

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2013に準拠して作成

光線力学診断用剤

アラベル[®]内用剤 1.5g
Alabel[®] Oral 1.5g

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

本IFは2016年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008 年 9 月）

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
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	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	12

VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	29
1. 血中濃度の推移・測定法	29
2. 薬物速度論的パラメータ	31
3. 吸収	32
4. 分布	32
5. 代謝	35
6. 排泄	36
7. 透析等による除去率	36
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	37
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	37
5. 慎重投与内容とその理由	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38
7. 相互作用	40
8. 副作用	41
9. 高齢者への投与	45
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	46
15. その他の注意	47
16. その他	48
IX. 非臨床試験に関する項目	49
1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	50

X. 管理的事項に関する項目	53
1. 規制区分	53
2. 有効期間又は使用期限	53
3. 貯法・保存条件	53
4. 薬剤取扱い上の注意点	53
5. 承認条件等	53
6. 包装	53
7. 容器の材質	53
8. 同一成分・同効薬	53
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	54
11. 薬価基準収載年月日	54
12. 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	54
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	54
14. 再審査期間	54
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	54
16. 各種コード	54
17. 保険給付上の注意	54
XI. 文献	55
1. 引用文献	55
2. その他の参考文献	56
XII. 参考資料	57
1. 主な外国での発売状況	57
2. 海外における臨床支援情報	57
XIII. 備考	58
その他の関連資料	58

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アラベル®内用剤 1.5g(一般名：アミノレブリン酸塩酸塩、5-ALA HCl)は、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化を効能・効果とする経口投与による体内診断薬である。

悪性神経膠腫は、脳腫瘍の中でも最も悪性度の高い腫瘍に属し、その5年生存率は25%以下*と予後の悪い腫瘍である。悪性神経膠腫に対する標準治療は、顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除であるが、腫瘍摘出率が高いと5年生存率が向上することが示されており*、機能を温存しつつ可能な限り腫瘍を摘出することが予後の向上につながると言われている。しかし、悪性神経膠腫は脳の正常領域に浸潤性に増殖する特徴を有するため、正常組織との境界が不鮮明で、腫瘍部位の完全切除は困難なのが現状である。

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

国内においては、2009年に日本脳神経外科学会から本剤の早期承認の要望書が厚生労働大臣宛に提出され、また、2010年の第3回未承認・適応外薬検討会議にて、本剤は医療上必要性の高い未承認薬として評価されたことから、ノーベルファーマ株式会社が臨床試験を開始し、「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」を効能・効果とする有効性・安全性が確認され、2013年3月に承認された。本剤は、2010年に希少疾病用医薬品として指定されている。

※日本の脳腫瘍全国統計委員会による調査

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中に腫瘍組織を特異的に可視化する体内診断薬である。
- (2) 生体内物質でもあるアミノレブリン酸の塩酸塩(5-ALA HCl)を成分とする凍結乾燥製剤であり、術前に単回経口投与する。
- (3) 腫瘍組織の識別を可能とし、従来法である白色光下による腫瘍切除術での残存腫瘍を切除することができ、腫瘍摘出率の向上が期待できる。

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

生検組織ごとの陽性診断率は85.6%(190/222 検体)であり、強蛍光領域では94.4%(102/108 検体)であった。なお、初発／再発患者別の強蛍光領域の陽性診断率は、初発患者100.0%(66/66 検体)、再発患者85.7%(36/42 検体)であった。(14 ページ)

重要な基本的注意(一部抜粋)

- (1) 本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とすること。
 - (2) 本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定すること。
- (4) 本剤投与により代謝物であるプロトポルフィリンⅨ(PPIX)が腫瘍細胞に選択的に蓄積し、励起光(400～410nm)により腫瘍細胞が赤色蛍光を発することにより、腫瘍細胞の識別が可能となる。
- 5-ALA 添加時のPPIX蓄積量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞で多く認められた(*in vitro*)。また、PPIX蓄積量は腫瘍部で最も多く、腫瘍周辺部の約10倍、正常組織の約100倍であった(ウサギ)。(26, 27 ページ)
- (5) 国内第Ⅲ相試験において、安全性を評価した45 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現例数は11 例(24.4%)で、悪心3 例(6.7%)、嘔吐2 例(4.4%)、発熱2 例(4.4%)、肝機能異常2 例(4.4%)、LDH 増加1 例(2.2%)、γ-GTP 増加1 例(2.2%)、リンパ球数減少1 例(2.2%)、血小板数減少1 例(2.2%)、血尿1 例(2.2%)であった。(承認時)(43 ページ)
- また、重大な副作用として、肝機能障害がある。

1. 販売名

アラベル®内用剤 1.5g

Alabel Oral 1.5g

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

アミノレブリン酸塩酸塩(JAN)

Aminolevulinic Acid Hydrochloride (JAN)

不明

NC(=O)CCC(=O)O.Cl

分子式： $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$

分子量：167.59

5. 化学名(命名法)

日本名：5-アミノ-4-オキソペンタン酸塩酸塩(IUPAC)

英 名：5-Amino-4-oxopentanoic acid hydrochloride(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：5-ALA HCl

記号番号(治験番号)：NPC-07

7. CAS 登録番号

5451-09-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

アミノレブリン酸塩酸塩は吸湿性を示す。

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

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

分解点：152～153℃

(5) 酸塩基解離定数

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

(6) 分配係数

測定データなし

(7) その他の主な示性値

pH：2.0～3.5 (1%水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存 試験	-20℃ ± 5℃ (成り行き湿度)	ポリエチレン容器	60 箇月	変化なし
冷蔵保存 条件	5℃ ± 3℃ (成り行き湿度)	ポリエチレン容器	6 箇月	変化なし

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

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法のペースト法

薄層クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

販売名	形状	色調	味	におい
アラベル®内用剤1.5g	凍結乾燥製剤	白色又はわずかに 灰色を帯びた白色	酸味を呈する	なし

本剤は経口剤であるが、凍結乾燥製剤(白色の塊)であるためバイアルに充填した包装形態となっている。バイアルは窒素充填している。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当資料なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

本剤 1 バイアル(アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g)に水 50mL を加えて溶かした液(3%水溶液)の pH は 2.2 ～2.8 である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 バイアル中に、アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g を含有する。

(2) 添加物

なし

保存剤を含まない。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25℃ 60%RH	無色ガラスバイアル	60箇月（試験継続中）	36箇月時点まで 変化なし
加速試験	40℃ 75%RH	無色ガラスバイアル	6箇月	変化なし
苛酷試験 （光）	光照射（キセノンランプ） 室温	石英製容器	照射エネルギー765W/m ²	変化なし

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

注1) 「苛酷試験」では測定していない項目

注2) 3%水溶液に調製し、試験を行った。

5. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：1 バイアル（アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g）に水 50mL を加えて溶かす。

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
溶解後 ^{注1)} の 安定性試験	15～25℃ 昼間散光下	ガラスバイアル	24時間	変化なし

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

注1) バイアルに注射用水を加え、3%水溶液とした。

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法の塩化カリウム錠剤法

塩化物の定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

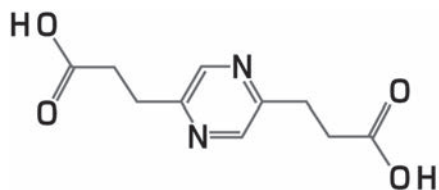
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

アセトン：

合成過程における残留溶媒であるが、残留溶媒ガイドラインに規定されている限度値以下
ピラジン-2, 5-ジプロピオン酸(下図)：

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。



13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

〈設定理由〉

効能・効果は、以下の国内外の臨床試験成績を基に設定した。

国内の臨床試験¹⁾においては、初発又は再発の悪性神経膠腫患者を対象として本剤の診断能、安全性及び薬物動態を検討した。主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率(患者の割合)は、従来の切除術で使用する白色光下で腫瘍部位を切除した後、青色の励起光(波長 400～410nm)を照射し蛍光発色した強蛍光領域及び弱蛍光領域からそれぞれ最大 3 箇所(箇所)の蛍光組織を採取し、合計最大 6 検体がすべて腫瘍細胞陽性であると判定された患者を陽性診断例として集計した。その結果、高い陽性診断率であったことから、本剤投与により腫瘍組織を特異的に可視化できることが判断された。

