の略語「5-ALA」の「アラ」に、社名ノーベルから「ベル」を組み合わせた。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アミノレブリン酸塩酸塩(JAN)

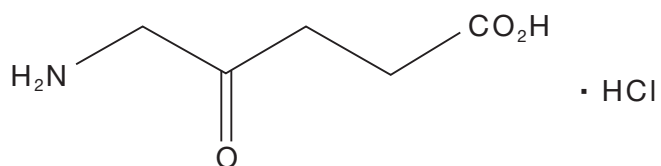
(2) 洋名(命名法)

Aminolevulinic Acid Hydrochloride(JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_5H_9NO_3 \cdot HCl$

分子量 : 167.59

5. 化学名（命名法）

日本名：5-アミノ-4-オキソペンタン酸塩酸塩（IUPAC）

英名：5-Amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：5-ALA HCl

記号番号（治験番号）：NPC-07

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

| | |
|--------------|-------|
| 水 | 溶けやすい |
| メタノール | 溶けにくい |
| エタノール (99.5) | 溶けにくい |

(3) 吸湿性

5-ALA HCl は吸湿性を示す。

5-ALA HCl の吸着等温線は、25℃において約 50% RH から徐々に吸湿し、約 73% RH 付近で急激な吸湿の立ち上がりを示し、更に潮解へ移行する。この過程途中の結晶形に変化は認められない。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

分解点：152～153℃

(5) 酸塩基解離定数

カルボキシル基の水素の解離による pKa は 3.90、また、アミノ基(アンモニウム基)の水素の解離による pKa は 8.05 である。

(6) 分配係数

測定データなし

(7) その他の主な示性値

pH：2.0～3.5 (1%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|-----------------------|----------|-------|-----|
| 長期保存試験 | -20℃ ± 5℃ (成り行き湿度) | ポリエチレン容器 | 60 箇月 | 規格内 |
| 冷蔵保存条件 | 5℃ ± 3℃ (成り行き湿度) | ポリエチレン容器 | 6 箇月 | 規格内 |

測定項目：10%水溶液の溶状(色、澄明性)、類縁物質、pH(1%水溶液)、確認試験、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法
薄層クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

経口光線力学診断用剤

本剤は経口剤であるが、凍結乾燥製剤であるためバイアルに充填した包装形態となっている。

(2) 製剤の外観および性状

| 形状 | 色調 | 味 | におい |
|--------|------------------|--------|-----|
| 凍結乾燥製剤 | 白色又はわずかに灰色を帯びた白色 | 酸味を呈する | なし |

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) 製剤の物性

本剤 1 バイアル(5-ALA HCl 1.5g) に水 50mL を加えて溶かした液(3%水溶液) の pH は 2.2 ～ 2.8 である。

(5) その他

バイアルは窒素充填している。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分の含量及び添加剤

| | |
|------|-------------------------|
| 有効成分 | 1 バイアル中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g |
| 添加剤 | なし |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

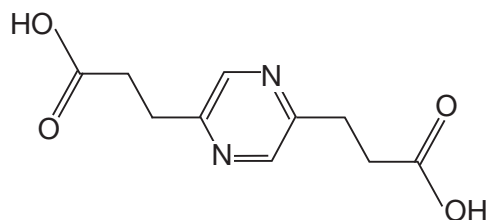
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

アセトン：合成過程における残留溶媒であるが、残留溶媒ガイドラインに規定されている限度値以下
 ピラジン-2,5-ジプロピオン酸（下図）：5-ALA HCl の二量体であり分解生成物であるが、極めて少ない。



6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-------------|---------------------|-----------|--------------------------------|-----|
| 長期保存試験 | 25°C 60% RH | 無色ガラスバイアル | 60 箇月 | 規格内 |
| 加速試験 | 40°C 75% RH | 無色ガラスバイアル | 6 箇月 | 規格内 |
| 苛酷試験 (光) | 光照射 (キセノンランプ) 室温 | 石英製容器 | 照射エネルギー 765W/m ² | 規格内 |

測定項目：性状^{注1)}、水分^{注1)}、類縁物質試験、5-ALA HCl 定量、無菌試験^{注1)}、発熱性物質^{注1)}、エンドトキシン^{注1)}、
 再調製時間^{注1, 注2)}、溶状（色及び澄明性）^{注2)}、pH^{注1, 注2)}、不溶性異物^{注1, 注2)}

注1) 「苛酷試験」では測定していない項目

注2) 3%水溶液に調製し、試験を行った。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：本剤1バイアルに水50mLを加えて溶解後、24時間以内に使用する。24時間を過ぎた溶解液は廃棄する。

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|-------------------------------|------------------|---------|-------|-----|
| 溶解後 ^{注1)} の 安定性試験 | 15～25°C 昼間散光下 | ガラスバイアル | 24 時間 | 規格内 |

測定項目：類縁物質試験、5-ALA HCl 定量、溶状（色及び澄明性）、pH

注1) 3%水溶液に調製し、試験を行った。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色のガラスバイアル

ゴム栓：シリコン処理の臭化ブチルゴム

フリップ・オフ キャップ：アルミニウム / ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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

< 設定理由 >

効能又は効果は、以下の国内外の臨床試験成績を基に設定した。

国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾ においては、初発又は再発の悪性神経膠腫患者を対象として本剤の診断能、安全性及び薬物動態を検討した。主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率（患者の割合）は、従来の切除術で使用する白色光下で腫瘍部位を切除した後、青色の励起光（波長 400～410nm）を照射し蛍光発色した強蛍光領域及び弱蛍光領域からそれぞれ最大 3 箇所（合計最大 6 検体）の蛍光組織を採取し、いずれの試験結果においても本剤投与による腫瘍組織の可視化が得られた。

海外第Ⅱ相臨床試験 (MC-ALS.28/GLI, MS-ALS.30/GLI)^{2,3)} では、白色光下で腫瘍部位を切除した後、青色の励起光（波長 400～410nm）を照射し蛍光発色を確認して採取した生検標本により陽性診断率を算出した。いずれの試験結果においても本剤投与による腫瘍組織の可視化が得られた。

2. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

3. 用法及び用量

6. 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。

< 設定理由 >

用法及び用量は、国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。海外で承認されている用法及び用量と同じである。

用量について

本剤は、海外第Ⅰ / Ⅱ相試験 (MC-ALS.8- I /GLI)⁴⁾ において、用量が検討されている。（V. 5. P.14 参照）なお、20mg/kg を最高投与量として設定した理由は、前述の海外臨床試験の開始前に、5-ALA の 30～60mg/kg 経口投与による副作用発現の文献報告⁵⁻⁷⁾ があること及び悪性神経膠腫の診断において 10mg/kg よりも 20mg/kg 経口投与で高い診断能が得られた報告^{8,9)} から、20mg/kg を超す投与量の検討は不要と判断されたことにある。

国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾ において、20mg/kg 経口投与での蛍光組織の陽性診断率で海外臨床試験と同様の成績が得られ、日本人においても腫瘍組織を特異的に可視化することが示された。

手術時の麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）の投与について

国内の第Ⅲ相試験（NPC-07-1）¹⁾で本剤の代謝物PP IXは、投与後6.17時間に最高濃度が示されたことから、腫瘍切除時（本剤投与後5～10時間）にはPP IXによる十分な蛍光が得られると推定された。文献による報告¹⁰⁾では、5-ALA HCl投与後3～12時間は安定した蛍光を発するとされている。

本剤投与から麻酔導入開始までの時間は、国内の第Ⅲ相試験（NPC-07-1）¹⁾では38例中37例が2～4時間の範囲内であった。また、海外の第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI）²⁾では、33例中32例が2～4時間の範囲内であった。いずれの試験においても本剤投与から麻酔導入開始までの時間が2～4時間の症例で、腫瘍組織の蛍光が認められ、陽性診断率の評価が実施された。

以上より、「通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、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」と設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とすること。
- 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。[14.2 参照]

< 設定理由 >

本剤の使用による重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、国内外の臨床試験成績、文献情報及び外国の添付文書（欧州におけるSummary of Product Characteristics、2007年9月版）に基づいて記載した。

- (1) 本剤によって誘発された脳組織の蛍光発色からは、その組織が有する神経機能に関する情報は得られません。また、悪性神経膠腫は、正常組織に浸潤する特徴を有することより、腫瘍組織と正常組織が混在する領域が存在していると考えられる。

本剤による悪性神経膠腫の蛍光診断に関する留意事項として、日本レーザー医学会による「脳神経外科疾患を対象としたレーザー治療の安全ガイドライン」¹¹⁾においては、5-ALAを用いた光線力学診断の実施に際して、「腫瘍組織を摘出する場合には運動・言語などのモニタリングを行い術後の後遺症を最小限におさえられるようにしなければならない」とされている。

- (2) 国内の第Ⅲ相試験（NPC-07-1）¹⁾では、弱蛍光領域での生検組織ごとの陽性診断率は77.2%（88/114検体）であり、浸潤している悪性腫瘍細胞と正常細胞が混在していると考えられる。

また、国内の第Ⅲ相試験（NPC-07-1）¹⁾の45例中3例では、術中迅速病理診断において悪性神経膠腫と判定されたにも係わらず、本剤投与後腫瘍部位で、強蛍光及び弱蛍光を含めて腫瘍本体に蛍光が認められなかったことから、本剤投与によっても腫瘍部位に蛍光が認められない可能性があることを注意喚起した。

国内の第Ⅲ相試験（NPC-07-1）¹⁾において、非蛍光領域には腫瘍が認められないことを確認する目的で、蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）での生体組織ごとの陽性診断率（患者数38例）を検討した結果は、それぞれ61.1%（44/72検体）及び47.5%（29/61検体）であった。この結果から、非蛍光である近接領域及び遠隔領域においても、腫瘍細胞が浸潤していることが認められた。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

| 試験区分 (試験番号) | 資料区分 | 対象(被験者数) | 試験 デザイン | 用法及び用量、投与期間、概要等 |
|---|------|--|--------------|--|
| 国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1) ¹⁾ | 評価資料 | 初発又は再発の 悪性神経膠腫 (45例) | 非盲検 | 20mg/kg 単回経口投与 蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態を検討 |
| 海外第Ⅰ相試験 (MC-ALS.20/BV) ¹²⁾ | 参考資料 | 健康成人男性 ^{注)} (21例) | 非盲検、 無作為化 | 20mg/kg 単回経口投与、2mg/kg 静脈内投与 ^{注)} 絶対的バイオアベイラビリティ、皮膚の光感作期間 と PP IX 血漿中濃度の関連性などを検討 |
| 海外第Ⅰ / Ⅱ相試験 (MC-ALS.8-I/GLI) ⁴⁾ | 参考資料 | 初発の悪性神経 膠腫 (21例) | 二重盲検 | 0.2、2、20mg/kg 単回経口投与 ^{注)} 投与量と腫瘍中心部の蛍光の範囲、質との相関性 などを検討 |
| 海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI) ²⁾ | 参考資料 | 初発の悪性神経 膠腫 (36例) | 非盲検 | 20mg/kg 単回経口投与 強 / 弱蛍光別の腫瘍細胞陽性診断率、切除の容 易化の評価などを検討 |
| 海外第Ⅲ相試験 (MC-ALS.3/GLI) ¹³⁾ | 参考資料 | 初発の悪性神経 膠腫 (本剤 207例、 対照 208例) | 非盲検、 無作為化 | 20mg/kg 単回経口投与 (対照 : 投与なし) 蛍光切除術の有効性 / 安全性を従来法 (白色光切 除術) と比較し臨床的有用性などを検討 |
| 海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.30/GLI) ³⁾ | 参考資料 | 再発の悪性神経 膠腫 (40例) | 非盲検 | 20mg/kg 単回経口投与 強 / 弱蛍光別の腫瘍細胞陽性診断率などを検討 |
| 海外第Ⅲ相試験 (MC-ALS.32/GLI) ¹⁴⁾ | 参考資料 | 初発の悪性神経 膠腫 (243例) | 非盲検 | 20mg/kg 単回経口投与 蛍光切除後の有害事象発現率、全生存期間などを 検討 |

注) 国内で承認された効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

4. 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

6. 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。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

皮膚光感作と血中 PP IX 濃度の関連性 (MC-ALS.20/BV 試験：参考資料)¹²⁾ (海外データ)

外国人健康成人男性 21 例に対し本剤 20mg/kg 経口投与後の皮膚の光感作と血漿中 PP IX 濃度の関連性を検討した。即時反応での最小紅斑量 (MED) は本剤投与 12 時間及び 24 時間後において、投与前に比較し有意に低下したが、48 時間後では投与前の値に復した。遅発反応については、本剤投与 12 時間後においてのみ MED の低下が認められた。血漿中 PP IX 濃度と MED 値 (即時及び遅発反応) との相関性を検討したところ、相関係数は -0.1479 ~ 0.4021 と小さく、血漿中 PP IX 濃度と MED には相関関係は認められなかった。

¹²⁾ 社内資料：第 I 相試験 (MC-ALS.20/BV 試験)

表 V-1. 血中 PP IX 濃度と皮膚感作 (即時反応/遅発反応) の関連性 (n=21)

| 照射時期 | 血漿中 PP IX 濃度 ($\mu\text{g/L}$) | 最小紅斑量 (J/cm^2) | |
|-----------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| | | 即時反応 (照射 16 分後) | 遅発反応 (照射 24 時間後) |
| 5-ALA 投与前 | — | 18.19 \pm 4.38 | 23.81 \pm 7.59 |
| 投与 12 時間後 | 104.44 | 7.38 \pm 3.41* | 6.05 \pm 2.22* |
| 投与 24 時間後 | 10.12 | 8.52 \pm 3.39* | 21.71 \pm 7.16 |
| 投与 48 時間後 | — | 17.33 \pm 5.49 | 28.00 \pm 12.87 |

—：検出限界以下 *：p < 0.0001 (分散分析)

Mean \pm SD

試験方法：皮膚光感作の評価では、本剤投与前、投与後 12、24 及び 48 時間において、背部及び臀部に、8 段階の線量の紫外線を照射し (照射熱量：5 ~ 56 J/cm^2 、光強度：約 60 mW/cm^2 、波長：330 ~ 450nm)、即時反応及び遅発反応を紫外線照射開始 16 分後及び 24 時間後にそれぞれ判定し、最小紅斑量 (MED) を算出した。

(3) 用量反応探索試験

無作為化二重盲検比較試験 (MC-ALS.8-I/GLI 試験：参考資料)⁴⁾ (海外データ)

初発の悪性神経膠腫を対象に無作為化二重盲検法により、本剤 3 用量 (0.2、2、20mg/kg) と有効性との関係の検討を行った。各用量と腫瘍中心部における蛍光範囲 (白色光下で識別される腫瘍中心部の範囲との比較) 及び蛍光の質との間に正の相関が明らかとなり、最高投与量の 20mg/kg が最も有効であると判定された。投与した用量のいずれについても本剤の使用による安全性の懸念は認められなかった。悪性神経膠腫蛍光切除には本剤 20mg/kg が最適な用量であると判断された。

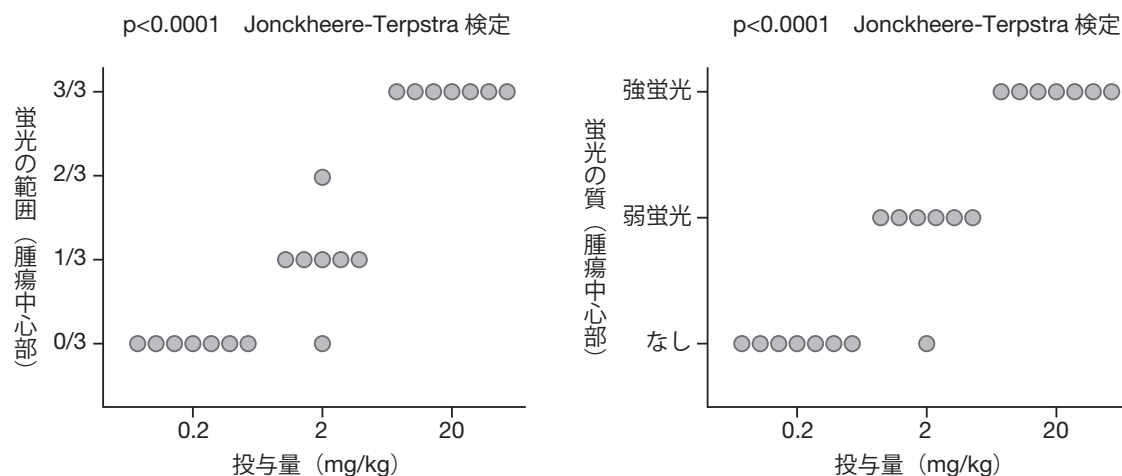
| | | |
|--------|--|--|
| 目的 | 5-ALA の用量 (0.2、2、20mg/kg) に対して、腫瘍中心部の蛍光の範囲 (白色光下で識別される腫瘍中心部の範囲との比較) 及び腫瘍中心部の蛍光の質 (「強」「弱」「なし」) について用量相関関係を検討する。 | |
| 試験デザイン | 無作為化、二重盲検、3 群 (0.2、2、20mg/kg) 比較 (病理組織診断、放射線学的診断は盲検化) | |
| 対象 | 放射線学的診断で初発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ*) と推定された患者 21 例 (各群 7 例) | |
| 投与方法 | 悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲：2.5～3.5 時間) に、5-ALA HCl 0.2、2 又は 20mg/kg を単回経口投与した。 | |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 腫瘍中心部での蛍光の範囲と 3 用量の用量相関関係 腫瘍中心部での蛍光の質と 3 用量の用量相関関係 |
| | 副次評価項目 | 分光計測定法による蛍光の質と採取した生検組織の腫瘍細胞密度の分析、蛍光誘導切除術による容易化の評価 (4 段階) 等 |

⁴⁾ 社内資料：第 I/II 相試験 (MC-ALS.8-I/GLI 試験)

* 本剤の第 I/II 相試験実施当時の WHO グレード基準によって治験対象者の適格基準が設定されたが、WHO グレード基準は 2021 年に改訂され、表記方法もローマ数字から算用数字に変更されている。(以下同)

