2023年2月改訂（第9版）

日本標準商品分類番号　87729

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　処方箋医薬品注)

アミノレブリン酸塩酸塩顆粒剤

アラグリオ®顆粒剤分包1.5g

ALAGLIO®

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	顆粒剤
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包中　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：2017年9月27日 薬価基準収載年月日：2017年11月22日 発売年月日：2017年12月19日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：SBIファーマ株式会社 販売：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本化薬株式会社　医薬品情報センター TEL 0120-505-282FAX 050-3730-9238 日本化薬 医療関係者向け情報サイト https://mink.nipponkayaku.co.jp/

本IFは2023年1月作成の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき作成した。
最新の電子添文情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ https://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

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と略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，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，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

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が速やかに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/）にて公開されている．日病薬では，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，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」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，薬剤師等のために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ＩＦを作成・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薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器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」に関する項目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・表現には薬機法の広告規則や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，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自らの文献調査などにより，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．概要に関する項目
1．開発の経緯.....1
2．製品の治療学的特性.....1
3．製品の製剤学的特性.....2
4．適正使用に関して周知すべき特性.....2
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項.....2
6．RMP の概要.....3

Ⅱ．名称に関する項目
1．販売名.....4
2．一般名.....4
3．構造式又は示性式.....4
4．分子式及び分子量.....4
5．化学名（命名法）又は本質.....4
6．慣用名、別名、略号、記号番号.....4

Ⅲ．有効成分に関する項目
1．物理化学的性質.....5
2．有効成分の各種条件下における安定性.....6
3．有効成分の確認試験法、定量法.....6

Ⅳ．製剤に関する項目
1．剤形.....7
2．製剤の組成.....7
3．添付溶解液の組成及び容量.....7
4．力価.....7
5．混入する可能性のある夾雑物.....7
6．製剤の各種条件下における安定性.....8
7．調製法及び溶解後の安定性.....8
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）.....8
9．溶出性.....8
10．容器・包装.....8
11．別途提供される資材類.....9
12．その他.....9

Ⅴ．治療に関する項目
1．効能又は効果.....10
2．効能又は効果に関連する注意.....10
3．用法及び用量.....11
4．用法・用量に関連する注意.....11
5．臨床成績.....12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....19
2．薬理作用.....19

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1．血中濃度の推移.....24
2．薬物速度論的パラメータ.....25
3．母集団（ポピュレーション）解析.....25
4．吸収[8]).....25
5．分布.....26
6．代謝.....26
7．排泄.....28
8．トランスポーターに関する情報[19]).....28
9．透析等による除去率.....28
10．特定の背景を有する患者.....28
11．その他.....28

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.....29
2．禁忌内容とその理由.....29
3．効能又は効果に関連する注意とその理由.....29
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....29
5．重要な基本的注意とその理由.....29
6．特定の背景を有する患者に関する注意.....30

７．相互作用 32
８．副作用.....33
９．臨床検査結果に及ぼす影響.....35
10．過量投与.....35
11．適用上の注意.....36
12．その他の注意.....36

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
１．薬理試験 37
２．毒性試験 37

Ⅹ．管理的事項に関する項目
１．規制区分 40
２．有効期間 40
３．包装状態での貯法.....40
４．取扱い上の注意 40
５．患者向け資料.....40
６．同一成分・同効薬.....40
７．国際誕生年月日 40
８．製造販売承認年月日及び承認番号....40
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 40
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....40
11．再審査期間 40
12．投薬期間制限医薬品に関する情報....41
13．各種コード 41
14．保険給付上の注意 41

ⅩⅠ．文献
１．引用文献 42
２．その他の参考文献.....43

ⅩⅡ．参考資料
１．主な外国での発売状況 44
２．海外における臨床支援情報 45

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.....47
２．その他の関連資料.....47

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
5-ALA	Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸
5-ALA・HCl	Aminolevulinic acid hydrochloride	アミノレブリン酸塩酸塩
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（glutamic pyruvic transaminase）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
AUC	Area under the blood concentration-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	Area under the blood concentration-time curve from 0 to 24 hours	0～24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{∞}	Area under the blood concentration-time curve from time 0 to infinity	0～無限時間までの血中濃度－時間曲線下面積
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
BCG	Bacille calmette-guerin	カルメット・ゲラン桿菌
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	Confidence interval	信頼区間
CIS	Carcinoma in situ	上皮内がん
COPROⅢ	Coproporphyrinogen III	コプロポルフィリノーゲンⅢ
CPOX	Coproporphyrinogen oxidase	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
ECOG PS	Eastern cooperative oncology group performance status	－
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FECH	Ferrochelatase	フェロケラターゼ
FRU	Arbitrary units of fluorescence	－
IR	infrared spectroscopy	赤外分光法
LD_{50}	Lethal dose 50	半数致死量
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MED	Minimal erythema dose	最小紅斑量
PBG	Porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PBGD	Porphobilinogen deamination enzyme	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
PPOX	Protoporphyrinogen oxidase	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素
PROTOIX	Protoporphyrinogen IX	プロトポルフィリノーゲン IX
SOT	Standard of truth	真のスタンダード
T-chol	Total cholesterol	総コレステロール
TLC	thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
TURBT	Transurethral resection of the bladder tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
UROD	Uroporphyrinogen decarboxylase	ウロポルフィリノーゲン脱カルボキシ酵素
UROⅢ	Uroporphyrinogen III	ウロポルフィリノーゲンⅢ
$t_{1/2}$	Blood concentration half-life	血中濃度半減期

t_{max}	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g（一般名：アミノレブリン酸塩酸塩）は、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT：Transurethral resection of the bladder tumor）時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化のために用いられる光線力学診断（PDD：Photodynamic diagnosis）用剤である。

筋層非浸潤性膀胱癌は、未治療膀胱癌の約 70%を占め[1)]、基本的に初期治療として TURBT による膀胱温存を目指した治療方針がとられる。しかし、筋層非浸潤性膀胱癌の 31～78%の症例が TURBT 施行後 5 年以内に再発するという報告[2)]があり、再発を繰り返すうちに高異型度又は浸潤性の癌に進展し、生命予後が不良となる[3)]とされている。また、TURBT 初回施行時から 2～4 週間後の TURBT 再施行時の残存腫瘍の有無で 5 年以内の再発率及び進展率を比較すると、残存腫瘍を認めなかった症例の再発率は 53%（148／278 例）、進展率は 9%（25／278 例）であったのに対し、残存腫瘍を認めた症例の再発率は 79%（342／432 例）、進展率は 29%（124／432 例）であったとの報告があり[4)]、その再発の原因は TURBT では視認困難な微小病変や平坦病変である上皮内がん（CIS：carcinoma *in situ*）等が残存することと考えられている。したがって、TURBT 施行時に可能な限り残存腫瘍を減らすこと、的確なリスク分類に基づく適切な治療選択を行うことが、筋層非浸潤性膀胱癌の再発率を低下させるために重要となる。

アミノレブリン酸塩酸塩は、生物界に広く存在している生体内物質のアミノレブリン酸の塩酸塩であり、正常細胞内においてはプロトポルフィリン IX（PPIX：Protoporphyrin IX）を経て、最終的にヘムに変換される。一方、悪性腫瘍細胞では、正常細胞に比べて PPIX からヘムに変換するための酵素活性が低いため、悪性腫瘍細胞内では PPIX が多量に蓄積する[5)]。この PPIX は、青色光（400～410 nm）で励起されると赤色蛍光を発することが知られている。このため、アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g を経口投与し、膀胱内に青色光を照射することで膀胱内の腫瘍病変が赤色蛍光を発し、視認性を高めることができるため、診断精度の向上が期待できる。

アミノレブリン酸塩酸塩は、海外においては 2007 年に欧州で「悪性神経膠腫手術時の体内診断用医薬品」として販売承認を取得しており、国内では 2012 年より、医師主導治験として筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例を対象とした第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験が行われ、その結果を受けて、企業治験によりアミノレブリン酸塩酸塩顆粒剤での第Ⅲ相臨床試験が実施された。これらの試験結果より、アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g は 2017 年に「経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化」での製造販売承認を取得した。

さらに 2022 年に剤形を追加し、凍結乾燥製剤でのアラグリオ®内用剤 1.5g の製造販売承認を取得した。

２．製品の治療学的特性

（１）本剤の主成分は生体内物質であるアミノレブリン酸*の塩酸塩で、筋層非浸潤性膀胱癌の TURBT 時において光線力学を利用した術中ナビゲーションの役割を果たす。

（「Ⅵ－２（１）作用部位・作用機序」参照）

＊：アミノレブリン酸は、ヒトも含めた動植物の生体内に含まれるアミノ酸の一種である。動物においては、血液中のヘモグロビンの原料や細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギー産生を支えたり、その他重要な酵素等の原料になったりする。また植物においては、光合成を行うために必要な葉緑素（クロロフィル）の原料になる。

（２）本剤の代謝物であるPPIXは悪性腫瘍細胞で増加した（*in vitro*）。

悪性腫瘍細胞5種とヒト正常細胞2種を用いてアミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA･HCl）添加時の細胞内PPIXの生成量について検討したところ、A431（ヒト扁平上皮がん）を除く各種腫瘍細胞では1～4時間後にかけて、5-ALA･HCl添加時のPPIX生成量は悪性腫瘍細胞で増加することが確認された。

（「Ⅵ－２（２）－１）悪性腫瘍細胞及び正常細胞でのPPIXの生成量（*in vitro*）」参照）

（３）本剤の代謝物であるPPIXに400～410 nmの青色励起光を照射すると赤色蛍光を発し、腫瘍組織と正常組織の識別が容易になり、白色光源下より高い感度で腫瘍病変を特定することができた。

国内第Ⅲ相試験（SPP2C101）において、青色光源下（赤色蛍光）の感度は、79.6%（144／181検体）、白色光源下における感度は54.1%（98／181検体）であった。青色光源下（赤色蛍光）でのみ検出できた腫瘍陽性25.4%（46／181検体）の割合は、白色光源下でのみ検出できた腫瘍陽性（0／181検体）の割合と比較して有意に高い結果を示した（$p<0.001$、McNemar検定）。

（「Ⅴ．5.（4）1）有効性検証試験」参照）

（４）重大な副作用として、肝機能障害、低血圧が報告されている。主な副作用として、嘔吐、悪心、頭痛、心室性不整脈、腹痛、蕁麻疹、アミラーゼ増加、好酸球数増加等があった。

（電子添文「11．副作用」及び「17．臨床成績」の安全性の結果を参照）

３．製品の製剤学的特性

特になし

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、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．６．RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	適正使用ガイド
最適使用推進ガイドライン	無	
保険的適用上の留意事項追加	無	

（2023年1月時点）

本剤は、「筋層非浸潤性膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化」を予定効能効果として2013年5月13日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定[指定番号：（25薬）第301号]を受けている。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）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。

（２）流通・使用上の制限事項

該当しない

６．RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要　　（提出年月：2022 年 11 月）

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
光線過敏性反応 肝機能障害 低血圧	偽陽性及び偽陰性	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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 なし
有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
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

※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。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名

アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g

（２）洋名

ALAGLIO® Divided Granules 1.5g

（３）名称の由来

特になし

２．一般名

（１）和名（命名法）

アミノレブリン酸塩酸塩（JAN）

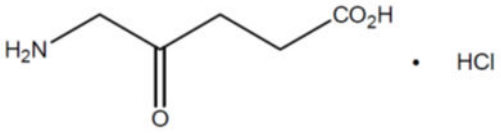
（２）洋名（命名法）

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：$C_5H_9NO_3$・HCl

分子量：167.59

５．化学名（命名法）又は本質

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

記号番号（治験成分記号）　：SPP-005

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色の結晶、水に極めて溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

（２）溶解性

溶媒	溶解性
水	極めて溶けやすい
エタノール（99.5）	溶けにくい

（20±5℃）

（３）吸湿性

無包装・開放状態で、50℃、80%RH で 5 時間保存したところ、吸湿量は時間経過とともに増加する傾向が認められ、5 時間後に 6.0%となった。アミノレブリン酸塩酸塩（発酵法）には、強い吸湿性が認められた。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 153℃（分解）