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

2. 用法及び用量

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、手術時の麻酔導入前 3 時間(範囲：2～4 時間)に、水に溶解して経口投与する。

〈設定理由〉

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

用量について

本剤は、海外臨床試験⁴⁾において、用量が検討されている。(「3. 臨床成績(4)探索的試験：無作為化二重盲検比較試験(MC-ALS. 8-I/GLI)」の項参照)

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

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

手術時の麻酔導入前 3 時間(範囲：2～4 時間)の投与について

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

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

以上より、「通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、麻酔導入前3 時間(範囲：2～4 時間)に、水に溶解して経口投与する」と設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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

注)

効能・効果

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

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、手術時の麻酔導入前3時間(範囲：2～4時間)に、水に溶解して経口投与する。

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験)¹⁾

初発及び再発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ／Ⅳ) を対象として、アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA HCl) による蛍光切除術の診断能の検討を行った。有効性評価対象 38 例のうち蛍光組織の生検標本のすべてが腫瘍細胞と判定された患者の割合 (陽性診断率) は 65.8% (25/38 例) であった。また強蛍光及び弱蛍光別の陽性診断率はそれぞれ 94.4% (34/36 例) 及び 65.8% (25/38 例) であり、強蛍光の陽性診断率は弱蛍光より高かった。

試験デザイン		非盲検、非対照、多施設共同試験 (有効性評価の病理判定は盲検化)
対象		放射線学的診断で初発又は再発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ／Ⅳ) と推定された患者 45 例 (有効性評価対象 38 例*、安全性評価対象 45 例)
投与方法		悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲：2～4 時間) に、5-ALA HCl 20mg/kg を単回経口投与した。
評価項目	主要評価項目	蛍光組織の陽性診断率 (蛍光組織の生検組織における腫瘍細胞がすべて陽性と判定された患者の割合)**
	副次評価項目	蛍光組織の生検組織ごとの陽性診断率、残存腫瘍のない患者の割合 (術後 72 時間以内の MRI 検査による) 等
	その他	初発及び再発別の陽性診断率

* 術中迅速診断で基準 (WHO グレードⅢ／Ⅳ) に合致しない又は腫瘍本体に蛍光がなかった 7 例を除いた症例を対象とした。(除外症例：WHO グレードⅢ／Ⅳ以外 4 例、蛍光が認められなかった 3 例)

対象患者の選択基準では、事前の画像診断などによる摘出可能な度合いに関する規定は設けなかった。

** 白色光下で腫瘍部位を切除した後、強蛍光領域及び弱蛍光領域^{注)}からそれぞれ最大 3 箇所 of 蛍光組織を採取し、最大 6 検体がすべて腫瘍陽性であると判定された患者を陽性診断例として集計した。

注) 強蛍光領域及び弱蛍光領域：医師の主観に基づき、「強い」「弱い」を評価

患者背景

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

¹⁾ 社内資料：第Ⅲ相試験 (試験番号 NPC-07-1)

Mean ± SD

① 蛍光組織の陽性診断率(患者の割合)

蛍光組織の陽性診断率は65.8% (25/38例)であった。また、強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率は、それぞれ94.4% (34/36例) 及び65.8% (25/38例) であり、強蛍光の陽性診断率は弱蛍光より高かった。

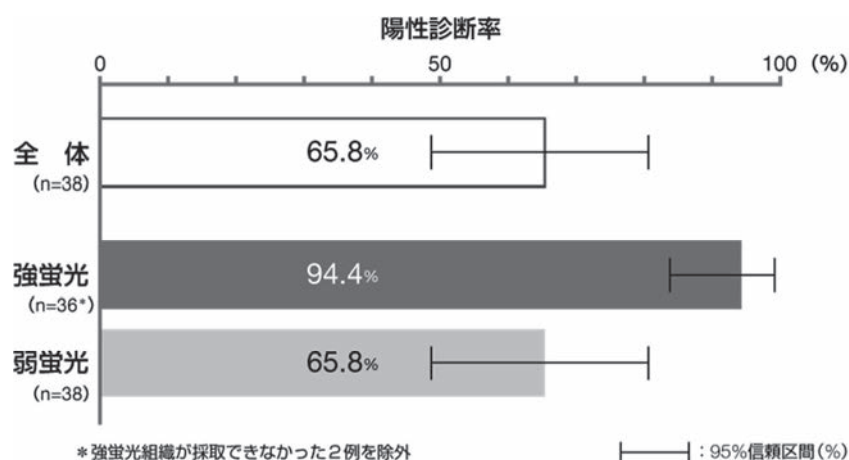


図 V-1. 強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率(患者の割合)

② 蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率

蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率は85.6% (190/222検体) であり、強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率は、94.4% (102/108検体) 及び77.2% (88/114検体) であった。

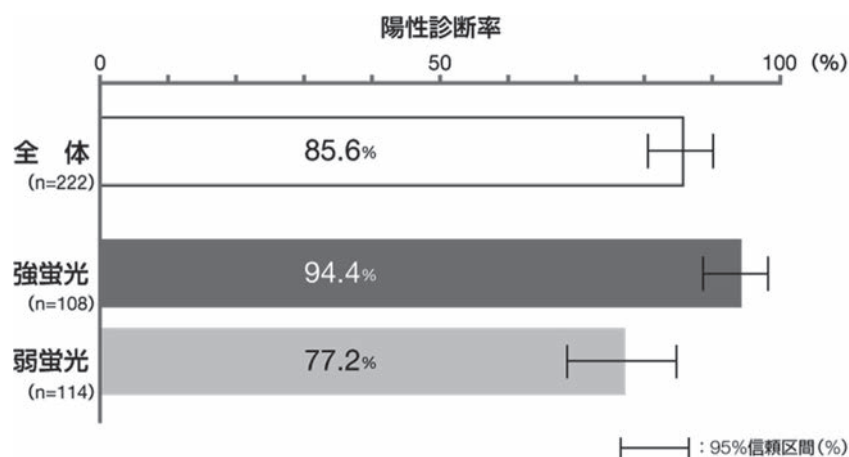


図 V-2. 強蛍光／弱蛍光別の生検組織ごとの陽性診断率

③ 残存腫瘍のない患者の割合

術後72時間以内にMRI検査を実施し、腫瘍の摘出率を患者ごとに判定したところ、腫瘍摘出率が100%の患者は39.5% (15/38例)であった。腫瘍摘出率が95%以上の患者は71.1%であり、50%未満の患者は認められなかった。

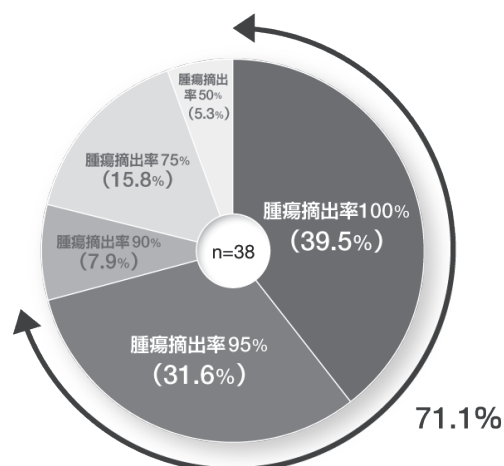


図 V-3. 腫瘍摘出率別の患者割合

④ 蛍光近接領域 (非蛍光) 及び腫瘍からの遠隔領域 (非蛍光) における生検組織ごとの陽性診断率

蛍光領域に近接した非蛍光領域及び腫瘍から遠隔の非蛍光領域における生検組織ごとの陽性診断率を検討した。生検組織ごとの陽性診断率は、近接領域では61.1% (95%信頼区間: 48.9~72.4%)、遠隔領域では47.5% (95%信頼区間: 34.6~60.7%)であった。非蛍光である近接領域及び遠隔領域のいずれの領域においても、腫瘍細胞が浸潤していることが認められた。

表 V-1. 非蛍光領域 (蛍光領域から近接、腫瘍から遠隔) における陽性診断率

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

1患者あたり各領域最大2箇所から組織を採取した。

⑤ 感度と特異度

腫瘍細胞陽性と判定された計263検体中、蛍光が確認されたものは190検体であり、感度は72.2% (95%信頼区間: 66.4~77.6%)であった。また、腫瘍細胞陰性と判定された計92検体中、蛍光が確認されなかったものは60検体であり、特異度は65.2% (95%信頼区間: 54.6~74.9%)であった。