腫瘍中心部において、投与量と蛍光の範囲及び蛍光の質との間には増加傾向が認められ、3 用量群間で有意な差であった。最高投与量である 20mg/kg において、腫瘍中心部の蛍光の質及び範囲は最も効果的であった。

蛍光の範囲：白色光下で識別した腫瘍中心部でどの程度の範囲で蛍光を発していたかを 4 段階で判定
 蛍光の質：腫瘍中心部の蛍光の質を「強蛍光」「弱蛍光」「なし」の 3 段階で判定



図V-1. 5-ALA 投与量と蛍光の範囲 (左図) 及び蛍光の質 (右図) との相関性

6. 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

◆ 国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験)¹⁾

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、5-ALA HCl による蛍光切除術の診断能の検討を行った。有効性評価対象 38 例のうち蛍光組織の生検標本のすべてが腫瘍細胞と判定された患者の割合 (陽性診断率) は 65.8% (25/38 例) であった。また強蛍光及び弱蛍光別の陽性診断率はそれぞれ 94.4% (34/36 例) 及び 65.8% (25/38 例) であり、強蛍光の陽性診断率は弱蛍光より高かった。

| | | |
|--------|--|--|
| 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 | STEP I 及び STEP II の構成による多非盲検・非対照施設共同試験 (有効性及び病理判定は盲検化) STEP I 少数例で本剤の安全性及び薬物動態を検討する。 STEP II 症例数を増やし本剤の診断能、安全性を検討する。 [STEP II への移行] STEP I での薬物動態及び本剤投与後 28 日間で発現した有害事象の発現状況等を評価して移行の可否を判断し、7 日間以上空けて STEP II に移行した。 | |
| 対象 | 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、外科的腫瘍切除の適応があり、試験参加への文書同意が得られた 18 ~ 70 歳の患者 45 例 [解析対象例数: STEP I 10 例、STEP II 35 例] | |
| 投与方法 | 本剤投与 3 時間以内に 50mL の注射用水で溶解し、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、本剤を単回経口投与した。 | |
| 試験期間 | 海外の臨床試験において、5-ALA 及び PP IX の血漿中からの消失は比較的早く、また、有害事象は投与後早期に発現していたが、安全性評価に十分な観察期間が必要と考えられたことから、28 日間の観察期間を設定した。 | |
| 評価項目 | 薬物動態 (STEP I) | 本剤投与後 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 PP IX 濃度および薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_t 、 t_{max} 及び $t_{1/2}$) |
| | 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全て陽性と判定された患者割合) [#] 、強蛍光及び弱蛍光別の陽性診断率 |
| | 副次評価項目 | 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、感度と特異度 等 |
| | 安全性評価 | 有害事象、臨床検査値 |
| 解析計画 | 顕微鏡下で腫瘍が蛍光を発することを切除前に励起光 (青色; 光) で確認後、通常の脳腫瘍切除術と同様に白色光下で腫瘍部位を切除した。その後、再度励起光で残存腫瘍の有無を確認した。蛍光が観察されなかった場合は実施しなかった。アラベル投与全例 (45 例) を安全性評価対象集団、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 例を有効性解析対象集団とした。 (主要評価項目) 蛍光組織組織の陽性診断率及びその 95% CI を求めた。蛍光組織の陽性診断率は以下の計算式で求めた。 $\text{陽性診断率 (\%)} = \frac{\text{全ての蛍光組織が腫瘍細胞陽性と判定された患者数}}{\text{蛍光組織検体採取患者数}} \times 100$ また、強蛍光/弱蛍光別の陽性診断率及びその 95% CI を求めた。 | |

* 本剤の第 I/II 相試験実施当時の WHO グレード基準によって治験対象者の適格基準が設定されたが、WHO グレード基準は 2021 年に改訂され、表記方法もローマ数字から算用数字に変更されている。

白色光下で腫瘍部位を切除した後、担当医の主観による強蛍光領域及び弱蛍光領域からそれぞれ最大 3 箇所蛍光組織を採取し、最大 6 検体が全て腫瘍陽性であると判定された患者を陽性診断例として集計した。

| | |
|------|--|
| 解析計画 | <p>〈副次評価項目〉</p> <p>蛍光組織の陽性診断率は以下の計算式で求めた。</p> $\text{蛍光の質ごとの生検組織要請診断率 (\%)} = \frac{\text{腫瘍細胞数}}{\text{蛍光した生検組織検体数}} \times 100$ <p>術後72時間以内のMRI検査により判定した残存腫瘍のない患者の患者の割合は以下の計算式で求めた。</p> $\text{残存腫瘍のない患者の割合 (\%)} = \frac{\text{残存腫瘍のない患者数}}{\text{全対象患者数}} \times 100$ <p>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は、上記の計算方法に準じて求めた。</p> <p>〈安全性評価〉</p> <p>有害事象、臨床検査値異常の発現例数、件数、発現率を求めた。</p> |
|------|--|

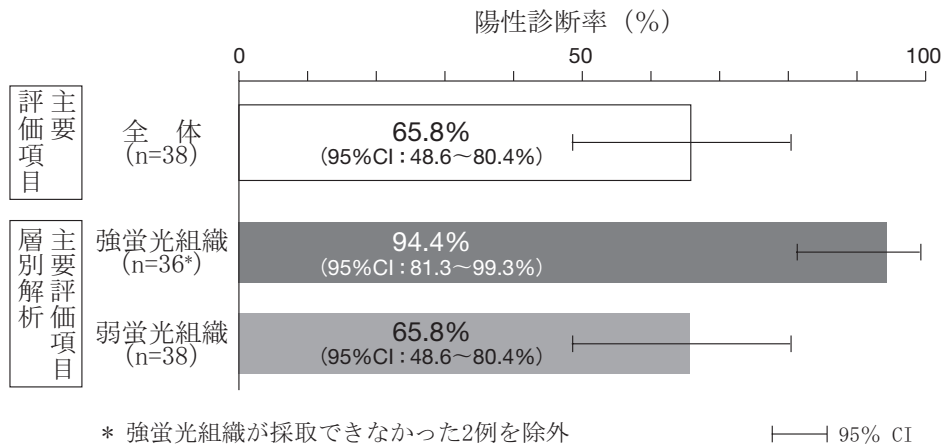
1) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）

患者背景

| | |
|------------------------|--|
| 年齢（平均±標準偏差） | 52.3 ± 11.7 歳 |
| 初発 / 再発 | 初発 : 55.6% (25/45 例) 再発 : 44.4% (20/45 例) |
| WHO グレード (迅速病理診断結果) | Ⅲ : 40.0% (18/45 例) Ⅳ : 48.9% (22/45 例) |
| WHO グレード (中央病理判定) | Ⅲ : 34.2% (13/38 例) Ⅳ : 60.5% (23/38 例) |
| 中央病理判定 判定別症例数 | Anaplastic astrocytoma(退形成性星細胞腫) : 10.5% (4/38 例) Glioblastoma(膠芽腫) : 60.5% (23/38 例) Anaplastic oligodendroglioma(退形成性乏突起膠腫) : 13.2% (5/38 例) Anaplastic oligoastrocytoma(退形成性乏突起星細胞腫) : 7.9% (3/38 例) Anaplastic ependymoma(退形成性上衣腫) : 2.6% (1/38 例) Others : 5.3% (2/38 例) |
| 腫瘍部位 | テント上 : 82.2% (37/45 例) 半球(左) : 31.1% (14/45 例) 半球(右) : 53.3% (24/45 例) 両側 : 4.4% (2/45 例) |
| 腫瘍部位 | 前頭葉 : 55.6% (25/45 例) 側頭葉 : 40.0% (18/45 例) 頭頂葉 : 20.0% (9/45 例) 後頭葉 : 11.1% (5/45 例) 脳梁葉 : 6.7% (3/45 例) |

① 蛍光組織の陽性診断率（患者の割合）（主要評価項目）

有効性解析集団 38 例のうち、蛍光組織の生検標本のすべてが腫瘍細胞と患者の割合（陽性診断率）は 65.8%（25/38 例、95% CI: 48.6 ~ 80.4%）であった。また、強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率は、強蛍光の陽性診断率は 94.4%（34/36 例、95% CI : 81.3 ~ 99.3%）、弱蛍光の陽性診断率は 65.8%（25/38 例、95% CI : 48.6 ~ 80.4%）であった。

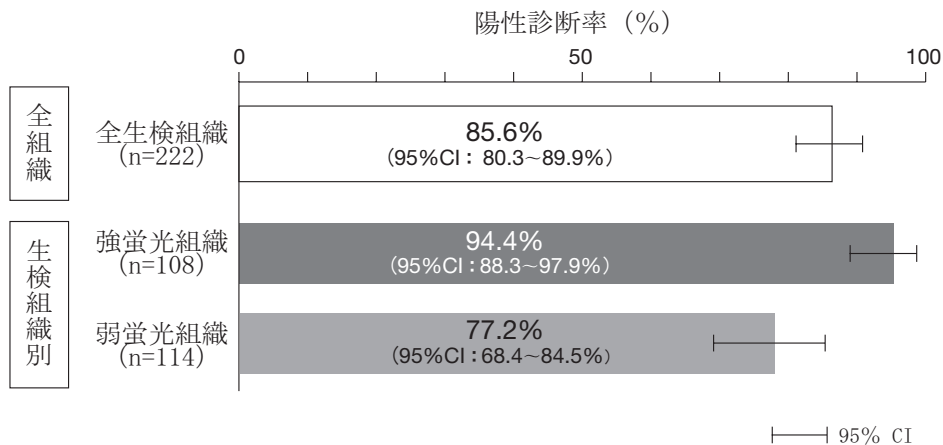


図V -2. 強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率（患者の割合）

② 蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率（副次評価項目）

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ける陽性率が 85.6%（190/222 検体、95% CI : 80.3 ~ 89.9%）であった。

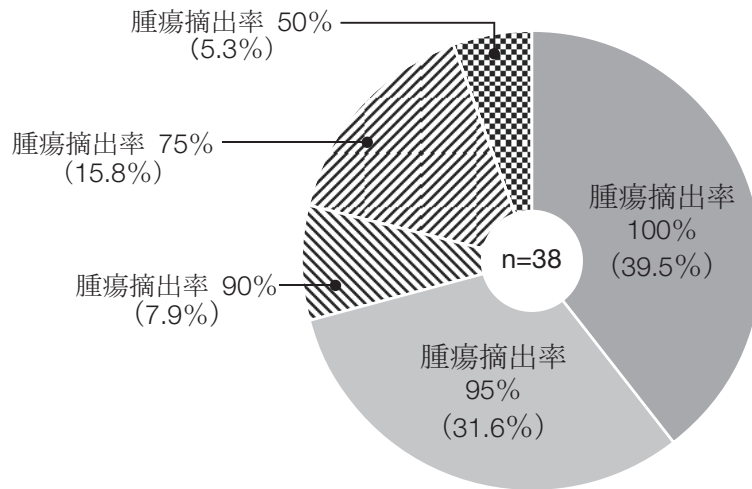
強蛍光組織においては、94.4%（102/108 検体、95% CI : 88.3 ~ 97.9%）が腫瘍細胞陽性であり、弱蛍光組織では 77.2%（88/114 検体、95% CI : 68.4 ~ 84.5%）が腫瘍細胞陽性であった。



図V -3. 強蛍光／弱蛍光別の生検組織ごとの陽性診断率

③ 残存腫瘍のない患者の割合（副次評価項目）

術後 72 時間以内に MRI 検査を実施し、腫瘍の摘出率を患者ごとに判定した。残存腫瘍がない腫瘍摘出率 100%の患者は 39.5% (15/38 例、95% CI : 24.0 ~ 56.6%) であった。腫瘍摘出率の分布から、腫瘍摘出率が 95%以上の患者は 71.1%で、腫瘍摘出率が 50%未満の患者は認められなかった。



図V-4. 腫瘍摘出率別の患者割合

④ 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（副次評価項目）

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を検討した。生検組織ごとの陽性診断率は、近接領域では 61.1% (95% CI : 48.9 ~ 72.4%)、遠隔領域では 47.5% (95% CI : 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認められた。

表V-2. 非蛍光領域（蛍光領域から近接、腫瘍から遠隔）における陽性診断率

| 生検組織 | 陽性診断率 | 陽性判定数 / 組織数 |
|------|-------|-------------|
| 近接領域 | 61.1% | 44/72 |
| 遠隔領域 | 47.5% | 29/61 |

1 患者あたり各領域最大2か所から組織を採取

⑤ 感度と特異度（副次評価項目）

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% CI : 66.4 ~ 77.6%) 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% CI : 54.6 ~ 74.9%) であった。

⑥ 初発／再発別の陽性診断率（副次評価項目）

初発及び再発別の陽性診断率は、初発患者 63.6%（14/22 例、95% CI：40.7～82.8%）、再発患者 68.8%（11/16 例、95% CI：41.3～89.2%）であった。初発／再発患者における強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率は、それぞれ初発患者 100.0%（22/22 例、95% CI：84.6～100.0%）及び 63.6%（14/22 例、95% CI：40.7～82.8%）、再発患者 85.7%（12/14 例、57.2～98.2%）及び 68.8%（11/16 例、95% CI：41.3～89.0%）であった。

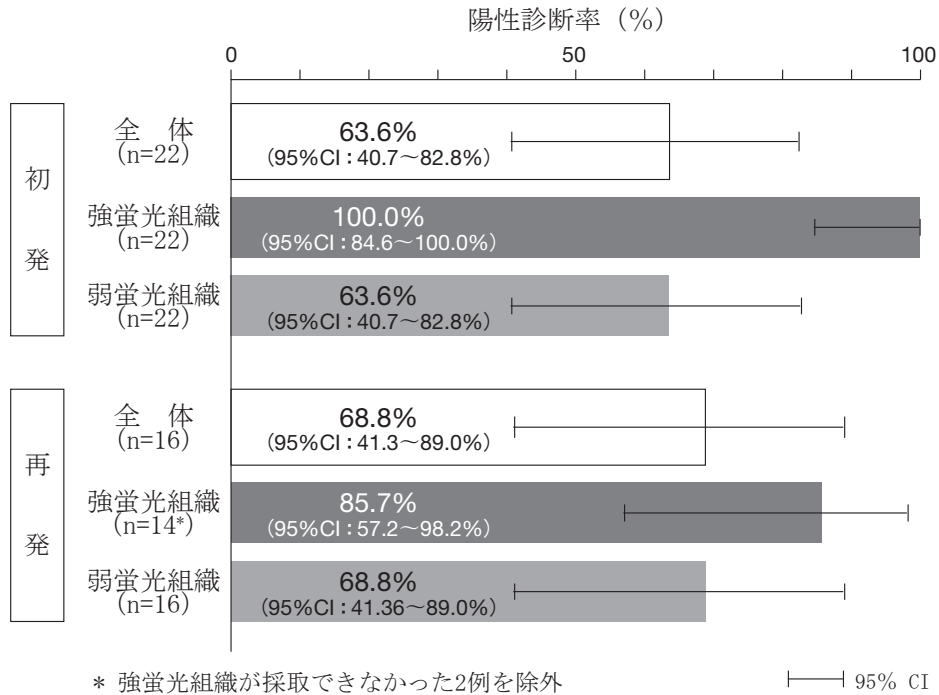


図 V -5. 初発／再発別の陽性診断率（患者の割合）

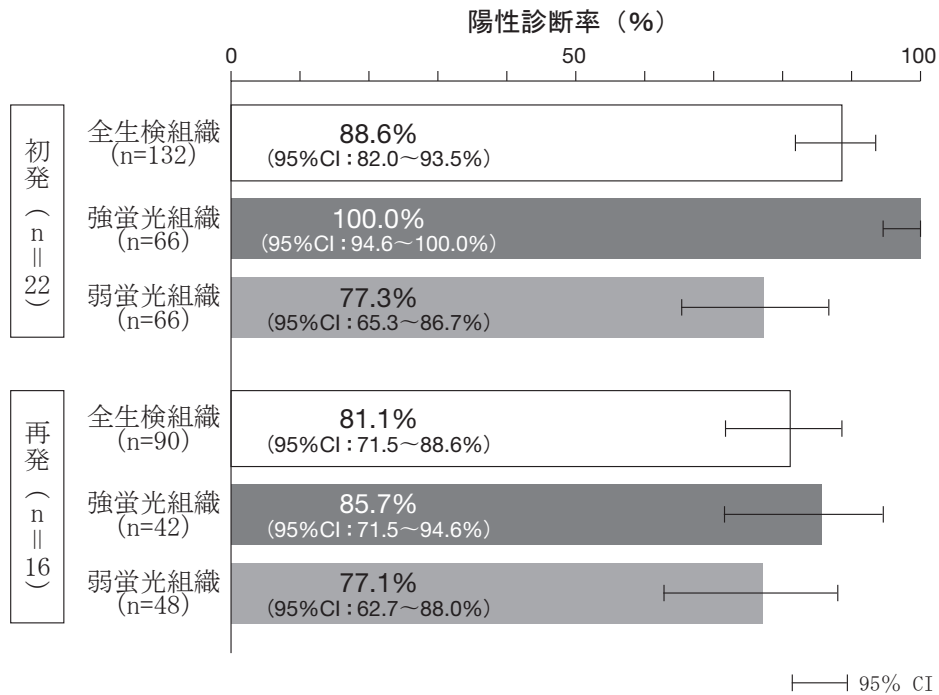


図 V -6. 初発／再発別の生検組織ごとの陽性診断率

⑦ 安全性

外科的腫瘍切除の適応である悪性神経膠腫患者を対象に、非盲検下で本剤 20mg/kg を麻酔導入前 3 時間に経口投与した。本剤を投与した 45 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 11 例 (24.4%) で、悪心 3 例 (6.7%)、嘔吐 2 例 (4.4%)、発熱 2 例 (4.4%)、肝機能異常 2 例 (4.4%)、LDH 増加 1 例 (2.2%)、 γ -GTP 増加 1 例 (2.2%)、リンパ球数減少 1 例 (2.2%)、血小板数減少 1 例 (2.2%)、血尿 1 例 (2.2%) であった。