（５）酸塩基解離定数

$pK_1 = 4.14$、$pK_2 = 8.79$

（６）分配係数

P_{ow}	＜0.01
$\log_{10}P_{ow}$（=P）	＜－2

（20±1℃）

$$P_{ow} = \frac{C_{n\text{-オクタノール}}}{C_{水}}$$

$C_{n-オクタノール}$　：n-オクタノール中のアミノレブリン酸塩酸塩濃度
$C_{水}$　：水中のアミノレブリン酸塩酸塩濃度

（７）その他の主な示性値

pH：約 2.7（1%水溶液）

２．有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃／60%RH	36 ヵ月	ポリエチレン袋（窒素充填）に入れアルミラミネート袋（シリカゲル封入）に保存	変化なし。
加速試験		40℃／75%RH	6 ヵ月	ポリエチレン袋（窒素充填）に入れアルミラミネート袋（シリカゲル封入）に保存	変化なし。
苛酷試験	高温	50℃	3 ヵ月	ポリエチレン袋（窒素充填）に入れアルミラミネート袋（シリカゲル封入）に保存	変化なし。
		60℃	3 ヵ月	ポリエチレン袋（窒素充填）に入れアルミラミネート袋（シリカゲル封入）に保存	1 ヵ月で類縁物質の増加を認め、3 ヵ月で変色が進み性状及び溶状が規格から外れた。
	pH	酸性（pH 0.5）／60℃	24 時間	50%水溶液	変化なし。
		中性（pH 6.8）／30℃	24 時間	5%水溶液	類縁物質が増加した。
		アルカリ性（pH 9.5）／30℃	24 時間	2%水溶液	類縁物質が増加した。
	酸化	pH 2.2、pH 調整なし	30 分間	5%水溶液	類縁物質が増加した。
	湿度	50℃／80%RH	5 時間	無包装（開放）	吸湿量は時間経過とともに増加する傾向が認められ、5 時間後に 6.0%となった。
	光	25℃／総照度 120 万 lx･h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W･h/m^2 以上		曝光：ガラスシャーレ（開放）、ポリ塩化ビニリデン製透明フィルムで全体を覆う	類縁物質の増加を認めた。
				遮光：曝光の保存形態を更にアルミホイルで全体を覆う	類縁物質の増加傾向を認めたが、増加量（%）は曝光での 1/4 程度であった。

試験項目：性状、溶状、乾燥減量、含量、類縁物質、薄層クロマトグラフィー（長期、加速）、水分（長期、加速）
ただし、苛酷試験の pH 及び酸化は類縁物質のみ、湿度は質量増加のみを試験

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（塩化カリウム錠剤法）

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

顆粒剤

（２）製剤の外観及び性状

白色の顆粒、水に溶かすとき、無色澄明な液

（３）識別コード

該当資料なし

（４）製剤の物性

本製剤に水 50 mL を加えたとき溶解するまでに要する時間は、1 分以内（平均 0.4 分）であり、速やかに溶けた。

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1 包中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g 含有
添加剤：なし

（２）電解質等の濃度

該当資料なし

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

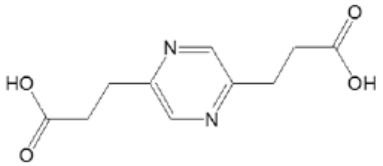
該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

ピラジン-2,5-ジプロピオン酸：アミノレブリン酸塩酸塩の二量体であり、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

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃／60%RH	60 ヵ月	分包（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装）	類縁物質の増加を経時的に認めたが規格内であった。 その他の試験項目では変化なし。
加速試験	40℃／75%RH	6 ヵ月	分包（アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装）	変化なし。
苛酷試験（光）	25℃／総照度 120 万 lx･h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W･h/m² 以上		曝光：透明ガラスシャーレ（開放）、ポリ塩化ビニリデン製透明フィルムで全体を覆う	類縁物質の増加を認めた。 その他の試験項目では変化なし。
			遮光：曝光包装形態をアルミニウム箔で覆う	変化なし。

試験項目：性状、確認試験、溶解時間、pH、溶状、類縁物質、水分、定量法、粉末 X 線回析※、微生物限度試験（長期保存試験のみ）

※：加速試験の 1 ロットについては行っていない。

７．調製法及び溶解後の安定性

調製法：1 包（アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g）を適切な容器にとり、水 50 mL を加えて溶解する。

溶解後の安定性

試　験	保存条件	保存形態	保存期間	結　果
蒸留水で溶解した 3%水溶液の安定性試験	15～25℃ 昼間散光下	共栓付き三角フラスコ（無色ガラス製）	24 時間	変化なし。

測定項目：溶状（色及び澄明性）、pH、類縁物質、含量

適応上の注意は「VIII. 11. 適応上の注意」の項を参照

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・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

（２）包装

アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g：1 包

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

分包：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム包装

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意 炎症部位では偽陽性を生じることがあり、BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与や膀胱生検等により膀胱内に炎症が生じている場合があるため、本剤を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）施行の適否を慎重に判断すること。

＜解説＞

本剤を用いた TURBT を実施する際には、偽陽性・偽陰性について以下に留意すること。

【偽陽性】

炎症を起こした場合、正常粘膜も増殖のため PPIX を集積して赤色蛍光を発し、偽陽性となることがある。BCG（Bacille calmette-guerin）又は抗がん剤の膀胱内投与による膀胱内の炎症は遷延化する場合も考慮し、患者の状態をよく観察した上で、本剤を用いた TURBT 実施の適否を慎重に判断すること。BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与や膀胱生検等を実施した場合、その実施から 3 ヵ月以上の期間を目安に、本剤を用いた TURBT の実施を検討すること※。

また、以下のような場合にも偽陽性が生じることがある。偽陽性を示す場合があることを念頭に置いて TURBT を実施すること。

・接線効果

膀胱頸部や前立腺部尿道などの領域を斜めから観察すると、赤く光ったと誤認する効果（接線効果）により正常組織が赤色蛍光陽性と判定され、偽陽性となることがある。

・正常細胞における PPIX の集積

PPIX は正常組織でも微量だが集積されるため、赤色蛍光を発し、偽陽性となることがある。

※BCG 膀胱内投与後の 5-ALA 膀胱内投与による TURBT における偽陽性率に関して、最後の BCG 投与から 0～10 週の期間は増加し、3 ヵ月にかけて減少することが報告されている[6)]。

切傷や炎症による偽陽性の影響については、過去の TURBT から 6 週間以内は影響があると報告されている[7)]。

【偽陰性】

PPIX の赤色蛍光は、青色励起光の照射により退色する。青色光源による観察は、白色光源による観察と併用し、可能な限り短時間とすること。光源の種類によっては、白色光源にも赤色蛍光の退色の原因となる波長が含まれている可能性がある。白色光源による観察時も必要以上の時間の曝露は避けること。

以下のような場合にも偽陰性が生じることがある。偽陰性を示す場合があることを念頭に置いて TURBT を実施すること。

・正常粘膜への腫瘍浸潤

青色励起光は、膀胱壁表面から 1 mm 以内にしか透過できないため、腫瘍組織が正常粘膜下に浸潤している病変や、腫瘍表面が組織壊死している病変には励起光が届かず、偽陰性となる可能性がある。

・切除面の熱変性

TURBT 実施時、切除面の熱変性により赤色蛍光を発せず、偽陰性となる可能性がある。

＜国内臨床試験（SPP2C101 試験、ALA-BC-1 試験）における赤色蛍光の退色への対策＞

国内臨床試験では、赤色蛍光の退色を避けるため、以下の対策を行った。

①通常、観察・切除・止血は白色光源下で行うことを原則とする。

②青色光源下で赤色蛍光の病変を確認したら観察は最小限にとどめ、切除・止血は明るい白色光源下で確実に施行する。光源はフットスイッチで瞬時に切り替えられるため、こまめに切り替えて退色を最小限に抑える。

③白色光源にも蛍光を励起する波長が含まれている可能性があることから、同一領域の長時間にわたる観察は退色を引き起こすことに留意する。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

第 II／III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）において、5-ALA･HCl 10 mg/kg 又は 20 mg/kg の 2 用量群で膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に経口投与した。

生検組織検体単位で、個体内での白色光源と赤色蛍光による診断能の比較を行った結果、主要評価項目の感度は、本剤 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも、白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く（それぞれ p=0.014、p＜0.001、χ^2 検定）、白色光源による診断法と比較して本剤を用いた光線力学診断法が優れていることが示唆された。またいずれの用量群も安全性評価において忍容可能であり、臨床での使用が可能と考えられたが、20 mg/kg の方が赤色蛍光のみで検出された腫瘍の割合が高く（10 mg/kg 22.1%、20 mg/kg 29.8%）有効な投与量であることが示されたことから、本剤の推奨用量は 20 mg/kg と考えられた。

「Ｖ．5.（3）用量反応探索試験」の項を参照

第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）において、先行して実施された医師主導治験で臨床推奨用量と考えられた 5-ALA･HCl 20 mg/kg で膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に経口投与した。その結果、FAS での赤色蛍光における感度は 79.6%（95%信頼区間：72.9～85.2%）と白色光源における感度 54.1%（95%信頼区間：46.6～61.6%）と比べて有意に高かった（p＜0.001、McNemar 検定）。

「Ｖ．5.（4） 1）有効性検証試験」の項を参照

上記の結果から、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に 5-ALA･HCl 20 mg/kg 経口投与は、筋層非浸潤性膀胱癌の赤色蛍光による検出感度が白色光源と比べて有意に高かったことから、有効な用法・用量と考えられた。

４．用法・用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7. 1 本剤投与後に体内で生成されたプロトポルフィリン IX（PPIX）は、400～410 nm の波長域を含む青色励起光により励起され、635 nm をピークとする赤色蛍光を発する。上記の青色励起光を発する光源装置を用いて膀胱内壁を照射し、膀胱鏡により PPIX の赤色蛍光の有無を観察する。

7. 2 PPIX の赤色蛍光は、青色励起光の照射により退色が生じ、偽陰性となる場合があるため、以下の点に留意して、本剤を用いた TURBT 施行時の観察を行うこと。
・青色光源下による観察は白色光源下による観察と併用し、可能な限り短時間とすること。
・白色光源にも、赤色蛍光の退色の原因となる PPIX の励起波長が含まれている可能性があるため、本剤使用時には、必要以上の時間の曝露は避けること。

＜解説＞

（１）本剤を用いた TURBT 観察法の詳細を記載した。

（２）PPIX の赤色蛍光は、青色励起光の長時間照射により退色することが知られており、本剤を用いた TURBT 施行時の注意事項を記載した。偽陰性に関する注意事項は、「Ｖ－１．効能又は効果」を参照すること。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象（例数）	デザイン	投与量*1、投与方法、概要	資料区分
国内 第Ⅱ／Ⅲ相試験 （医師主導治験）	ALA-BC-1	筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例（62 例）	二重盲検	10 mg/kg 又は 20 mg/kg 経口投与（凍結乾燥製剤）*2 凍結乾燥製剤投与後の膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行った。	評価
国内 第Ⅲ相試験 （企業治験）	SPP2C101	筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに TURBT 施行後の再発例（61 例）	非盲検	20 mg/kg 経口投与 顆粒剤投与後の膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討するとともに、安全性の検討を行った。	評価

＊1：本剤の承認された用量は 20 mg/kg である。
＊2：顆粒剤と凍結乾燥製剤は同じ有効成分のみで構成されており、水に対する溶解時間等より同等と判断されている。

（２）臨床薬理試験

＜参考：凍結乾燥製剤＞

血中 PPIX 濃度と皮膚光感受性の関連性（外国人データ）[8)]

健康成人（外国人、21 例）に対し凍結乾燥製剤 20 mg/kg 経口投与後の皮膚の光感受性と血漿中 PPIX 濃度の関連性を検討した。即時反応での最小紅斑量（MED）は投与 12 時間後及び 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戻った。遅発反応については、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 PPIX 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（ピアソン及びスピアマン）と小さく、血漿中 PPIX 濃度と MED には相関関係は認められなかった。

血中 PPIX 濃度と皮膚光感受性（即時反応／遅発反応）の関連性

照射時期	血漿中 PPIX 濃度（μg / L）	最小紅斑量（J / cm²）	
		即時反応（照射 16 分後）	遅発反応（照射 24 時間後）
凍結乾燥製剤 投与前	－	18.19±4.38	23.81±7.59
投与 12 時間後	104.44	7.38±3.41*	6.05±2.22*
投与 24 時間後	10.12	8.52±3.39*	21.71±7.16
投与 48 時間後	－	17.33±5.49	28.00±12.87