⑥ 初発／再発別の陽性診断率

初発及び再発別の陽性診断率は、初発患者63.6% (14/22例)、再発患者68.8% (11/16例)であった。初発／再発患者における強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率は、それぞれ初発患者100.0% (22/22例)及び63.6% (14/22例)、再発患者85.7% (12/14例)及び68.8% (11/16例)であった。強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率において、再発患者における強蛍光の陽性診断率は、初発患者に対しやや低い傾向であった。生検組織ごとの陽性診断率においても同様の結果であった。

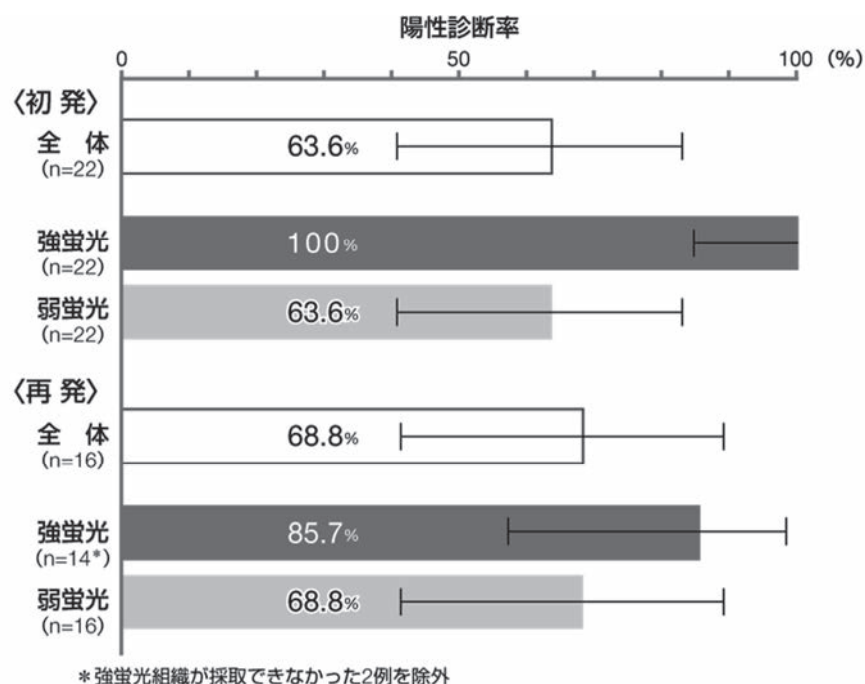


図 V-4. 初発／再発別の陽性診断率 (患者の割合)

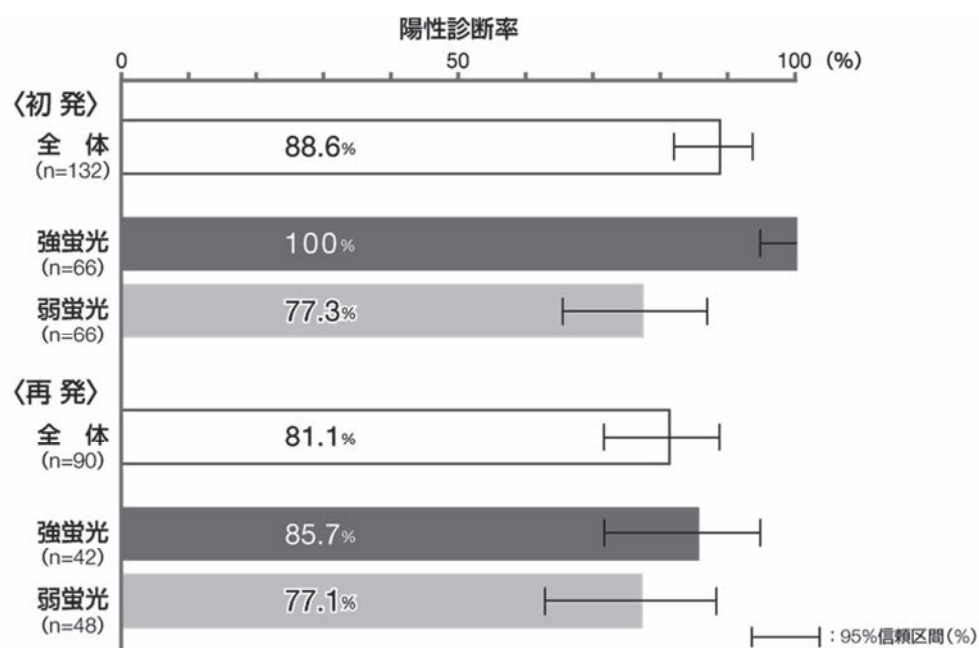


図 V-5. 初発／再発別の生検組織ごとの陽性診断率

2) 海外第Ⅱ相試験(MC-ALS. 28/GLI 試験：参考資料)²⁾

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

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

*：組織所見が選択基準に合致せず2例、挿管不能のため手術未実施1例を除外

[²⁾社内資料：第Ⅱ相試験(MC-ALS. 28/GLI試験)]

① 陽性診断率(患者割合)

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

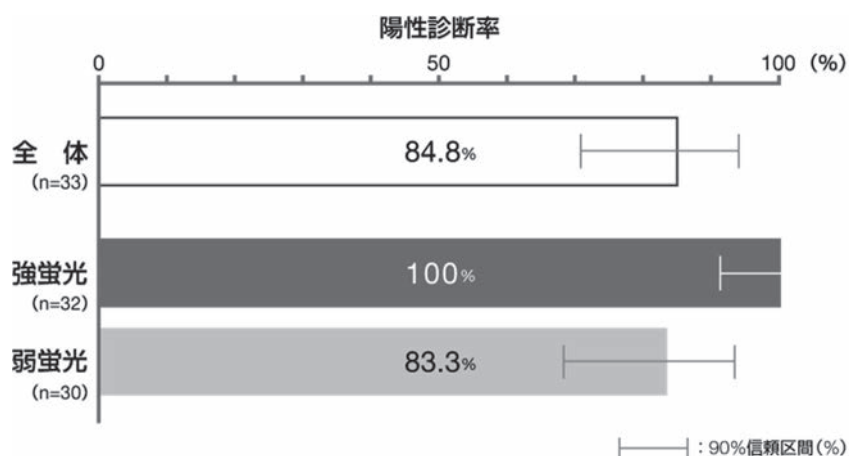


図 V-6. 強蛍光／弱蛍光別の陽性診断率(患者割合)

② 生検組織ごとの陽性診断率

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

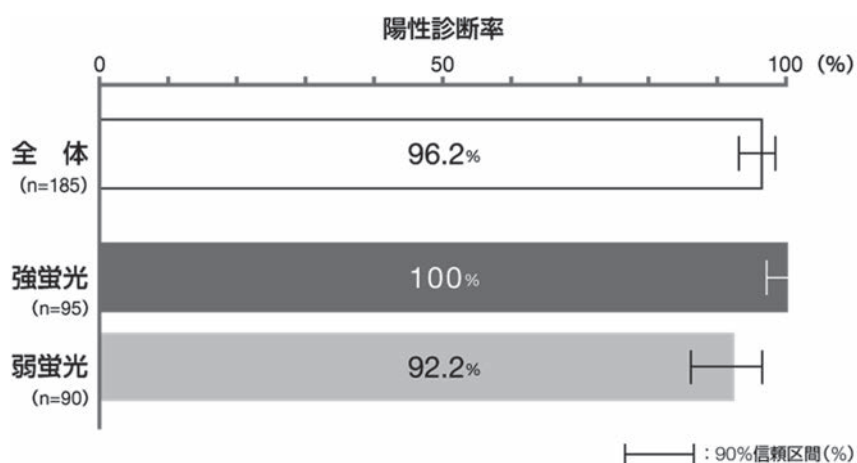


図 V-7. 強蛍光／弱蛍光別の生検組織ごとの陽性診断率

③ 蛍光の質と腫瘍細胞密度の関連性

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

表 V-2. 蛍光の質によって層別した腫瘍細胞密度

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

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

④ 光の質と組織学的評価との関連性

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

生検の組織学的評価を以下の4段階で評価

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

⑤ 蛍光使用による切除の容易化の評価

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

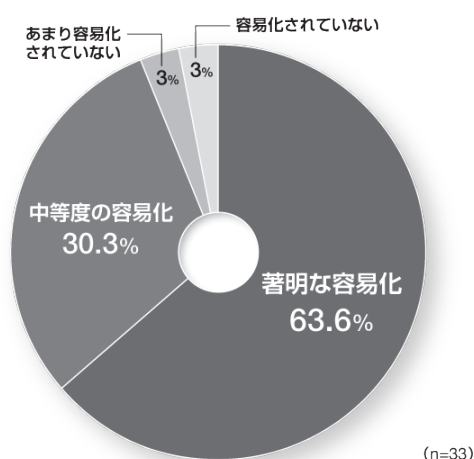


図 V-8. 蛍光使用による切除の容易化の評価

⑥ 安全性

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

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

皮膚光感作と血中 PPIX 濃度の関連性 (MC-ALS. 20/BV 試験：参考資料)¹¹⁾ (海外)