重篤な副作用は、肝機能異常、血小板数減少、発熱が各 1 例に発現した。

このうち、肝機能異常を発現した 1 例が死亡に至ったが、当該死亡事象とは、治験担当医により投与薬剤との因果関係なしと判断された。

表 V-3. 国内第Ⅲ相試験 副作用発現頻度一覧

| 対象症例数 | 45例 |
|-------------------|----------------------|
| 発現症例数 (%) | 11例 (24.4%) |
| 種類 | 例数 (%) |
| 胃腸障害 | 3 (6.7) |
| 悪心 | 3 (6.7) |
| 嘔吐 | 2 (4.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.4) |
| 発熱 | 2 (4.4) |
| 肝胆道系障害 | 2 (4.4) |
| 肝機能異常 | 2 (4.4) [※] |
| 臨床検査 | 3 (6.7) |
| LDH増加 | 1 (2.2) |
| γ -GTP増加 | 1 (2.2) |
| リンパ球数減少 | 1 (2.2) |
| 血小板数減少 | 1 (2.2) |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.2) |
| 血尿 | 1 (2.2) |

MedDRA/J ver 14.1

- ※ 肝機能異常例で、異常変動と判定された 2 例の臨床検査項目の内訳
 1 例： γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加、ALP 増加
 1 例： γ -GTP 増加、AST 増加、ALT 増加

◆ 海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験 : 参考資料)²⁾

初発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) 患者に本剤を投与し、強蛍光及び弱蛍光を発する領域から採取した生検組織における腫瘍細胞がすべて陽性と判定される患者の割合と定義される蛍光組織の陽性診断率を検討した。強蛍光の生検組織における腫瘍細胞密度は平均 79%であるのに対し、弱蛍光では平均 31%であった。また、蛍光を発する領域から採取したすべての生検組織において腫瘍細胞が認められた患者は 28/36 例であり、陽性診断率は 84.8%であった。副作用は 3/36 例 (8.3%) に認められ、それぞれ下痢 (軽度)、感覚鈍麻 (中等度)、悪寒 (中等度) であった。

| | | |
|--------|---|--|
| 試験デザイン | 非盲検、単一群、非対照、多施設共同試験 (病理組織診断などは中央判定) | |
| 対象 | 放射線学的診断 (MRI 検査) で初発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) と推定された患者 36 例 (有効性評価対象 33 例、安全性評価対象 36 例) | |
| 投与方法 | 悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲 : 2.5 ~ 3.5 時間) に、5-ALA HCl 20mg/kg を単回経口投与した。 | |
| 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 | 蛍光の質と腫瘍細胞密度との関連性、蛍光切除術による切除の容易化の評価等 |

* : 組織所見が選択基準に合致せず 2 例、挿管不能のため手術未実施 1 例を除外

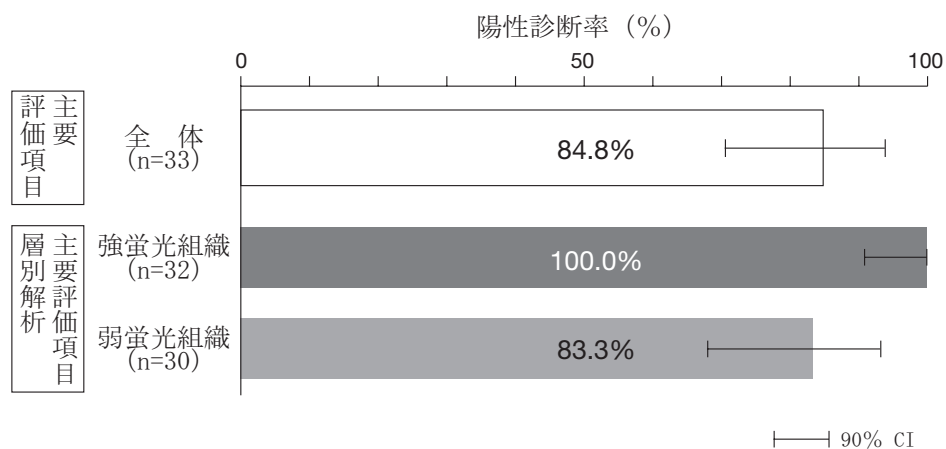
²⁾ 社内資料 : 第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験)

6. 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。

① 蛍光組織の陽性診断率 (患者の割合) (主要評価項目)

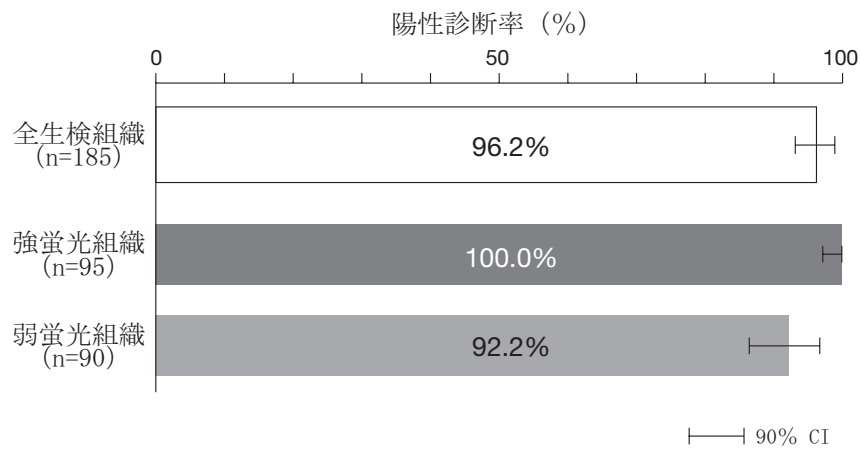
強、弱の蛍光を発する領域から採取したすべての生検組織において腫瘍細胞が認められた患者は 28 例で陽性診断率は 84.8%であり、強蛍光の陽性診断率は 100.0%と弱蛍光 83.3%より高かった。



図V-7. 強蛍光/弱蛍光別の陽性診断率 (患者の割合)

② 生検組織ごとの陽性診断率

すべての蛍光を発する領域から採取された生検組織の陽性診断率は96.2%で、強蛍光の生検組織の陽性診断率は、弱蛍光よりも高かった。



図V-8. 強蛍光／弱蛍光別の生検組織ごとの陽性診断率

③ 蛍光の質と腫瘍細胞密度の関連性

蛍光の質（強蛍光／弱蛍光）と腫瘍細胞密度（腫瘍細胞によって占められている切片上の面積比率）の関連性を検討した。強蛍光の生検組織における腫瘍細胞密度は79.09%であるのに対し、弱蛍光では30.78%であった。また、4.5%の最小腫瘍細胞密度について、術者により弱蛍光として判定が可能であった。

表V-4. 蛍光の質によって層別した腫瘍細胞密度

| 蛍光の質 | 例数 | 腫瘍細胞密度 (%) | |
|------|----|---------------|-------------|
| | | Mean ± SD | 範囲 |
| 全体 | 33 | 79.12 ± 19.78 | 12.6 ~ 88.2 |
| 強蛍光 | 32 | 79.09 ± 20.09 | 12.6 ~ 88.2 |
| 弱蛍光 | 30 | 30.78 ± 27.88 | 4.5 ~ 88.2 |

生検標本は、白色光下で腫瘍部位を切除した後、励起光（青色光）を照射し赤色の蛍光発光を確認して採取

④ 光の質と組織学的評価との関連性

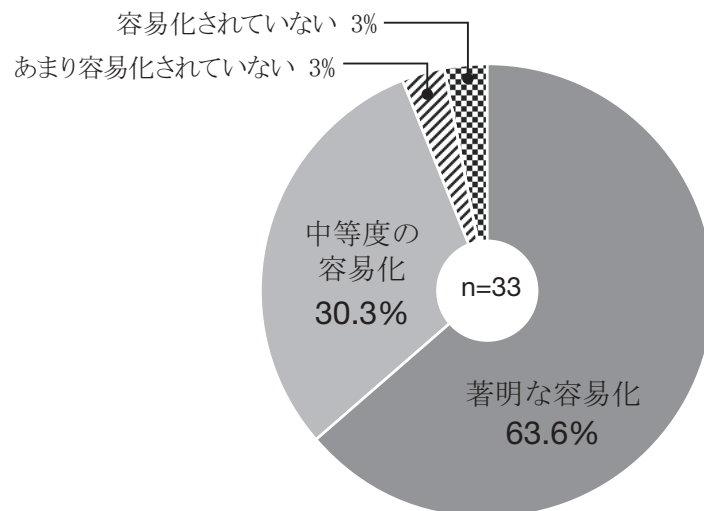
強蛍光を示した部位からの生検組織は、大部分（82.3%）が活性、充実性、増殖性腫瘍であり、浸潤腫瘍（14.6%）や壊死組織（2.1%）は少数であった。弱蛍光を示した部位の生検組織は、主要な組織タイプとしての浸潤腫瘍（70.0%）であり、次いで正常組織（16.7%）、活性、充実性、増殖性腫瘍（13.3%）であった。

生検の組織学的評価を以下の4段階で評価

- ・壊死組織 (necrosis)
- ・活性、充実性、増殖性腫瘍 (vital, solid, proliferating tumor)
：壊死していない活性のある組織で、腫瘍組織が密度の高い塊となっている充実性の増殖性腫瘍組織
- ・浸潤腫瘍 (infiltrated tumor)
：塊ではなく浸潤した腫瘍細胞を含む状態の組織（増殖性や悪性度の強弱は表していない）
- ・正常組織 (normal tissue)

⑤ 蛍光使用による切除の容易化の評価

蛍光誘導が切除の手順を容易化したかどうかの判定を術者により実施し、63.6%の症例で「著明な容易化」、30.3%で「中等度の容易化」であると判定された。容易化されていない及びあまり容易化されていないと判定されたのはそれぞれ1例（3%）であった。



図V-9. 蛍光使用による切除の容易化の評価

⑥ 安全性

副作用は3/36例（8.3%）に認められ、それぞれ下痢（軽度）、感覚鈍麻（中等度）、悪寒（中等度）であった。

◆ 海外第Ⅲ相無作為化比較対照試験 (MC-ALS.3/GLI 試験：参考資料)¹³⁾

本剤による悪性神経膠腫の蛍光誘導切除術と従来法である白色光切除術との比較を評価した。本剤を体内診断薬として使用した蛍光誘導による腫瘍摘出術後の MRI 検査で残存腫瘍がないと診断された患者の割合は、5-ALA 群で 63.6%、対照群で 37.6%であった。

| | | |
|--------|---|--|
| 目的 | 5-ALA による悪性神経膠腫の蛍光切除術の有効性と安全性を、従来法である白色光切除術との比較により評価し、5-ALA による蛍光切除術の臨床的有用性を検討する。 | |
| 試験デザイン | 無作為化、評価者の盲検化、群間比較、多施設共同試験（病理組織診断などは中央判定） | |
| 対象 | 放射線学的診断で初発の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ／Ⅳ）で完全切除が可能と推定された患者 415 例 [5-ALA：207 例、対照（白色光下での切除）：208 例] | |
| 投与方法 | 5-ALA 群：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、5-ALA HCl 20mg/kg を単回経口投与した。 対 照 群：白色光下で行う切除術であり、薬剤投与は行わない。 | |
| 評価項目 | 主要評価項目 | 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） 術後 6 カ月の無増悪生存率（progression-free survival） |
| | 副次評価項目 | 死亡までの全生存期間、術後の無増悪生存率 等 |

¹³⁾ 社内資料：第Ⅲ相試験 (MC-ALS.3/GLI 試験)

患者背景

| | | 5-ALA (n=176) | 対照 (n=173) |
|---------|-------------|---------------|---------------|
| 病理診断結果 | WHO グレードⅢ | 4 (2.3%) | 9 (3.5%) |
| | 退形成性乏突起星細胞腫 | 0 | 1 (0.6%) |
| | 退形成性乏突起膠腫 | 0 | 2 (1.2%) |
| | 退形成性星細胞腫 | 4 (2.3%) | 3 (1.7%) |
| | WHO グレードⅣ | 171 (97.2%) | 166 (96.0%) |
| | 膠肉腫 | 10 (5.7%) | 11 (6.4%) |
| | 巨細胞膠芽腫 | 5 (2.8%) | 2 (1.2%) |
| | 膠芽腫 | 156 (88.6%) | 153 (88.4%) |
| | その他 | 1 (0.6%) | 0 |
| | 星芽腫 | 1 (0.6%) | 0 |
| KPS スコア | 中央値（範囲） | 90 (60 - 100) | 90 (70 - 100) |
| | 60 | 1 (0.6%) | 0 |
| | 70 | 15 (8.5%) | 19 (11.0%) |
| | 80 | 21 (11.9%) | 22 (12.7%) |
| | 90 | 87 (49.4%) | 77 (44.5%) |
| | 100 | 52 (29.5%) | 55 (31.8%) |

4. 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

① 残存腫瘍のない患者の割合

術後 MRI 検査による残存腫瘍のない患者の割合は、5-ALA 群で 63.6%、対照群で 37.6%であり、両群間に有意差が認められた ($p < 0.0001$ χ^2 検定)。

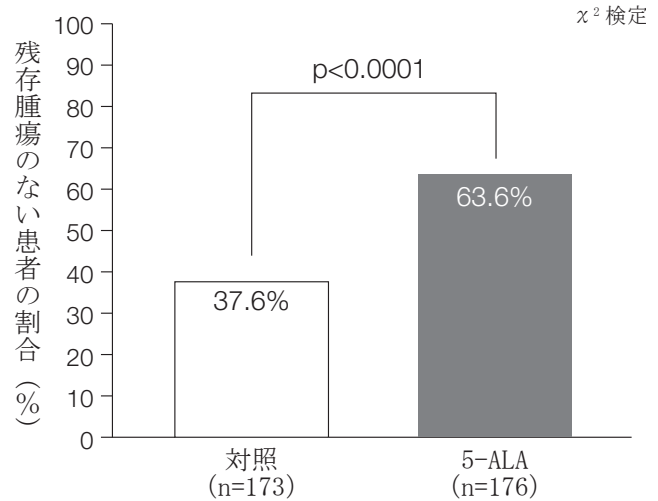


図 V -10. 術後早期 MRI 検査による残存腫瘍のない患者の割合

② 無増悪生存期間

術後 6 ヶ月での無増悪生存率は、5-ALA 群で 20.5%、対照群で 11.0%と有意差が認められた ($p = 0.0152$ χ^2 検定)。また、無増悪生存期間の Kaplan-Meier 解析を実施したところ、統計学的に有意差が認められた ($p = 0.0215$ log-rank 検定)。6 ヶ月後の Kaplan-Meier 法による無増悪生存率は、5-ALA 群で 35.2%、対照群で 21.8%と有意差が認められた ($p = 0.004$ Z test)。

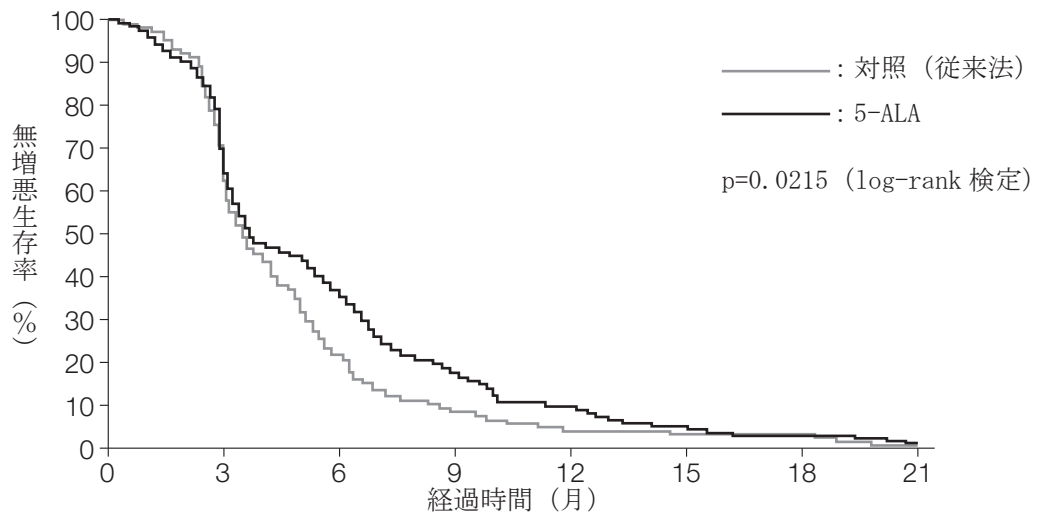


図 V -11. Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間

③ 全生存期間

Kaplan-Meier 生存曲線では、全生存期間の中央値は 5-ALA 群及び対照群でそれぞれ 14.3 ヶ月及び 13.7 ヶ月であり、有意差は認められなかった。

④ 安全性

5-ALA の副作用は 2 例 (1.0%) であり、嘔吐 1 例 (術後 48 時間、軽度) と光線過敏症 1 例 (術後 48 時間、軽度) であった。

2) 安全性試験

長期投与試験、薬物依存性試験などの該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

<使用成績調査実施計画書〔集計中〕>

| | |
|---------|--|
| 目的 | 本剤の使用実態下における安全性及び有効性を把握する |
| 調査予定症例数 | 250 症例（1.0%の頻度で発現する未知の副作用を90%の確率で少なくとも1件検出可能な例数として250症例と設定した） |
| 調査方法 | 全例調査方式 |
| 観察期間 | 有害事象の追跡調査がない限り、本剤投与後2週間とする。 |
| 調査期間 | 2013年9月18日から2022年1月31日 |
| 調査項目 | 患者を特定する情報（性別、生年月日など）、患者背景、原疾患等、本剤の投与状況、有効性 ¹⁾ 、悪性神経膠腫に対する抗悪性腫瘍剤の併用状況、悪性神経膠腫に対する放射線療法の併用状況、有害事象 ²⁾ 、有害事象の経過 1) 主要評価項目：本剤を用いた診断により新たに切除を決定した組織（白色光下の判断で切除対象外とした組織）の有無 副次評価項目：① 切除した組織の蛍光部位から病理検体を採取した場合は、検体中の腫瘍細胞の有無 ② 切除しなかった組織の非蛍光部位から病理検体を採取した場合は、検体中の腫瘍細胞の有無 2) ① 有害事象及び副作用の発現状況（種類、程度及び発現率） ② 安全性に影響を与えると考えられる要因 |
| 解析方法 | 1) 症例構成に関する事項 背景因子に関して、質的データについてはカテゴリ毎に頻度分布（例数、割合）、量的データについては要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を集計する。 2) 安全性に関する事項 有害事象名はMedDRA/Jの基本語にて、有害事象及び副作用の発現率を集計解析する。 3) 有効性に関する事項 主要評価項目及び副次評価項目につき、有無の割合を集計解析する。 |