－：検出限界以下　　平均値±SD
＊：p＜0.0001、分散分析

試験方法：凍結乾燥製剤投与前、投与後 12、24 及び 48 時間において、背部及び臀部に、8 段階の線量の光を照射し（照射量：5～56 J/cm²、光強度：約 60 mW/cm²、波長：330～450 nm）、即時反応及び遅発反応を光照射開始後 16 分及び 24 時間にそれぞれ判定し、MED を算出した。

（３）用量反応探索試験

ALA-BC-1 試験[9)]

目　　的：凍結乾燥製剤経口投与後の膀胱鏡による膀胱癌の光線力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行う。

試験デザイン：第Ⅱ／Ⅲ相多施設共同二重盲検ランダム化比較試験（医師主導治験）

対　　象：筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある新鮮患者並びに術後再発患者 62 例（10 mg/kg 群 25 例、 20 mg/kg 群 37 例）

主な選択基準：TURBT の適応があり、20 歳以上 85 歳未満で、 ECOG PS*1 が 0～1 の患者

＊1 ： ECOG PS ； Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

主な除外基準：重篤な合併症及び他に活動性の重複癌を有する患者、6 ヵ月以内に膀胱癌治療を受けた患者

試験方法：二重盲検下にて凍結乾燥製剤 10 mg/kg 群*2 又は 20 mg/kg 群のいずれかに割り付け、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間）に経口投与。観察期間は投与後 14 日までとした。

＊2 ： 本剤の承認された用量は 20 mg/kg である。

評価項目：【有効性】

主要評価項目：

・感度（Sensitivity）

腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、検査陽性とされた生検組織検体の割合

副次評価項目：

・特異度（Specificity）

腫瘍陰性と診断された生検組織検体のうち、検査陰性とされた生検組織検体の割合

・陽性的中率（Positive Predictive Value）

検査陽性とされた生検組織検体のうち、腫瘍陽性と診断された生検組織検体の割合

・陰性的中率（Negative Predictive Value）

検査陰性とされた生検組織検体のうち、腫瘍陰性と診断された生検組織検体の割合

【安全性】

有害事象、副作用、臨床検査、尿検査、12 誘導心電図及びバイタルサイン

試 験 結 果：

有効性：

各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率（FAS）

各光源下での腫瘍の有無（検体数）		SOT（病理判定）		合計	主要評価項目	副次評価項目		
		陽性	陰性		感度*4［95%CI］	特異度［95%CI］	陽性的中率［95%CI］	陰性的中率［95%CI］
10 mg/kg 群								
白色光源下	陽性	52	3	55	52 ／ 77 67.5% ［55.9, 77.8］	133 ／ 136 97.8% ［93.7, 99.5］	52 ／ 55 94.5% ［84.9, 98.9］	133 ／ 158 84.2% ［77.5, 89.5］
	陰性	25	133	158				
	合計	77	136	213				
青色光源下（赤色蛍光）	陽性	65	30	95	65 ／ 77 84.4% ［74.4, 91.7］	106 ／ 136 77.9% ［70.0, 84.6］	65 ／ 95 68.4% ［58.1, 77.6］	106 ／ 118 89.8% ［82.9, 94.6］
	陰性	12	106	118				
	合計	77	136	213				
p 値*3					0.014	－	－	－
20 mg/kg 群								
白色光源下	陽性	59	8	67	59 ／ 124 47.6% ［38.5, 56.7］	187 ／ 195 95.9% ［92.1, 98.2］	59 ／ 67 88.1% ［77.8, 94.7］	187 ／ 252 74.2% ［68.3, 79.5］
	陰性	65	187	252				
	合計	124	195	319				
青色光源下（赤色蛍光）	陽性	94	62	156	94 ／ 124 75.8% ［67.3, 83.0］	133 ／ 195 68.2% ［61.2, 74.7］	94 ／ 156 60.3% ［52.1, 68.0］	133 ／ 163 81.6% ［74.8, 87.2］
	陰性	30	133	163				
	合計	124	195	319				
p 値*3					＜0.001	－	－	－

SOT ： 真のスタンダード、陽性 ： 腫瘍あり、陰性 ： 腫瘍なし

95%CI ： 95%信頼区間

＊3 ： χ^2 検定（検定の多重性は調整しない）

＊4 ： 事後的に白色光源下と青色光源下（赤色蛍光）での感度について McNemar 検定を用いて比較したところ、10 mg/kg 群で p＝0.0072、20 mg/kg 群で p＜0.0001 であった。

安全性*5：臨床検査値異常を含む副作用は、10 mg/kg 群では安全性評価対象例 25 例中 9 例（36.0%）、20 mg/kg 群では安全性評価対象例 37 例中 17 例（45.9%）に認められた。また、重篤な副作用、死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

主な副作用は、10 mg/kg 群では悪心 16.0%（4／25 例）、血中乳酸脱水素酵素増加 12.0%（3／25 例）など、20 mg/kg 群では血中乳酸脱水素酵素増加 16.2%（6／37 例）、AST 増加 16.2%（6／37 例）、ALT 増加 16.2%（6／37 例）、アミラーゼ増加 10.8%（4／37 例）、悪心 10.8%（4／37 例）などであった。

＊5：同一の被験者において同一の事象が複数発現した場合、重症度の最も重いものを採用した上で 1 例とカウントした。

（４）検証的試験

１）有効性検証試験

SPP2C101 試験[10)]

目　　的：TURBT 施行時の顆粒剤経口投与による筋層非浸潤性膀胱癌の光線力学診断能及び安全性を検討する。

試験デザイン：第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験（生検組織検体の病理判定は中央判定機関により盲検下で実施）

対　　象：筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに TURBT 施行後の再発例 61 例

主な選択基準：TURBT の適応があり、20 歳以上 85 歳未満で、ECOG PS が 0～1 の患者

主な除外基準：3 ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者、活動性の狭心症、治療を要する不整脈又は鬱血性心不全の既往のある患者、重篤な合併症及び他に活動性の重複がんを有する患者、6 ヵ月以内に膀胱癌治療を受けた患者

試験方法：顆粒剤 1.5 g / 包を 50 mL の水に溶解し、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間）に 20 mg/kg を経口投与。観察期間は投与後 14 日までとした。

評価項目：【有効性】

主要評価項目：

・感度（Sensitivity）

腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、青色光源下（赤色蛍光）で検査陽性（白色光源下の場合は病変陽性）とされた生検組織検体の割合

副次評価項目：

・特異度（Specificity）

腫瘍陰性と診断された生検組織検体のうち、青色光源下（赤色蛍光）で検査陰性（白色光源下の場合は病変陰性）とされた生検組織検体の割合

・陽性的中率（Positive Predictive Value）

青色光源下（赤色蛍光）で検査陽性（白色光源下の場合は病変陽性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陽性と診断された生検組織検体の割合

・陰性的中率（Negative Predictive Value）

青色光源下（赤色蛍光）で検査陰性（白色光源下の場合は病変陰性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陰性と診断された生検組織検体の割合

【安全性】

有害事象、副作用など

試 験 結 果：

有効性：

各光源下での腫瘍の有無に関する評価の感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率（FAS）

各光源下での腫瘍の有無（検体数）		SOT（病理判定）		合計	主要評価項目	副次評価項目		
		陽性	陰性		感度［95%CI］	特異度［95%CI］	陽性的中率［95%CI］	陰性的中率［95%CI］
白色光源下	陽性	98	15	113	98 ／ 181 54.1% ［46.6, 61.6］	315 ／ 330 95.5% ［92.6, 97.4］	98 ／ 113 86.7% ［79.1, 92.4］	315 ／ 398 79.1% ［74.8, 83.0］
	陰性	83	315	398				
	合計	181	330	511				
青色光源下（赤色蛍光）	陽性	144	64	208	144 ／ 181 79.6% ［72.9, 85.2］	266 ／ 330 80.6% ［75.9, 84.7］	144 ／ 208 69.2% ［62.5, 75.4］	266 ／ 303 87.8% ［83.6, 91.3］
	陰性	37	266	303				
	合計	181	330	511				

感度の値は点推定値を示す。
SOT ： 真のスタンダード、陽性 ： 腫瘍あり、陰性 ： 腫瘍なし
95%CI ： 95%信頼区間

感度の比較（FAS）

	腫瘍陽性（検体数）	白色光源下		青色光源下（赤色蛍光）		群間比較*
		検体数	点推定値［95%CI］	検体数	点推定値［95%CI］	
感度	181	98	54.1% ［46.6, 61.6］	144	79.6% ［72.9, 85.2］	－
特定の検査方法のみで正しく検出できた腫瘍陽性の割合		0	－	46	25.4% ［19.2, 32.4］	＜0.001

95%CI ： 95%信頼区間
＊ ：McNemar 検定

特異度の比較（FAS）

	腫瘍陰性（検体数）	白色光源下		青色光源下（赤色蛍光）	
		検体数	点推定値［95%CI］	検体数	点推定値［95%CI］
特異度	330	315	95.5% ［92.6, 97.4］	266	80.6% ［75.9, 84.7］
特定の検査方法のみで正しく検出できた腫瘍陰性の割合		49	14.8% ［11.2, 19.2］	0	－

95%CI ： 95%信頼区間

安全性：臨床検査値異常を含む副作用は、安全性評価対象例 61 例中 20 例（32.8%）に認められた。重篤な副作用は低血圧が 1／61 例（1.6%）に認められたが、死亡及び投与中止に至った副作用は認められなかった。また、副作用の重症度*は Grade 1 が 18.0%（11／61 例）、Grade 2 が 8.2%（5／61 例）、Grade 3 が 6.6%（4／61 例）であり、Grade 4 以上は認められなかった。

主な副作用は、AST 増加 24.6%（15／61 例）、ALT 増加 18.0%（11／61 例）、血中ビリルビン増加 16.4%（10／61 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 13.1%（8／61 例）であった。

＊ ：重症度判定は、CTCAE v4.0-JCOG を参考に判定した。Grade は有害事象の重症度に応じて、1 ～ 5 の 5 段階に分類した。

２）安全性試験
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）
Ｖ．５．（６）２）を参照

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
アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 承認時の承認条件に基づき、製造販売後、一定数の症例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し、その結果を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に実施報告書として提出した（2020 年 11 月 9 日に解除済）。

【使用成績調査（全例調査）の概要】

調査目的	アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 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
調査方法	中央登録方式による全例調査
観察期間	アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 投与後 2 週間
症例数	総症例数　799 例 安全性解析対象症例数　794 例 有効性解析対象症例数　772 例
調査期間	2017 年 12 月 19 日 （販売開始日） ～ 2019 年 2 月 28 日
重点調査事項*	光線過敏症、肝機能障害、偽陽性および偽陰性 ＊：調査開始時に動物実験データ、諸外国での使用経験等から予測される不具合等、承認時の指摘等を考慮し、重点的に調査する必要があると判断した事象。低血圧関連副作用については、製造販売後に認められたリスクとして、「その他に注意すべき副作用」として取り扱った

【結果】
安全性
使用成績調査における副作用発現割合は14.5%（115／794例）であり、このうち重篤な副作用の発現割合は1.0%（8／794例）であった。重篤な副作用の内訳は、血圧低下3例、腎盂腎炎、肝機能障害、不整脈、心停止、ショックが各1例であった。主な副作用*1うち、最も多く報告された副作用は肝機能障害3.8%で、次いで嘔吐2.3%、アミラーゼ上昇1.6%、低血圧1.6%、悪心1.4%の順であった。重点調査事項とした、肝機能障害に関連する副作用の発現は7.8%（62／794例）、光線過敏症（光線過敏性反応）の副作用の発現は0.4%（3／794例）、偽陽性・偽陰性の発現は有効性解析対象症例772例から当該情報が不明もしくは未記載であった症例を除いた評価例数において、偽陽性が34.2%（255／745例）、偽陰性が9.2%（68／743例）であった。重篤な症例が複数認められた低血圧関連副作用*2についての発現割合は、2.4%（19／794例）であり、このうち0.8%（6／794例）が重篤であった。転帰は、回復もしくは軽快と報告された。
＊1：報告された副作用のうち、3 例以上の発現が報告された副作用
＊2：低血圧関連副作用：MedDRA / J version （22.1）で、PT（基本語）が「低血圧」または「血圧低下」の副作用、HLGT（高位グループ用語）が「血圧低下、非特異的血圧障害およびショック」（10011954）でプライマリーに該当する事象またはセカンダリーの事象において低血圧あるいは血圧低下に関連すると判断された副作用を集計