海外健康成人男性 21 例に対し本剤 20mg/kg 経口投与後の皮膚の光感作と血漿中 PPIX 濃度の関連性を検討した。即時反応での最小紅斑量 (MED) は本剤投与 12 時間及び 24 時間後において、投与前に比較し有意に低下したが、48 時間後では投与前の値に復した。遅発反応については、本剤投与 12 時間後においてのみ MED の低下が認められた。血漿中 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 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。

[¹¹⁾ 社内資料：第 I 相試験 (MC-ALS. 20/BV 試験)]

表 V-3. 血中 PPIX 濃度と皮膚感作 (即時反応／遅発反応) の関連性 (n=21)

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

—：検出限界以下 *： $p < 0.0001$ (分散分析)

Mean \pm SD

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

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

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

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

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

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

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

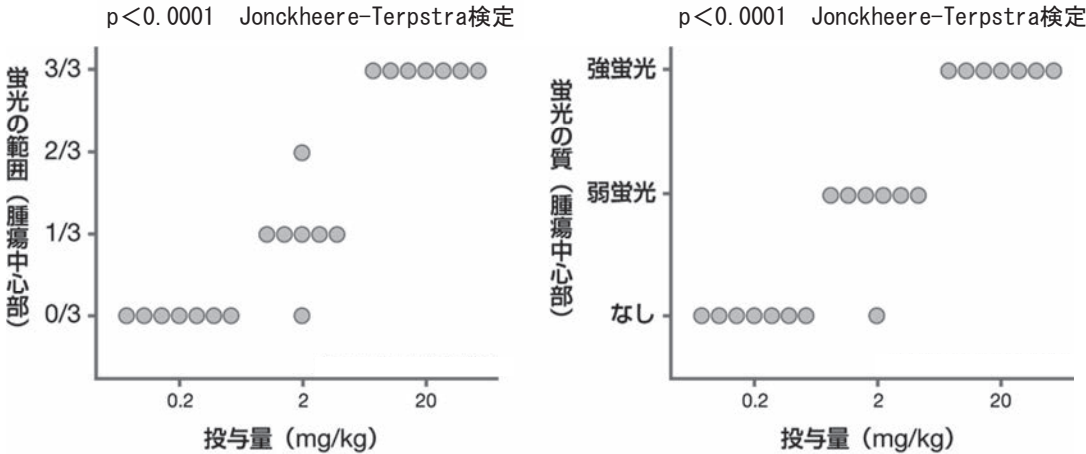


図 V-9. 5-ALA投与量と蛍光の範囲(左図)及び蛍光の質(右図)との相関性

注)用法・用量
通常、成人には、アミノレプリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、手術時の麻酔導入前 3 時間(範囲：2～4 時間)に、水に溶解して経口投与する。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験
該当資料なし

2) 比較試験
海外第Ⅲ相無作為化比較対照試験(MC-ALS. 3/GLI 試験：参考資料)¹²⁾

本剤による悪性神経膠腫の蛍光誘導切除術と従来法である白色光切除術との比較を評価した。本剤を体内診断薬として使用した蛍光誘導による腫瘍摘出術では、従来の白色光下の切除術に比べ、残存腫瘍のない患者の割合が高く、残存腫瘍容積が小さくなったことより、本剤は診断薬として有用であると考えられた。

目的	5-ALAによる悪性神経膠腫の蛍光切除術の有効性と安全性を、従来法である白色光切除術との比較により評価し、5-ALAによる蛍光切除術の臨床的有用性を検討する。	
試験デザイン	無作為化、評価者の盲検化、群間比較、多施設共同試験(病理組織診断などは中央判定)	
対象	放射線学的診断で初発の悪性神経膠腫(WHOグレードⅢ／Ⅳ)で完全切除が可能と推定された患者415例 [5-ALA：207例、対照(白色光下での切除)：208例]	
投与方法	5-ALA群：悪性神経膠腫手術時の麻酔導入前3時間(範囲：2～4時間)に、5-ALA HCl 20mg/kgを単回経口投与した。 対照群：白色光下で行う切除術であり、薬剤投与は行わない。	
評価	主要評価項目	残存腫瘍のない患者の割合(術後72時間以内のMRI検査による) 術後6ヵ月の無増悪生存率(PFS)
	副次評価項目	死亡までの全生存期間、術後の無増悪生存率 等

[¹²⁾ 社内資料：第Ⅲ相試験(ALS. 3/GLI 試験)]

患者背景

		5-ALA (n=176)	対照 (n=173)
病理診断結果	WHO グレードⅢ	4 (2.3%)	6 (3.5%)
	退形成性乏突起星細胞腫	0	1 (0.6%)
	退形成性乏突起膠腫	0	2 (1.2%)
	退形成性星細胞腫	4 (2.3%)	3 (1.7%)
	WHO グレードⅣ	171 (97.2%)	166 (96.0%)
	膠肉腫	10 (5.7%)	11 (6.4%)
	巨細胞膠芽腫	5 (2.8%)	2 (1.2%)
	膠芽腫	156 (88.6%)	153 (88.4%)
	その他 ^{注)}	1 (0.6%)	0
	星芽腫	1 (0.6%)	0
KPS スコア	中央値(範囲)	90 (60 - 100)	90 (70 - 100)
	60	1 (0.6%)	0
	70	15 (8.5%)	19 (11.0%)
	80	21 (11.9%)	22 (12.7%)
	90	87 (49.4%)	77 (44.5%)
	100	52 (29.5%)	55 (31.8%)

注) 効能・効果

悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

① 残存腫瘍のない患者の割合

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

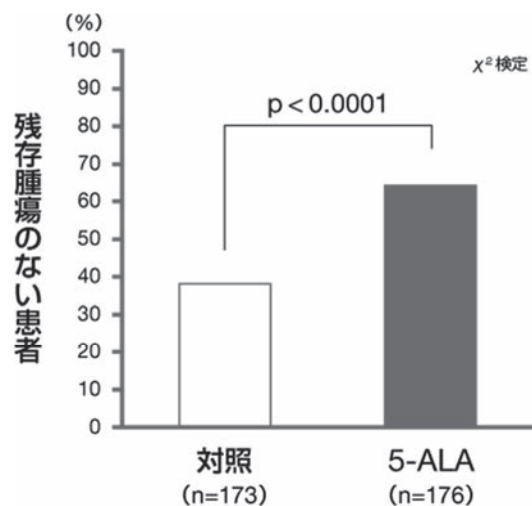


図 V-10. 術後早期 MRI 検査による残存腫瘍のない患者割合

② 無増悪生存期間

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

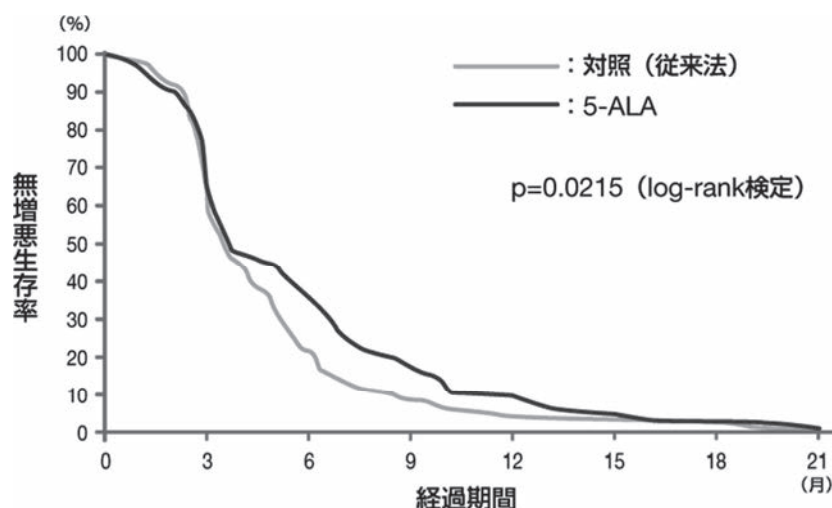


図 V-11. Kaplan-Meier 法による無増悪生存期間

③ 全生存期間

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

④ 安全性

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

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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)

