

# 適正使用ガイド

日本標準商品分類番号 87729

光線力学診断用剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

薬価基準収載

## アラグリオ<sup>®</sup>内用剤 1.5g

### アミノレブリン酸塩酸塩内用剤

## ALAGLIO<sup>®</sup> Oral 1.5g

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

●本ガイドは、本剤を適正にご使用いただくため、患者の選択、調製方法、蛍光診断法、注意事項等について解説しています。ご熟読いただき、本剤の適正使用のガイドとしてご活用ください。

監修 奈良県立医科大学 泌尿器科学教室 教授 高知大学医学部 泌尿器科学講座 教授  
藤本 清秀 先生 井上 啓史 先生

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 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.ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
- 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〕

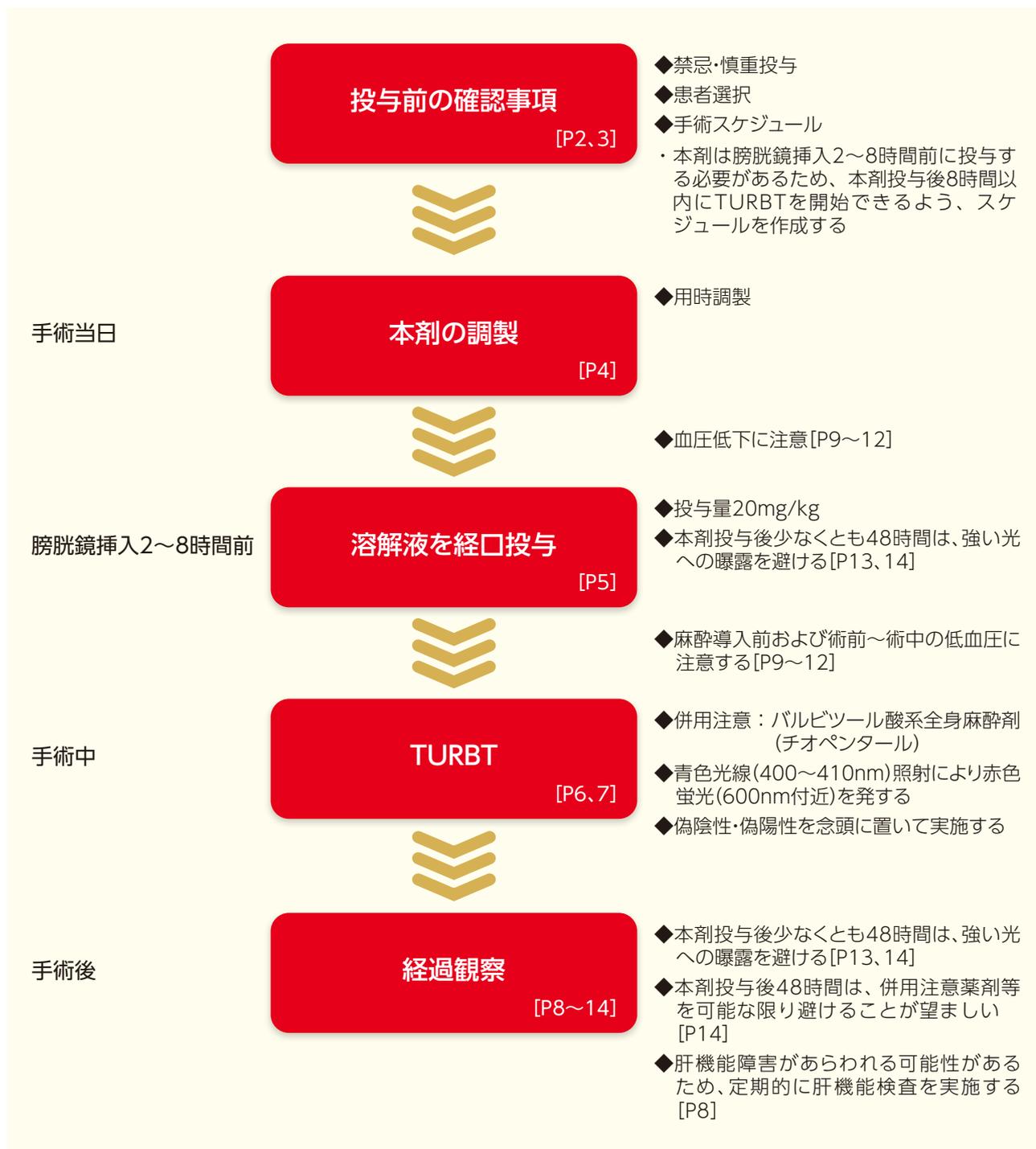
# 目次

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 1. 適正使用のためのフローチャート .....       | 1  |
| 2. 投与前の確認事項 .....              | 2  |
| 3. 調製方法 .....                  | 4  |
| 4. 投与方法 .....                  | 5  |
| 5. TURBT .....                 | 6  |
| 6. 注意が必要な副作用(経過観察) .....       | 8  |
| 7. 有効性・安全性 .....               | 15 |
| 8. 薬物動態 .....                  | 19 |
| 〈参考〉アラグリオ内用剤による光線力学診断の原理 ..... | 20 |
| 9. 引用文献 .....                  | 20 |

# 1. 適正使用のためのフローチャート

アラグリオ®内用剤1.5g(以下、本剤)は、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)時に筋層非浸潤性膀胱癌を可視化する診断薬です。腫瘍切除術中における残存腫瘍の有無の確認や、白色光源下での膀胱鏡検査では視認困難である微小病変及び尿路上皮異形成、尿路上皮内癌などの平坦病変の検出に利用されます。

## フローチャート



## 2. 投与前の確認事項

### ① 禁忌・慎重投与

#### 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
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〕

#### 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

次の患者には慎重に投与すること

- (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。〕
- (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者〔肝機能又は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。〕

#### 小児等への投与

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 患者選択についての留意事項

BCG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してください。

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の実施を検討してください。

※BCG膀胱内投与後のアミノレブリン酸(5-ALA)の膀胱内投与による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<sup>1)</sup>。

※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<sup>2)</sup>。

#### 【効能・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

#### <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。

### ③手術スケジュールについての留意事項

本剤は膀胱鏡挿入2～8時間前に投与する必要があるため、本剤投与後8時間以内にTURBTを開始できるよう、スケジュールを作成してください。

#### 【用法・用量】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、膀胱鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。

### 3. 調製方法

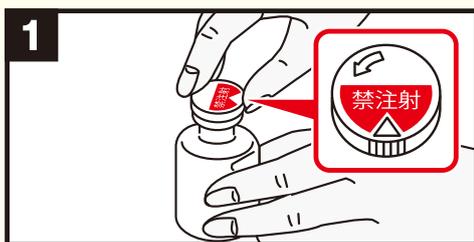
◆本剤1バイアルに水50mLを加えて溶解し、アミノレブリン酸塩酸塩20mg/kgから計算した投与量ををはかり取り、経口投与してください。

注意：体重が76kg以上の場合は、2バイアル必要です。→P5「投与用量計算表」参照

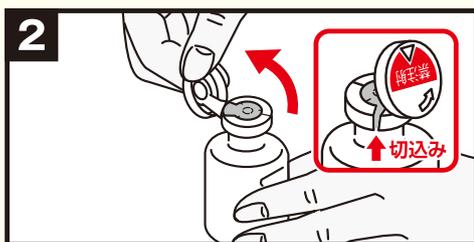
◆溶解後は**24時間以内に使用**し、24時間を過ぎた溶解液は廃棄してください。