登録症例数が調査予定症例数に到達した後は、新規調査票の記入依頼は終了するが、承認条件の解除される部会報告了承日までの間は、患者の登録は継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する。

また、250 症例の情報が得られた時点で一旦集計・解析を行い、その結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告するとともに、調査継続の要否について相談する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

本剤と同様の効能又は効果を有する薬剤はない。

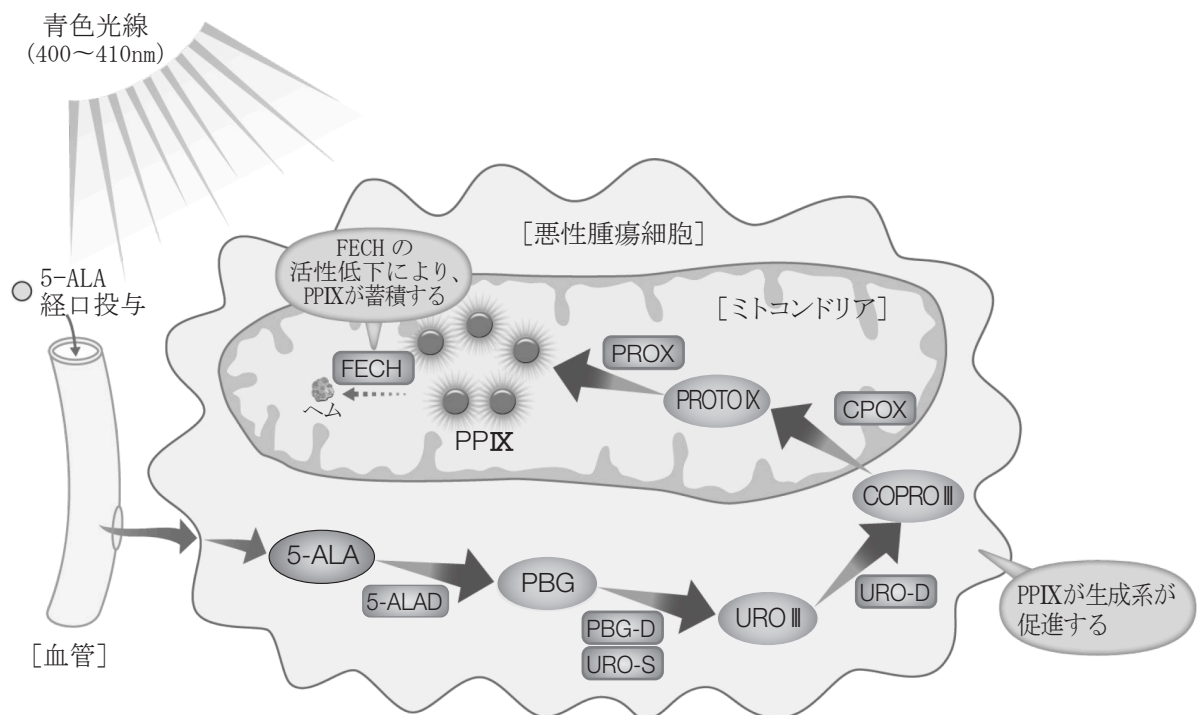
本剤は光線力学診断 (PDD) 薬であり、本剤と類似した光線力学的性質を利用した光線力学治療薬として以下が挙げられる。

- ・タラポルフィリンナトリウム (販売名：注射用レザフィリン)。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

5-ALA は生体内物質であり、生体内では PP IX 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 PP IX が蓄積する。これは、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PP IX を生成する酵素活性が高く PP IX の生成が促進し、一方、PP IX からヘムへの生成を触媒する酵素活性が低く、PP IX の代謝が低下しているためと考えられている。また、PP IX は青色光線 (400 ~ 410nm) により励起され赤色蛍光 (635nm 付近) を発する性質を有している。



図VI-1. 5-ALAの作用機序

[5-ALAの代謝物名]

PBG：ポルフィビリノーゲン
 URO III：ウロポルフィリノーゲンIII
 COPRO III：コプロポルフィリノーゲンIII
 PROTO IX：プロトポルフィリノーゲンIX
 PP IX：プロトポルフィリンIX

[酵素名]

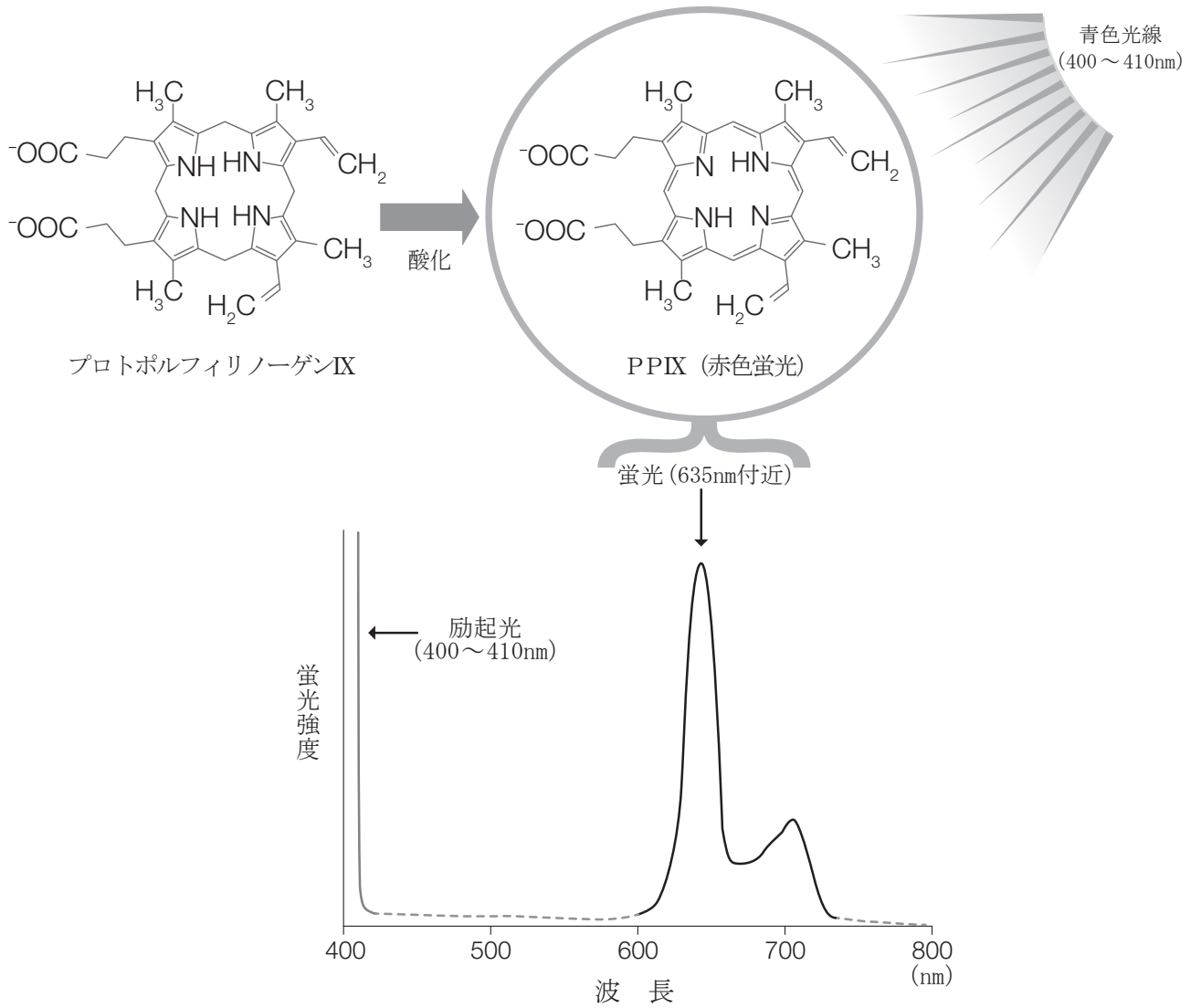
5-ALAD：アミノレブリン酸デヒドラターゼ
 PBG-D：ポルフィビリノーゲンデアミナーゼ
 URO-D：ウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼ
 CPOX：コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ
 PROX：プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ
 ECH：フェロケラターゼ

¹⁵⁾ Navone NM, et al. Int J Biochem. 1990;22:1407-1411

¹⁶⁾ Kondo M, et al. Cell Biol Toxicol. 1993;9:95-105

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 PP IXとなる。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PP IXが蓄積される。これを利用して青色光線 (400 ~ 410nm) で励起し赤色蛍光 (635nm 付近) を発することを利用して、腫瘍組織を可視化する。



図VI-2. 蛍光診断原理

¹⁷⁾ 梶本宜永 他. 日本臨牀 2010; 68 (S10) : 375-382. 一部改変

〈参考〉ヘパトーマ細胞及び正常細胞での PBG デアミナーゼ/フェロケラターゼ活性¹⁶⁾ (*in vitro*)
 PP IX生成に影響するポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBG-D) 及びフェロケラターゼ (FECH) の活性を腫瘍細胞及び正常細胞にて検討した。肝正常細胞由来及びヘパトーマ細胞由来の PGB-D 活性、FECH 活性は下表のとおりであった。

表VI-1. 腫瘍細胞及び正常細胞での PBG-D、FECH 活性 (pmol/mg/hr)

| 細胞株 | | PBG-D 活性 (pmol/mg/h) | FECH 活性 (pmol/mg/h) |
|-----------|---------|-------------------------|------------------------|
| 肝正常細胞由来 | RL | 151.0 | 332.8 |
| | RLC-10 | 155.1 | 142.3 |
| | RLC-24 | 58.7 | 130.5 |
| | M | 138.3 | 207.3 |
| | Culb-TC | 112.6 | 41.6 |
| ヘパトーマ細胞由来 | ITC-1 | 239.3 | 72.4 |
| | JTC-2 | 181.6 | 51.1 |
| | JTC-15 | 287.8 | 35.2 |
| | JTC-16 | 305.4 | 33.1 |
| | JTC-27 | 76.5 | 263.9 |

試験方法：ラット肝正常細胞 (JAR-2 系統) 由来セルライン及びヘパトーマ細胞 (吉田腹水肝癌) 由来セルラインよりそれぞれ5種類のセルライン (各セルラインは3回測定) を用いて、PBG-D 及び FECH 活性につき検討した。

培養した細胞をホモジナイズ、遠心分離後、上澄み液を酵素測定に用いた。

PBG-D 及び FECH 活性の測定は基質としてそれぞれ PBG 及びアイソトープラベル化した FeCl₃ を用いて、PBG-D は蛍光法により、FECH はベックマンγ-カウンターを用いて測定した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 悪性腫瘍細胞及び正常細胞での PP IX の生成及び蓄積性¹⁸⁾ (*in vitro*)

5 種類の悪性腫瘍細胞及び 2 種類の正常細胞を用いて 5-ALA 添加時の PP IX 生成を検討した。5-ALA 添加、1, 4, 24 時間後の、各種細胞内 PP IX の生成量は下記の通りであった。

表VI-2. 5-ALA 添加時の各種細胞内 PP IX の生成量 (ng/ μ g protein)

| 細胞株 | | 1 時間後 | 4 時間後 | 24 時間後 |
|--------|----------|------------------|------------------|------------------|
| 悪性腫瘍細胞 | NBT- II | 111.7 \pm 4.3 | 216.2 \pm 8.6 | 286.4 \pm 8.6 |
| | PAM | 131.3 \pm 5.9 | 374.6 \pm 22.1 | 372.6 \pm 19.8 |
| | B16 | 69.4 \pm 14.1 | 138.9 \pm 17.4 | 242.8 \pm 28.2 |
| | A431 | 23.8 \pm 0.9 | 44.0 \pm 2.2 | 38.3 \pm 1.5 |
| | EJ | 110.4 \pm 12.8 | 253.4 \pm 14.4 | 592.5 \pm 37.4 |
| 正常細胞 | FHs738BL | 30.6 \pm 0.9 | 77.4 \pm 5.0 | 73.3 \pm 2.4 |
| | HSF | 36.8 \pm 12.5 | 86.8 \pm 7.4 | 113.2 \pm 6.8 |

Mean \pm SE

試験方法 : 各細胞 1.5×10^5 個を直径 35mm のペトリ皿に播種し、24 時間培養した。リン酸緩衝生理食塩水にて細胞を洗浄し、新たな培養液を加え、1mMol の 5-ALA を添加して生成される PP IX の量を 1, 4, 24 時間まで経時的に測定した。PP IX 生成量は、5-ALA 無添加時の測定値を差し引いた。

- NBT- II : ラット膀胱がん細胞株 (rat bladder carcinoma cell line)
PAM : マウス扁平上皮細胞がん (murine squamous cell carcinoma)
B16 : マウスメラノーマ細胞株 (murine melanoma cell line)
A431 : ヒト扁平上皮がん (human epidermoid carcinoma)
EJ : ヒト膀胱移行上皮がん (human transitional cell bladder carcinoma)
FHs738BL : ヒト胎児正常膀胱 (human fetal normal bladder)
HSF : ヒト皮膚線維芽細胞株 (human skin fibroblast cell line)

2) 代謝物 PP IX の脳内への蓄積¹⁹⁾ (ウサギ) (*in vivo*)

担癌ウサギに 5-ALA HCl を耳介静脈内投与し、脳内の蓄積を検討した。細胞内で生合成された PP IX は腫瘍部で多く、各用量、各時間で白質の 72 倍以上、灰白質の 22 倍以上であった。また、腫瘍周辺部では腫瘍部の 1/10 程度の濃度が認められた。

表VI-3. 5-ALA HCl 投与後の PP IX 蓄積割合 [$\mu\text{g/g}$ tissue per PP IX の用量 (mg/kg)]

| 時間 (hr) | 用量 (mg/kg) | 例数 | 白質 | 灰白質 | 主要周辺部 | 腫瘍部 |
|---------|------------|----|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| 6 | 20 | 2 | 0.0013 | 0.0055 | 0.01 | 0.12 |
| | 100 | 5 | 0.0018 \pm 0.0004 | 0.0058 \pm 0.0013 | 0.012 \pm 0.01 | 0.13 \pm 0.08 |
| 24 | 20 | 1 | < 0.0002 | < 0.0002 | 0.0064 | 0.033 |
| | 100 | 2 | < 0.0002 | 0.0024 \pm 0.0012 | 0.0058 \pm 0.0031 | 0.058 |

Mean \pm SD

試験方法：VX2 carcinoma 細胞（ウイルス誘発乳頭腫で、脳で増殖する腫瘍）を脳に移植し脳腫瘍を発生させた New Zealand White 系ウサギを用いた。移植後 13 日に 5-ALA HCl 20 及び 100mg/kg を耳介静脈内に投与した。投与 6 及び 24 時間後に励起光で照射したときの白質、灰白質、腫瘍周辺部、腫瘍部の PP IX を測定した。

3) 5-ALA 投与による脳腫瘍摘出への影響²⁰⁾ (ウサギ)

担癌ウサギに 5-ALA HCl を耳介静脈内投与し、白色光下及び蛍光下における脳腫瘍摘出率を検討した。白色光下での腫瘍摘出では全腫瘍細胞の 67.9% が摘出されたが、蛍光下の摘出では白色光では識別できなかった残存腫瘍細胞 (30.1%) がさらに摘出され、全腫瘍細胞の 98.0% が摘出された。

表VI-4. 白色光下及び蛍光下における脳腫瘍摘出率 (n=14)

| 白色光下摘出術による腫瘍摘出率 (%) | 蛍光下摘出術による腫瘍摘出率 (%) | 白色光下後及び蛍光下摘出術併用後の腫瘍摘出率 (%) |
|---------------------|--------------------|----------------------------|
| 67.9 \pm 38.4 | 30.1 \pm 38.1 | 98.0 \pm 3.5 |

Mean \pm SD

試験方法：VX2 carcinoma 細胞（ウイルス誘発乳頭腫で、脳で増殖する腫瘍）を脳に移植し脳腫瘍を発生させた New Zealand White 系ウサギを用いた。移植 14 日後に 5-ALA HCl 20mg/kg を耳介静脈内に投与した。投与 4 時間後に脳腫瘍摘出術を行った。初めに手術室の白色光下で、灰白色を帯びた腫瘍細胞を摘出した。その後、白色光を消し、励起光を手術部位に照射し、赤色を発色した残存腫瘍細胞を摘出した。その後、全脳を摘出し、0.5 mm おきに厚さ 5 μm の組織標本作製した。同様に白色光下、及び蛍光下で摘出した腫瘍細胞の組織標本も作製した。それぞれの面積を計測することにより摘出した腫瘍の割合を算出した。

4) 5-ALA 投与後に光照射したときの正常脳及び浮腫脳に与える影響²¹⁾(ラット)

ラットに 5-ALA HCl 100mg/kg を静脈内投与後にレーザー照射することによる脳への障害度合を検討した。正常脳ではレーザー照射単独群と 5-ALA +レーザー照射群とで、障害部の深さに差は認められず、レーザー照射時に投与した 5-ALA に組織障害性はないものと考えられた。一方、浮腫脳においては、5-ALA +レーザー照射群の脳への障害度合は、レーザー照射単独群に比べ 2 倍となった。