該当資料なし

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

本剤の使用実態下における安全性及び有効性の把握を目的とし、全例調査方式により使用成績調査を実施する。

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

本剤と同様の効能・効果を有する薬剤はない。

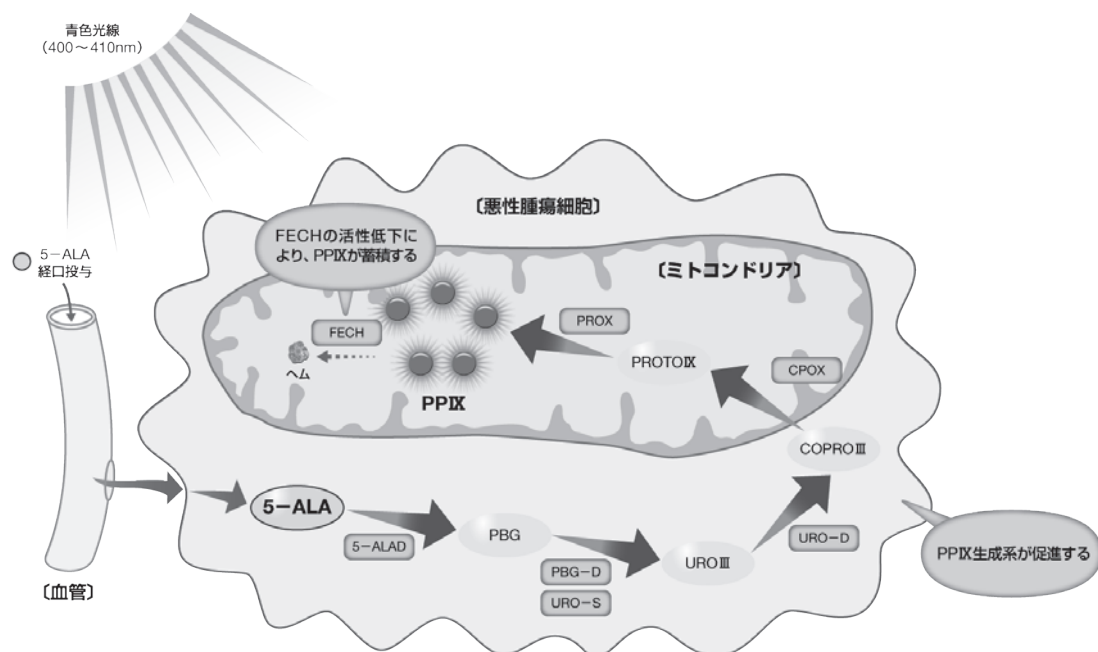
本剤は光線力学診断(PDD)薬であり、本剤と類似した光線力学的性質を利用した光線力学治療薬として以下が挙げられる。

- ・ポルフィマーナトリウム(販売名：フォトフリン静注用)
- ・タラポルフィリンナトリウム(販売名：注射用レザフィリン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アミノレブリン酸(5-ALA)は生体内物質であり、生体内ではプロトポルフィリンIX(PPIX)を経由してヘムが生成される。外因性に5-ALAを投与しても同様の経過をたどる。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べPPIXが蓄積する。これは、腫瘍細胞では正常細胞に比べてPPIXを生成する酵素活性が高くPPIXの生成が促進し、一方、PPIXからヘムへの生成を触媒する酵素活性が低く、PPIXの代謝が低下しているためと考えられている。また、PPIXは青色光線(400～410nm)により励起され赤色蛍光(635nm 付近)を発する性質を有している。



図VI-1. 5-ALA の作用機序

[5-ALAの代謝物名]

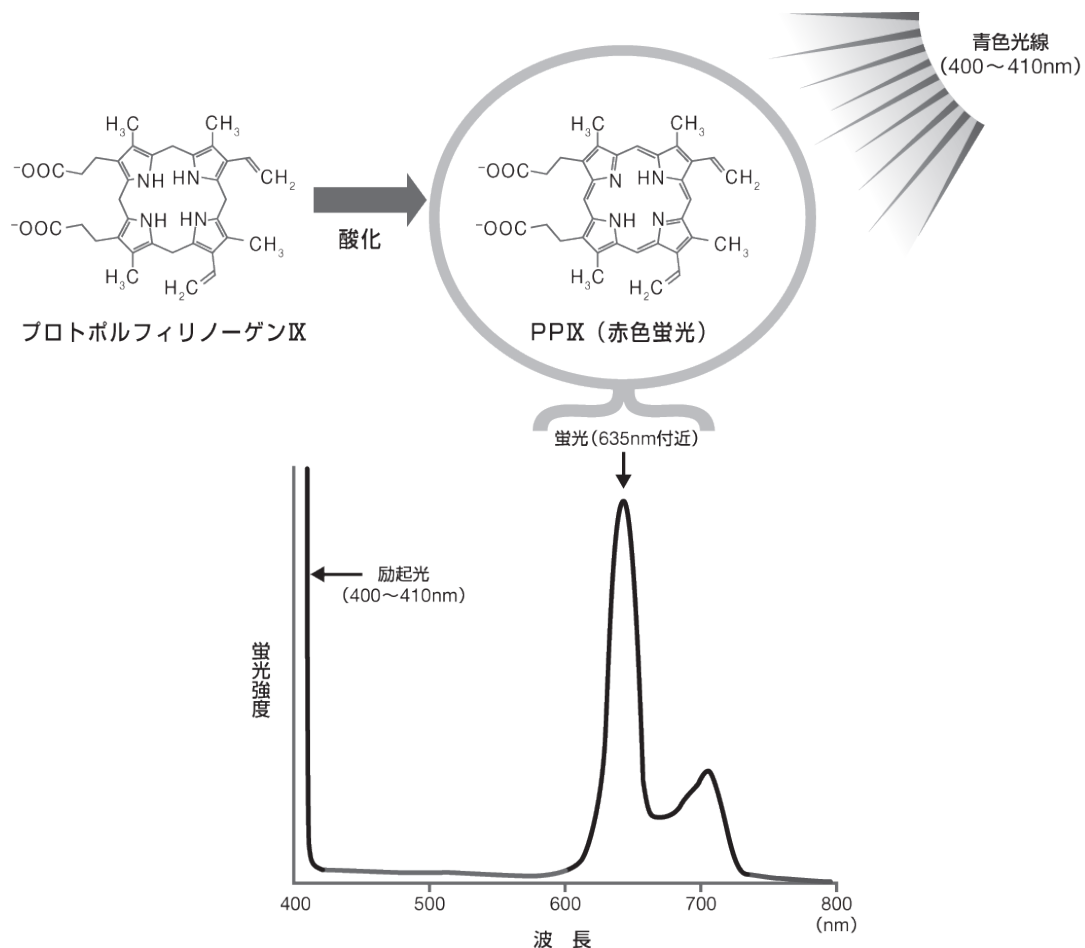
PBG : ポルフォビリノーゲン
URO-III : ウロポルフィリノーゲンIII
COPRO-III : コプロポルフィリノーゲンIII
PROTOIX : プロトポルフィリノーゲンIX
PPIX : プロトポルフィリンIX

[酵素名]