（７）その他

特になし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

本剤は PDD 薬であり、類似した光線力学的性質を利用した薬剤としては以下のものが挙げられる。

・一般名：ポルフィマーナトリウム
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること

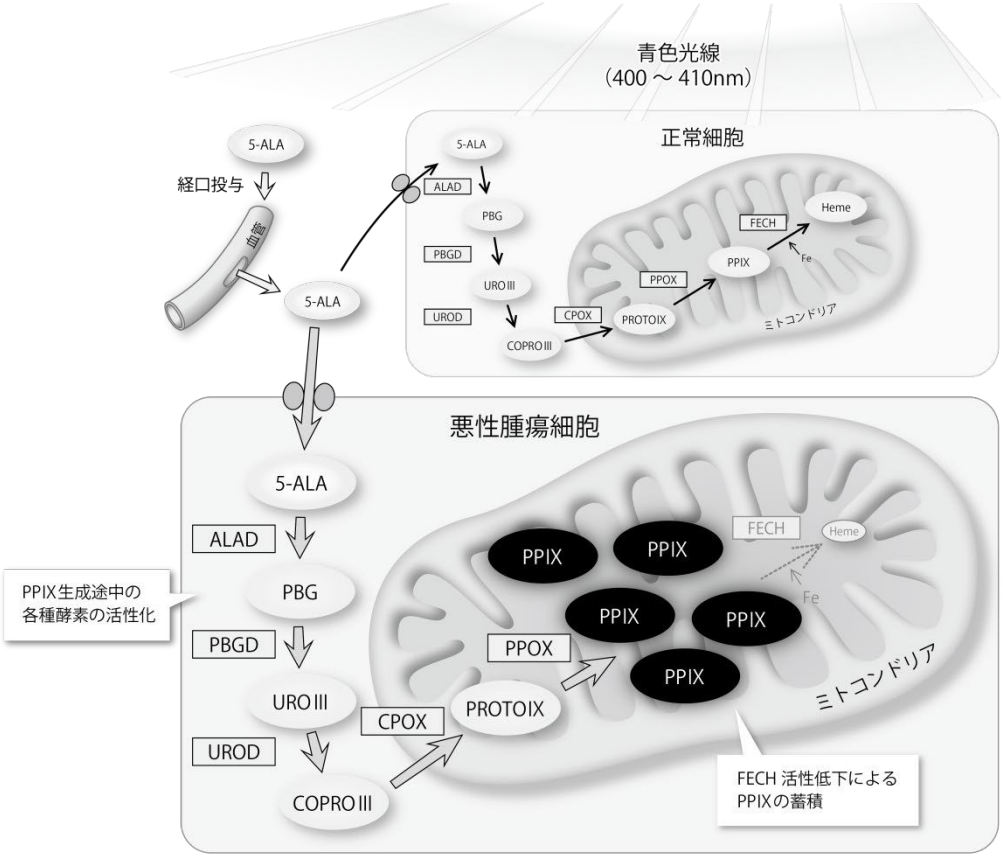
・一般名：タラポルフィンナトリウム
注意：関連のある化合物の効能・効果等は，最新の添付文書を参照すること

２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

１）作用機序

本剤（アミノレブリン酸塩酸塩）は、生体内のアミノレブリン酸（5-ALA）と同様、ヘム生合成経路をたどると考えられている。多くの酵素が関与する中で、PPIX を経由してヘムが生成されるが、この PPIX が青色光線（400～410 nm）により励起され、赤色蛍光（635 nm 付近）を発する。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成途中の酵素活性が高く、PPIX からヘムへの生成を触媒する酵素、フェロケラターゼ（FECH）活性が低いため、腫瘍細胞に PPIX が多く蓄積すると考えられている[11, 12]。



PBG	：ポルフォビリノーゲン	ALAD	：5-ALA 脱水素酵素
UROⅢ	：ウロポルフィリノーゲンⅢ	PBGD	：ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素
COPROⅢ	：コプロポルフィリノーゲンⅢ	UROD	：ウロポルフィリノーゲン脱カルボキシ酵素
PROTOIX	：プロトポルフィリノーゲン IX	CPOX	：コプロポルフィリノーゲン酸化酵素
		PPOX	：プロトポルフィリノーゲン酸化酵素
		FECH	：フェロケラターゼ

２）蛍光診断原理

5-ALA は細胞内で数段階の酵素反応を経てヘムに生合成される。この生合成の過程で、無色のプロトポルフィリノーゲン IX（PROTOIX）が酸化されて、赤紫色を発生する PPIX となる。腫瘍組織のある生体に 5-ALA･HCl を投与すると、代謝されて生成した PPIX が腫瘍組織に集積し、青色光線（400～410 nm）の照射により励起されて PPIX が赤色蛍光（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。

＜参考１＞ヒト正常細胞及び乳がん細胞の各種酵素活性（*in vitro*）[11)]

乳がん患者の腫瘍細胞と同一患者の正常細胞を用いて、5-ALA 脱水素酵素（ALAD）、ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素（PBGD）及びウロポルフィリノーゲン脱カルボキシ酵素（UROD）の活性を測定した。乳がん細胞は正常細胞に比べ、ALAD 活性で平均約 2.5 倍、PBGD 活性で平均約 8 倍、UROD 活性でも平均で約 3.5 倍高かった。これらの結果から、悪性腫瘍細胞では細胞内 PPIX 産生が高まっていると考えられた。

各種酵素活性

	正常細胞	腫瘍細胞
5-ALA 脱水素酵素活性（PBG/mg protein）	2.75±3.34	7.01±4.48
ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素活性（FRU*/mg protein）	2.89±2.19	23.01±15.27
ウロポルフィリノーゲン脱カルボキシ酵素活性（FRU*/mg protein）	8.08±5.06	27.98±9.12

平均値±SD、患者数は 5-ALA 脱水素酵素活性については 5 例、ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素活性、ウロポルフィリノーゲン脱カルボキシ酵素活性については 4 例、文献中に記載はない計算値

＊FRU：arbitrary units of fluorescence

試験方法：乳がん患者の腫瘍細胞及び同一患者の乳房組織より正常細胞を採取し、ショ糖溶液中でホモジナイズし、遠心分離後の上澄み液を検体として各種酵素活性を測定した。

＜参考２＞腫瘍細胞及び正常細胞での PBGD 活性／FECH 活性（*in vitro*）[12)]

PPIX の生成に影響する PBGD 活性及び FECH 活性を悪性腫瘍細胞及び正常細胞にて検討した。PBGD 活性は 5 種類のヘパトーマ由来細胞では JTC-27 を除いて肝正常細胞（RL）よりも高い酵素活性を示した。FECH 活性に関しては、ヘパトーマ細胞及び形質転換誘導細胞では肝正常細胞（RL）よりも酵素活性が低かった。

PBGD 活性及び FECH 活性

		PBGD 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
	Club-TC	112.6	41.6
ヘパトーマ細胞由来	JTC-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

平均値（各セルラインは 3 回測定）

試験方法：ラット正常肝細胞（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 種類のセルラインを用いて PBGD 活性及び FECH 活性について検討した。細胞は培養後、ホモジナイズし、遠心分離して上澄み液を酵素アッセイに用いた。PBGD 及び FECH 活性の測定は基質としてそれぞ

れ PBG 及び $^{59}FeCl_3$ を用いて、PBGD は蛍光法、FECH 活性はベックマン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細胞内 PPIX 量及び増加率（*in vitro*）[5)]

2 種の膀胱癌を含む 5 種の悪性腫瘍細胞とヒト膀胱細胞 FHs738BL を含む 2 種の正常細胞を用いて、5-ALA･HCl 添加時の細胞内 PPIX 量及び増加率について検討した。

その結果、1、4、24 時間後における悪性腫瘍細胞及び正常細胞の細胞内 PPIX 量は下表の通りであった。また、PPIX からヘムへの変換を阻害するデスフェラール（desferal）を添加して 24 時間後の細胞内 PPIX 量を検討したところ、正常細胞（10～15%増加）に比べて悪性腫瘍細胞（38～140%増加）の有意な増加が認められた。

これらのことから、膀胱癌の細胞に 5-ALA･HCl を投与すると細胞内 PPIX 量が顕著に増加することが示された。

各種細胞における 5-ALA 添加時の PPIX の細胞内 PPIX 量及び増加率

	倍化時間 (h)	細胞内 PPIX 量（ng/μg protein）				増加率 (%) [(a)]
		1h	4h	24h	24h (+desferal)	
悪性腫瘍細胞						
NBT-II	15.8±1.8	111.7±4.3	216.2±8.6	286.4±8.6	687.3±20.0	140*
PAM	14.3±1.0	131.3±5.9	374.6±22.1	372.6±19.8	565.6±18.6	52*
B16	15.2±2.0	69.4±14.1	138.9±17.4	242.8±28.2	335.6±28.2	38*
A431	23.6±2.0	23.8±0.9	44.0±2.2	38.3±1.5	54.5±3.7	42*
EJ	24.5±1.2	110.4±12.8	253.4±14.4	592.5±37.4	901.7±101.1	52*
正常細胞						
FHs738BL	50.5±3.5	30.6±0.9	77.4±5.0	73.3±2.4	84.0±3.7	15
HSF	33.4±3.2	36.8±12.5	86.8±7.4	113.2±6.8	124.3±6.0	10

平均値±SE（少なくとも 2 試験、各試験は triplicate）

(a)：24h 群の[（PPIX with desferal − PPIX without desferal）/PPIX without desferal]×100

＊：P＜0.05（PPIX with desferal）vs（PPIX without desferal），ウィルコクスン順位和検定

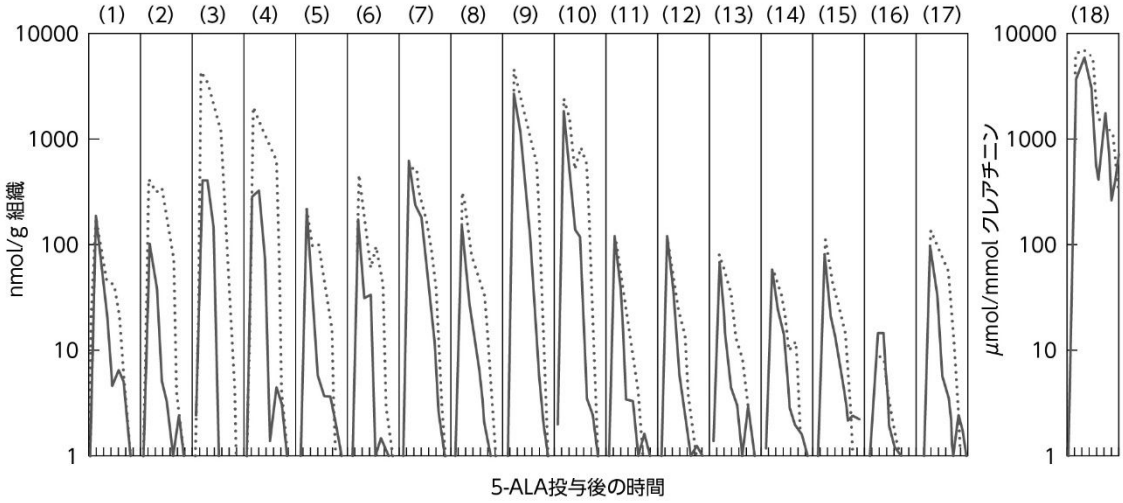
EJ：ヒト膀胱移行上皮がん　B16：マウスメラノーマ細胞株
A431：ヒト扁平上皮がん　FHs738BL：ヒト胎児正常膀胱
NBT-Ⅱ：ラット膀胱がん細胞株　HSF：ヒト皮膚線維芽細胞株
PAM：マウス扁平上皮細胞がん