表VI-5. 光照射と 5-ALA HCl 投与の正常脳及び浮腫脳に与える影響 (n=6)

| | | レーザー照射のみ | 5-ALA +レーザー |
|----------------|-----|-------------|--------------|
| 障害部の深度 (mm) | 正常脳 | 0.44 ± 0.07 | 0.41 ± 0.08 |
| | 浮腫脳 | 0.44 ± 0.11 | 0.83 ± 0.31* |

*: $p < 0.01$ compared with others (Scheffe F-test)

Mean ± SD

試験方法：体重 240 ~ 260g の Wistar 系雄性ラットを 1 群 6 匹用いた。右頭頂部を 4mm × 3mm の面積に開頭し、硬膜を取り除き以下の各処置を行い、72 時間後に脳を摘出し、障害部の深度を測定した。

正常脳のレーザー照射単独群：レーザーを照射

正常脳の 5-ALA 併用群：5-ALA HCl 100mg/kg を静脈内投与し、投与 6 時間後にレーザーを照射

浮腫脳のレーザー照射単独群：-68℃の直径 1mm 銅製スタンプを皮質に 15 秒間あて脳浮腫誘発

浮腫脳の 5-ALA 併用群：5-ALA HCl 100mg/kg を静脈内投与し、投与 3 時間後に上記と同様に脳浮腫を誘発させ、さらに 3 時間後にレーザー照射

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1 血中濃度の推移・測定法」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

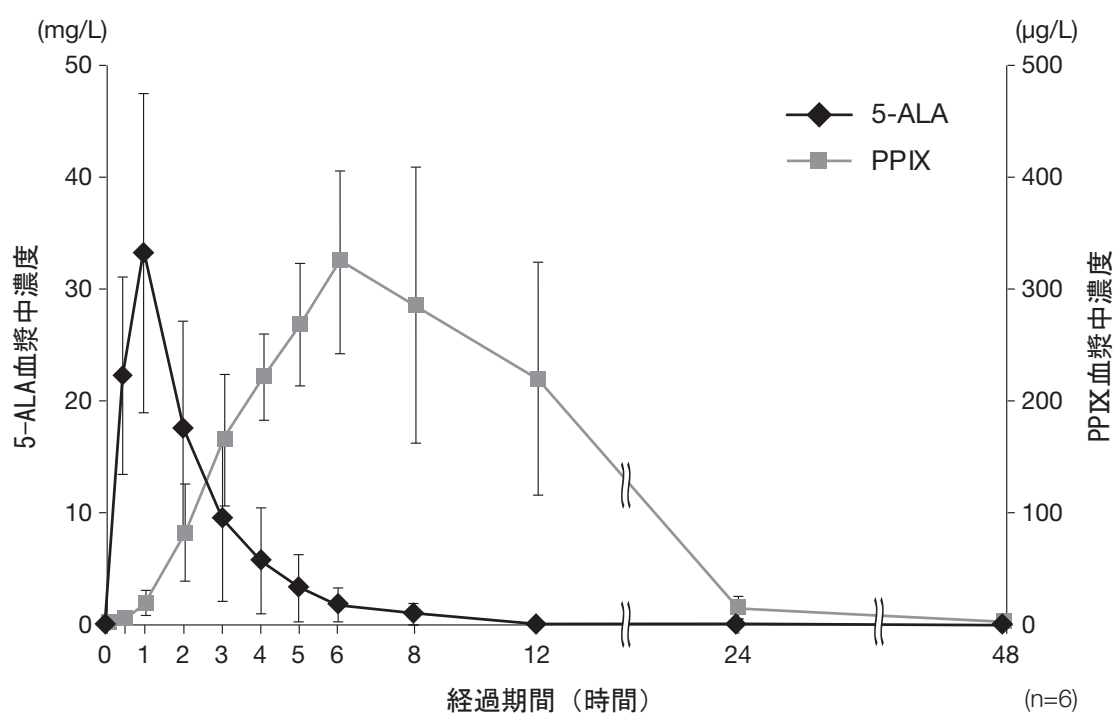
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① 日本人悪性神経膠腫患者における単回投与時の血漿中濃度¹⁾

日本人悪性神経膠腫患者 6 例に本剤 20mg/kg を空腹時単回経口投与したときの未変化体 (5-ALA) の血漿中濃度は、投与約 1 時間後に最高値に達し、投与 12 時間後にはほぼ投与前の値まで減少した。PP IX (代謝物) の血漿中濃度は未変化体に比べ緩やかに上昇し、投与 6 時間後に最高値に達し、投与 48 時間後にほぼ投与前の値まで減少した。



図VII-1. 5-ALA 及び PP IX の血中濃度推移

表VII-1. 単回投与時の 5-ALA 及び PP IX の薬物動態パラメータ

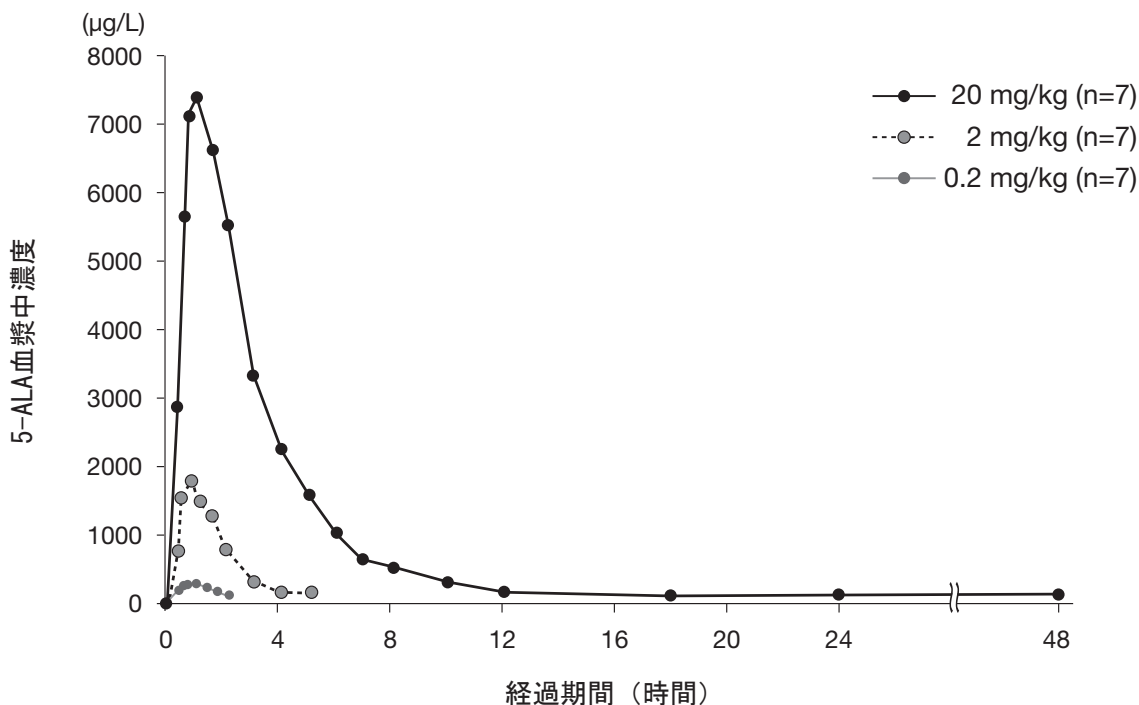
(n=6)

| | C_{max} (mg/L) | AUC_{∞} (mg·h/L) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------|------------------|-------------------------|---------------|---------------|
| 5-ALA | 34.0 ± 12.7 | 77.1 ± 40.7 | 0.83 ± 0.26 | 2.27 ± 2.35 |
| | C_{max} (µg/L) | AUC_{∞} (µg·h/L) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
| PP IX | 350.6 ± 98.3 | 4,187.3 ± 1,374.0 | 6.17 ± 0.98 | 4.91 ± 1.90 |

Mean ± SD

② 悪性神経膠腫患者における単回投与時の血漿中濃度（外国人データ；無作為化二重盲検比較試験（MC-ALS.8-I/GLI）対象患者）⁴⁾

初発悪性神経膠腫患者 7 例に本剤 0.2、2、20mg/kg を空腹時単回経口投与したときの未変化体の血漿中濃度を検討した。



図VII-1. 投与量別 5-ALA の血中濃度推移

表VII-2. 単回投与時の 5-ALA 及び PP IX の薬物動態パラメータ（外国人データ）（各群 n=7）

| | | C_{max} (mg/L) | AUC_{∞} (mg·h/L) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|-------|----------|-------------------|-------------------------|---------------|---------------|
| 5-ALA | 0.2mg/kg | 0.257 ± 1.20 | 0.540 ± 1.98 | 0.50 ± 1.75 | 0.85 ± 1.71 |
| | 2mg/kg | 2.104 ± 1.57 | 3.326 ± 1.60 | 0.61 ± 1.77 | 1.12 ± 2.00 |
| | 20mg/kg | 8.272 ± 1.11 | 26.915 ± 1.19 | 0.94 ± 1.51 | 3.05 ± 2.09 |
| | | C_{max} (µg/L) | AUC_{∞} (µg·h/L) | t_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
| PPIX | 0.2mg/kg | NC | NC | NC | NC |
| | 2mg/kg | 32 ± 2.28 | 255 ± 2.46 | 4.81 ± 1.37 | 2.90 ± 1.36 |
| | 20mg/kg | 101 ^{注)} | 779 ± 2.73 | 5.73 ± 1.58 | 2.61 ± 1.63 |

NC：算出できず 注：中央値

Mean ± SD

4. 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。

2) 反復投与

該当資料なし

本剤は単回投与の薬剤であるため、ヒトにおいて反復投与時の薬物動態は検討していない。

<参考>²²⁾

イヌに 5-ALA HCl 1、3 及び 10mg/kg を 28 日間反復経口投与 (1 日 1 回) したときの血中 5-ALA 濃度を測定した。血中 5-ALA 濃度の C_{max} 及び AUC は、ほぼ投与量比で増加し、反復投与によって大きく変動しないものと推察された。

表 VII -3. 単回及び反復投与時の 5-ALA 薬物動態パラメータ (イヌ)

| | C_{max} ($\mu\text{g/L}$) | | AUC $_{\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$) | | t_{max} (h) | |
|---------------|-------------------------------|-------------------|--|-----------------|---------------|---------------|
| | 単回投与 | 反復投与 | 単回投与 | 反復投与 | 単回投与 | 反復投与 |
| 1mg/kg/ 日 * | 0.577 \pm 0.117 | 0.595 \pm 0.073 | 1.05 \pm 0.16 | 1.13 \pm 0.22 | 0.5 \pm 0.0 | 0.5 \pm 0.0 |
| 3mg/kg/ 日 * | 2.11 \pm 0.25 | 1.81 \pm 0.43 | 3.38 \pm 0.26 | 3.06 \pm 0.27 | 0.7 \pm 0.3 | 0.5 \pm 0.0 |
| 10mg/kg/ 日 ** | 9.22 \pm 0.94 | 7.27 \pm 0.71 | 11.7 \pm 1.8 | 12.0 \pm 0.8 | 0.5 \pm 0.0 | 0.5 \pm 0.0 |

* : n=3 ** : n=4

Mean \pm SD

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

日本人の薬物動態は、ノンコンパートモデル解析法を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

外国人健康成人男性を対象に行った第I相試験 (MC-ALS.20/BV)¹²⁾ の12例における5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時のクリアランスは、42.24 ± 10.97L/h (mean ± SD) であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

該当資料なし

4. 吸収

外国人健康成人男性を対象に行った第I相試験 (MC-ALS.20/BV)¹²⁾ の12例における5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは2mg/kg 静脈内投与時との比較で100.02%であった。

5. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

< 参考 >

1) 正常ラットにおける浮腫脳に与える影響²³⁾

ラットに5-ALA 200mg/kgを単回経口投与したときの血漿及び脳内5-ALA及びPP IX濃度は、それぞれ投与1時間後及び投与3時間後で最高値に達した。脳/血漿比は、それぞれ0.03及び0.50であり、PP IXの脳への集積は、5-ALAの約16.7倍であった。

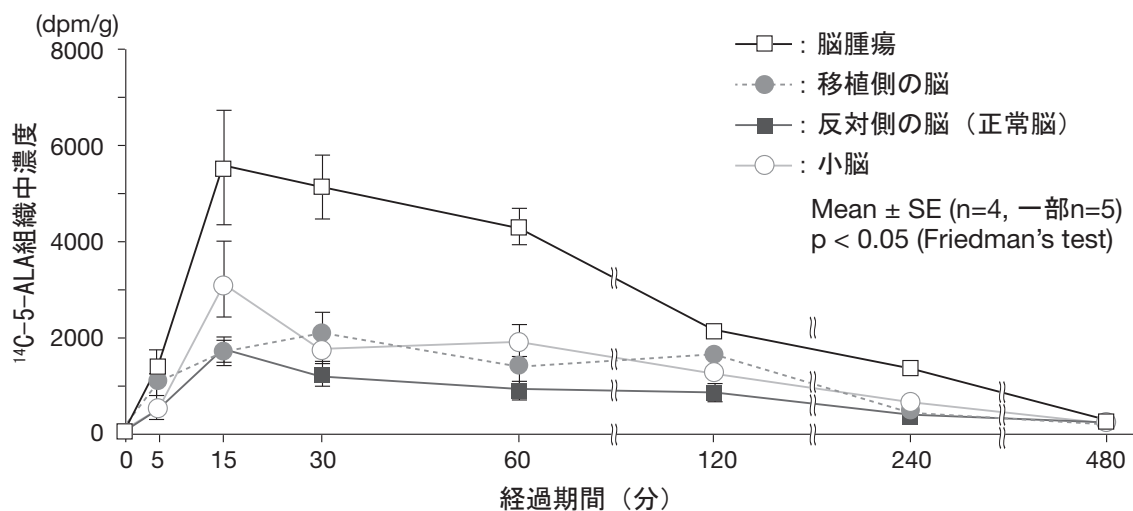
表VII-4. 血中及び脳中5-ALA及びPP IX濃度 (ラット)

(n=21)

| | 5-ALA | | | PP IX | | |
|---------------------------|-------|-----|---------|-------|-------|---------|
| | 血漿 | 脳 | 脳 / 血漿比 | 血漿 | 脳 | 脳 / 血漿比 |
| t _{max} (h) | 1 | 1 | - | 3 | 3 | - |
| C _{max} (nmol/g) | 約 316 | 約 9 | 0.03 | 約 1.2 | 約 0.6 | 0.50 |

2) 脳腫瘍モデルラットにおける脳内分布²⁴⁾

ヒト悪性神経膠腫のモデルであるグリオーマ細胞 (C6 グリオーマ) を右前頭葉に移植後 14 日目のラットに、¹⁴C-5-ALA 120mg/kg を静脈内投与し、脳内放射能分布について検討した。腫瘍組織中の濃度は投与 15 分後に最大となった。放射能は、投与後 15 分で高い腫瘍対脳比を示し、投与 60 分後で最も大きく、5 : 1 となった。



図Ⅶ-3. ¹⁴C-5-ALA を静脈内投与したときの脳内放射能分布 (ラット)

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物において 5-ALA による胎児毒性が報告されている。(IX. 2. P.52 参照)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

本剤投与後の乳汁移行について動物試験を実施していないが、外国の添付文書 (欧州におけ Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版) には「本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。」と記載されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

1) 正常ラットにおけるおける主要組織の分布²³⁾

5-ALA を単回経口投与したとき、組織中ポルフィリン濃度は、十二指腸吸引物で最も高く(100nMol/g 組織以上)、次いで空腸、肝臓及び腎臓(10nMol/g 組織以上)、結腸、胃、心臓、肺、食道、脾臓、膀胱、神経(2～10nMol/g 組織)、血漿、筋肉、脂肪、皮膚及び脳(2nMol/g 組織以下)の順であった。腎臓を除いたすべての組織におけるポルフィリンの分布パターンは、5-ALA 投与後急速に上昇した。最高ポルフィリン濃度は、経口投与では、投与後2～4時間で認められた。5-ALA 投与後12時間で、腎臓を除いたすべての組織におけるポルフィリン濃度は、バックグランドレベルに戻った。腎臓では、ポルフィリンの相対的に高いバックグランド濃度が認められた(5.2 ± 0.4nMol/g 組織)。腎臓中ポルフィリン濃度は、投与後24時間においても上昇した。