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

蛍光診断原理

プロトポルフィリノーゲンIXが、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼによりメチレン橋(-CH₂-)がメチン橋(-CH=)に酸化されると青色光線の励起により赤色蛍光を発する PPIX となる。アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA HCl) を開頭腫瘍摘出に先立ち患者に経口投与すると、生体内の 5-ALA と同様に代謝され、悪性腫瘍細胞では PPIX が蓄積される。これを利用して青色光線 (400～410nm) で励起し赤色蛍光 (635nm 付近) を発することを利用して、腫瘍組織を可視化する。



図VI-2. 蛍光診断原理

〈参考〉ヘパトーマ細胞及び正常細胞でのPBGデアミナーゼ／フェロケラターゼ活性¹³⁾ (*in vitro*)

PPIX生成に影響するポルフィビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBG-D) 及びフェロケラターゼ (FECH) の活性を腫瘍細胞及び正常細胞にて検討した。ヘパトーマ細胞の PBG-D 活性は JTC-27 を除いて肝正常細胞よりも高い酵素活性を示した。FECH 活性については、ヘパトーマ細胞で肝正常細胞に比べて FECH 活性は低かった。

表 VI-1. 腫瘍細胞及び正常細胞でのPBG-D(デアミナーゼ)、FECH(フェロケラターゼ) 活性

		PBG-D活性 (pmol/mg/h)	FECH活性 (pmol/mg/h)
肝 正 常 細 胞 由 来	RL	151.0	332.8
	RLC-10	155.1	142.3
	RLC-24	58.7	130.5
	M	138.3	207.3
	Cu1b-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

試験方法：ラット肝正常細胞 (JAR-2 系統) 由来セルライン及びヘパトーマ細胞 (吉田腹水肝癌) 由来セルラインよりそれぞれ 5 種類のセルライン (各セルラインは 3 回測定) を用いて、PBG-D 及び FECH 活性につき検討した。培養した細胞をホモジナイズ、遠心分離後、上澄み液を酵素測定に用いた。PBG-D 及び FECH 活性の測定は基質としてそれぞれ PBG 及びアイソトープラベル化した FeCl_3 を用いて、PBG-D は蛍光法により、FECH はベックマンγ-カウンターを用いて測定した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 悪性腫瘍細胞及び正常細胞での PPIX の生成及び蓄積性¹⁴⁾ (*in vitro*)

5 種類の悪性腫瘍細胞及び 2 種類の正常細胞を用いて 5-ALA 添加時の PPIX 生成を検討した。5-ALA 添加 1～4 時間後では、A431 細胞を除き正常細胞に比べ腫瘍細胞において PPIX が顕著に増加し、高い蓄積が認められた。

表 VI-2. 5-ALA 添加時の各種細胞内 PPIX の生成量 (ng/μg protein)

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

Mean ± SE

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

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

2) 蛍光を発する代謝物 PPIX の脳内への蓄積¹⁵⁾ (ウサギ)

アミノレブリン酸塩酸塩 (5-ALA HCl) の投与により細胞内で生合成された PPIX は腫瘍部で多く、各用量、各時間で白質の 72 倍以上、灰白質の 22 倍以上であった。また、腫瘍周辺部では腫瘍部の 1/10 程度の濃度が認められた。

表 VI-3. 5-ALA HCl 投与後の PPIX 蓄積割合 *

時間 (h)	用量 (mg/kg)	例数	白質	灰白質	腫瘍周辺部	腫瘍部
6	20	2	0.0013	0.0055	0.01	0.12
	100	5	0.0018 \pm 0.0004	0.0058 \pm 0.0013	0.012 \pm 0.01	0.13 \pm 0.08
24	20	1	<0.0002	<0.0002	0.0064	0.033
	100	3	<0.0002	0.0024 \pm 0.0012	0.0058 \pm 0.0031	0.058

* $\mu\text{g/g}$ tissue per PPIX の用量 (mg/kg)

Mean \pm SD

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

3) 5-ALA 投与による脳腫瘍摘出への影響¹⁶⁾ (ウサギ)

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

表 VI-4. 白色光下及び蛍光下における脳腫瘍摘出率

(n=14)

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

Mean \pm SD

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

4) 5-ALA 投与後に光照射したときの正常脳及び浮腫脳に与える影響¹⁷⁾(ラット)

5-ALA HCl 投与後にレーザー照射することによる脳への障害度合を検討した。正常脳ではレーザー照射単独群と 5-ALA+レーザー照射群とで、障害部の深さに差は認められず、レーザー照射時に投与した 5-ALA に組織障害性はないものと考えられた。一方、浮腫脳においては、5-ALA+レーザー照射群の脳への障害度合は、レーザー照射単独群に比べ 2 倍となった。これはレーザー照射単独の障害に、浮腫による障害が加わった結果だと考えられた。本剤と類似した光線力学的性質を利用した薬剤であるポルフィマーナトリウム+レーザー照射群も、深い組織部までの障害が認められた。

表VI-5. 光照射とアミノレブリン酸(5-ALA 投与)の正常脳及び浮腫脳に与える影響 (n=6)

		レーザー照射のみ	5-ALA+レーザー	ポルフィマーNa+レーザー
障害部の深度 (mm)	正常脳	0.44 \pm 0.07	0.41 \pm 0.08	1.77 \pm 0.22*
	浮腫脳	0.44 \pm 0.11	0.83 \pm 0.31*	—

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

Mean \pm SD

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

障害：厚さ 5 μ m の組織標本を作製し HE 染色して、壊死、神経細胞・グリア細胞の脱落、出血、核凝縮、空胞化などを指標に、障害が認められた組織の皮質表面からの深度を測定した。

正常脳のレーザー照射単独群：レーザーを照射

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

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

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

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII-1 血中濃度の推移・測定法」参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

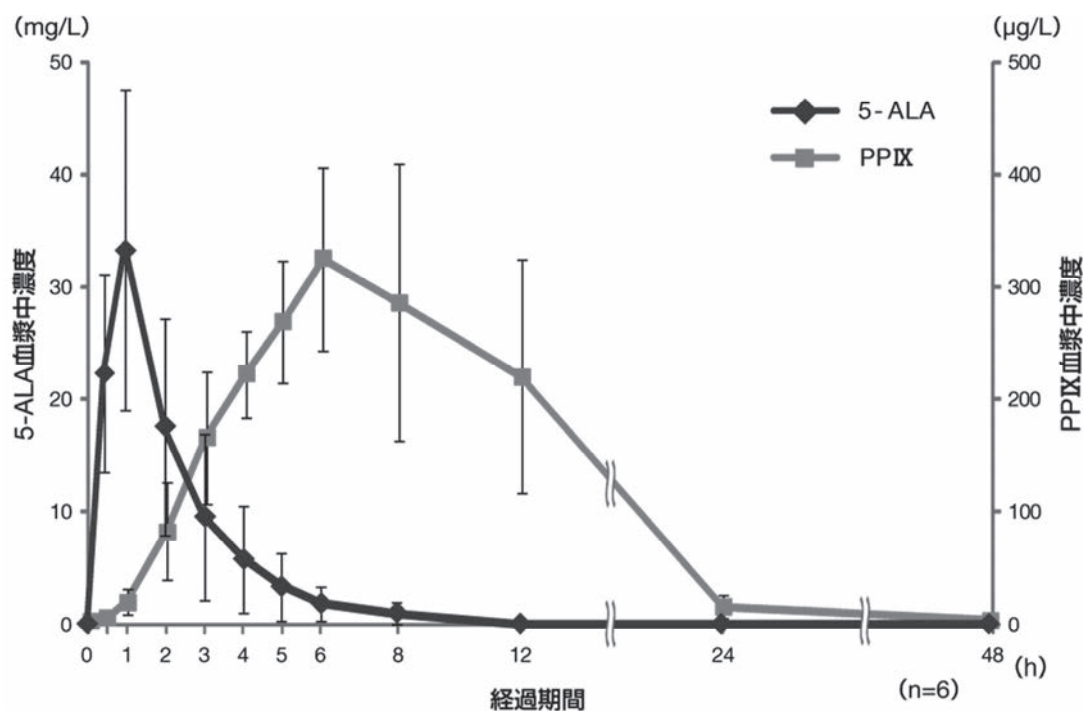
下記「VII-1(3)1)単回投与」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