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。

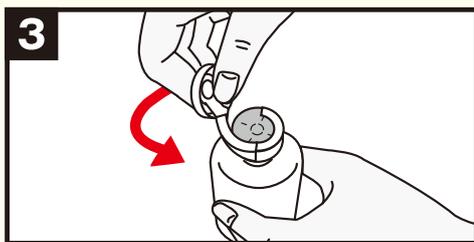
#### キャップの開け方



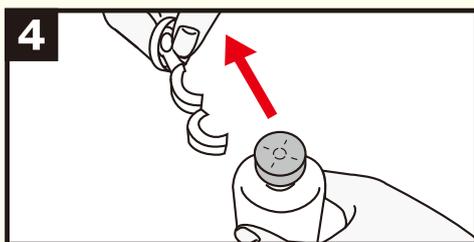
プラスチックキャップの△マーク部分を手前にして親指で押し上げます。



アルミリングの切込みの片方が切れるまでプラスチックキャップを起こします。

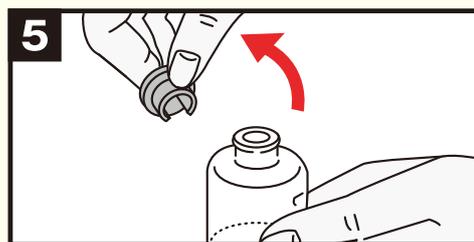


プラスチックキャップをつまんで、矢印の方向(反時計回り)に引いてアルミリングを剥がしてください。  
【アルミ部分で手を切らないようご注意ください】



プラスチックキャップとアルミリングを瓶から取り外してください。

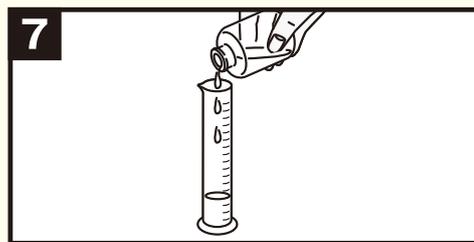
#### 調製方法



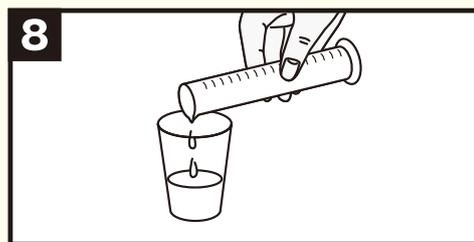
ゴム栓キャップを外します。



バイアルに、水50mlを徐々に加え溶解します。



溶解した本剤を計量容器に移します。



体重に応じて投与量をはかり取り、患者用コップに入れて服薬ください。

#### <参考>

本剤1%水溶液のpHは約2.7であることが確認されています(上記の調製手順による水溶液は3%水溶液です)。そのため、本剤の服用の際に、酸味・すっぱさを強く感じる場合があります。

# 4. 投与方法

本剤は、水に溶解して経口投与します。→P4「調製方法」参照

- ◆膀胱鏡挿入2～8時間前に、通常、成人には20mg/kgを経口投与します。
  - ◆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など)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てください。
- P14「病院内の照度の基準値」参照

【投与液量計算表】

| 体重(kg) | アミノレブリン酸塩酸塩<br>投与量(mg) | 投与液量*<br>(mL) |
|--------|------------------------|---------------|
| 35     | 700                    | 23            |
| 36     | 720                    | 24            |
| 37     | 740                    | 25            |
| 38     | 760                    | 25            |
| 39     | 780                    | 26            |
| 40     | 800                    | 27            |
| 41     | 820                    | 27            |
| 42     | 840                    | 28            |
| 43     | 860                    | 29            |
| 44     | 880                    | 29            |
| 45     | 900                    | 30            |
| 46     | 920                    | 31            |
| 47     | 940                    | 31            |
| 48     | 960                    | 32            |
| 49     | 980                    | 33            |
| 50     | 1000                   | 33            |
| 51     | 1020                   | 34            |
| 52     | 1040                   | 35            |
| 53     | 1060                   | 35            |
| 54     | 1080                   | 36            |
| 55     | 1100                   | 37            |
| 56     | 1120                   | 37            |
| 57     | 1140                   | 38            |
| 58     | 1160                   | 39            |
| 59     | 1180                   | 39            |
| 60     | 1200                   | 40            |
| 61     | 1220                   | 41            |
| 62     | 1240                   | 41            |
| 63     | 1260                   | 42            |
| 64     | 1280                   | 43            |
| 65     | 1300                   | 43            |
| 66     | 1320                   | 44            |
| 67     | 1340                   | 45            |

| 体重(kg) | アミノレブリン酸塩酸塩<br>投与量(mg) | 投与液量*<br>(mL) |
|--------|------------------------|---------------|
| 68     | 1360                   | 45            |
| 69     | 1380                   | 46            |
| 70     | 1400                   | 47            |
| 71     | 1420                   | 47            |
| 72     | 1440                   | 48            |
| 73     | 1460                   | 49            |
| 74     | 1480                   | 49            |
| 75     | 1500                   | 50            |
| 76     | 1520                   | 51            |
| 77     | 1540                   | 51            |
| 78     | 1560                   | 52            |
| 79     | 1580                   | 53            |
| 80     | 1600                   | 53            |
| 81     | 1620                   | 54            |
| 82     | 1640                   | 55            |
| 83     | 1660                   | 55            |
| 84     | 1680                   | 56            |
| 85     | 1700                   | 57            |
| 86     | 1720                   | 57            |
| 87     | 1740                   | 58            |
| 88     | 1760                   | 59            |
| 89     | 1780                   | 59            |
| 90     | 1800                   | 60            |
| 91     | 1820                   | 61            |
| 92     | 1840                   | 61            |
| 93     | 1860                   | 62            |
| 94     | 1880                   | 63            |
| 95     | 1900                   | 63            |
| 96     | 1920                   | 64            |
| 97     | 1940                   | 65            |
| 98     | 1960                   | 65            |
| 99     | 1980                   | 66            |
| 100    | 2000                   | 67            |

\*\*

\*：小数点一位を四捨五入  
\*\*：本剤2バイアルが必要です。

## 5. TURBT

本剤を用いたTURBTを実施する際には、偽陰性・偽陽性について以下の点に留意してください。

### 偽陰性についての留意事項

- ◆PPIXの赤色蛍光は、青色励起光の照射により**退色**します。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してください。
- ◆光源の種類によっては、白色光源にも退色の原因となる波長が含まれている可能性があります。白色光源による観察時も必要以上の時間の曝露は避けてください。

以下のような場合にも偽陰性が生じることがあります。

偽陰性を示す場合があることを念頭に置いてTURBTを実施してください。

#### ○正常粘膜下への腫瘍浸潤

青色励起光は、膀胱壁表面から1mm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、偽陰性となることがあります。

#### ○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、偽陰性となることがあります。

### 〈国内臨床試験(SPP2C101試験、ALA-BC-1試験)<sup>3,4)</sup>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、以下の対策を行いました。

- 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。

### 偽陽性についての留意事項

以下のような場合には偽陽性が生じることがあります。

偽陽性を示す場合があることを念頭に置いてTURBTを実施してください。

#### ○炎症による粘膜増殖

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ります。

#### ○接線効果

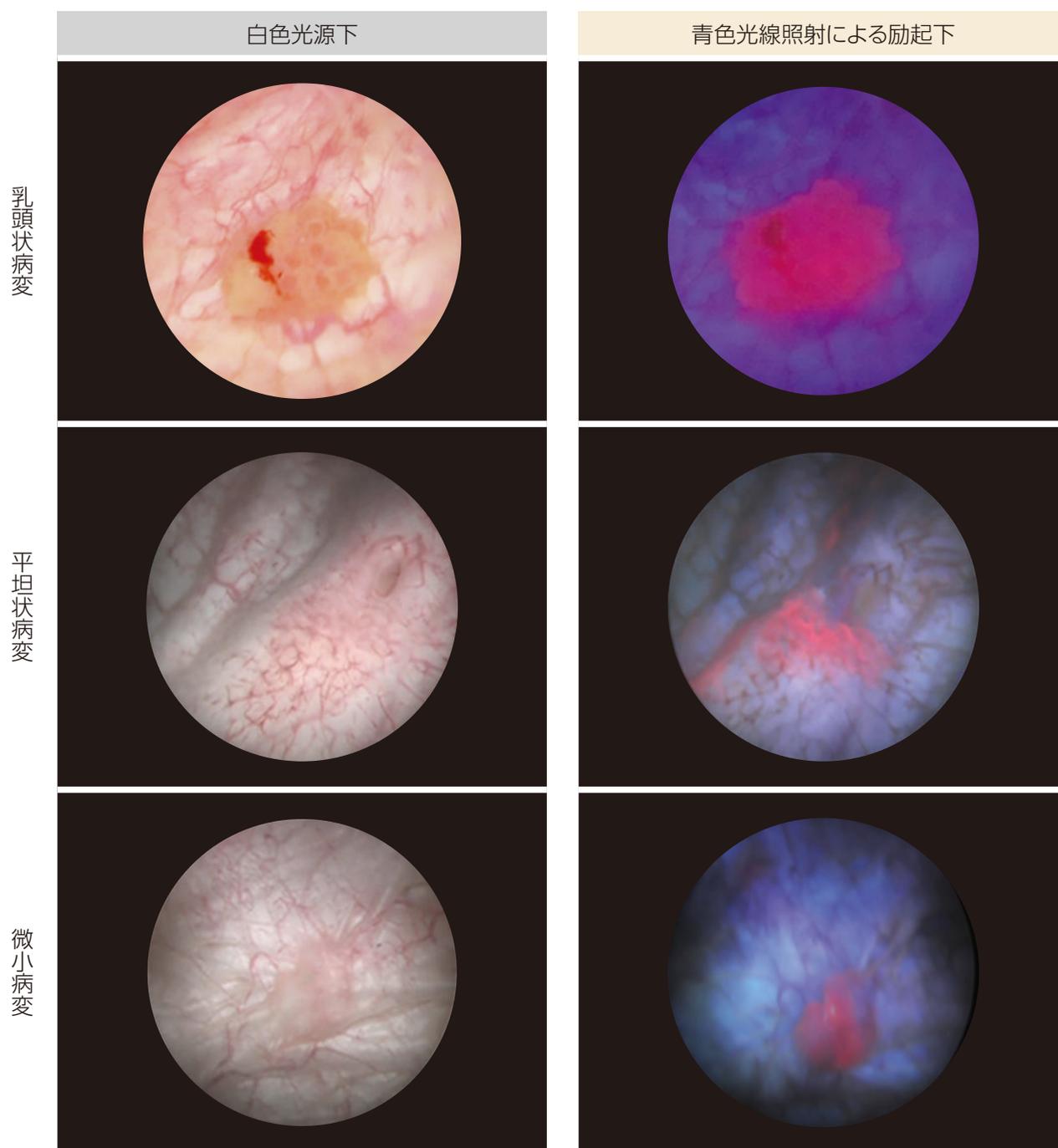
膀胱頸部や前立腺部尿道などの領域を斜めから観察すると、赤く光ったと誤認する効果(接線効果)により正常組織が赤色蛍光陽性と判定され、偽陽性となることがあります。