(6) 血漿蛋白結合率

5-ALA のヒト血漿蛋白結合率は、5-ALA 濃度 500 ～ 5000 µg/L の範囲において12%であった(限外ろ過法)(*in vitro*)²⁵⁾

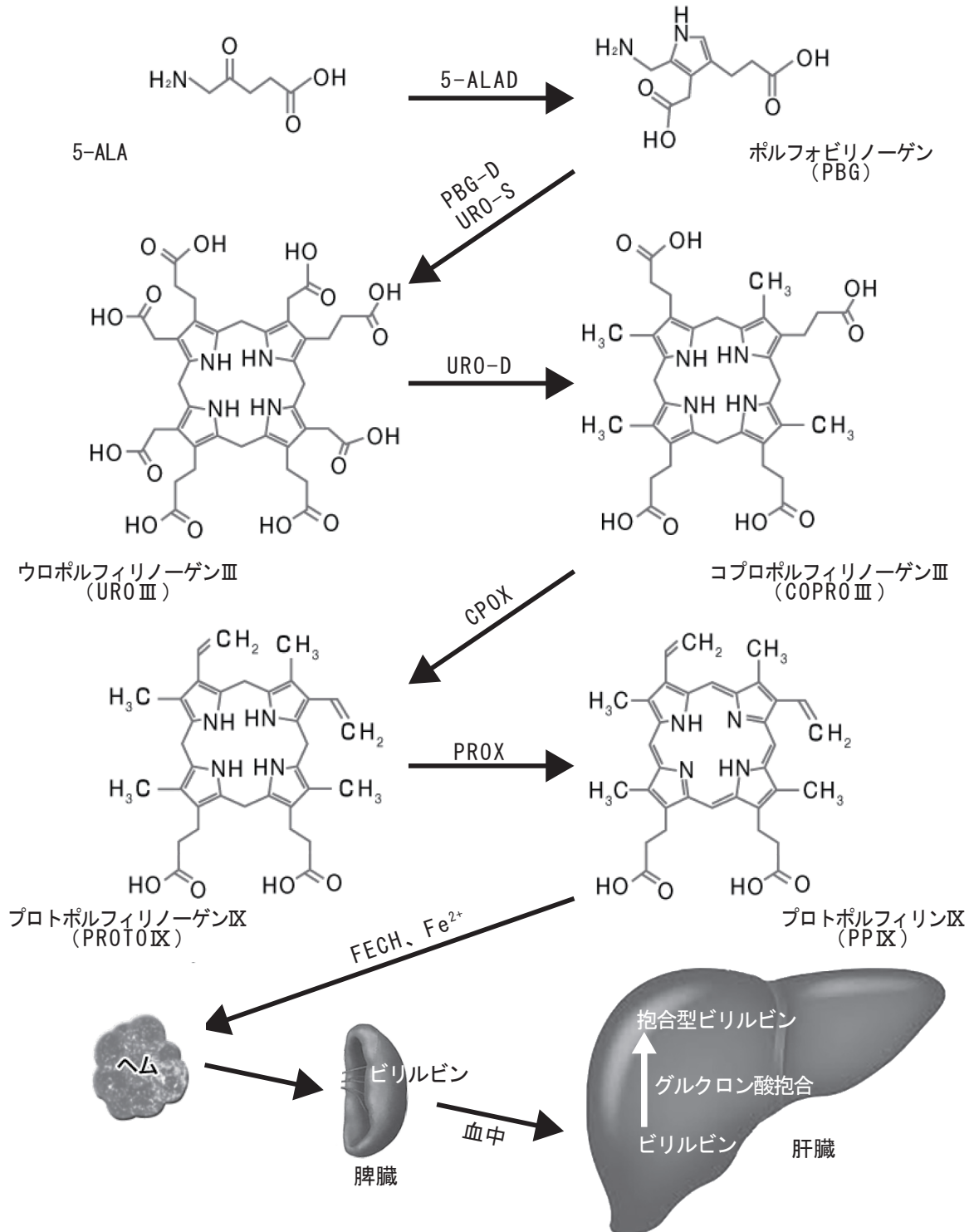
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：細胞内（主に細胞質及びミトコンドリア）

生体内物質である 5-ALA は、細胞内において、アミノレブリン酸デヒドラターゼ (ALA-D)、ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ (PBG-D)、ウロポルフィリノーゲンⅢシンターゼ (URO-S)、ウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼ (URO-D) の作用を受け、コプロポルフィリノーゲンオキシダーゼ (CPOX) 及びプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ (PROX) が関与して PP IX に変換される。生成した PP IX はフェロケラターゼ (FECH) によって二価鉄が挿入されてヘムに変換され、ヘムは脾臓にてビリルビンに代謝される。

外因性に 5-ALA を投与しても同様の生合成（代謝）過程をたどる。



図Ⅶ-4.5-ALA の代謝経路¹⁷⁾

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種

5-ALA の代謝に CYP の関与は報告されていない。

5-ALA は、ヘム合成酵素によって代謝される (「VII. 6. P.39 参照」)。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

外国人健康成人男性を対象に行った第 I 相試験 (MC-ALS.20/BV)¹²⁾ の 12 例における 5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 100.02% と、5-ALA の初回通過効果は認められなかった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

本剤は、PP IX が腫瘍組織に蓄積し、青色光線により励起され赤色蛍光を発することを利用した光線力学診断薬である。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に、便 (胆汁を介して腸管中に排出) 及び尿と推察する。

(2) 排泄率

外国人健康成人男性を対象に行った第 I 相試験 (MC-ALS.20/BV)¹²⁾ の 12 例において、5-ALA HCl 20mg/kg 経口投与後 12 時間までに投与量の 30.6% が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

5-ALA は中性アミノ酸類緑化合物であることから、アミノ酸と同様に除去されると推察する。

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

ポルフィリン症の患者 (VIII. 2.1.P41 を参照)

11. その他

なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当資料なし

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- 2.3 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔9.5、15.2.2 参照〕

（解説）

- 2.1 本剤又はポルフィリン^{注1}に対する過敏症に関しては、一般的な注意事項として設定した。
注1：ポルフィリンは、ポルフィリン環をもつ分子の総称で、グリシンとスクシニル CoA から 5-ALA を経由してヘムが生合成される過程の中間代謝物にも含まれる。
- 2.2 ポルフィリン症の患者に本剤を投与するとポルフィリン濃度の上昇を招き、ポルフィリン症を増悪させるおそれがある。
外国の添付文書（欧州における Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版）においても、ポルフィリンに対する過敏症、急性又は慢性ポルフィリン症の患者には本剤は使用禁忌として定められている。なお、国内外の臨床試験ではポルフィリン症の患者を除外基準に設定しており、投与実績はない。
- 2.3 動物試験において、胎児の発育遅延や妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合に胎児毒性が生じることが報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。〔IX. 2. P. 51, 52 参照〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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^{注)}の室内で過ごさせること。〔15. 2. 3 参照〕
注) 日本産業規格の照明基準総則（JIS Z 9110：2010）では、病院の照度について、病室 100 ルクス、食堂 300 ルクス、一般検査室・診察室・薬局 500 ルクスと規定している。

- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11. 1. 1、15. 2. 1 参照]
- 8.3 脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用すること。

(解説)

8.1 本剤の代謝物である PP IX は、光増感作用により活性酸素を生じ、これが細胞の脂質やたん白質に過酸化障害を起こすことが知られており、本剤による光線過敏性反応が起こることが考えられる。国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹¹ では、本剤投与後 24 時間にわたり、強い光へ眼及び皮膚の曝露を避けるように患者の管理を行ったところ、光線過敏症等の副作用は認められなかった。しかし、外国の健康成人を対象に実施された臨床試験¹²⁾ においては、投与後 24 時間までは光感作が認められ、48 時間では投与前値に回復した。また、外国の臨床試験 (MC-ALS. 28/GLI、MC-ALS. 30/GLI、MC-ALS. 8-I/GLI、MC-ALS. 20/BV、ALS. 3/GLI、MC-ALS. 32/GLI)^{2~4、12~14)} では、本剤を投与した 562 例中光線過敏性反応及び光線性皮膚症 1 例、光線性皮膚症 1 例の副作用が報告されたが、いずれも軽症と判断された。

また、動物細胞に 5-ALA を暴露後、光照射すると遺伝子毒性を示すこと、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) を生ずることが報告されている。(IX. 2. P. 52 参照)

以上より、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) への曝露を避ける旨の注意喚起をすることとし、日本産業規格の照明基準総則を参考として、照度を 500 ルクス以下と設定した。

8.2 5-ALA は、動物試験 (ラット、イヌ) で肝障害の毒性が認められており、外国の第Ⅲ相無作為化比較対照試験 (MC-ALS. 3/GLI)¹³⁾ においても、 γ -GTP、AST (GOT)、ALT (GPT) が、本剤投与群 (201 例) で本剤投与後 24 時間又は 7 日をピークとして一過性の上昇を示し、本剤投与後 24 時間では対照群 (173 例) との間に統計学的な有意差を認めた。国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹¹ では、45 例中肝機能異常 2 例のほかに、 γ -GTP 増加 1 例及び血中 LDH 増加 1 例が副作用として報告されている。肝機能異常において担当医師が異常変動と判定した臨床検査項目は、 γ -GTP 増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加及び A1-P 増加であった。

また、動物試験 (ラット、イヌ) で代謝物 (PP IX) による肝臓障害が報告されている。(VIII. 12. P. 49 参照)

以上より、本剤投与により肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察することを注意喚起した。

8.3 本項は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、注意喚起した。

前述の「8. 重要な基本的注意, 8.1 ~ 8.3」を踏まえて、従来の腫瘍摘出術と同様に、重要な神経機能への影響を十分に考慮して、本剤の投与は、脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師により、本剤投与による光線力学診断が適切と判断された患者のみにご使用することと設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心血管系疾患のある患者

収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。

(解説)

心血管系疾患を併存している膀胱癌あるいは消化器癌患者において、収縮期及び拡張期血圧、肺動脈収縮期及び拡張期圧、及び肺血管抵抗の低下が外国の文献で報告^{26, 27)}されている。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。[2.3、15.2.2 参照]

(解説)

ラットの生殖発生毒性試験の胎児への影響²⁸⁾として、胎児体重の低値及び仙・尾椎の骨化遅延がみられ、出生児では体重増加の抑制及び生存率の低値がみられた。一方、ウサギの胚・胎児に関する試験では、母動物の毒性用量においても胎児の異常はみられなかった²⁹⁾。5-ALA 投与と光照射の組み合わせによる胚・胎児発生への影響としては、ラットの妊娠 10 日に 5-ALA を静脈内投与し、妊娠子宮に直接光を照射 (630nm) すると、胎児の生存率が低下するとの報告³⁰⁾がある。また、マウス³¹⁾及びニワトリ³²⁾を用いた同様の報告もある。そのため、本薬を投与後、直接的に光照射した場合には、胎児毒性を生ずる可能性が考えられるため、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」と注意喚起した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。

(解説)

本剤投与後の乳汁移行について動物試験を実施していないが、外国の添付文書（欧州における Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版）にも「本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。」と記載されているので、同様に記載した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等における使用経験がなく、小児等に対する安全性が確立していないため記載した。

(8) 高齢者

設定されていない

本項は、本剤の使用による重大な副作用の発現を回避するための注意喚起を、国内外の臨床試験成績、文献情報及び外国の添付文書（欧州における Summary of Product Characteristics、2007年9月版）に基づいて記載した。

7. 相互作用

5-ALA の代謝に CYP の関与は報告されていない。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10. 相互作用 | | |
|--|--|---|
| 10.2 併用注意（併用に注意すること） | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 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 | 光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。 特に本剤投与後 48 時間は、左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。 | 本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。 |
| 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 | | |
| バルビツール酸系全身麻酔剤： チオペンタール | ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。 | アミノレブリン酸 (5-ALA) 合成酵素を誘導し、ヘム合成を増強する。 |

(解説)

本剤は光線過敏症等の副作用が懸念される。光線過敏症を起こすことが知られている薬剤との併用を避けることが適切であることから、本剤の外国の添付文書（欧州における Summary of Product Characteristics、2007年9月版）に記載されている薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を併用しないよう「併用注意」として設定した。

また、急性間歇性ポルフィリン症においては、チオペンタールを含むバルビツール酸が 5-ALA 合成酵素を誘導して急性間歇性ポルフィリン症を増悪し、発作を誘発する可能性があるとの報告³³⁾がある。本剤を投与された患者においても、バルビツール酸系麻酔薬の使用により 5-ALA 合成酵素を誘導され、ポルフィリン代謝物が一時的に上乘せされ、肝障害を起こす可能性が考えられる。そのためバルビツール酸系麻酔薬の使用にあたっては慎重に使用することが望ましいことから「併用注意」として設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害 (6.7%)

γ -GTP (6.7%)、AST (4.4%)、ALT (4.4%)、A1-P (2.2%) の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2、15.2.1 参照]

11.1.2 低血圧 (頻度不明)

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。

(解説)

患者 45 例を対象とした国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾ で重篤と判定された副作用は、本剤投与後 4 日に発現した肝機能異常の 1 例、本剤投与後 22 日に発現した発熱の 1 例及び本剤投与後 32 日に発現した血小板数減少の 1 例であった。

同試験¹⁾ において肝機能異常の副作用が 2 例 (4.4%) にみられた。外国の第Ⅲ相無作為化比較対照試験 (MC-ALS.3/GLI)¹³⁾ において、 γ -GTP、AST、ALT を本剤群と対照群 (白色光下切除術) で検査値異常の重症度別で検討したところ、本剤投与後 24 時間では、一過性かつ重症度は軽度及び中等度であったが、肝機能検査値異常の発現が多い傾向を示した。さらに、非臨床試験 (ラット、イヌ) で PP IX による肝臓障害が認められていることから、肝機能障害を記載した。

なお、本剤を使用した患者において「低血圧」を発現した症例が国内で集積され、添付文書の改訂指示の通知 (令和 2 年 2 月 25 日 薬生安発 0225 第 1 号) が発出された。同通知の内容に基づき、「低血圧」を「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起することとした。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|------|--------------------------|--------------------------------|
| 頻度 分類 | 5%以上 | 2~5%未満 | 頻度不明 |
| 一般・全身 | | 発熱 | 悪寒 |
| 血液 | | | 貧血 |
| 精神・神経 | | | 脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、 痙攣、半盲 |
| 心・血管 | | | 血栓塞栓症、深部静脈血栓症 |
| 呼吸器 | | | 呼吸不全 |
| 胃腸 | 悪心 | 嘔吐 | 下痢 |
| 皮膚・ 皮下組織 | | | 光線過敏性反応、光線性皮膚症、 紅斑 |
| 腎・尿路 | | 血尿 | |
| 臨床検査 | | LDH増加、リンパ球数減少、 血小板数減少 | 白血球数増加、血中ビリルビン増加、 血中アミラーゼ増加 |

(解説)

国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1) ¹⁾ でみられた副作用を頻度に応じて記載した。また、外国の臨床試験 (MC-ALS. 28/GLI、MC-ALS. 30/GLI、MC-ALS. 8-I/GLI、MC-ALS. 20/BV、ALS. 3/GLI、MC-ALS. 32/GLI) ^{2~4, 12~14)} 及び外国の添付文書 (欧州における Summary of Product Characteristics、2007年9月版) でみられた副作用を頻度不明とした。

承認時までの国内の第Ⅲ相試験 (NPC-07-1) ¹⁾ における副作用発現頻度一覧を次ページに示した。

表Ⅷ-1. 国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度一覧（臨床検査値異常を含む）（承認時）

| 対象症例数 | 45例 | 種類 | 例数 (%) |
|-----------|-------------|-------------------|-----------|
| 発現症例数 (%) | 11例 (24.4%) | 胃腸障害 | 3 (6.7) |
| | | 悪心 | 3 (6.7) |
| | | 嘔吐 | 2 (4.4) |
| | | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.4) |
| | | 発熱 | 2 (4.4) |
| | | 肝胆道系障害 | 2 (4.4) |
| | | 肝機能異常 | 2 (4.4) * |
| | | 臨床検査 | 3 (6.7) |
| | | LDH増加 | 1 (2.2) |
| | | γ-GTP増加 | 1 (2.2) |
| | | リンパ球数減少 | 1 (2.2) |
| | | 血小板数減少 | 1 (2.2) |
| | | 腎および尿路障害 | 1 (2.2) |
| | | 血尿 | 1 (2.2) |

MedDRA/J ver 14.1

<参考>表Ⅷ-2. 海外臨床試験6試験^{2-4, 12~14)}の副作用頻度一覧（海外データ集計）

| 対象症例数 | 562例 | 種類 | 例数 (%) |
|-----------|------------|-------------------|---------|
| 発現症例数 (%) | 12例 (2.1%) | 胃腸障害 | 3 (0.5) |
| | | 下痢 | 1 (0.2) |
| | | 悪心 | 1 (0.2) |
| | | 嘔吐 | 1 (0.2) |
| | | 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (0.4) |
| | | 悪寒 | 1 (0.2) |
| | | 発熱 | 1 (0.2) |
| | | 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) |
| | | 臨床検査 | 1 (0.2) |
| | | 肝酵素上昇 | 1 (0.2) |
| | | 神経系障害 | 2 (0.4) |
| | | 感覚障害 | 1 (0.2) |
| | | 脳浮腫 | 1 (0.2) |
| | | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.2) |
| | | 呼吸不全 | 1 (0.2) |
| | | 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.4) |
| | | 光線過敏性反応 | 2 (0.4) |
| | | 光線性皮膚症 | 1 (0.2) |
| | | 血管障害 | 2 (0.4) |
| | | 低血圧 | 1 (0.2) |
| | | 深部静脈血血栓症 | 1 (0.2) |

[海外6試験]

引用 2 MC-ALS. 28/GLI 試験
(第Ⅱ相試験、初発悪性神経膠腫 36例)

引用 3 MC-ALS. 30/GLI 試験
(第Ⅱ相試験、悪性悪性神経膠腫 40例)

引用 4 MC-ALS. 8-I/GLI 試験
(第Ⅰ / Ⅱ相試験、初発悪性神経膠腫 21例 :
0.2, 2, 20mg/kg 投与例各 7例)

引用 12 MC-ALS. 20/BV 試験
(第Ⅰ相試験、健康成人男性 21例)

引用 13 MC-ALS. 3/GLI 試験
(第Ⅲ相試験、初発悪性神経膠腫 201例)

引用 14 MC-ALS. 32/GLI 試験
(第Ⅲ相試験、初発悪性神経膠腫 243例)

MedDRA

9. 臨床検査値に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験で過量投与 (38mg/kg) された 1 例において、術中に呼吸不全が報告されている。

(解説)

海外の第Ⅲ相無作為化比較対照試験 (MC-ALS. 3/GLI)¹³⁾ において、1 例で偶発的に本剤 3,000mg (38mg/kg) が投与された。この患者は手術中に呼吸不全に陥ったが、人工呼吸器の装着により管理され回復した。なお、本事象は、本剤との因果関係が否定されず重篤な副作用と判定されたが、動物における毒性試験では、本剤の呼吸器系に対する毒性を示唆するものは認められなかった。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 バイアルに水 50mL を加えて溶解後、24 時間以内に使用する。24 時間を過ぎた溶解液は廃棄する。

14.1.2 本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。

14.2 診断上の注意

プロトポルフィリン IX (PP IX) 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。[7.2 参照]

(解説)

本剤投与に際しての投与経路、調製方法、本剤の作用機序による診断の原理及び診断上での注意を記載した。

14.1.1 本剤は凍結乾燥製剤である。バイアル容器に水 50mL を加えれば速やかに溶解する。本剤に注射用水を加えた 3% の水溶液 (臨床で使用する濃度) は、室温 (15 ~ 25°C) で 24 時間安定であることを確認している。24 時間を越える安定性は検討していないため、24 時間を過ぎた溶解液は使用せずに廃棄すること。(IV. 7. P.8 参照)