① 日本人による単回投与¹⁾

日本人悪性神経膠腫患者 6 例に本剤 20mg/kg を空腹時単回経口投与したときの未変化体の血漿中濃度は、投与約 1 時間後に最高値に達し、投与 12 時間後にはほぼ投与前の値まで減少した。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 時間後に最高値に達し、投与 48 時間後にほぼ投与前の値まで減少した。



図VII-1. 5-ALA及びPPIXの血中濃度推移

表VII-1. 単回経口投与時の5-ALA及びPPIXの薬物動態パラメータ

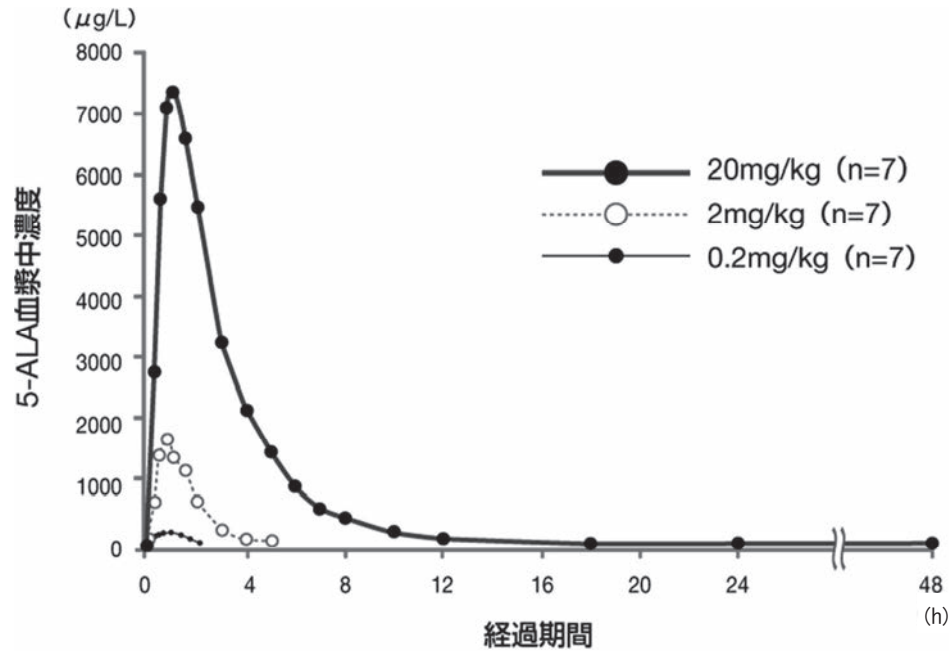
(n=6)

	C_{max} (mg/L)	AUC_{∞} (mg·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5-ALA	34.0 ± 12.7	77.1 ± 40.7	0.83 ± 0.26	2.27 ± 2.35
	C_{max} (µg/L)	AUC_{∞} (µg·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
PPIX	350 ± 98	$4,190 \pm 1,370$	6.17 ± 0.98	4.91 ± 1.90

Mean ± SD

② 無作為化二重盲検比較試験 (MC-ALS. 8-I/GLI)⁴⁾ (海外)

5-ALA HCl 投与量 (0.2、2、20mg/kg^{注)}) : 初発悪性神経膠腫患者各群 7 例) に対して、投与量別の薬物動態を検討した。



図Ⅶ-2. 5-ALA投与量別の血中5-ALA濃度推移

表Ⅶ-2. 5-ALA 及び代謝物 PPIXの薬物動態パラメータ

(各群 n=7)

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

NC : 算出できず

幾何Mean ± SD(注 : 中央値)

注) 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、手術時の麻酔導入前 3 時間(範囲 : 2~4 時間)に、水に溶解して経口投与する。

2) 反復投与

該当資料なし

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

<参考>¹⁸⁾

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

表 VII-3. 雄イヌにおける単回及び反復経口投与時の 5-ALA 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
1mg/kg/日*	1.05 ± 0.16	1.13 ± 0.22	0.577 ± 0.117	0.595 ± 0.073	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0
3mg/kg/日*	3.38 ± 0.26	3.06 ± 0.27	2.11 ± 0.25	1.81 ± 0.43	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.0
10mg/kg/日**	11.7 ± 1.8	12.0 ± 0.8	9.22 ± 0.94	7.27 ± 0.71	0.5 ± 0.0	0.5 ± 0.0

* : n=3 ** : n=4

Mean ± SD

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

本剤は、手術時の麻酔導入前に経口投与されるため、絶食時の服用となる。

(6) 母集団薬物動態解析による変動要因(外国人データ)

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

日本人の薬物動態は、ノンコンパートメント解析法を用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ¹¹⁾(海外)

外国健康成人 12 例における 5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 100.02%であった。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹¹⁾ (海外)

外国健康成人 12 例における 5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時のクリアランスは、42.24 ± 10.97L/h (Mean ± SD) であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾ (*in vitro*)

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

3. 吸収¹¹⁾ (海外)

外国健康成人 12 例における 5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 2mg/kg 静脈内投与時との比較で 100.02% と、5-ALA は消化管から完全な吸収を示した。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考＞

1) 正常ラットにおける代謝物PPIXの脳内分布²⁰⁾

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

表 VII-4. 血中及び脳中 5-ALA 及び PPIX 濃度

(n=21)

	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) 脳腫瘍モデルラットにおける脳内分布²¹⁾

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

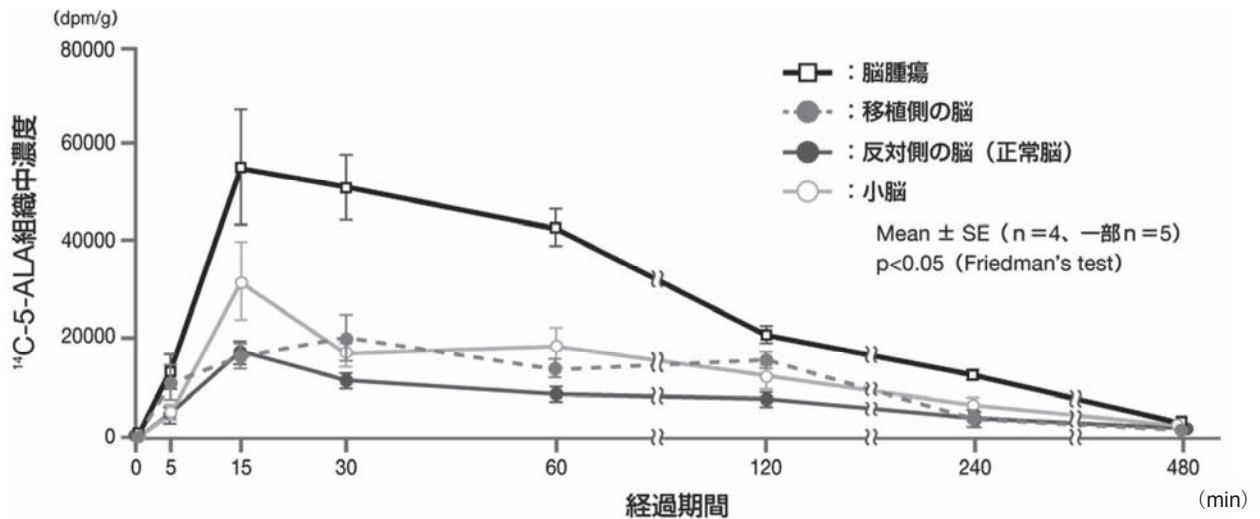


図 VII-3. ^{14}C -5-ALA を静脈内投与したときの脳内放射能分布(ラット)

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

動物において 5-ALA による胎児毒性が報告されている。(「VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