#### ○正常細胞におけるPPIXの集積

PPIXは正常組織でも微量ですが集積されるため、赤色蛍光を発し、偽陽性となることがあります。

## 参考

### 1. 術中蛍光画像



【上段】高知大学医学部 泌尿器科学講座 教授 井上 啓史 先生 ご提供  
【中・下段】奈良県立医科大学 泌尿器科学教室 教授 藤本 清秀 先生 ご提供

### 2. 国内臨床試験3試験で用いた膀胱鏡の光源

機 器：①D-Light C PDD光源装置 (Karl Storz)

②Light Source 405 システム (ケーディークロート株式会社)

ランプ：①キセノンランプ、LED ②LED

## 6. 注意が必要な副作用(経過観察)

### ①肝機能障害

- ◆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してください。
- ◆膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において、20mg/kg群で安全性を評価した総症例243例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現例数は112例(46.1%)であり、AST(GOT)増加24例(9.9%)、ALT(GPT)増加21例(8.6%)、肝機能異常17例(7.0%)、血中ビリルビン増加11例(4.5%)、 $\gamma$ -GTP増加10例(4.1%)等でした。(承認時及び一部変更承認時)

本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがあります。投与に際しては、投与前及び投与後に定期的な肝機能検査を行い、十分に観察してください。異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行ってください。国内第Ⅲ相試験(SPP2C101試験、SPP2C102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、SPP2C101試験ではGrade 3のALT(GPT)増加が4例(6.6%)、SPP2C102試験では、Grade 3のALT(GPT)増加が1例(0.7%)に認められましたが、いずれも非重篤でした。SPP2C101試験のGrade 3のALT(GPT)増加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)を要しましたが、発現後13日目に回復しました。それ以外の3例及びSPP2C102試験のGrade 3のALT(GPT)増加1例は発現から13~15日で処置なく回復しました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ALA-BC-1試験)において、10mg/kg投与群\*に比べて20mg/kg群で肝機能に関連する副作用の発現割合が増加しましたが、いずれも非重篤でした。

また、悪性神経膠腫患者を対象にした凍結乾燥製剤の国内第Ⅲ相試験(NPC-07-1試験)において、非重篤な $\gamma$ -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例認められました<sup>5)</sup>。

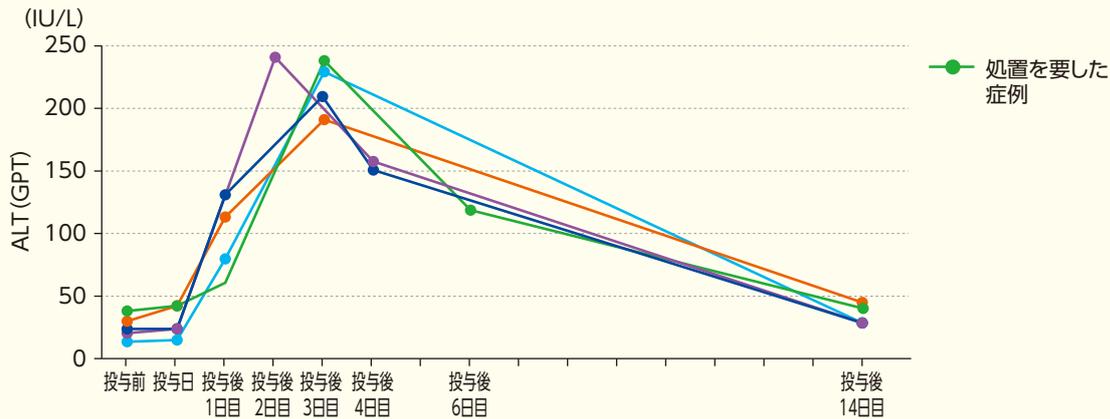
\*：本剤の承認された用量は20mg/kgです。

#### 【国内臨床試験における副作用発現状況】<sup>3,4,5,6)</sup>

|                 | 国内第Ⅲ相試験<br>(SPP2C101試験・<br>SPP2C102) | 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>(ALA-BC-1試験) |              | 国内第Ⅲ相試験<br>(NPC-07-1試験)* |
|-----------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------|--------------------------|
| 群、対象例数          | 206例                                 | 10mg/kg群、25例              | 20mg/kg群、37例 | 45例                      |
| AST(GOT)増加      | 18例(8.7%)                            | 0                         | 6例(16.2%)    | 0                        |
| ALT(GPT)増加      | 15例(7.3%)**                          | 0                         | 6例(16.2%)    | 0                        |
| $\gamma$ -GTP増加 | 8例(3.9%)                             | 0                         | 2例(5.4%)     | 1例(2.2%)                 |
| ALP増加           | 2例(1.0%)                             | 0                         | 0            | 0                        |
| 血中ビリルビン増加       | 10例(4.9%)                            | 1例(4.0%)                  | 1例(2.7%)     | 0                        |
| 肝機能異常           | 17例(8.3%)                            | 0                         | 0            | 2例(4.4%)                 |
| 肝障害             | 2例(1.0%)                             | 0                         | 0            | 0                        |
| 肝機能検査値異常        | 1例(0.5%)                             | 0                         | 0            | 0                        |
| 肝機能検査異常         | 1例(0.5%)                             | 0                         | 0            | 0                        |
| 肝酵素上昇           | 1例(0.5%)                             | 0                         | 0            | 0                        |

\*：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す。

\*\*：ALT(GPT)増加が見られた15例のうち、Grade 3であった5症例におけるALT(GPT)値の推移を以下に示します。なお、国内第Ⅲ相試験(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)に行われました。国内第Ⅲ相試験(SPP2C102試験)において臨床検査は、投与前(28日以内、及び投与日)、投与後3(±1)、7、14(±2)日目(又は中止時)に行われました。



### 【反復投与毒性試験】<sup>7~9)</sup>

ラット、イヌに反復経口投与したところ、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の肝臓障害の所見がみられ、代謝物であるプロトポルフィリンIX (PPIX) によるものと考えられました。

## ②低血圧

- ◆低血圧があらわれることがあるので、本剤投与前や麻酔導入前および手術中は血圧値の変動を確認いただき、患者の状態を十分に観察してください。
- ◆麻酔科医と連携する等、重篤な低血圧の発現時に適切な血圧管理ができる医療体制下で使用してください。
- ◆膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において、20mg/kg群で安全性を評価した総症例243例中、低血圧の発現例数は38例(15.6%)でした。(承認時及び一部変更承認時)