14.1.2 水に溶解した本剤の正しい投与経路を記載した。さらに、本剤はバイアル製剤であるため、特に誤投与防止のため、「注射しないこと」を併記し、注意喚起した。また、本剤のバイアル容器のラベルに「禁注射」を表示した。

14.2 5-ALA は生体内物質であり、生体内では PP IX を経由してヘムを生成する。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べ PP IX がより多く蓄積する¹⁸⁾。これは、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PP IX 生成に関する酵素 (PBG デアミナーゼ) 活性が高く¹⁵⁾、PP IX からヘムの生成を触媒する酵素 (フェロケラターゼ) 活性が低い¹⁶⁾、腫瘍細胞に PP IX が多く蓄積すると考えられている。PP IX は青色光線 (400 ~ 410nm) により励起されると、強い赤色の蛍光 (635nm 付近) を発する。5-ALA を体外より投与すると、体内の 5-ALA と同様に代謝され、正常細胞と比べて悪性腫瘍細胞で PP IX が多く蓄積される。これを青色光線 (400 ~ 410nm) で励起し赤色蛍光を発生させて、腫瘍組織を可視化するが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

性別、体重別、悪性神経膠腫の初発 / 再発別、腫瘍病理判定 WHO グレード別、KPS スコア別の副作用発現頻度は下記のとおりであった。

1) 性別

性別による副作用発現率は、国内第Ⅲ相臨床試験¹⁾では、男性 20.0% (5/25 例)、女性 30.0% (6/20 例) であり、海外 6 試験^{2~4, 12~14)} 合計では男性 2.2% (8/360 例)、女性 2.0% (4/202 例) であった。

2) 体重別

体重別の副作用発現率は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾では、「 $\leq 60\text{kg}$ 」が 33.3% (6/18 例)、「 $> 60\text{kg}$ 」が 18.5% (5/27 例) であり、有意差は認められなかった。海外 6 試験^{2~4, 12~14)} 合計では、副作用が発現した 12 例すべてが「 $> 60\text{kg}$ 」であった (2.4%、12/507 例)。

3) 悪性神経膠腫の初発 / 再発別

初発 / 再発別の副作用発現率は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾では、初発 16.0% (4/25 例)、再発 35.0% (7/20 例) であった。海外 6 試験中健康成人を対象とした 1 試験¹²⁾を除く 5 試験^{2~4, 13, 14)} 合計では、初発 2.2% (11/501 例)、再発患者では副作用が報告されなかった。

4) 腫瘍病理判定 WHO グレード別

グレード別の副作用発現率は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾では、WHO グレードⅢ 23.1% (3/13 例)、WHO グレードⅣ 21.7% (5/23 例) であった。海外 6 試験中健康成人を対象とした 1 試験¹²⁾を除く 5 試験^{2~4, 13, 14)} 合計では、WHO グレードⅢ 6.7% (2/30 例)、WHO グレードⅣ 1.9% (9/466 例) であった。

5) KPS スコア別*

KPS スコア別の副作用発現率は、第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)¹⁾では、KPS スコア 60 ~ 70 が 7.7% (1/13 例)、KPS スコア 80 ~ 100 が 31.3% (10/32 例) と、KPS スコア 80 ~ 100 で多い傾向であった。海外 6 試験中健康成人を対象とした 1 試験¹²⁾を除く 5 試験^{2~4, 13, 14)} 合計では、KPS スコア 60 ~ 70 が 1.6% (1/63 例)、KPS スコア 80 ~ 100 が 2.1% (10/477 例) であった。

* KPS スコア : Karnofsky Performance Scale (がん患者の身体機能評価尺度の一種)

病状や労働、日常生活の介助状況により、100% (正常) から 0% (死) まで 11 段階で採点

[海外 6 試験]

引用 2 MC-ALS. 28/GLI 試験 (第Ⅱ相試験、初発悪性神経膠腫 36 例)

引用 3 MC-ALS. 30/GLI 試験 (第Ⅱ相試験、悪性悪性神経膠腫 40 例)

引用 4 MC-ALS. 8-I/GLI 試験 (第Ⅰ / Ⅱ相試験、初発悪性神経膠腫 21 例:0.2, 2, 20mg/kg 投与例各 7 例)

引用 12 MC-ALS. 20/BV 試験 (第Ⅰ相試験、健康成人男性 21 例)

引用 13 MC-ALS. 3/GLI 試験 (第Ⅲ相試験、初発悪性神経膠腫 201 例)

引用 14 MC-ALS. 32/GLI 試験 (第Ⅲ相試験、初発悪性神経膠腫 243 例)

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 動物試験（ラット、イヌ）で代謝物（PP IX）による肝臓障害が報告されている。[8.2、11.1.1 参照]
- 15.2.2 動物細胞に 5-ALA 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。[2.3、9.5 参照]
- 15.2.3 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）を生ずることが報告されている。[8.1 参照]

(解説)

- 15.2.1 5-ALA のラット^{34,35)} 及びイヌ²²⁾ の反復投与毒性試験において、肝臓障害に係る主な毒性所見として、AST、ALT 及び総ビリルビンの高値、肝臓への褐色色素の沈着が認められ、さらにラットでは軽度の貧血、肝細胞の壊死、胆管増生、胆管周囲の細胞浸潤、赤褐色尿が報告されている。肝臓に沈着した褐色色素は 5-ALA が生体内で代謝されたポルフィリンと考えられ、上記の所見の多くはこのポルフィリンの沈着による変化と考えられた。
- 15.2.2 遺伝毒性試験のうち、遮光条件下で実施した復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験（ヒトリンパ球）及びマウス小核試験では、いずれも遺伝毒性は認められなかった。また、非遮光条件下で実施した染色体異常試験³⁶⁾（CHL 細胞（チャイニーズハムスター肺細胞））で染色体異常細胞数の軽度増加が認められた。さらに、5-ALA を処理した細胞に UV 又は可視光を照射し、プロトポルフィリンの関与による DNA の酸化的損傷が生じることが報告³⁷⁾ されており、5-ALA (10^{-3} M) 又は PP IX (10^{-8} Mo1) を曝露した CHL 細胞への光照射により小核細胞数の増加が認められた³⁸⁾。以上より、染色体異常試験のうち、遮光下で実施したヒトリンパ球を用いた試験では異常がみられなかったのに対し、遮光しなかった CHL 細胞を用いた試験では染色体異常細胞数の増加がみられたことから、代謝物 PP IX の光毒性による影響の可能性が考えられた。しかしながら、CHL 細胞に対して染色体異常の誘発された用量が高濃度であること、この用量では細胞毒性が強いこと、遮光下のヒトリンパ球細胞やマウスを用いた遺伝毒性試験では陰性であることから、本剤の投与によって生体内で染色体異常が誘発される可能性はないものと考えられている。
- 15.2.3 マウスに 5-ALA を静脈内投与し、4 時間後に紫外線照射すると死亡がみられたが、24 時間後の照射では死亡は認められなかった。また、紫外線照射による炎症性皮膚反応も、投与後 4 時間の照射の方が投与後 24 時間より強く発現したことが報告³⁹⁾ されている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

| 試験項目 | 動物種 / 組織 性別及び動物数 / 群 | 投与方法 投与量 | 結果 |
|------------------------|-------------------------|---|---|
| 中枢系 ^{40, 41)} | マウス 雌 (n=5) | 静脈内 40、100、250mg/kg | 自発運動に影響なし ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に 影響なし |
| 循環器系 ⁴²⁾ | イヌ 雌 (n=5) | 静脈内 5、15、45mg/kg | 末梢動脈圧、肺動脈圧、心拍数、心 拍出量、1回拍出量、左心室圧、最 大圧立ち上がり速度 (dp/dt _{max})、中 心静脈圧に影響なし |
| 呼吸器系 ⁴²⁾ | イヌ 雌 (n=5) | 静脈内 5、15、45mg/kg | 呼吸数及び呼吸量、血液ガスに影響 なし |
| 泌尿器系 ⁴³⁾ | ラット 雌 (n=10) | 静脈内 40、100、250mg/kg | 尿排泄量に影響なし 尿中電解質への影響 ・ Cl ⁻ イオン排泄に影響なし ・ 100mg/kg : Na ⁺ イオン排泄の減少 が認められたが、用量相関性なし ・ 250mg/kg : 一時的な K ⁺ イオン排 泄の増加 |
| 自律神経系 ⁴⁴⁾ | モルモット摘出回腸 雌 | in vitro 0.5、5、50、500、 5000 μg/mL | ≥ 500 μg/mL : ヒスタミン収縮に対 する抑制作用が認められた 5000 μg/mL : アセチルコリン及び塩 化バリウム収縮に対する収縮抑制作 用が認められた |

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{45~47)}

| 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 結果 |
|-----|------|-----------------------|---|
| マウス | 静注 | 250、500、1000mg/kg | LD ₅₀ : 雄 1064mg/kg、雌 949mg/kg 1000mg/kg : 投与直後に軽度の運動量低下、中等度の運 動失調、呼吸困難。死亡例では投与1分以内に腹臥位、 昏睡状態。剖検には異常なし |
| ラット | 経口 | 625、1250、2500mg/kg | LD ₅₀ : 雌雄 > 2500mg/kg 2500mg/kg まで : 一般症状、剖検には異常なし |
| | 静注 | 125、250、500、1000mg/kg | LD ₅₀ : 雄 949mg/kg、雌 1064mg/kg ≥ 500mg/kg : 投与直後に軽度の運動量低下、中等度の 運動失調、軽~重度の呼吸困難 1000mg/kg : さらに重度の筋緊張低下、側臥姿勢。剖検 には異常なし |

遮光条件下にて試験を実施した。

(2) 反復投与毒性試験^{22, 34, 35)}

| 動物種 | 投与経路 投与期間 | 投与量 | 結果 |
|-----|--------------|--|---|
| ラット | 経口 4週 | 0、44、183、366、731mg/kg/day [*] | ≥ 366 mg/kg/day: 耳/尾の潮紅、表皮の剥離、BUN 高値 ≥ 183 mg/kg/day: 貧血、AST・ALT・LDH・T-chol 高値、肝・腎重量高値、肝の巣状/単細胞壊死、胆管増生、近位尿細管上皮の空胞化 無毒性量 44mg/kg/day |
| | 経口 13週 | 0、11、44、183mg/kg/day [*] | 183mg/kg/day: 赤褐色尿、AST・ALT 高値、肝、腎重量高値 ≥ 44 mg/kg/day: 貧血傾向、肝細胞の壊死、胆管増生、総ビリルビン高値 無毒性量 11mg/kg/day |
| イヌ | 経口 4週 | 0、1、3、10mg/kg/day | 10mg/kg/day: 投与後の嘔吐、AST・ALT に軽度な高値、毛細胆管、クッパー細胞、肝細胞への黄褐色色素の沈着 無毒性量 3mg/kg/day |

* 5-ALA HCl を投与し、塩酸塩換算した。

(3) 遺伝毒性試験

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 | 投与量 | 結果 |
|--------------------------|---------------|---------------|--|--|
| 復帰突然変異 ⁴⁸⁾ | ネズミ チフス菌** | プレート法 | 0、100、316、1000、3160、10000 μg/mL | 陰性 |
| 遺伝子突然変異 ⁴⁹⁾ | V79 細胞** | 直接法 代謝活性化法 | 0、312.5、625、1250、2500、5000 μg/mL | 陰性 |
| 染色体異常 ^{36, 50)} | CHL 細胞 | 直接法 代謝活性化法 | 0、419、838、1676 μg/mL (短時間 処理法: 6 時間曝露) [*] 0、366、731、1097、1463 μg/mL (連 続処理法: 24、48 時間曝露) [*] | 代謝活性化系非存在下の連続処理法 (24、48 時間曝露) の 1463 μg/mL 以上で染色体の構造異常を有する細胞の出現頻度の増加傾向 |
| | ヒトリンパ球細胞** | 直接法 代謝活性化法 | 0、500、1000、2000、4000 μg/mL (代 謝活性化系存在下) 0、125、250、500、1000 μg/mL (代 謝活性化系非存在下) | 陰性 |
| 小核 ⁵¹⁾ | マウス** | 経口 単回 | 0、400、800、1600mg/kg/day | 陰性 |

* 5-ALA HCl を投与し、塩酸塩換算した。

** 遮光条件下にて試験を実施した。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 投与期間 | 投与量 | 結果 |
|-------------------------------------|-----|--|--|---|
| 受胎能・ 初期胚 発生 ⁵²⁾ | ラット | 経口 雄：交配前2週 ～剖検前日 雌：交配前2週 ～妊娠7日 | 0、44、132、366 mg/kg/day [*] | 366mg/kg/day：雄の交尾率低下、摂餌量低値、肝の暗 褐色化 ≥ 132mg/kg/day：親動物の体重増加抑制、腎の暗褐色 化、赤褐色尿 無毒性量：親動物の一般毒性（雌雄）：44mg/kg/day、 雄の生殖機能：132mg/kg/day、雌の生殖機能・初期胚 発生：366mg/kg/day |
| 胚・胎児 発生 ^{28, 29)} | ラット | 経口 妊娠7～17日 | 0、44、132、 366mg/kg/day [*] | 366mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値、 腎の暗褐色化、赤褐色尿、胎児の低体重、仙・尾椎の 骨化遅延 無毒性量：母動物の一般毒性：132mg/kg/day、生殖機 能：366mg/kg/day、胚・胎児：132mg/kg/day |
| | ウサギ | 経口 妊娠6～18日 | 0、15、50、 150mg/kg/day | 150mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値 無毒性量：母動物の一般毒性：50mg/kg/day、生殖機 能及び胚・胎児：150mg/kg/day |
| 出生前後 の発生、 母体機能 ⁵³⁾ | ラット | 経口 妊娠7日～ 分娩後20日 | 0、44、132、366 mg/kg/day [*] | 366mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値、 出生児体重の低値、4日生存率の低下 ≥ 132mg/kg/day：腎の暗褐色化、赤褐色尿 無毒性量：母動物の一般毒性：44mg/kg/day、 生殖機能・次世代：132mg/kg/day |

* 5-ALA HCl を投与し、塩酸塩換算した。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性

| 試験項目 | 動物種 | 投与経路 投与期間 | 投与量 | 結果 |
|--------------------|-----|--------------|----------------|--|
| 光毒性 ³⁹⁾ | マウス | 静注 単回 | 0、250、750mg/kg | 750mg/kg：投与後4時間のUV照射で死亡、皮膚障害、 24時間のUV照射で皮膚障害 250mg/kg：投与後4時間のUV照射で死亡、皮膚障害、 |

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

[製剤] アラベル®内用剤 1.5g : 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

[有効成分] アミノレブリン酸塩酸塩 : 規制区分なし

2. 有効期間

有効期間 : 3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

VIII 11. 適用上の注意 (47 ページ) 参照

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド : なし

くすりのしおり : あり

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分 : アラグリオ® 顆粒剤分包 1.5g

同効薬 : なし

7. 国際誕生年月日

2007年9月

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日 : 2013年3月25日

製造販売承認番号 : 22500AMX00883000

薬価基準収載年月日 : 2013年8月27日

販売開始年月日 : 2013年9月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年：2013年3月25日～2023年3月24日

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

| 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード | 個別医薬品コード (YJコード) | HOT番号（13桁） | レセプト電算システム用 コード |
|-----------------------|---------------------|---------------|--------------------|
| 7290007X1031 | 7290007X1031 | 1224214010101 | 622242101 |

14. 保健給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験)
- 2) 社内資料：第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験)
- 3) 社内資料：第Ⅱ相試験 (MC-ALS.30/GLI 試験)
- 4) 社内資料：第Ⅰ / Ⅱ相試験 (MC-ALS.8-I/GLI 試験)
- 5) Regula J, et al. Gut. 1995; 36: 67-75 (PMID: 7890239)
- 6) Mlkvy P, et al. Eur J Cancer. 1995; 31A: 1160-1165 (PMID: 7577013)
- 7) Fan KF, et al. Cancer. 1996; 78: 1374-1383 (PMID: 8839541)
- 8) Stummer W, et al. Neurosurgery. 1998; 42: 518-526 (PMID: 9526986)
- 9) Stummer W, et al. J Neurosurg. 2000; 93: 1003-1013 (PMID: 11117842)
- 10) 丸山隆志 他：日本臨牀 2005; 63(S9): 380-388
- 11) 脳神経外科疾患を対象としたレーザー治療の安全ガイドライン. 日本レーザー医学会誌 2011; 32: 44-52
- 12) 社内資料：第Ⅰ相試験 (MC-ALS.20/BV 試験)
- 13) 社内資料：第Ⅲ相試験 (MC-ALS.3/GLI 試験)
- 14) 社内資料：第Ⅲ相試験 (MC-ALS.32/GLI 試験)
- 15) Navone NM, et al. Int J Bichem. 1990; 22: 1407-1411 (PMID: 2276414)
- 16) Kondo M, et al. Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105 (PMID: 8390914)
- 17) 梶本宜永 他. 日本臨牀 2010; 68 (S10) : 375-382
- 18) Iinuma S, et al. Br J Cancer. 1994; 70: 21-28 (PMID: 8018536)
- 19) Lilge L, et al. J Clin Laser Med Surg. 1998; 16: 81-91 (PMID: 9663099)
- 20) Bogaards A, et al. Lasers Surg Med. 2004; 35: 181-190 (PMID: 15389738)
- 21) Olzowy B, et al. J Neurosurg. 2002; 97: 970-976 (PMID: 12405389)
- 22) 社内資料：イヌ 4 週間経口投与毒性試験
- 23) van den Boogert J, et al. J Photochem Photobiol B. 1998; 44: 29-38 (PMID: 9745726)
- 24) Obwegeser A, et al. Br J Cancer. 1998; 78: 733-738 (PMID: 9743291)
- 25) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験
- 26) Herman MA, et al. J Photochem Photobiol B. 1998; 43: 61-65 (PMID: 9639916)
- 27) Waidelich R, et al. J Urol. 2001; 165: 1904-1907 (PMID: 11371878)
- 28) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験
- 29) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験
- 30) Yang JZ, et al. Fertil Steril. 1994; 62: 1060-1065 (PMID: 7926119)
- 31) Yang JZ, et al. Fertil Steril. 1995; 63: 1088-1093 (PMID: 7720923)
- 32) Peterka M. & Klepáček I. Reprod Toxicol. 2001; 15: 111-116 (PMID: 11297869)
- 33) 麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版、2009. 公益社団法人日本麻酔科学会
- 34) 社内資料：ラット 4 週間経口投与毒性試験
- 35) 社内資料：ラット 13 週間経口投与毒性試験
- 36) 社内資料：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験
- 37) Duez P, et al. Carcinogenesis. 2001; 22: 771-718 (PMID: 11323397)
- 38) Kersten B, et al. Environ Mutagen Res. 2001; 23: 97-102
- 39) 社内資料：マウス光毒性試験
- 40) 社内資料：マウス行動に対する試験
- 41) 社内資料：マウスヘキシバルビタール誘発睡眠に対する試験

