

貯法：室温保存
有効期間：30箇月

承認番号 30800AMX00094000

販売開始

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散剤

アラグリオ[®]原末分包1.5gALAGLIO[®] Divided Powder 1.5g

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	アラグリオ原末分包1.5g
成分・含量	1包中アミノレブリン酸塩酸塩1.5g
添加剤	なし

3.2 製剤の性状

性状	白色～微褐白色の結晶、水に溶かすとき、澄明で無色ないし微黄色の液
----	----------------------------------

4. 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

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。

6. 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。

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、400～410nmの波長域を含む青色励起光により励起され、635nm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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****9.1.1 心血管系疾患のある患者**

収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。

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。

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。

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]

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。

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤： テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系製剤 ニューキノロン系抗菌剤等	光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。特に本剤投与後48時間は、左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品		
バルビツール酸系全身麻酔剤： チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレプリン酸合成酵素を誘導し、ヘム合成を増強する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害(21.4%)

AST、ALT、血中ビリルビン、 γ -GTP、Al-P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(15.6%)

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。

11.2 その他の副作用

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			しゃっくり	呼吸不全
胃腸		嘔吐、悪心	腹痛、便秘	下痢
皮膚・皮下組織			蕁麻疹、発疹、皮膚炎	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、LDH増加	白血球数増加、リンパ球数減少、血小板数減少

13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤1包を適切な容器にとり水50mLを加えて溶解後、24時間以内に使用する。24時間を過ぎた溶解液は廃棄する。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 動物試験(ラット、イヌ)で代謝物(PPIX)による肝毒性が報告されている。[8.2、11.1.1 参照]

15.2.2 動物細胞にアミノレプリン酸を曝露後、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]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人患者6例にアミノレプリン酸塩酸塩20mg/kgを経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後0.83時間に最高濃度34.0mg/Lを示し、消失半減期は2.27時間であった。薬物動態パラメータを表16.1に示した¹⁾。

表16.1 アミノレプリン酸塩酸塩20mg/kgを単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

C _{max} (mg/L)	AUC _∞ (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

(n=6、平均値±標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

限外ろ過法により測定したアミノレプリン酸のヒト血漿蛋白結合率は、500~5,000 μ g/Lの濃度で12%であった(*in vitro*)²⁾。

16.4 代謝

アミノレプリン酸塩酸塩は投与後、体内でPPIXに代謝される。日本人患者6例にアミノレプリン酸塩酸塩20mg/kgを経口投与したときの血漿中PPIX濃度は投与後6.17時間に最高濃度351 μ g/Lを示し、消失半減期は4.91時間であった¹⁾。

16.5 排泄

外国健康成人において、アミノレプリン酸塩酸塩投与後12時間までに投与量の30.6%が尿中に排泄された³⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(SPP2C101試験：非盲検試験)

筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある症例を対象として、膀胱鏡挿入3時間前(範囲：2~4時間前)にアミノレプリン酸塩酸塩20mg/kgを経口投与した。その後のTURBT施行時における青色光源下での赤色蛍光の有無による腫瘍の可視化に関する有効性を、白色光源下での腫瘍の有無による観察結果と比較した。

本剤を投与した61症例のうち、評価可能な60症例の511検体に対して、主要評価項目である感度(病理診断で腫瘍ありとされた生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍ありとされた生検組織検体の割合)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、白色光源下の感度は54.1%(98/181検体)と比べて有意に高かった(McNemar検定の結果、 $p<0.001$)。

副次評価項目である特異度(病理判断で腫瘍なしと判断された生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍なしとされた生検組織検体の割合)は、青色光源下では80.6%(266/330検体)、白色光源下では95.5%(315/330検体)であった。

副作用の発現割合は32.8% (20/61例)であった。発現割合が10%以上であった副作用は、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 -GTP増加13.1% (8/61例)であった⁴⁾。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(SPP2C102試験：非盲検試験)

筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある症例を対象として、TURBT施行時の膀胱鏡挿入4～8時間前にアミノレブリン酸塩酸塩20mg/kgを経口投与したときの有効性及び安全性を検討した。

本剤を投与した145症例のうち、評価可能な144症例の1242検体に対して、主要評価項目である青色光源下での感度は、95.3% (321/337検体、95%信頼区間92.4～97.3%)であり、95%信頼区間の下限値は閾値(70%)を上回った。

青色光源下での特異度は52.7% (477/905検体)、白色光源下での感度は61.1% (206/337検体)、白色光源下での特異度は95.2% (862/905検体)であった。

副作用の発現割合は51.7% (75/145例)であった。発現割合が10%以上であった副作用は、低血圧17.9% (26/145例)、肝機能異常11.7% (17/145例)であった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 測定法

本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で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)により励起されPPIXが赤色蛍光を発することを利用して、腫瘍組織を可視化することにある。

18.2 PPIXの腫瘍組織への蓄積

18.2.1 *in vitro*における悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いたアミノレブリン酸添加時のPPIX生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている⁶⁾。

18.2.2 膀胱への分布に関しては、アミノレブリン酸塩酸塩を経口又は静脈投与した正常ラットにおいてアミノレブリン酸とPPIXの膀胱への分布が確認されており⁷⁾、担癌マウスでは、正常な膀胱よりも腫瘍組織においてPPIXが多く蓄積することが示されている⁸⁾。

この作用機序として、腫瘍細胞では正常細胞に比べてPPIX生成までの酵素活性が高いこと及びPPIXからヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くのPPIXが蓄積すると考えられている^{9, 10)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アミノレブリン酸塩酸塩

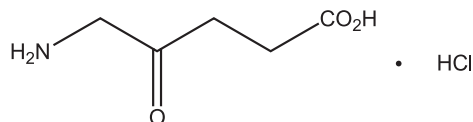
(Aminolevulinic Acid Hydrochloride) (JAN)

化学名：5-Amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride

分子式：C₅H₉NO₃・HCl

分子量：167.59

構造式：



性状：白色～微褐色の結晶

21. 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。

22. 包装

1.5g(分包)×1包

23. 主要文献

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験(NPC-07-1試験、アラグリオ内用剤2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.1)
- 2) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験(アラグリオ内用剤2013年3月25日承認、CTD 2.7.2.2.1)
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験(MC-ALS.20/Bv試験、アラグリオ内用剤2013年3月25日承認、CTD 2.7.6.2)
- 4) 社内資料：第Ⅲ相試験(SPP2C101試験、アラグリオ顆粒剤2017年9月27日承認、CTD 2.7.6.2)
- 5) 社内資料：第Ⅲ相試験(SPP2C102試験、アラグリオ顆粒剤・アラグリオ内用剤2024年9月24日承認、CTD 2.7.6)
- 6) Iinuma S, et al.: Br J Cancer. 1994; 70: 21-28
- 7) van den Boogert J, et al.: J Photochem Photobiol B. 1998; 44: 29-38
- 8) Sroka R, et al.: J Photochem Photobiol B. 1996; 34: 13-19
- 9) Navone NM, et al.: Int J Biochem. 1990; 22: 1407-1411
- 10) Kondo M, et al.: Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本化薬株式会社 医薬品情報センター
〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号
TEL：0120-505-282

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 SBIファーマ株式会社
東京都港区六本木一丁目6番1号

26.2 販売元

 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

®登録商標