本剤の投与により低血圧があらわれることがあります。以下の事項にご留意ください。

- ①重篤な低血圧が発現するおそれがありますので、特に高血圧等の循環器系疾患の合併患者では、慎重に本剤の投与を行ってください。

電子化された添付文書：「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」から抜粋

#### 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。]

2024年9月(改訂3版)

- ②本剤投与前の血圧値および麻酔導入前の血圧値を確認し、大きく変動しているような場合には、麻酔導入の可否をご検討ください。
- ③重篤な低血圧が対症療法に反応せず遷延する症例が報告されていますので、予め麻酔科医と連携する等の対応をご検討ください。

【重篤な低血圧発現症例の概要】

| 患者                |                                    | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用                      |   |
|-------------------|------------------------------------|---|--------------------------|---|
| 性・<br>年齢          | 使用理由<br>(合併症)                      |   | 経過および処置                  |   |
| 男<br><br>50代      | 筋層非浸潤性膀胱<br>癌の可視化<br><br>(高血圧、糖尿病) | 20mg/kg<br>1日間  | 血圧低下                     |   |
|                   |                                    |   | 既往歴：なし                   |   |
|                   |                                    |   | 投与3日前                    | 糖尿病コントロール目的に入院。減塩食にて血圧自然低下傾向。   |
|                   |                                    |   | 投与日<br>(発現日)<br>本剤投与30分前 | 血圧99/73mmHg。アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤を投与。0:00より絶食とし、飲水は6:30まで可としていたが、飲水したかは不明。 |
|                   |                                    |   |                          | 本剤を投与。  |
|                   |                                    |   | 本剤投与<br>1時間38分後          | 出棟時、血圧81/47mmHg。  |
|                   |                                    |   | 2時間後                     | 手術室に入室するも、血圧低下により手術中止。  |
|                   |                                    |   | 2時間15分後                  | 病棟帰棟。乳酸ナトリウムリンゲル液500mL点滴静脈注射。   |
|                   |                                    |   | 3時間49分後                  | 収縮期血圧70mmHg台。乳酸ナトリウムリンゲル液500mL/3h。  |
|                   |                                    |   | 4時間24分後                  | 収縮期血圧63mmHg。  |
|                   |                                    |   | 5時間25分後                  | ノルアドレナリン1mL/h投与開始。  |
|                   |                                    |   | 6時間20分後                  | ノルアドレナリン2mL/h。  |
|                   |                                    |   | 7時間17分後                  | ノルアドレナリン3mL/h。血圧79/46mmHg。  |
|                   |                                    |   | 9時間31分後                  | ノルアドレナリン2mL/h。収縮期血圧103mmHg。   |
| 11時間32分後          | ノルアドレナリン1mL/h。血圧103/51mmHg。        |   |                          |   |
| 12時間35分後          | ノルアドレナリンの投与終了。血圧105/60mmHg。        |   |                          |   |
|                   | 投与2日後                              | 血圧117/73mmHg。症状回復。  |                          |   |
| 併用薬<br>(下線は併用被疑薬) |                                    | アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物配合錠、メトホルミン塩酸塩 |                          |   |

## 【市販後に報告された重篤な低血圧発現症例の一覧】

2020年1月時点

| No | 副作用名* | 転帰 | 性 | 歳代 | 合併症  | 既往歴                                | 麻酔方法 | 低血圧に対する処置   |
|----|-------|----|---|----|--|------------------------------------|------|---|
| 1  | 低血圧   | 回復 | 男 | 80 | 高脂血症<br>高尿酸血症<br>左腎結石  | 無                                  | 腰椎   | フェニレフリン塩酸塩<br>ノルアドレナリン持続点滴<br>クロルフェニラミンマレイン酸塩<br>ベタメタゾンリン酸エステル<br>ナトリウム<br>ファモチジン |
| 2  | 低血圧   | 回復 | 女 | 70 | 高血圧<br>ラクナ梗塞<br>不眠症<br>腰痛症<br>胃炎<br>胃潰瘍<br>神経因性膀胱<br>便秘症<br>腎性浮腫<br>メニエール症候群 | 虫垂炎<br>腸炎<br>癒着性イレウス<br>食物アレルギー    | 腰椎   | エチレフリン塩酸塩<br>ノルアドレナリン持続点滴   |
| 3  | 血圧低下  | 回復 | 男 | 80 | 高血圧  | 心弁膜症(人工弁置<br>換手術)<br>糖尿病<br>慢性C型肝炎 | 腰椎   | 輸液<br>エフェドリン塩酸塩<br>アトロピン硫酸塩<br>ドパミン塩酸塩  |
| 4  | 血圧低下  | 軽快 | 女 | 80 | 無  | 高血圧<br>糖尿病                         | 腰椎   | エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩<br>ドパミン塩酸塩  |
| 5  | 低血圧   | 回復 | 男 | 70 | 高血圧<br>気管支喘息<br>腎癌   | 脾臓動脈瘤                              | 腰椎   | フェニレフリン塩酸塩<br>ドパミン塩酸塩<br>ノルアドレナリン持続点滴   |
| 6  | 低血圧   | 回復 | 男 | 70 | 糖尿病  | 高血圧<br>肺の悪性疾患                      | 腰椎   | 輸液<br>エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩   |
| 7  | 低血圧   | 回復 | 男 | 80 | 高血圧<br>前立腺癌  | 無                                  | 腰椎   | 輸液<br>エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩   |
| 8  | 低血圧   | 回復 | 男 | 80 | 高血圧<br>マクログロブリン<br>血症  | 直腸癌                                | 腰椎   | ノルアドレナリン  |
| 9  | 低血圧   | 回復 | 女 | 80 | 無  | 左腎尿管全摘<br>帝王切開<br>高血圧<br>肥大型心筋症    | 腰椎   | エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩<br>輸液<br>ノルアドレナリン投与                                       |
| 10 | 血圧低下  | 不明 | 女 | 80 | 無  | 虫垂炎<br>慢性甲状腺炎                      | 腰椎   | 不明  |
| 11 | 低血圧   | 不明 | 男 | 70 | 高血圧  | 不明                                 | 腰椎   | ノルアドレナリン持続点滴  |
| 12 | 低血圧   | 回復 | 男 | 80 | 高血圧<br>前立腺癌<br>甲状腺機能低下症<br>発作性心房細動   | 高血圧<br>甲状腺機能低下症                    | 腰椎   | ノルアドレナリン持続点滴  |
| 13 | 低血圧   | 回復 | 男 | 50 | 無  | 無                                  | 全身   | エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩<br>ランジオロール塩酸塩   |
| 14 | 低血圧   | 回復 | 男 | 70 | 高血圧<br>右尿管癌<br>腎不全<br>血液透析   | 高脂血症<br>左精巣腫瘍                      | 全身   | フェニレフリン塩酸塩<br>ノルアドレナリン持続点滴<br>バンプレシン  |
| 15 | 低血圧   | 回復 | 男 | 80 | 高血圧<br>尿管癌<br>脳梗塞  | 無                                  | 全身   | エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩<br>ノルアドレナリン持続点滴   |