- 42) 社内資料：イヌ循環器系及び呼吸器系に対する試験
- 43) 社内資料：ラット腎機能に対する試験
- 44) 社内資料：モルモット自律神経系に対する試験
- 45) 社内資料：マウス単回静脈内投与毒性試験
- 46) 社内資料：ラット単回経口投与毒性試験
- 47) 社内資料：ラット単回静脈内投与毒性試験
- 48) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験
- 49) 社内資料：ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験
- 50) 社内資料：ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験
- 51) 社内資料：マウス小核試験
- 52) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
- 53) 社内資料：ラット出生及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アメリカ、欧州各国、韓国等にて承認されている。

4. 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

6. 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。

海外での承認状況（2022 年 2 月時点）

| | |
|--------|---|
| 国名 | EU |
| 販売名 | Gliolan 30mg/ml powder for oral solution |
| 会社名 | medac GmbH |
| 剤形（含量） | 1 ボトル中に、アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g (5-アミノレブリン酸 1.17g 相当量) を含有する凍結乾燥製剤 |
| 効能又は効果 | 成人の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化 |
| 用法及び用量 | 本剤の推奨用量は、5-アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg である。溶解液を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与する。 |

| | |
|--------|--|
| 国名 | アメリカ |
| 販売名 | Gleolan (aminolevulinic acid hydrochloride) for oral solution |
| 会社名 | NX Development Corp. |
| 剤形（含量） | 1 バイアル中に、アミノレブリン酸塩酸塩 1,500mg (アミノレブリン酸 1,170mg に相当) を含有する凍結乾燥製剤 |
| 効能又は効果 | 神経膠腫患者 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) での腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化 |
| 用法及び用量 | 水で溶解した Gleolan の推奨経口投与量は 20mg/kg である。溶解液を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与する。 |

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意における妊婦の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。[2.3、15.2.2 参照]

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリア分類）

| 出典 | 記載内容 |
|--|--|
| 米国の添付文書（2021年3月） | <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available human data on Gleolan in pregnant women to inform a drug associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproduction studies, no adverse developmental effects were observed with oral ALA HCl administration to pregnant rabbits during organogenesis at doses 3 times the maximum recommended human oral dose (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><i>Animal data</i></p> <p>ALA HCl was administered to rabbits at oral doses of 15, 50 and 150 mg/kg/day [approximately 0.1, 0.6, and 3 times the maximum human recommended dose (MHRD), respectively based on AUC comparisons] from gestation days 6-18. The no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for maternal toxicity was 50 mg/kg/day and the NOAEL for embryo-fetal developmental toxicity was 150 mg/kg/day.</p> |
| オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy) (2022年1月時点) | <p><u>Category : C</u></p> <p>Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> |

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意における小児の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリアの分類とは異なる。

| |
|--|
| <p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.7 小児等</p> <p>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> |
|--|

小児に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリア分類）

| 出典 | 記載内容 |
|------------------|--|
| 欧州の添付文書（2021年1月） | <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Gliolan in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.</p> |
| 米国の添付文書（2021年3月） | <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of Gleolan in pediatric patients have not been established.</p> |

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) 調製方法

本剤はバイアル製剤ですが、経口投与する薬剤ですので、**注射しないでください。**

調製後の溶解液は 24 時間以内に使用してください。なお、患者には手術時の麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与させてください。

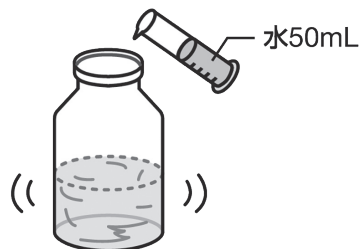
①キャップ（白色）及び「ゴム栓アルミキャップ」を外す。



注) キャップの上に注意喚起のために、「禁注射」と書かれたラベルを貼っています。また、バイアル側面のラベルにも「禁注射」と記載しています。

注) バイアルが割れないよう十分ご注意ください。万が一、割れた場合はガラス片が混入している可能性がありますので、使用しないでください。

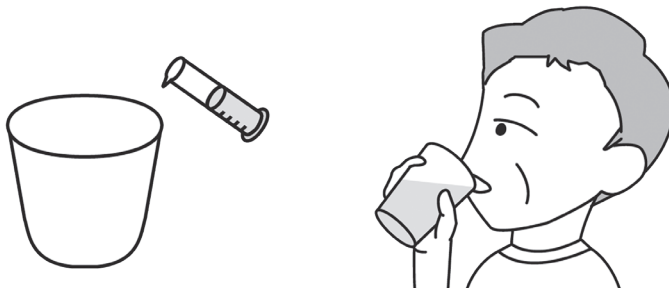
②バイアルに、水50mLを徐々に加える。



注) バイアルは 60mL 容器です。

注) 溶解後の 24 時間の安定性を検討した際には、水は「注射用水」を用いました。

③溶解液を必要量を量り、コップに入れる。



投与液量は、V. 3. 用法及び用量 (P.10) を参照してください。

<参考> アラベル内用剤 1.5g 体重あたりの投与量換算表

1 バイアル (アミノレプリン酸塩酸塩 1.5g 含有) を水 50mL で溶解した後の濃度は 30mg/mL である。

成人の体重あたりの投与量は下表を参照すること。#

$$\text{投与量 (mL)} = \text{体重 (kg)} \times 20 \text{ (mg/kg)} \div 30 \text{ (mg/mL)}$$

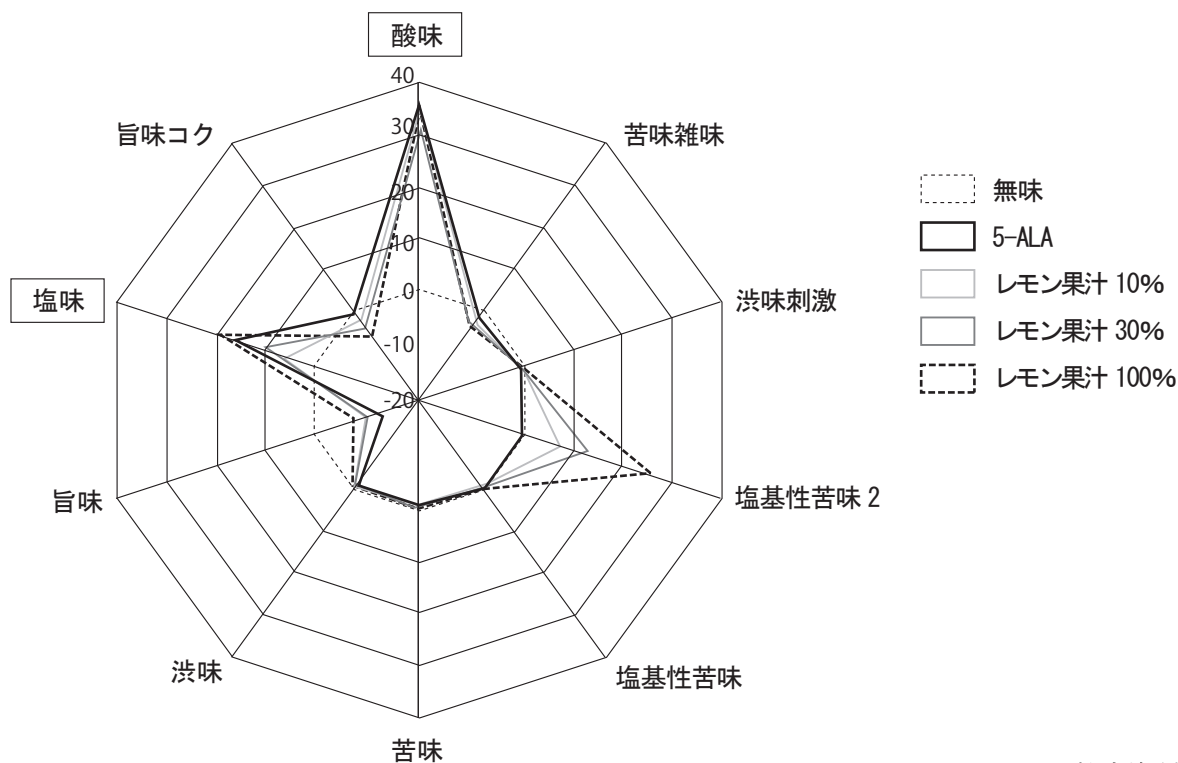
| 体重 (kg) | 5-ALA量 (mg) | 投与液量* (mL) | 体重 (kg) | 5-ALA量 (mg) | 投与液量* (mL) |
|---------|-------------|------------|---------|-------------|------------|
| 35 | 700 | 23 | 68 | 1,360 | 45 |
| 36 | 720 | 24 | 69 | 1,380 | 46 |
| 37 | 740 | 25 | 70 | 1,400 | 47 |
| 38 | 760 | 25 | 71 | 1,420 | 47 |
| 39 | 780 | 26 | 72 | 1,440 | 48 |
| 40 | 800 | 27 | 73 | 1,460 | 49 |
| 41 | 820 | 27 | 74 | 1,480 | 49 |
| 42 | 840 | 28 | 75 | 1,500 | 50 |
| 43 | 860 | 29 | 76 | 1,520 | 51** |
| 44 | 880 | 29 | 77 | 1,540 | 51** |
| 45 | 900 | 30 | 78 | 1,560 | 52** |
| 46 | 920 | 31 | 79 | 1,580 | 53** |
| 47 | 940 | 31 | 80 | 1,600 | 53** |
| 48 | 960 | 32 | 81 | 1,620 | 54** |
| 49 | 980 | 33 | 82 | 1,640 | 55** |
| 50 | 1,000 | 33 | 83 | 1,660 | 55** |
| 51 | 1,020 | 34 | 84 | 1,680 | 56** |
| 52 | 1,040 | 35 | 85 | 1,700 | 57** |
| 53 | 1,060 | 35 | 86 | 1,720 | 57** |
| 54 | 1,080 | 36 | 87 | 1,740 | 58** |
| 55 | 1,100 | 37 | 88 | 1,760 | 59** |
| 56 | 1,120 | 37 | 89 | 1,780 | 59** |
| 57 | 1,140 | 38 | 90 | 1,800 | 60** |
| 58 | 1,160 | 39 | 91 | 1,820 | 61** |
| 59 | 1,180 | 39 | 92 | 1,840 | 61** |
| 60 | 1,200 | 40 | 93 | 1,860 | 62** |
| 61 | 1,220 | 41 | 94 | 1,880 | 63** |
| 62 | 1,240 | 41 | 95 | 1,900 | 63** |
| 63 | 1,260 | 42 | 96 | 1,920 | 64** |
| 64 | 1,280 | 43 | 97 | 1,940 | 65** |
| 65 | 1,300 | 43 | 98 | 1,960 | 65** |
| 66 | 1,320 | 44 | 99 | 1,980 | 66** |
| 67 | 1,340 | 45 | 100 | 2,000 | 67** |

* 小数点1位を四捨五入 ** 2バイアルを用いて調製する

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(2) 5-ALA とレモン果汁との味の比較

本剤は水に溶解すると酸味を呈するため、酸味、その他の味を味覚センサーにて測定し、レモン果汁と比較検討した。その結果、本剤には酸味と塩味が認められ、本剤の酸味は100%レモン果汁に近いものであった。



社内資料

図XIII-1. 無味を基準としたレーダーチャート

(3) 主な神経膠腫のグレード

| | WHO グレード | 星細胞腫系 | 乏突起膠腫系 | 混合性腫瘍 |
|--------|----------|----------|-----------|-------------|
| 神経膠腫 | グレード I | 毛様状星細胞腫 | | |
| | グレード II | びまん性星細胞腫 | 乏突起膠腫 | 乏突起星細胞腫 |
| 悪性神経膠腫 | グレード III | 退形成性星細胞腫 | 退形成性乏突起膠腫 | 退形成性乏突起星細胞腫 |
| | グレード IV | 膠芽腫 | | |

臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約（第3版）2010年（改変）

注) 本剤の国内第Ⅲ相臨床試験 [NPC-07-1] は、2010年9月～2011年12月（追跡調査を含む最終検査終了日）に亘って行われ、当時のWHOグレード基準によって治験対象者の適格基準が設定された。

上記のWHOグレード基準は2007年の改訂に基づく病態学的細胞腫による分類であったが、2016年改訂版では、分子情報を元にした分類となった。さらに2021年改訂版では、2016年以降にゲノム解析などにより明らかにされた所見が取り入れられ、表記方法もローマ数字から算用数字に変更されている。

(4) 神経膠腫の悪性度 (WHO グレード) と PP IX の組織内濃度・蛍光強度の関係

正常脳組織及び星細胞腫グレードの各種類の組織内 PP IX 濃度と手術中の蛍光強度を比較検討した。組織内 PP IX 濃度の平均値は正常脳組織で 1.70 $\mu\text{mol/L}$ 、グレード I で 1.74 $\mu\text{mol/L}$ 、グレード II で 2.29 $\mu\text{mol/L}$ 、グレード III で 7.43 $\mu\text{mol/L}$ 、グレード IV で 13.65 $\mu\text{mol/L}$ であった。

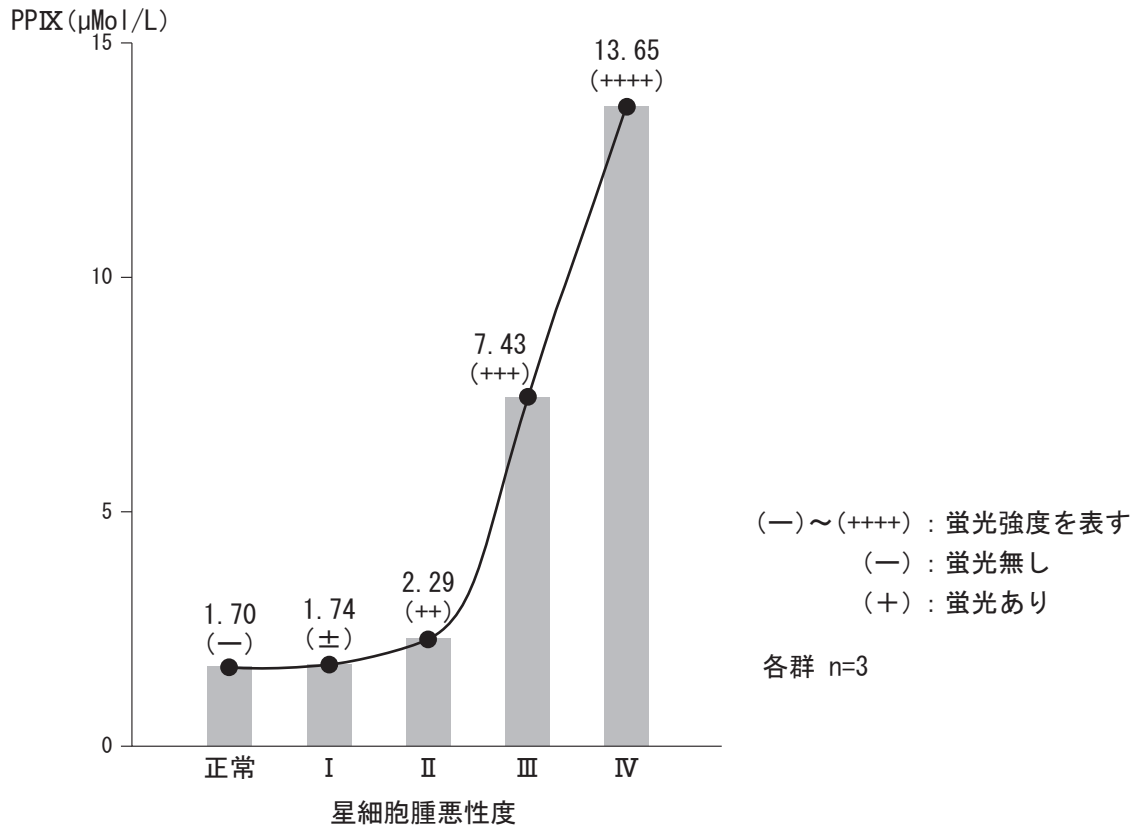


図 XIII -2. 5-ALA 経口投与後の正常脳及び星細胞腫グレードの各組織内 PP IX 濃度、蛍光強度の関係

試験方法：脳腫瘍患者に 5-ALA 20mg/kg を経口投与し、4～5 時間後に摘出した脳腫瘍サンプルを使用した。摘出標本から連続凍結切片を作り HE 染色像と共焦点レーザー蛍光顕微鏡像を対比観察し、組織の悪性度と PP IX 蛍光発光分布を確認した。腫瘍実質凍結切片 (10 μm) を 5 枚重ね合わせたサンプル (50 μm) の蛍光強度と標準 PP IX 検量線 (既知濃度 PP IX と蛍光強度) を照らし合わせて組織内の PP IX 積量を算出した。

金子貞男：脳神経外科 2001 ; 29(11) : 1019-1031 (改変)