試験方法：悪性腫瘍細胞 5 種及び正常細胞 2 種の各細胞 1.5×10^5 個をペトリ皿に播種して 24 時間培養後、リン酸緩衝生理食塩水で細胞を洗浄後、新たな培養液を加え、1 mM の 5-ALA･HCl を添加して生成される PPIX の細胞内蓄積量を 1、4、24 時間まで経時的に測定した。デスフェラール（desferal）添加量は 5 μg/mL で 5-ALA･HCl と共に添加した。細胞抽出物に蛍光分光法（励起波長は 400 nm で、蛍光波長のピークである 631 nm の値を用いて分析）を適応し、細胞内 PPIX 量を測定した。

２）アミノレブリン酸の膀胱への分布（ラット）[13)]

雄ラットにアミノレブリン酸（5-ALA）を経口投与又は静脈内投与し、5-ALA の組織内分布について検討した。いずれの投与方法の場合も、5-ALA は膀胱において、十二指腸吸引物、腎臓、空腸と並んで、高濃度で分布することが示された。

5-ALA 投与時の組織内 5-ALA 濃度



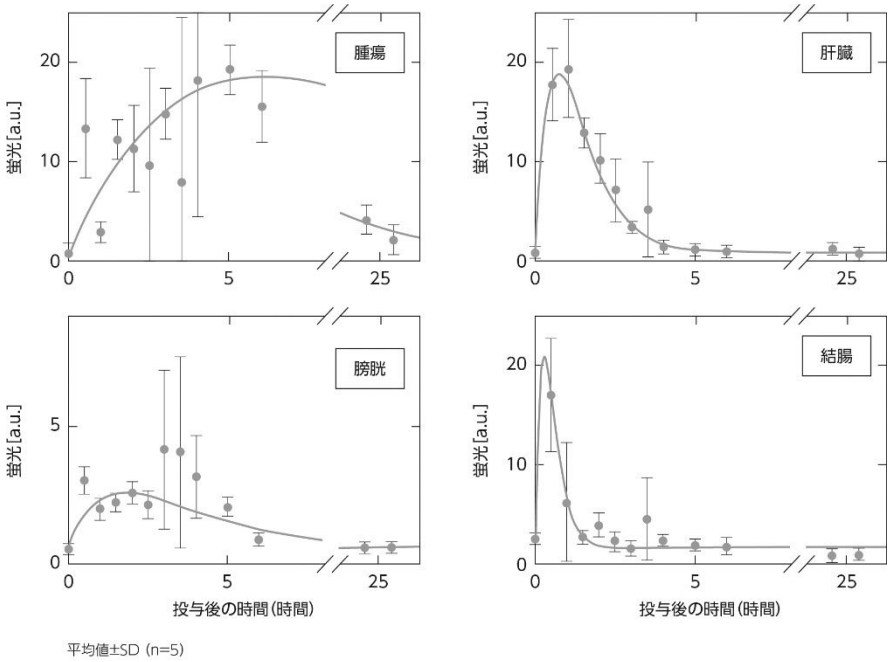
横軸下部の目盛りは、測定時間（投与後 0*、1、2、3、4、6、12 及び 24 時間）を示す。
経口投与（…）、静脈内投与（–）
（1）食道、（2）胃、（3）十二指腸吸引物、（4）空腸、（5）結腸、（6）肝臓、（7）脾臓、（8）血漿、（9）腎臓、（10）膀胱、（11）心臓、（12）肺、（13）筋肉、（14）脂肪、（15）皮膚、（16）脳、（17）神経、（18）尿
＊：投与後 0 時間はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を投与し、PBS 投与後 4 時間のラットより取得したデータである。

試験方法：ラット（雄、n=21/群）に 5-ALA･HCl 200 mg/kg を経口又は静脈内投与し、投与後 1、2、3、4、6、12 及び 24 時間の臓器及び体液を用いて、血漿及び組織中、尿中の 5-ALA を測定した。また、PBS を経口又は静脈内投与し、PBS 投与後 4 時間のラット（雄、n=3／群）をコントロールとして使用した。血漿及び組織中の 5-ALA は抽出後、5-ALA 脱水素酵素（ALAD） と PBGD を用いた蛍光酵素アッセイにより定量した。尿中の ALA はイオン交換クロマトグラフィーで分離し、Ehrlich 試薬添加後、分光光度計（553 nm）で定量した。

３）担癌動物におけるポルフィリンの蓄積（マウス）[14)]

担癌マウスに 5-ALA･HCl 50 mg/kg を静脈内投与し、ポルフィリンの組織内分布について検討した。腫瘍、膀胱、結腸、肝臓の 4 つを比較したところ、ポルフィリンの蛍光強度は、腫瘍が最も高く膀胱が最も低かった。また、膀胱、肝臓、結腸では、投与後 1 時間の間に最高蛍光強度に達し速やかに減少したのに対し、腫瘍では投与後 6 時間まで増加し続けた。

5-ALA･HCl 投与時の腫瘍、膀胱、肝臓及び結腸におけるポルフィリン濃度の推移



試験方法：胸腺無形成及びヒト結腸の管状乳頭腺癌（grade Ⅱ、UICC Staging Ⅱa）を側腹部に移植した担癌マウス（n=5／群）に 5-ALA･HCl 50 mg/kg を静脈内投与し、投与後 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、24 及び 26 時間の臓器及び腫瘍中のポルフィリン濃度をλ=635±2 nm での蛍光スペクトルの強度により測定した。

（３）作用発現時間・持続時間

「Ⅶ－１．血中濃度の推移」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

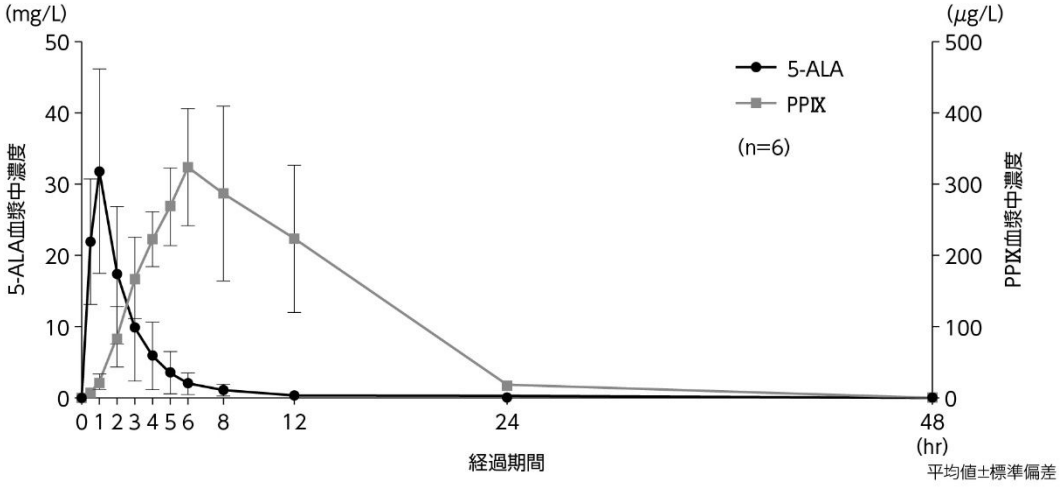
該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

１）単回投与[15)]

悪性神経膠腫患者（日本人、6例）にアミノレブリン酸塩酸塩として20 mg/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、投与後0.83時間に最高血漿中濃度を示し、投与12時間後にはほぼ投与前の値まで減少した。また、蛍光を発する代謝物PPIXの血漿中濃度は未変化体に比べ緩やかに上昇し、投与6時間後に最高血漿中濃度を示し、投与48時間後にほぼ投与前の値まで減少した。

5-ALA及びPPIXの血漿中濃度の推移



単回経口投与時の5-ALA及びPPIXの薬物動態パラメータ

5-ALA	C_{max}（mg/L）	AUC_{∞}（mg・h/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
(n=6)	34.0±12.7	77.1±40.7	0.83±0.26	2.27±2.35

PPIX	C_{max}（μg/L）	AUC_{∞}（μg・h/L）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）
(n=6)	350.6±98.3	4187.3±1374.0	6.17±0.98	4.91±1.90

平均値±SD

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＞イヌにおける単回及び反復経口投与時の薬物動態[16)]

雌雄イヌに5-ALA･HCl 1、3及び10 mg/kgを28日間反復経口投与（1日1回）したときの血漿中5-ALA濃度を測定した。血漿中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。雌雄イヌ間において近似した。

雄イヌにおける単回及び反復経口投与時の 5-ALA の薬物動態パラメータ

	AUC_{24h}（μg・h/mL）		C_{max}（μg/mL）		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
1 mg/kg/日（n=3）	1.05±0.16	1.13±0.22	0.577±0.117	0.595±0.073	0.5±0.0	0.5±0.0
3 mg/kg/日（n=3）	3.38±0.26	3.06±0.27	2.11±0.25	1.81±0.43	0.7±0.3	0.5±0.0
10 mg/kg/日（n=4）	11.7±1.8	12.0±0.8	9.22±0.94	7.27±0.71	0.5±0.0	0.5±0.0

平均値±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
本剤は、手術時の膀胱鏡挿入前に経口投与されるため、絶食時に服用する。

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、ノンコンパートメン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 [8)]
健康成人（外国人、12 例）にアミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を単回経口投与したときのクリアランスは、42.24±10.97 L/h（平均値±SD）であった。

（５）分布容積
該当資料なし

（６）その他
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 [8)]
健康成人（外国人、12 例）にアミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティを 2 mg/kg 静脈内投与時との比較で算出したところ、100.02%であり、消化管から完全に吸収された。

５．分布

（１）血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞正常ラットにおける代謝物 PPIX の脳内分布[13)]

ラット（n=21）に 5-ALA 200 mg/kg を単回経口投与したときの血漿及び脳内 5-ALA 及び PPIX 濃度は、投与後 1 時間及び投与後 3 時間で最高値に達した。脳／血漿比はそれぞれ 0.03 及び 0.50 であり、PPIX の脳への蓄積は、5-ALA の約 16.7 倍であった。

ラットにおける単回経口投与時の血漿中及び脳中の 5-ALA 及び PPIX 濃度

	5-ALA			PPIX		
	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）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。（「Ⅷ－６．（５）妊婦」参照）

（３）乳汁への移行性

該当資料なし

5-ALA は中性アミノ酸類縁化合物であることから、アミノ酸と同様に乳汁中に移行すると推察する。

（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＞正常ラットにおける主要組織への分布[13)]

雄ラット（n=21）に 5-ALA 200 mg/kg を単回経口投与したときの組織内ポルフィリン濃度は、十二指腸吸引物で最も高く（100 nmol/g 組織以上）、次いで空腸、肝臓及び腎臓（10 nmol/g 組織以上）、結腸、胃、心臓、肺、食道、脾臓、膀胱、神経（2～10 nmol/g 組織）、血漿、筋肉、脂肪、皮膚及び脳（2 nmol/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、投与後 2～4 時間で認められ、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）血漿タンパク結合率[17)]