| No | 副作用名*      | 転帰 | 性  | 歳代 | 合併症  | 既往歴                             | 麻酔方法      | 低血圧に対する処置  |
|----|------------|----|----|----|--|---------------------------------|-----------|--|
| 16 | 低血圧        | 回復 | 男  | 60 | 外傷性脳出血   | 無                               | 腰椎→<br>全身 | エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩<br>アドレナリン持続点滴                      |
| 17 | 低血圧        | 回復 | 男  | 60 | アレルギー<br>高血圧<br>高脂血症                           | 化膿性椎間板症                         | 全身        | 膠質液<br>フェニレフリン塩酸塩<br>エフェドリン塩酸塩<br>アドレナリン持続点滴<br>ノルアドレナリン投与 |
| 18 | 血圧低下       | 回復 | 男  | 70 | 前立腺肥大症<br>前立腺癌<br>不眠症<br>不整脈<br>高コレステロール<br>血症 | 不整脈                             | 全身        | エフェドリン塩酸塩<br>アドレナリン/カテコラミン                                 |
| 19 | 血圧低下       | 回復 | 男  | 80 | 高血圧  | 不明                              | 全身        | 膠質輸液   |
| 20 | 体位性<br>低血圧 | 回復 | 男  | 70 | 前立腺肥大症<br>心筋虚血                                 | 不明                              | 全身        | 補液<br>エフェドリン塩酸塩<br>フェニレフリン塩酸塩                              |
| 21 | 低血圧        | 回復 | 男  | 70 | 無  | 虫垂炎<br>盲腸癌<br>COPD<br>脂質異常症     | 未実施       | 輸液<br>その後、<br>手術延期   |
| 22 | 低血圧        | 回復 | 男  | 60 | 花粉症<br>造影剤アレルギー<br>ラテックス<br>アレルギー              | 鼠径ヘルニア<br>内痔核                   | 未実施       | 不明   |
| 23 | 血圧低下       | 回復 | 男  | 50 | 糖尿病<br>高血圧                                     | 無                               | 未実施       | 輸液<br>ノルアドレナリン持続点滴   |
| 24 | 体位性<br>低血圧 | 回復 | 男  | 60 | 高血圧<br>排尿困難                                    | 不明                              | 未実施       | 補液<br>ドパミン塩酸塩持続点滴  |
| 25 | 低血圧        | 回復 | 女  | 不明 | 不明   | 不明                              | 不明        | 不明   |
| 26 | 低血圧        | 回復 | 男  | 60 | 無  | 急性心筋梗塞<br>高血圧<br>尿管結石<br>前立腺肥大症 | 不明        | ノルアドレナリン投与   |
| 27 | 血圧低下       | 不明 | 男  | 90 | 気管支喘息  | 結核                              | 不明        | アドレナリン   |
| 28 | 血圧低下       | 不明 | 不明 | 不明 | 不明   | 不明                              | 不明        | 不明   |
| 29 | 低血圧        | 回復 | 男  | 80 | 不明   | 不明                              | 不明        | 輸液   |

\*：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver23.0)の基本語

### ③光線過敏性反応

◆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てください。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ご指導ください。

→P14「病院内の照度の基準値」参照

◆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の投与、食品の摂取は可能な限り避けてください。

国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない光線過敏性反応が、重篤1例を含め10例報告されています(2020年7月31日時点、下記に発現症例一覧を掲載)。

報告された症例をみますと、本剤投与後に48時間の強い光への曝露を避ける時間を設定していなかった症例での発現が報告されています。一方、強い光への曝露を避ける時間を設けていた症例での発現も報告されていますが、これらの症例では、照度コントロールされた病室等からの移動時や患者の院内での行動により何らかの光に曝露された可能性が考えられました。

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てください。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ご指導ください。本剤による光線過敏性反応の機序は「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<sup>10,11)</sup>と考えられます。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ALA-BC-1試験)<sup>3)</sup>では投与後24時間、国内第Ⅲ相試験(SPP2C101試験、SPP2C102試験)<sup>4,6)</sup>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、光線過敏性反応は認められませんでした。

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、光線過敏性反応は投与48時間以内に発現しているとの海外報告<sup>12)</sup>があります。一方、軽微な発赤が投与2~3日後にみられた海外報告<sup>13)</sup>もあります。

#### 【市販後に報告された光線過敏性反応発現症例の一覧】

2020年7月31日時点

| No | 副作用名*       | 重篤性 | 転帰 | 性<br>歳代  | 合併症   | 既往歴                        | 投与後、<br>光を避け<br>た時間 | 発現までの期間<br>および状況                                   | 治療  | 転帰までの<br>期間 |
|----|-------------|-----|----|----------|---|----------------------------|---------------------|--|---|-------------|
| 1  | 光線過敏性<br>反応 | 重篤  | 軽快 | 男性<br>80 | アトピー性皮膚炎<br>不眠症<br>便秘<br>結膜炎  | 脳梗塞<br>胆嚢摘出術<br>高血圧<br>糖尿病 | 120時間               | 投与12時間後に<br>体熱感<br>翌日に顔面紅潮<br>投与4日後(発現<br>3日後)改善傾向 | 癢痒感に対し、持<br>参薬のデキサメ<br>タゾンプロピオ<br>ン酸エステル軟<br>膏・ワセリン(混<br>合) | 発現5日後       |
| 2  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 軽快 | 男性<br>80 | 無   | 横行結腸部分切除                   | 72時間                | 投与15時間後に<br>顔面発赤<br>投与24時間後に<br>半分改善               | 不明  | 発現2日後       |
| 3  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 男性<br>70 | 心筋梗塞<br>脳梗塞<br>白内障<br>喘息<br>湿疹<br>老人性乾皮症<br>高脂血症<br>高血圧<br>胃食道逆流性疾患 | 虫垂炎<br>膀胱結石<br>大腸ポリープ      | 18時間                | 投与翌朝カーテ<br>ンを開け、朝日<br>を浴びた後に顔<br>面発赤、翌日に<br>発赤改善   | クロベタゾン酪<br>酸エステル軟膏  | 発現<br>33日後  |
| 4  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 軽快 | 男性<br>60 | 不明  | 光線過敏性反応                    | 不明                  | 術後、顔面紅潮  | 無   | 発現半日後       |
| 5  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 男性<br>70 | 糖尿病<br>骨粗鬆症<br>貧血<br>不眠症  | 脳梗塞<br>胃癌                  | 無                   | 術後、顔面紅潮  | 無   | 発現2日後       |
| 6  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 男性<br>80 | 無   | 無                          | 不明                  | 術後、部屋を移<br>動した後に皮膚<br>症状発現                         | 無   | 発現1日後       |

| No | 副作用名*       | 重篤性 | 転帰 | 性<br>歳代  | 合併症                   | 既往歴                                 | 投与後、<br>光を避け<br>た時間 | 発現までの期間<br>および状況                                    | 治療   | 転帰までの<br>期間 |
|----|-------------|-----|----|----------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|---|--|-------------|
| 7  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 軽快 | 男性<br>50 | 不明                    | 不明                                  | 不明                  | 布団から出ている<br>首上のみ発疹                                  | フェキソフェナジ<br>ン塩酸塩                           | 発現1日後       |
| 8  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 女性<br>不明 | 僧帽弁閉鎖不全症<br>肺動脈弁閉鎖不全症 | 不眠症<br>膀胱炎<br>虫垂炎<br>子宮筋腫<br>坐骨神経麻痺 | 48時間                | 投与6時間後:額<br>から顔中心部に<br>発赤、頸部から<br>胸部広範囲(露<br>出部)に発疹 | フェキソフェナジ<br>ン塩酸塩内服、ベ<br>タメタゾン吉草<br>酸エステル軟膏 | 発現2日後       |
| 9  | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 男性<br>70 | 無                     | 無                                   | 不明                  | 術後に顔面紅<br>潮、発疹、かゆみ                                  | ヒドロキシジンパ<br>モ酸塩                            | 発現当日中       |
| 10 | 光線過敏性<br>反応 | 非重篤 | 回復 | 男性<br>60 | 高血圧<br>高尿酸血症          | 不明                                  | 不明                  | 投与当日に発現   | 不明   | 不明          |

\*：ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver23.0)の基本語

### 【病院内の照度の基準値】

JIS(日本産業規格)の照明基準総則(Z 9110：2010)では、病室100ルクス、食堂300ルクス、一般検査室・診察室・薬局500ルクスと規定されています。

| (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)              |

病院内の照度基準：JIS(日本産業規格)の照明基準総則(Z 9110：2010)より抜粋改変

### 【併用注意薬剤】

前記の通り、本剤により光線過敏症が発現する可能性があるため、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は可能な限り避けてください。また、記載した薬剤や食品以外であっても、光線過敏症を引き起こす成分は、本剤投与後48時間は可能な限り投与・摂取は避けるよう指導してください。

| 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：<br>テトラサイクリン系抗生物質<br>スルホンアミド系製剤<br>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・ジョンズ・ワート)含有食品                         |  |   |

### 【遺伝毒性】<sup>14)</sup>

遺伝毒性試験では、哺乳類動物細胞(CHL細胞)に代謝活性化系非存在下で、24又は48時間連続曝露した後に照射したところ、染色体の構造異常を有する細胞の出現頻度が、24時間曝露で5~8.5%、48時間曝露で5%の増加が認められました。

### 【光毒性】<sup>15)</sup>

光毒性試験では、マウスに静脈内投与し4時間後に紫外線1時間照射した場合、死亡及び皮膚障害がみられました。

# 7. 有効性・安全性

## ◆有効性

### 国内第Ⅲ相試験(SPP2C101試験)<sup>4)</sup>

4) 承認時評価資料：国内第Ⅲ相臨床試験(SPP2C101)

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 経尿道的膀胱腫瘍切除術(TURBT)施行時のアミノレブリン酸塩酸塩単回経口投与(20mg/kg)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   |
| 試験方法   | 本剤1.5gを50mLの水に溶解し、膀胱鏡施行前3時間(範囲：2～4時間)に20mg/kgを経口投与。白色光源下と青色光源下(赤色蛍光)での診断能を同一患者内で比較した。観察期間は投与後14日までとした。  |
| 評価項目   | <p><b>【有効性】</b></p> <p>主要評価項目：感度<br/>           青色光源下(赤色蛍光)と白色光源下の比較をMcNemar検定により行う。また、青色光源下(赤色蛍光)と白色光源下について、各々の感度及びその95%信頼区間を算出する。</p> <p>副次評価項目：特異度、陽性的中率及び陰性的中率</p> <p>1) 特異度<br/>           青色光源下(赤色蛍光)と白色光源下について、各々の特異度及びその95%信頼区間を算出する。</p> <p>2) 陽性的中率<br/>           青色光源下(赤色蛍光)と白色光源下について、各々の陽性的中率及びその95%信頼区間を算出する。</p> <p>3) 陰性的中率<br/>           青色光源下(赤色蛍光)と白色光源下について、各々の陰性的中率及びその95%信頼区間を算出する。</p> <p>計画された部分集団解析<br/>           主要評価項目に影響を与える可能性のある腫瘍タイプ別等の背景因子について、検討を行う。</p> <p><b>【安全性】</b>有害事象、副作用 など</p> |

### ●主要評価項目：感度(FAS)

主要評価項目である感度を比較した結果、青色光源下での感度は79.6%(144/181検体)であり、白色光源下での感度54.1%(98/181検体)と比べて有意に高い結果を示しました(p<0.001、McNemar検定)。

### ●有効性のまとめ(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<br>[95%信頼区間] | 特異度<br>[95%信頼区間]                 | 陽性的中率<br>[95%信頼区間]               | 陰性的中率<br>[95%信頼区間]               |                                  |
| 白色光源下            | 陽性        | 98  | 15  | 113             | 98/181<br>54.1%<br>[46.6, 61.6]  | 315/330<br>95.5%<br>[92.6, 97.4] | 98/113<br>86.7%<br>[79.1, 92.4]  | 315/398<br>79.1%<br>[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<br>79.6%<br>[72.9, 85.2] | 266/330<br>80.6%<br>[75.9, 84.7] | 144/208<br>69.2%<br>[62.5, 75.4] | 266/303<br>87.8%<br>[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

### ●部分集団解析：腫瘍タイプ別の感度(FAS)

| 腫瘍タイプ     | 腫瘍陽性(検体数) | 白色光源下 |                       | 青色光源下(赤色蛍光) |                       |
|-----------|-----------|-------|-----------------------|-------------|-----------------------|
|           |           | 検体数   | 点推定値<br>[95%信頼区間]     | 検体数         | 点推定値<br>[95%信頼区間]     |
| 筋層非浸潤性膀胱癌 | 179       | 96    | 53.6%<br>[46.0, 61.1] | 142         | 79.3%<br>[72.7, 85.0] |

| 腫瘍タイプ          | 腫瘍陽性<br>(検体数) | 白色光源下 |                         | 青色光源下(赤色蛍光) |                         |
|----------------|---------------|-------|-------------------------|-------------|-------------------------|
|                |               | 検体数   | 点推定値<br>[95%信頼区間]       | 検体数         | 点推定値<br>[95%信頼区間]       |
| 非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍  | 93            | 19    | 20.4%<br>[12.8, 30.1]   | 57          | 61.3%<br>[50.6, 71.2]   |
|                | UD            | 23    | 8.7%<br>[1.1, 28.0]     | 10          | 43.5%<br>[23.2, 65.5]   |
|                | CIS           | 70    | 24.3%<br>[14.8, 36.0]   | 47          | 67.1%<br>[54.9, 77.9]   |
| 非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍  | 74            | 70    | 94.6%<br>[86.7, 98.5]   | 74          | 100.0%<br>[95.1, 100.0] |
|                | NIPUCL        | 5     | 100.0%<br>[47.8, 100.0] | 5           | 100.0%<br>[47.8, 100.0] |
|                | PUNLMP        | 34    | 88.2%<br>[72.5, 96.7]   | 34          | 100.0%<br>[89.7, 100.0] |
|                | NIPUCH        | 35    | 100.0%<br>[90.0, 100.0] | 35          | 100.0%<br>[90.0, 100.0] |
| pT1            | 9             | 6     | 66.7%<br>[29.9, 92.5]   | 8           | 88.9%<br>[51.8, 99.7]   |
| その他組織型         | 3             | 1     | 33.3%<br>[0.8, 90.6]    | 3           | 100.0%<br>[29.2, 100.0] |
| CIS+NIPUCH(合算) | 105           | 52    | 49.5%<br>[39.6, 59.5]   | 82          | 78.1%<br>[69.0, 85.6]   |

UD：尿路上皮異形成、CIS：尿路上皮内癌、NIPUCL：低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍、PUNLMP：低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍、NIPUCH：高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌  
pT1：浸潤性膀胱癌のうち、浸潤範囲が粘膜固有層までの腫瘍

## ◆有効性

### 国内第Ⅲ相試験(SPP2C102試験)<sup>6)</sup>

6) 承認時評価資料:国内第Ⅲ相臨床試験(SPP2C102)

|        |  |
|--------|--|
| 目的     | TURBT施行時のSPP-005(以下、本剤)単回投与後におけるNMIBCの光線力学診断の腫瘍病変の青色光源下における感度(腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陽性とされた生検組織検体の割合)について、膀胱鏡挿入4~8時間前の感度の両側95%信頼区間の下限値が70%を超えることを確認する。   |
| 試験デザイン | 多施設共同、無作為化、オープン試験  |
| 対象     | 初発・再発を問わず筋層非浸潤性膀胱癌の疑いがある被験者  |
| 試験方法   | 本剤1.5gを50mLの水に溶解し、膀胱鏡挿入5時間前(4時間を超えて、6時間以下)または7時間前(6時間を超えて、8時間以下)に20mg/kgを経口投与。青色光源下(赤色蛍光)での診断能を既承認の用法(膀胱鏡挿入3時間前(範囲:2~4時間))と比較した。観察期間は投与後14日までとした。  |
| 評価項目   | <p><b>【有効性】</b><br/>           主要評価項目:<br/>           本剤を膀胱鏡挿入4~8時間前に投与する用法におけるTURBT施行時に採取された腫瘍陽性(病理陽性)の生検組織検体のうち、青色光源下で検査陽性とされた生検組織検体の割合(感度)</p> <p>副次評価項目:<br/>           1) 第1層及び第2層のTURBT施行時に採取された腫瘍陽性(病理陽性)の生検組織検体のうち、青色光源下で検査陽性とされた生検組織検体の割合(感度)と、その両側95%信頼区間<br/>           2) 生体組織検体の感度(白色光源下)、青色光源下と白色光源下の特異度、陽性的中率、陰性的中率、偽陽性率及び偽陰性率並びにそれらの両側95%信頼区間<br/>           3) McNemar検定による青色光源下と白色光源下の生体組織検体の感度、特異度、偽陽性率、偽陰性率及び特定の検査方法(青色光源下又は白色光源下)でのみ検出された腫瘍陽性検体の割合の比較<br/>           4) カイ二乗検定による青色光源下と白色光源下の生体組織検体の陽性的中率及び陰性的中率</p> <p><b>【安全性】</b><br/>           有害事象及び副作用</p> |

●主要評価項目:感度(FAS)

全体での青色光源下での感度(95% CI、検体割合)は、95.3%(92.4~97.3%、321/337 検体)であり、既承認用法に劣らないと判断可能な閾値70%を超えることが確認されました。