ヒト血漿と 5-ALA の結合率を限外ろ過法で検討したところ、平均蛋白結合率は 500～5,000 μg/L の濃度で 12%であった（*in vitro*）。

６．代謝

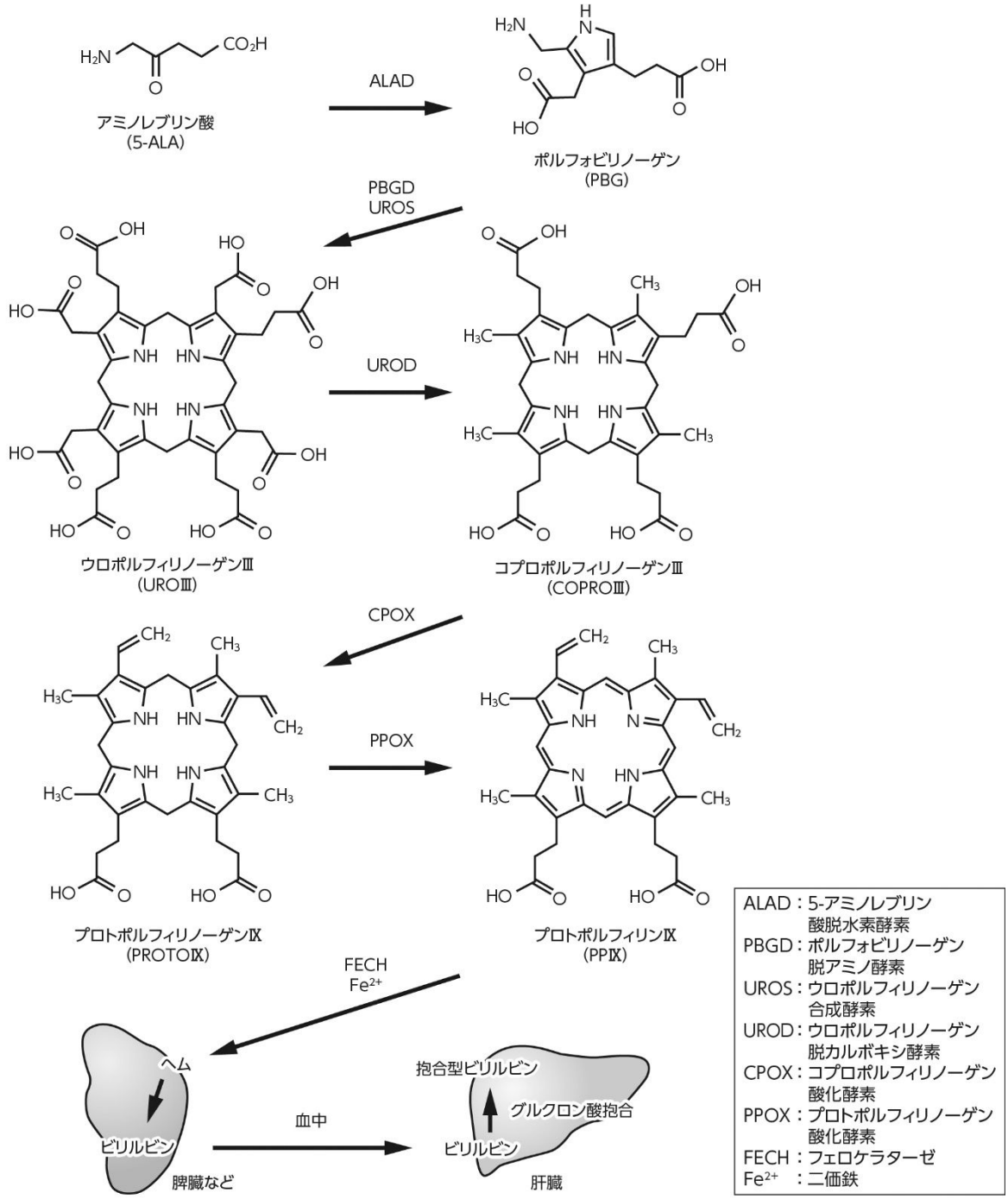
（１）代謝部位及び代謝経路[18)]

代謝部位：細胞内（主に細胞質及びミトコンドリア）

アミノレブリン酸塩酸塩は、生体内のアミノレブリン酸と同様、ヘムの生合成経路によって

ポルフィリンを経由し、ヘム合成に関わるものと考えられている。ヘム生合成経路では多くの酵素が関わり、途中で PPIX が合成される。

アミノレブリン酸の代謝



（２）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種、寄与率

5-ALA の代謝に CYP450 の関与は報告されていない。

5-ALA は、ヘム生合成酵素によって代謝される。（「Ⅶ－６（１）代謝部位及び代謝経路」参

照）

（３）初回通過効果の有無及びその割合（外国人データ）[8)]

5-ALA の初回通過効果は認められなかった。（「Ⅶ－4 吸収」参照）

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤は、代謝物 PPIX 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）及び尿と推察される。

２）排泄率（外国人データ）[8)]

健康成人（外国人、12 例）にアミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg を経口投与したところ、投与後 12 時間後までに投与量の 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[19)]

5-ALA を細胞内に取り込むペプチドトランスポーターの一種である PEPT1 が関与していることが知られている。また、5-ALA から生成した PPIX は薬剤排出トランスポーターである ABCG2 によって排出されることが知られている。

９．透析等による除去率

該当資料なし

5-ALA は中性アミノ酸類縁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。

血液透析[20)]

＜参考＞

内因性の血清・血漿中 5-ALA 濃度について、血液透析患者における血液透析前の血清中 5-ALA 濃度は 284±53 nmol/L（平均値±SD、18 例）であった。血液透析直後の血漿中 5-ALA 濃度は 165±42 nmol/L（平均値±SD、16 例）に減少した（$p<0.0005$、Student's t-検定）。

10. 特定の背景を有する患者

「Ⅷ－６．（２）腎機能障害患者」参照

11. その他

該当資料なし

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

該当しない

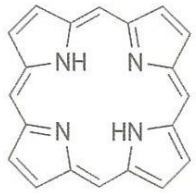
２．禁忌内容とその理由

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＞

１．5-ALA の代謝物はポルフィリン環を有するため、本剤又はポルフィリンに対する過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

＜ポルフィリン環＞



ポルフィリンはポルフィリン環をもつ分子の総称であり、ビタミン B_{12} や、ALA からヘムが生合成される過程の中間代謝物が該当する。

２．ポルフィリン症はヘム合成回路（ポルフィリン合成回路）の酵素が機能しない疾患である。5-ALA はこのヘム合成回路の初期段階に位置し、ヘム合成回路により代謝される。本剤をポルフィリン症患者に投与することで、ポルフィリン濃度の上昇を招き、ポルフィリン症の症状を増悪させる可能性があるため設定した。

３．「Ⅷ－６．（５）妊婦」参照

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ．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1]の室内で過ごさせること。［15.2.3 参照］
注１：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］

＜解説＞

（１）本剤により光線過敏症が発現する可能性がある。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。あわせて、患者に対しても強い光を避

けて過ごすことを入院中の注意点として指導すること。本剤による光線過敏症の機序は「光毒性」であり、代謝物であるPPIXに紫外線があたることで活性酸素が発生し組織や細胞の傷害をもたらす[21,22]と考えられる。
国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（ALA-BC-1試験）では投与後24時間、国内第Ⅲ相試験（SPP2C101試験）では投与後48時間は強い光源への眼及び皮膚の曝露を避けることを規定しており、光線過敏症は認められなかった。
PPIXは、投与後48時間以内に皮膚組織からほとんどが消失するため、光線過敏症の発現は投与後48時間以内に確認されたとの海外報告[23]がある。一方、軽微な発赤が投与2～3日後に確認されたとの海外報告[24]もある。

【照度基準】
（ルクス）

1000	手術室（手術部位の照度は、10,000～100,000ルクス）、救急室、処置室
500	診察室、薬局、一般検査室（血液、尿などの検査）、回復室
300	食堂、内視鏡検査室、X線透視室（撮影、操作、読影など）
200	面会室、病棟の廊下（床面照度）、外来の廊下（床面照度）、待合室（床面照度）、洗面所、便所
100	病室（全般照明：床面照度）、玄関ホール
50	非常階段（出入口には移行部を設け、明るさの急激な変化を避ける）

病院の照度基準：日本産業規格照明基準総則（JIS Z 9110：2010）より改変

マウスにおいて、アミノレブリン酸塩酸塩を静脈内へ投与した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。（「Ⅷ－12.（２）非臨床試験に基づく情報」参照）

（２）ヒトや動物における肝機能障害が報告されており、患者のリスクに応じた頻度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。（「Ⅷ－８（１）重大な副作用と初期症状」「Ⅷ－12.（２）非臨床試験に基づく情報」参照）

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

9.1 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＞

凍結乾燥製剤により有意な血圧低下や脈拍数の増加等、心血管系に影響が認められたとの海外報告[25]があるため、心血管系疾患のある患者へは慎重に投与すること。動物データ（ラット）においても、アミノレブリン酸塩酸塩1～24 mgの静脈投与により用量に相関しない低血圧と徐脈が確認[26]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。

＜解説＞

腎機能障害患者に本剤を投与したデータではないが、健康成人に比べ慢性腎不全患者では血清 5-ALA 量が約 3 倍と有意に高いとの海外報告[20]がある。クレアチニンクリアランスが低いと尿中 5-ALA 量も低くなっており、腎機能低下に伴い 5-ALA が排泄されにくくなるので、腎機能障害患者へは慎重に投与すること。

＜クレアチニンクリアランスと尿中 5-ALA 量の相関性（海外）[20]＞

	クレアチニンクリアランス（mL/分）			P 値
	＞90	25＜　＜75	＜25	
例数	15	18	8	
尿中クレアチニン量（mmol/24 時間）	14.04±3.54	11.08±2.76	10.87±1.79	＜0.01*1 N.S*2
尿中 5-ALA 量（μmol/24 時間）	10.50±1.25	6.21±3.82	3.10±2.15	＜0.005*3 ＜0.025*4

平均値±SD

＊1-4： Student's t-検定

＊1：尿中クレアチニン量 ＞90 vs. 25＜ ＜75

＊2：尿中クレアチニン量 25＜ ＜75 vs. ＜25

＊3：尿中 5-ALA 量 ＞90 vs. 25＜ ＜75

＊4：尿中 5-ALA 量 25＜ ＜75 vs. ＜25

（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。

＜解説＞

重大な副作用として肝機能障害があらわれる可能性があり、悪性神経膠腫患者を対象にした国内の臨床試験（NPC-07-1 試験）などにおいて肝機能検査値が基準値を超えた症例の報告があることから、肝機能障害患者へは慎重に投与すること。（「Ⅷ－８（１）重大な副作用と初期症状」参照）

（４）生殖能を有する患者

設定されていない。

（５）妊婦

9.5 妊婦 妊婦又は妊娠してい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＞

生殖発生毒性試験（胚・胎児発生：ラット）にて、胎児の低体重、仙・尾椎の骨化遅延がみられ、出生児の体重増加の抑制、生存率の低値が認められた[27]。また、アミノレブリン酸塩酸塩投与後に妊娠子宮に光照射した場合の胚・胎児発生への影響をラットにて検討したところ、胎児の生存率が低下したとの報告がある[28]。本剤投与後、光照射した場合には、胎児毒性が認められ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

与しないこととした。

（６）授乳婦

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。

＜解説＞

アミノレブリン酸塩酸塩の乳汁移行について、ヒト及び動物にて検討した報告はない。ただし、アミノ酸が乳汁に認められていることから、本剤は乳汁に移行することが想定されるため、血中濃度が認められる本剤投与後 24 時間は授乳を避けるよう指導することとした。

（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＞

新生児、乳児、幼児を含む小児において本剤の十分な使用経験がなく、小児等に対する安全性は確立していない。海外において、9 歳女児に凍結乾燥製剤を投与（投与量不明）した症例報告[29]がある。

（８）高齢者

設定されていない。

７．相互作用

（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

（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 スルフォンアミド系製剤 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。	アミノレブリン酸合成酵素を誘導し、ヘム生合成を増強する。

＜解説＞

本剤は体内で光感受性物質に代謝されるため、特に本剤投与後 48 時間は、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤や食品との併用又は摂取は可能な限り避けることが望ましいことを注意喚起した。

また、チオペンタールやチアミラールを含むバルビツール酸系麻酔剤は、5-ALA 合成酵素を誘導してポルフィリン合成を促進させ、ポルフィリン症を増悪させる可能性があるため、ポルフィリン症患者に対しては投与禁忌となっている*。5-ALA にバルビツール酸系麻酔剤を併用することで 5-ALA 合成酵素が誘導され、5-ALA の代謝物であるポルフィリンが一過性に上昇し、肝機能障害を引き起こす可能性が考えられるため、バルビツール酸系麻酔剤は慎重に併用するよう注意喚起した。

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（19.4%）

AST（21.4%）、ALT（17.3%）、血中ビリルビン（11.2%）、γ-GTP（10.2%）、LDH（9.2%）、Al-P（2.0%）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（1.0%）

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＞

11.1.1 肝機能障害

膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験（ALA-BC-1 試験、SPP2C101 試験）において、安全性を評価した本剤の承認された用量である 20 mg/kg 投与群の総症例 98 例中、AST（GOT）増加 21 例（21.4%）、ALT（GPT）増加 17 例（17.3%）、血中ビリルビン増加 11 例（11.2%）、γ-GTP 増加 10 例（10.2%）、LDH 増加 9 例（9.2%）等が認められた（承認時）。