●有効性のまとめ(FAS)

| 各光源下での腫瘍の有無(検体数) | SOT(病理判定) |     | 合計  | 感度<br>[95%信頼区間]                 | 特異度<br>[95%信頼区間]                 | 偽陰性率<br>[95%信頼区間]               | 偽陽性率<br>[95%信頼区間]                | 陽性的中率<br>[95%信頼区間]               | 陰性的中率<br>[95%信頼区間]               |      |
|------------------|-----------|-----|-----|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------|
|                  | 陽性        | 陰性  |     |                                 |                                  |                                 |                                  |                                  |                                  |      |
| 白色光源下            | 陽性        | 206 | 43  | 206/337<br>61.1%<br>[55.7,66.4] | 862/905<br>95.2%<br>[93.7,96.5]  | 131/337<br>38.9%<br>[33.6,44.3] | 43/905<br>4.8%<br>[3.5,6.3]      | 206/249<br>82.7%<br>[77.5,87.2]  | 862/993<br>86.8%<br>[84.5,88.9]  |      |
|                  | 陰性        | 131 | 862 |                                 |                                  |                                 |                                  |                                  |                                  | 993  |
|                  | 合計        | 337 | 905 |                                 |                                  |                                 |                                  |                                  |                                  | 1242 |
| 青色光源下(赤色蛍光)      | 陽性        | 321 | 428 | 321/337<br>95.3%<br>[92.4,97.3] | 477/905<br>52.7%<br>[49.4, 56.0] | 16/337<br>4.7%<br>[2.7,7.6]     | 428/905<br>47.3%<br>[44.0, 50.6] | 321/749<br>42.9%<br>[39.3, 46.5] | 477/493<br>96.8%<br>[94.8, 98.1] |      |
|                  | 陰性        | 16  | 477 |                                 |                                  |                                 |                                  |                                  |                                  | 493  |
|                  | 合計        | 337 | 905 |                                 |                                  |                                 |                                  |                                  |                                  | 1242 |

◆安全性

副作用発現頻度一覧<sup>3,4,5,6)</sup>

●国内第Ⅲ相試験(SPP2C101試験、SPP2C102試験)及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(ALA-BC-1試験)、悪性神経膠腫を対象とした国内第Ⅲ相試験(NPC-07-1試験)

|                   | 国内第Ⅲ相試験<br>(SPP2C101試験、<br>SPP2C102試験) |     | 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>(ALA-BC-1試験) |    |                    |    | 国内第Ⅲ相試験*<br>(NPC-07-1試験) |    |
|-------------------|--|-----|---------------------------|----|--------------------|----|--------------------------|----|
|                   | (n=206)                                |     | 10mg/kg群<br>(n=25)        |    | 20mg/kg群<br>(n=37) |    | (n=45)                   |    |
|                   | 例数(%)                                  | 件数  | 例数(%)                     | 件数 | 例数(%)              | 件数 | 例数(%)                    | 件数 |
| 副作用発現数            | 95(46.1)                               | 152 | 9(36.0)                   | 13 | 17(45.9)           | 35 | 11(24.4)                 | 15 |
| 神経系障害             | 0                                      | 0   | 0                         | 0  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| 頭痛                | 0                                      | 0   | 0                         | 0  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| 心臓障害              | 1( 0.5)                                | 1   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 心室性不整脈            | 1( 0.5)                                | 1   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 血管障害              | 27(13.1)                               | 27  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 低血圧               | 27(13.1)                               | 27  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 胃腸障害              | 25(12.1)                               | 27  | 5(20.0)                   | 6  | 6(16.2)            | 7  | 3( 6.7)                  | 5  |
| 悪心                | 12( 5.8)                               | 12  | 4(16.0)                   | 4  | 4(10.8)            | 4  | 3( 6.7)                  | 3  |
| 嘔吐                | 12( 5.8)                               | 12  | 2( 8.0)                   | 2  | 3( 8.1)            | 3  | 2( 4.4)                  | 2  |
| 腹痛                | 1( 0.5)                                | 1   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 便秘                | 2( 1.0)                                | 2   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0                                      | 0   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 2( 4.4)                  | 3  |
| 発熱                | 0                                      | 0   | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 2( 4.4)                  | 3  |

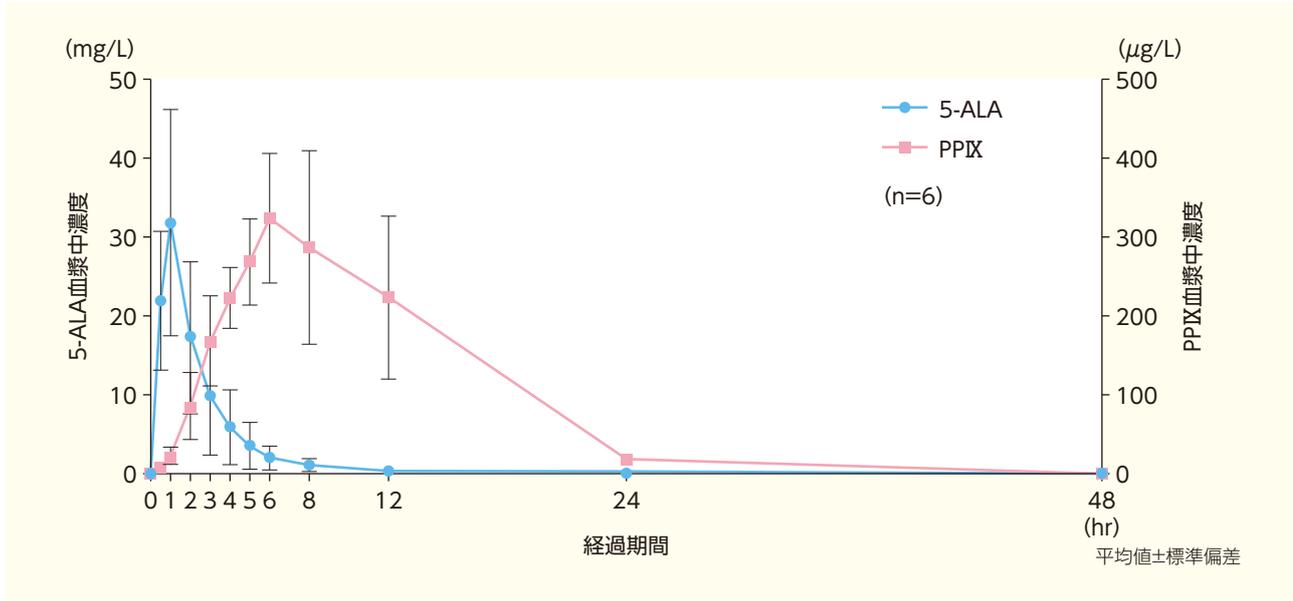
|                       | 国内第Ⅲ相試験<br>(SPP2C101試験、<br>SPP2C102試験) |    | 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験<br>(ALA-BC-1試験) |    |                    |    | 国内第Ⅲ相試験*<br>(NPC-07-1試験) |    |
|-----------------------|--|----|---------------------------|----|--------------------|----|--------------------------|----|
|                       | (n=206)                                |    | 10mg/kg群<br>(n=25)        |    | 20mg/kg群<br>(n=37) |    | (n=45)                   |    |
|                       | 例数(%)                                  | 件数 | 例数(%)                     | 件数 | 例数(%)              | 件数 | 例数(%)                    | 件数 |
| <b>肝胆道系障害</b>         | 19( 9.2)                               | 19 | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 2( 4.4)                  | 2  |
| 肝機能異常                 | 17( 8.3)                               | 17 | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 2( 4.4)                  | 2  |
| 肝障害                   | 2( 1.0)                                | 2  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| <b>皮膚および皮下組織障害</b>    | 3( 1.5)                                | 3  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 蕁麻疹                   | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 発疹                    | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 皮膚炎                   | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| <b>筋骨格系および結合組織障害</b>  | 0                                      | 0  | 1( 4.0)                   | 1  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 頸部痛                   | 0                                      | 0  | 1( 4.0)                   | 1  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| <b>臨床検査</b>           | 39(18.9)                               | 73 | 6(24.0)                   | 6  | 16(43.2)           | 26 | 3( 6.7)                  | 4  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 18( 8.7)                               | 18 | 0                         | 0  | 6(16.2)            | 6  | 0                        | 0  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 15( 7.3)                               | 15 | 0                         | 0  | 6(16.2)            | 6  | 0                        | 0  |
| 血中ビリルビン増加             | 10( 4.9)                               | 10 | 1( 4.0)                   | 1  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| 血中乳酸脱水素酵素増加           | 3( 1.5)                                | 3  | 3(12.0)                   | 3  | 6(16.2)            | 6  | 1( 2.2)                  | 1  |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加    | 8( 3.9)                                | 8  | 0                         | 0  | 2( 5.4)            | 2  | 1( 2.2)                  | 1  |
| アミラーゼ増加               | 4( 1.9)                                | 4  | 2( 8.0)                   | 2  | 4(10.8)            | 4  | 0                        | 0  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 2( 1.0)                                | 2  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 好酸球数増加                | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| リンパ球数減少               | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 1( 2.2)                  | 1  |
| 血小板数減少                | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 1( 2.2)                  | 1  |
| 血圧低下                  | 10( 4.9)                               | 10 | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 肝機能検査値上昇              | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 肝機能検査異常               | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| 肝酵素上昇                 | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| <b>腎および尿路障害</b>       | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 1( 2.2)                  | 1  |
| 血尿                    | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 1( 2.2)                  | 1  |
| <b>傷害、中毒および処置合併症</b>  | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| 処置による嘔吐               | 0                                      | 0  | 0                         | 0  | 1( 2.7)            | 1  | 0                        | 0  |
| 処置による低血圧              | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| <b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>  | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |
| しゃっくり                 | 1( 0.5)                                | 1  | 0                         | 0  | 0                  | 0  | 0                        | 0  |