本剤投与により肝機能障害があらわれる可能性があるため、投与に際しては、投与前及び投与後に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し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験）では、発現した肝機能に関連する副作用の多くは CTCAE Grade 1 又は Grade 2 で、 Grade 3 の ALT（GPT）増加が 4 例（6.6%）に認められたが、いずれも非重篤であった。4 例のうち 1 例は処置（グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤及びウルソデオキシコール酸の投与）を要したが、投与後 14 日目に回復した。それ以外の 3 例は発現から 13～15 日で処置なく回復した。

国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（ALA-BC-1 試験）において、20 mg/kg 群で肝機能に関連する副作用は、いずれも非重篤であった。

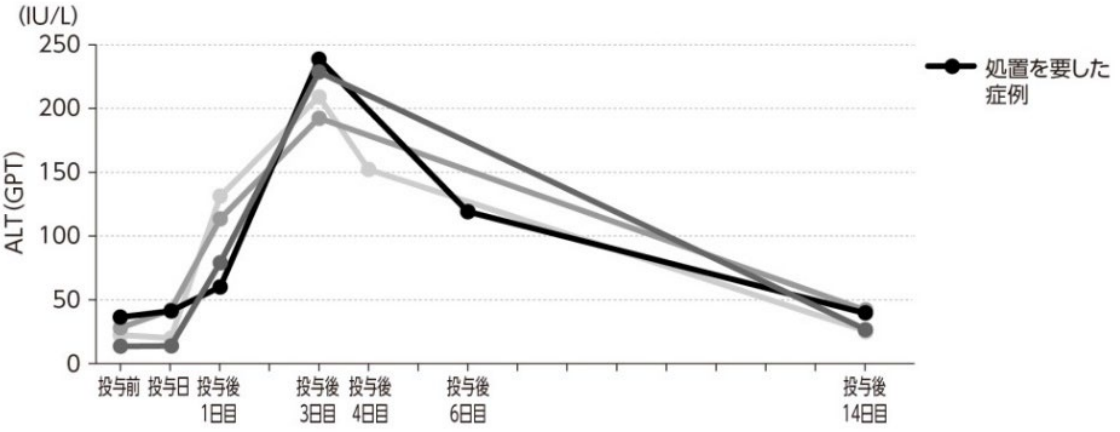
また、悪性神経膠腫患者を対象にした国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において、非重篤なγ-GTP 増加と肝機能異常が各 1 例ずつ、重篤な肝機能異常が 1 例認められた。

【国内臨床試験における副作用発現状況】

	国内第Ⅲ相試験（SPP2C101 試験）	国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（ALA-BC-1 試験）		国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）※1
群、対象例数	61 例	10 mg/kg 群、25 例	20 mg/kg 群、37 例	45 例
AST（GOT）増加	15 例（24.6%）	0	6 例（16.2%）	0
ALT（GPT）増加	11 例（18.0%）※2	0	6 例（16.2%）	0
γ-GTP 増加	8 例（13.1%）	0	2 例（5.4%）	1 例（2.2%）
Al-P 増加	2 例（3.3%）	0	0	0
血中ビリルビン増加	10 例（16.4%）	1 例（4.0%）	1 例（2.7%）	0
肝機能異常	0	0	0	2 例（4.4%）

※1：国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）は、悪性神経膠腫患者を対象に行った臨床試験である。

※2：ALT（GPT）増加が見られた 11 例のうち、 Grade 3 であった 4 症例における ALT（GPT）値の推移を以下に示す。なお、 SPP2C101 試験において臨床検査は、投与前（14 日以内、及び投与日）、投与後 1、3（±1）、14（±3）日目（又は中止時）に行われた。



動物における肝機能障害については、「Ⅷ－12.（2）非臨床試験に基づく情報」の項を参照。

11.1.2 低血圧

国内の製造販売後において、アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g との因果関係が否定できない重篤な低血圧の症例が報告されたため、「重大な副作用と初期症状」の項に記載し、注意喚起を行うこととした。なお、膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験（ALA-BC-1 試験、SPP2C101 試験）において、安全性を評価した本剤の承認された用量である 20 mg/kg 投与群の総症例 98 例中、1 例（1.0%）で認められた（承認時）。

（２）その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

分類＼頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
一般・全身			悪寒、発熱
血液			貧血
精神・神経		頭痛	脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管		心室性不整脈	血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	嘔吐、悪心	腹痛	下痢
皮膚・皮下組織		蕁麻疹	光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
筋骨格・結合組織障害			頸部痛
腎・尿路障害			血尿
臨床検査		アミラーゼ増加、好酸球数増加	白血球数増加、リンパ球数減少、血小板数減少

＜解説＞

「Ⅷ－８（１）重大な副作用と初期症状」に記載のある副作用以外で、膀胱癌を対象とした国内臨床試験で、本剤の承認された用量である 20 mg/kg 投与群から頻度を算出し、副作用を記載した。また、頻度不明には悪性神経膠腫への使用においてのみ認められている副作用について記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
＜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）＞

	ALA-BC-1 試験						SPP2C101 試験		
	10 mg/kg 群（n＝25）			20 mg/kg 群（n＝37）			（n＝61）		
	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数	例数	（%）	件数
副作用発現数	9	（36.0）	13	17	（45.9）	35	20	（32.8）	57
神経系障害	0		0	1	（2.7）	1	0		0
頭痛	0		0	1	（2.7）	1	0		0
心臓障害	0		0	0		0	1	（1.6）	1
心室性不整脈	0		0	0		0	1	（1.6）	1
血管障害	0		0	0		0	1	（1.6）	1
低血圧	0		0	0		0	1	（1.6）	1
胃腸障害	5	（20.0）	6	6	（16.2）	7	4	（6.6）	5
悪心	4	（16.0）	4	4	（10.8）	4	1	（1.6）	1
嘔吐	2	（8.0）	2	3	（8.1）	3	3	（4.9）	3
腹痛	0		0	0		0	1	（1.6）	1
皮膚および皮下組織障害	0		0	0		0	1	（1.6）	1
蕁麻疹	0		0	0		0	1	（1.6）	1
筋骨格系および結合組織障害	1	（4.0）	1	0		0	0		0
頚部痛	1	（4.0）	1	0		0	0		0
臨床検査	6	（24.0）	6	16	（43.2）	26	19	（31.1）	49
AST 増加	0		0	6	（16.2）	6	15	（24.6）	15
ALT 増加	0		0	6	（16.2）	6	11	（18.0）	11
血中ビリルビン増加	1	（4.0）	1	1	（2.7）	1	10	（16.4）	10
血中乳酸脱水素酵素増加	3	（12.0）	3	6	（16.2）	6	3	（4.9）	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0	2	（5.4）	2	8	（13.1）	8
アミラーゼ増加	2	（8.0）	2	4	（10.8）	4	0		0
血中 Al-P 増加	0		0	0		0	2	（3.3）	2
好酸球数増加	0		0	1	（2.7）	1	0		0
傷害、中毒および処置合併症	0		0	1	（2.7）	1	0		0
処置による嘔吐	0		0	1	（2.7）	1	0		0

MedDRA/JVer.19.0 による集計

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

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（38 mg/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＞

凍結乾燥製剤を偶発的に 3,000 mg（38 mg/kg）投与した海外症例（MC-ALS.3/GLI 試験）において、手術中に呼吸不全が報告されている。

なお、高用量（30～60 mg/kg）を投与した海外症例では、主に悪心・嘔吐、肝機能異常、皮膚刺激が認められている[24, 30～32]。（注意：本剤の承認された用量は 20 mg/kg である。）

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調整時の注意

本剤1包に水50 mL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。

＜解説＞

本剤1包に水50 mLを加えて溶解し、アミノレブリン酸塩酸塩20 mg/kgから計算した投与液量をはかり取り、経口投与すること。

注意：体重が76 kg以上の場合は、2包必要である。（「XⅢ－2．その他の関連資料」参照）

溶解後は24時間以内に使用し、24時間を過ぎた溶解液は廃棄すること。

本剤は顆粒剤だが、1包をすべて水に溶解し、必要量を経口投与する薬剤である。本剤を直接、経口投与しないこと。また、2包必要な場合も、2包分の本剤を1度の調製ですべて溶解させてからはかり取ること。

本剤の有効成分であるアミノレブリン酸塩酸塩は、吸湿性を有することが確認されているため、開封後は速やかに溶解すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2.1

動物試験（ラット、イヌ）で代謝物（PPIX）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。［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

ラット及びイヌにおけるアミノレブリン酸塩酸塩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（GOT）、ALT（GPT）、総ビリルビンの高値、肝臓における褐色色素の沈着等が認められている。

15.2.2

染色体異常試験（CHL細胞：Chinese hamster lung細胞）において染色体の構造異常を有する細胞の増加が認められた。ただし、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。

染色体異常試験のうち、遮光下で実施した各種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PPIXによる光毒性の可能性が考えられる。

15.2.3

マウスにアミノレブリン酸塩酸塩を静脈内投与し紫外線照射を行った光毒性試験において、4時間後に紫外線照射した際には、皮膚障害や死亡が認められた。24時間後の紫外線照射では死亡は認められず、4時間後の紫外線照射よりも軽い皮膚障害が認められた。

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）副次的薬理試験

該当資料なし

（３）安全性薬理試験 [33～37]

試験項目	動物種／組織 性別／動物数	投与方法 投与量	結果
中枢系	マウス 雌（n=5）	静注 40、100、250 mg/kg	自発運動に影響なし。 ヘキソバルビタール誘発睡眠に影響なし。
循環器系	イヌ 雌（n=5）	静注 5、15、45 mg/kg	末梢血圧、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	イヌ 雌（n=5）	静注 5、15、45 mg/kg	呼吸数及び呼吸量、血液 pH、血液ガスに影響なし。
泌尿器系	ラット 雌（n=10）	静注 40、100、250 mg/kg	尿排泄量に影響なし。 尿中電解質への影響 ・Cl^-排泄に影響なし。 ・100 mg/kg：Na^+排泄の減少が認められたが、用量相関性はなかった。 ・250 mg/kg：一時的な K^+排泄の増加。
自律神経系	モルモット摘出回腸 雌（n=6）	*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。

注：すべて遮光条件下

（４）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 [38～40]

動物種	投与経路	投与量	結果
マウス	静注	250～1000 mg/kg	LD_{50}：雄 1064 mg/kg、雌 949 mg/kg 1000 mg/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	625～2500 mg/kg	LD_{50}：雌雄＞2500 mg/kg 2500 mg/kg まで：一般症状、剖検には異常なし。
	静注	125～1000 mg/kg	LD_{50}：雄 949 mg/kg、雌 1064 mg/kg ≧500 mg/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。 1000 mg/kg では更に重度の筋緊張低下、側臥姿勢。剖検には異常なし。

注：すべて遮光条件下

（２）反復投与毒性試験 [16, 41, 42]

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、731 mg/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：44 mg/kg/day
	経口 13 週	0、11、44、 183 mg/kg/day*	183 mg/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：11 mg/kg/day
イヌ	経口 4 週	0、1、3、10 mg/kg/day	10 mg/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：3 mg/kg/day

＊：アミノレブリン酸リン酸塩を投与し、塩酸塩換算した。

（３）生殖発生毒性試験 [27, 43～45]

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	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*	366 mg/kg/day：雄の交尾率低下、摂餌量低値、肝の暗褐色化 ≧132 mg/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）；44 mg/kg/day、雄の生殖機能；132 mg/kg/day、雌の生殖機能・初期胚発生；366 mg/kg/day
胚・胎児発生	ラット	経口 妊娠 7～17 日	0、44、132、 366 mg/kg/day*	366 mg/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；132 mg/kg/day、生殖機能；366 mg/kg/day、胚・胎児；132 mg/kg/day
	ウサギ	経口 妊娠 6～18 日	0、15、50、150 mg/kg/day	150 mg/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；50 mg/kg/day、生殖機能及び胚・胎児；150 mg/kg/day
出生前後の発生、母体機能	ラット	経口 妊娠 7～ 分娩後 20 日	0、44、132、 366 mg/kg/day*	366 mg/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 ≧132 mg/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

＊：アミノレブリン酸リン酸塩を投与し、塩酸塩換算した。

（４）その他の特殊毒性

１）遺伝毒性 [46～50]

試験項目	組織	試験方法	投与量又は濃度	結果
復帰突然変異	ネズミチフス菌*1	プレート法	0、100～10000 μg/plate	陰性
遺伝子突然変異	V79 細胞*1	直接法 代謝活性化法	0、312.5～5000 μg/mL	陰性