\*：凍結乾燥製剤承認時の臨床試験(対象：悪性神経膠腫患者)  
ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J Ver26.0)

## 8. 薬物動態

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20mg/kgを単回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ました。また、代謝物プロトポルフィリンⅨ(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て、投与48時間後にほぼ投与前の値まで減少しました。

### ●5-ALA及びPPIXの血漿中濃度の推移



### ●5-ALA及びPPIXの薬物動態パラメータ

|                |                  |                         |               |               |
|----------------|------------------|-------------------------|---------------|---------------|
| 5-ALA<br>(n=6) | $C_{max}$ (mg/L) | $AUC_{\infty}$ (mg·h/L) | $t_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|                | 34.0±12.7        | 77.1±40.7               | 0.83±0.26     | 2.27±2.35     |
| PPIX<br>(n=6)  | $C_{max}$ (μg/L) | $AUC_{\infty}$ (μg·h/L) | $t_{max}$ (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|                | 350.6±98.3       | 4187.3±1374.0           | 6.17±0.98     | 4.91±1.90     |

平均値±標準偏差

#### 《試験方法》

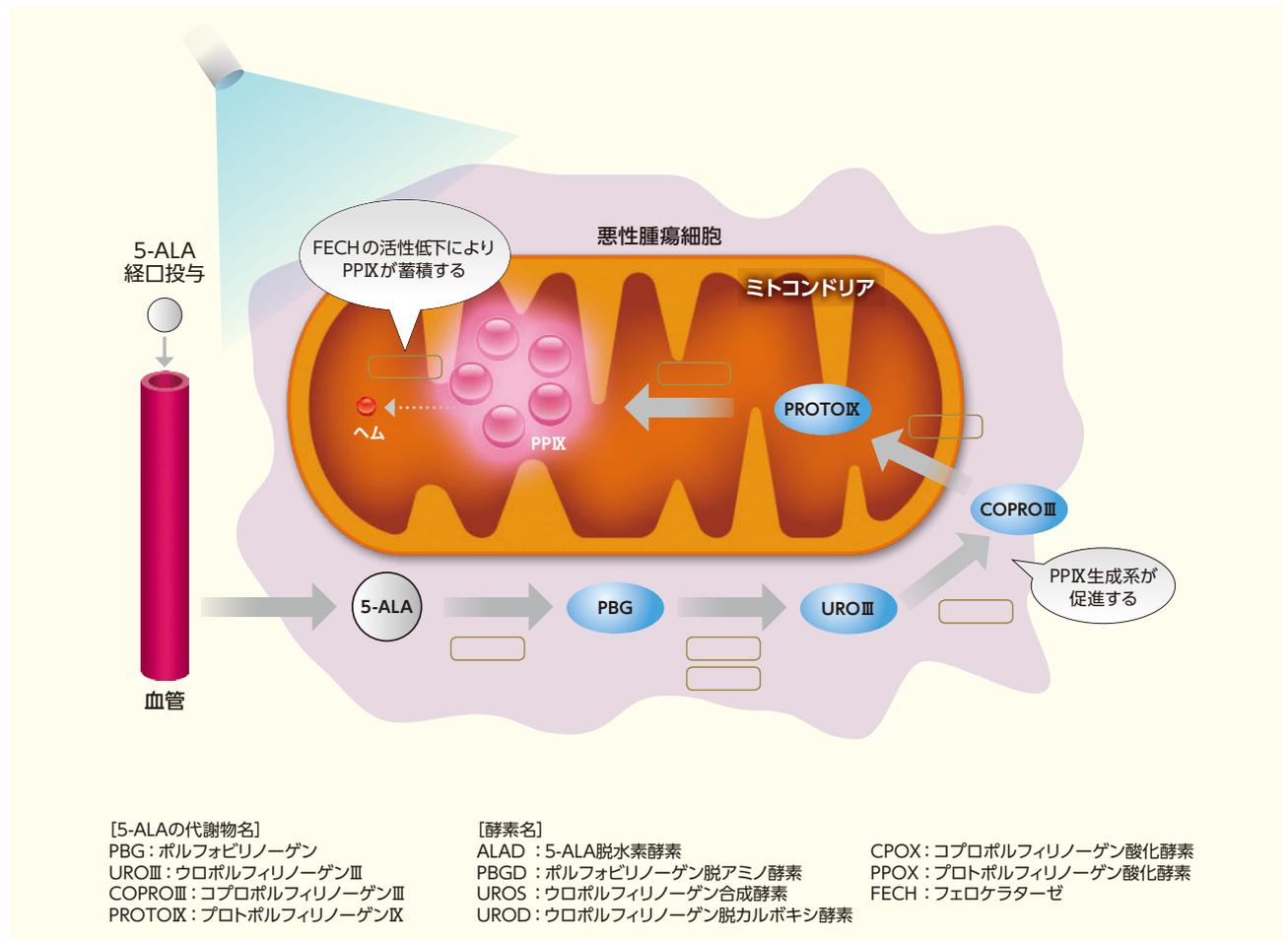
対象：日本人の悪性神経膠腫患者6例

方法：悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前3時間(範囲：2～4時間)に溶解した凍結乾燥製剤20mg/kgを単回経口投与し、血漿中濃度の測定及び薬物動態パラメータの算出を行う。

# 〈参考〉アラグリオ内用剤による光線力学診断の原理

アミノレブリン酸 (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ます。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、赤紫色を発生するプロトポルフィリンⅨ (PPIX) になります。腫瘍組織のある生体にアミノレブリン酸塩酸塩 (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 (400~410nm) の照射により励起されてPPIXが赤色蛍光 (600nm付近) を発することを利用して、腫瘍組織を可視化します。

## 5-ALAの蛍光診断原理 イメージ図



## 9. 引用文献

- 1) Draga RO, et al: Eur Urol 57(4):655-660, 2010
- 2) Grimbergen MC, et al: Eur Urol 44(1):51-56, 2003
- 3) 承認時評価資料: 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (ALA-BC-1)
- 4) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPP2C101)
- 5) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相臨床試験 (NPC-07-1)
- 6) 承認時評価資料: 国内第Ⅲ相臨床試験 (SPP2C102)
- 7) 承認時評価資料: ラットにおける反復投与毒性試験 (4週)
- 8) 承認時評価資料: ラットにおける反復投与毒性試験 (13週)
- 9) 承認時評価資料: イヌにおける反復投与毒性試験
- 10) 戸倉新樹: アレルギー・免疫 16(11):1756-1759, 2009
- 11) Zeltser R, et al: Cutis 80(2):124, 2007
- 12) Regula J, et al: Gut 36(1):67-75, 1995
- 13) Colditz MJ, et al: J Clin Neurosci 19(12):1611-1616, 2012
- 14) 承認時評価資料: CHL細胞における染色体異常試験
- 15) 承認時評価資料: マウスにおける光毒性試験



最新の電子添文等は以下のいずれかの方法よりご覧ください。

- 下記のページにて検索していただき、ご覧ください。  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品 情報検索  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 専用アプリ「添文ナビ」にて下記のGS1バーコードを読み取り、ご覧ください。



「添文ナビ」の使い方は下記のページをご参照ください。  
[https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)

製造販売元  SBIファーマ株式会社  
〒106-6020 東京都港区六本木一丁目6番1号

販売  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

〈文献請求先及び問い合わせ先〉  
日本化薬 医薬品情報センター  
0120-505-282(フリーダイヤル)

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

文献請求No. AL-11-C

2024年9月作成

® : SBIファーマ株式会社 登録商標