試験項目	組織	試験方法	投与量又は濃度	結果
染色体異常	CHL 細胞	直接法 代謝活性化法	0、366～1676 μg/mL*2	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*1	直接法 代謝活性化法	0、500～4000 μg/mL（代謝活性化系存在下） 0、125～1000 μg/mL（代謝活性化系非存在下）	陰性
小核	マウス*1	経口 単回	0、400、800、1600 mg/kg	陰性

＊1：遮光条件下　＊2：アミノレブリン酸リン酸塩を投与し、塩酸塩換算した。

２）光毒性 [51)]

試験項目	動物種	投与経路 投与期間	投与量	結果
光毒性	マウス	静注 単回	0、250、750 mg/kg	750 mg/kg：投与 4 時間後に UV 照射で死亡、皮膚障害、24 時間後に UV 照射で皮膚障害 250 mg/kg：投与 4 時間後に 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：アラグリオ顆粒剤分包 1.5g　　処方箋医薬品
（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：該当しない

２．有効期間

5 年（外箱に表示の有効期間内に使用すること）

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．患者向け資料

患者向け医薬品ガイド：無
くすりのしおり：有
その他の患者向け資材：アラグリオ顆粒剤分包 1.5g を服用される患者さんへ
「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照

６．同一成分・同効薬

同一成分　　：アラベル®内用剤 1.5g、アラグリオ®内用剤 1.5g
同効薬　　：なし

７．国際誕生年月日

2007 年 9 月（EU）

８．製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月	承認番号
アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g	2017 年 9 月 27 日	22900AMX00989000
アラグリオ®内用剤 1.5g	2022 年 9 月 30 日	30400AMX00439000

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：2017 年 9 月 27 日～2027 年 9 月 26 日

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	コード	
アラグリオ顆粒剤分包 1.5g	HOT（9 桁） 番号	125727402
	厚生労働省薬価収載基準医薬品コード	7290007D1027
	個別医薬品コード（YJ コード）	7290007D1027
	レセプト電算コード	622572701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文献

１．引用文献

1）Kaufman DS,et al.：Lancet 374（9685）：239-249,2009（PMID：19520422）
2）Sylvester RJ,et al.：Eur Urol 49（3）：466-477,2006（PMID：16442208）
3）Heney NM,et al.：J Urol 130（6）：1083-1086,1983（PMID：6644886）
4）Herr HW,et al.：BJU Int 97（6）：1194-1198,2006　（PMID：16566813）
5）Iinuma S,et al.：Br J Cancer 70（1）：21-28,1994　（PMID：8018536）
6）Draga RO,et al.：Eur Urol 57（4）：655-660,2010（PMID：19819064）
7）Grimbergen MC,et al.：Eur Urol 44（1）：51-56,2003（PMID：12814675）
8）臨床薬理試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.7.2.2.3）
9）5-アミノレブリン酸（5-ALA）による蛍光膀胱鏡を用いた 膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験 （試験番号：ALA-BC-1）（2017 年 9 月 27 日承認、アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g、CTD2.7.6.1）
10）SPP-005（5-ALA）による膀胱癌の光線力学診断に関する 第 III 相試験（試験番号 SPP2C101）（2017 年 9 月 27 日承認、アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g、CTD2.7.6.2）
11）Navone NM,et al.：Int J Biochem 22（12）：1407-1411,1990（PMID：2276414）
12）Kondo M,et al.：Cell Biol Toxicol 9（1）：95-105,1993（PMID：8390914）
13）van den Boogert J,et al.：J Photochem Photobiol B 44(1)：29-38,1998（PMID：9745726）
14）Sroka R,et al.：J Photochem Photobiol B 34（1）：13-19,1996（PMID：8765659）
15）NPC-07 の悪性神経膠腫に対する第 III 相臨床試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.7.6.1）
16）イヌ 4 週間経口投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.3.3）
17）ヒト生体試料を用いた試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.7.2.2.1）
18）非臨床試験の概括評価（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.4.5.3）
19）小倉俊一郎：機能性アミノ酸 5−アミノレブリン酸の科学と医学応用 がんの診断・治療を中心に , 現代化学増刊 45：3-8,2015
20）Gorchein A, et al.：Clin Sci 72（1）：103-112,1987（PMID：3802715）
21）戸倉新樹：アレルギー・免疫 16（11）：1756-1759,2009
22）Zeltser R,et al.：Cutis 80（2）：124,2007（PMID：17944169）
23）Regula J,et al.：Gut 36（1）：67-75,1995（PMID：7890239）
24）Colditz MJ,et al.：J Clin Neurosci 19（12）：1611-1616,2012（PMID：23059058）
25）Herman MA,et al.：J Photochem Photobiol B 43（1）：61-65,1998（PMID：9639916）
26）Edwards SR,et al.：Neuropharmacology 23（4）：477-481,1984（PMID：6728134）
27）ラット胚・胎児発生に関する試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.6.2）
28）Yang JZ,et al.：Fertil Steril 62（5）：1060-1065,1994（PMID：7926119）
29）Ruge JR,et al.：J Neurosurg Pediatr 4（5）：484-486,2009（PMID：19877785）
30）Mlkvy P,et al.：Eur J Cancer 31（7-8）：1160-1165,1995（PMID：7577013）
31）Fan KF, et al.：Cancer 78（7）：1374-1383,1996（PMID：8839541）
32）Webber J,et al.：J Sur Res 68（1）：31-37,1997（PMID：9126192）
33）マウス自発運動に対する作用（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.2.4）
34）ヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、

アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.2.4）
35）呼吸・循環器系に対する作用（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.2.4）
36）5-ALA の尿排泄及び尿中電解質排泄に対する作用（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、 アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.2.4）
37）平滑筋収縮に対する作用（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.2.4）
38）マウス単回静脈内投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.2.1）
39）ラット単回経口投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.2.2）
40）ラット単回静脈内投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.2.3）
41）ラット 4 週間経口投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.3.1）
42）ラット 13 週間経口投与毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.3.2）
43）ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、 アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.6.1）
44）ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.6.3）
45）ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、 アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.6.4）
46）細菌を用いる復帰突然変異試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.4.1）
47）哺乳類の培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.4.2）
48）哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.4.3）
49）ヒトリンパ球細胞を用いる染色体異常試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.4.4）
50）マウス小核試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.4.5）
51）マウス静脈内投与による光毒性試験（2013 年 3 月 25 日承認、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g、CTD2.6.6.8.1）

２．その他の参考文献

特になし

XⅡ．参考資料

１．主な外国での発売状況

筋層非浸潤性膀胱癌に対する本剤（顆粒剤）は、海外では承認されていない（2023 年 1 月時点）。

＜参考：悪性神経膠腫に対する凍結乾燥製剤（2023 年 1 月時点）＞

主要国における承認取得状況

EU の SmPC（2021 年 1 月版）	
承認年月	2007 年 9 月
販売名	Gliolan 30 mg/ml powder for oral solution
販売企業名	medac GmbH
効能・効果	Gliolan is indicated in adults for visualisation of malignant tissue during surgery for malignant glioma (WHO gradeⅢ and Ⅳ).
用法・用量	Posology The recommended dose is 20 mg ALA HCl per kilogram body weight. Method of administration The solution should be administered orally three hours (range 2-4 hours) before anaesthesia. Use of ALA under conditions other than the ones used in the clinical trials entail an undetermined risk. （一部抜粋）

US の添付文書（2019 年 2 月版）	
承認年月	2018 年 8 月
販売名	Gleolan™
販売企業名	NX Development Corp
効能・効果	Gleolan is an optical imaging agent indicated in patients with glioma (suspected World Health Organization Grades III or IV on preoperative imaging) as an adjunct for the visualization of malignant tissue during surgery.
用法・用量	For oral use only Recommended reconstituted oral dose of Gleolan is 20 mg/kg. Administer Gleolan to patient orally 3 hours (range 2 to 4 hours) before anesthesia. （一部抜粋）

Australia の添付文書（2021 年 7 月版）	
承認年月	2013 年 11 月
販売名	Gleolan®
販売企業名	Specialised Therapeutics Glio Pty Ltd
効能・効果	GLIOLAN is indicated in adult patients for visualisation of malignant tissue during surgery for malignant gliomas that are glioblastoma multiforme (GBM) on preoperative imaging, and who are intended for resection of the tumour.
用法・用量	The solution should be administered orally three hours (range 2-4 hours) before anaesthesia. Use of ALA under conditions other than the ones used in the clinical trials entail an undetermined risk. The recommended dose is 20 mg aminolevulinic acid hydrochloride per kilogram body weight. （一部抜粋）

２．海外における臨床支援情報

筋層非浸潤性膀胱癌に対する本剤（顆粒剤）は、海外では承認されていない。

＜参考：悪性神経膠腫に対する凍結乾燥製剤＞

＜妊婦等への投与に関する海外情報＞

本邦における本剤（顆粒剤）の使用上の注意において、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、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。

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。

＜FDA (US の添付文書：2019 年 2 月版)＞

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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 (see Data).

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.

Animal data

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.

8.2 Lactation

Risk summary

There are no data on the presence of ALA HCl in either human or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Gleolan and any potential adverse effects on the breastfed infant from Gleolan or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

To decrease exposure to Gleolan to the breastfed infant, advise a lactating woman to pump and discard breast milk after the administration of Gleolan for 24 hours (i.e., 5 to 6 half-lives).

＜オーストラリアの分類：Definitions of the Australian categories for prescribing medicines in pregnancy＞

C（2021 年 7 月版のオーストラリア添付文書による）

C：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.

＜小児等への投与に関する情報＞

本邦における本剤（顆粒剤）の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

EU の SmPC 及び US と Australia の添付文書における記載は以下のとおりである。

小児等に関する海外情報

出典	記載内容
EU の SmPC （2021 年 1 月版）	*Paediatric population* The safety and efficacy of Gliolan in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.
US の添付文書 （2019 年 2 月版）	Pediatric Use The safety and effectiveness of Gleolan in pediatric patients have not been established.
Australia の添付文書（2021 年 7 月版）	Paediatric population The safety and efficacy of ALA in children and adolescents aged 0 to 18 years has not yet been established. No data are available.

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

該当資料なし

2. その他の関連資料

＜投与液量計算表＞

体重（kg）	アミノレブリン酸塩酸塩投与量（mg）	投与液量*（mL）	体重（kg）	アミノレブリン酸塩酸塩投与量（mg）	投与液量*（mL）
35	**700**	**23**	68	1360	45
36	720	24	69	1380	46
37	740	25	**70**	**1400**	**47**
38	760	25	71	1420	47
39	780	26	72	1440	48
40	**800**	**27**	73	1460	49
41	820	27	74	1480	49
42	840	28	**75**	**1500**	**50**
43	860	29	76	1520	51
44	880	29	77	1540	51
45	**900**	**30**	78	1560	52
46	920	31	79	1580	53
47	940	31	**80**	**1600**	**53**
48	960	32	81	1620	54
49	980	33	82	1640	55
50	**1000**	**33**	83	1660	55
51	1020	34	84	1680	56
52	1040	35	**85**	**1700**	**57**
53	1060	35	86	1720	57
54	1080	36	87	1740	58
55	**1100**	**37**	88	1760	59
56	1120	37	89	1780	59
57	1140	38	**90**	**1800**	**60**
58	1160	39	91	1820	61
59	1180	39	92	1840	61
60	**1200**	**40**	93	1860	62
61	1220	41	94	1880	63
62	1240	41	**95**	**1900**	**63**
63	1260	42	96	1920	64
64	1280	43	97	1940	65
65	**1300**	**43**	98	1960	65
66	1320	44	99	1980	66
67	1340	45	**100**	**2000**	**67**

＊＊

＊：小数点一位を四捨五入

＊＊：アラグリオ顆粒剤分包 1.5g 2 包必要です。

＜日本化薬 医療関係者向け情報サイトを参照＞
https://mink.nipponkayaku.co.jp/product/alag/

日本化薬株式会社
東京都千代田区丸の内二丁目1番1号

文献請求 No.	ALA-10-D

2023 年 2 月改訂

日本化薬 医療関係者向け情報サイト
https://mink.nipponkayaku.co.jp/

®：登録商標

SPP005-0206