(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>

1) 正常ラットにおける主要組織の分布²⁰⁾

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

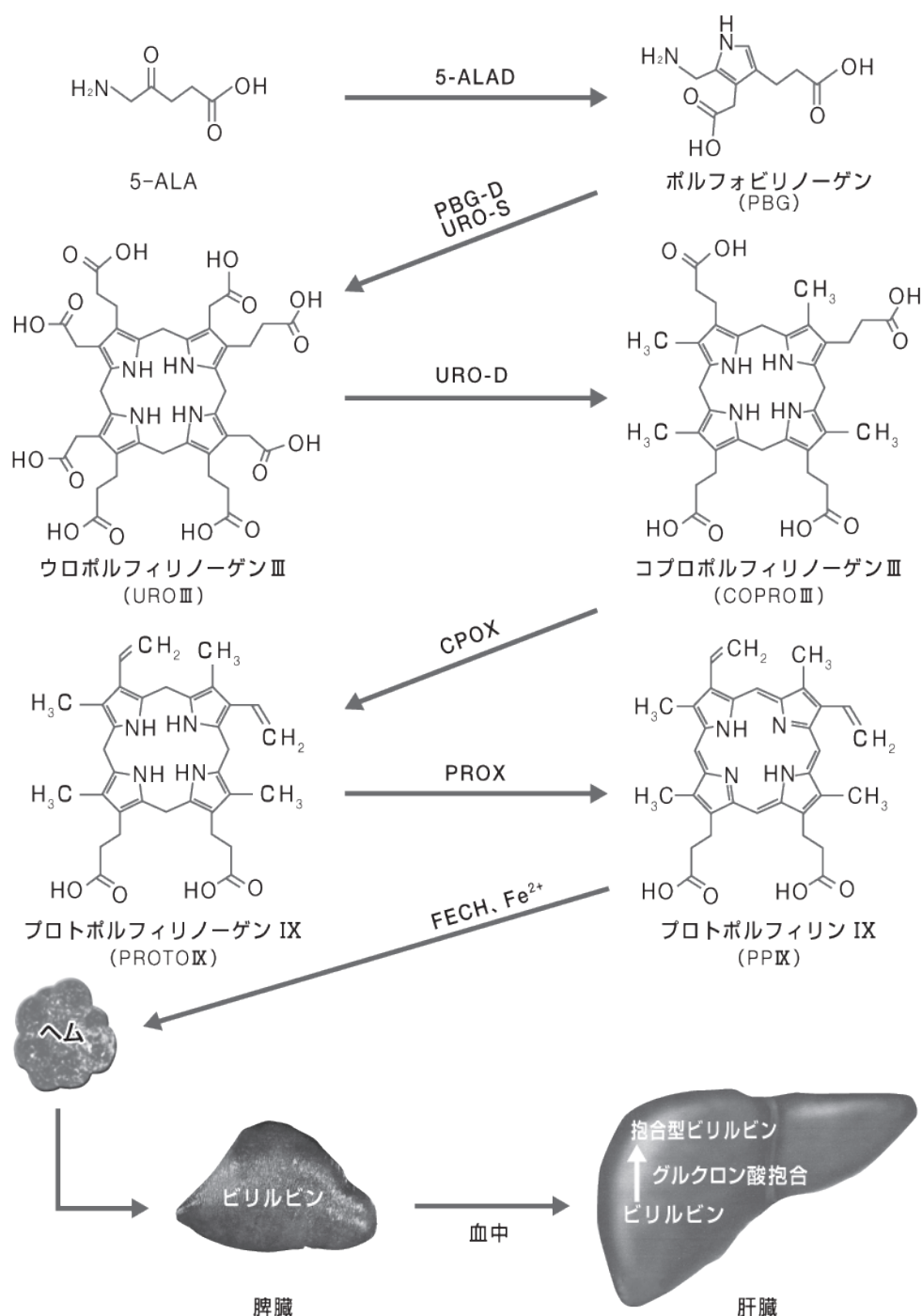
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：細胞内(主に細胞質及びミトコンドリア)

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

外因性に 5-ALA を投与しても同様の生合成(代謝)過程をたどる。



図Ⅶ-4. 5-ALA の代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種

5-ALA の代謝に CYP の関与は報告されていない。

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合¹⁾ (海外)

外国健康成人 12 例における 5-ALA HCl 20mg/kg 単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 100.02%と、5-ALA の初回通過効果は認められなかった。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

本剤は、代謝物プロトポルフィンIX (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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1 (3) 1) 単回投与」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に、便 (胆汁を介して腸管中に排出) 及び尿と推察する。

(2) 排泄率¹⁾ (海外)

外国健康成人 12 例において、5-ALA HCl 20mg/kg 経口投与後 12 時間までに投与量の 30.6%が尿中に排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 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。

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

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(原則禁忌を含む)

【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. 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、ヒペリシン(セイヨウオトギリソウ抽出物)等、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)含有食品を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

<解説>

1. 本剤又はポルフィリン^注に対する過敏症に関しては、一般的な注意として使用禁忌と設定した。本剤又は本剤の代謝物であるポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を使用しないこと。

注：ポルフィリンは、ポルフィリン環をもつ分子の総称で、グリシンとスクシニル CoA からアミノレブリン酸(5-ALA)を経由してヘムが生合成される過程の中間代謝物にもポルフィリンが含まれる。

2. ポルフィリン症の患者に本剤を投与するとポルフィリン濃度の上昇を招き、ポルフィリン症を増悪し発作を誘発する可能性がある。海外添付文書(欧州における Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版)でも、ポルフィリンに対する過敏症、急性又は慢性ポルフィリン症の患者には本剤は使用禁忌として定められている。なお、国内外の臨床試験ではポルフィリン症の患者を除外基準と設定しており、投与実績はない。
3. 「VIII-7(1)併用禁忌(併用しないこと)」の項参照
4. 動物試験において、胎児の発育遅延や妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合に胎児毒性が生じることが報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌とした。「VIII-10 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(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〔使用経験がない。〕

<解説>

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

- (1) 心血管系疾患を併存している膀胱癌あるいは消化器癌患者において、収縮期及び拡張期血圧、肺動脈収縮期及び拡張期圧、及び肺血管抵抗の低下が海外文献で報告^{22, 23)}されている。
- (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者を対象とした試験は実施されていないため、肝機能又は腎機能障害のある患者においては本剤を慎重に使用することを注意喚起した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とすること。
- (2) 本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定すること。
- (3) 本剤投与後少なくとも 48 時間は、強い光(手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等)への眼及び皮膚の曝露を避け、照度 500 ルクス以下^注の室内で過ごさせること。
注：日本工業規格の照度基準(JIS Z 9110)では、病院の照度について、病室 100～200 ルクス、一般検査室・食堂 200～500 ルクス、診察室・薬局 300～750 ルクスと規定している。
- (4) 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。
- (5) 脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用すること。

<解説>

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

- (1) 本剤によって誘発された脳組織の蛍光発色からは、その組織が有する神経機能に関する情報は得られない。また、悪性神経膠腫は、正常組織に浸潤する特徴を有することより、腫瘍組織と正常組織が混在する領域が存在していると考えられる。従って、蛍光を発する組織の切除にあたっては、蛍光を発する組織の神経機能を考慮しながら慎重に判断すること。

本剤による悪性神経膠腫の蛍光診断に関する留意事項として、日本レーザー医学会による「脳神経外科疾患を対象としたレーザー治療の安全ガイドライン」²⁴⁾においては、5-ALAを用いた光線力学診断の実施に際して、「腫瘍組織を摘出する場合には運動・言語などのモニタリングを行い術後の後遺症を最小限におさえられるようにしなければならない」としている。

- (2) 国内の臨床試験¹⁾では、弱蛍光領域での生検組織ごとの陽性診断率は 77.2% (88/114 検体) であり、浸潤している悪性腫瘍細胞と正常細胞が混在していると考えられる。また、国内の臨床試験¹⁾ 45 例中 3 例では、術中迅速病理診断において悪性神経膠腫と判定されたにも係わらず、本剤投与後腫瘍部位で、強蛍光及び弱蛍光を含めて腫瘍本体に蛍光が認められなかったことから、本剤投与によっても腫瘍部位に蛍光が認められない可能性があることを注意喚起した。

国内の臨床試験¹⁾では、非蛍光領域には腫瘍が認められないことを確認する目的で、蛍光近接領域(非蛍光)及び腫瘍からの遠隔領域(非蛍光)での生体組織ごとの腫瘍細胞ありと判定された割合(陽性率)(患者数 38 例)を検討した結果、それぞれ 61.1% (44/72 検体) 及び 47.5% (29/61 検体) であった。この結果から、非蛍光である近接領域及び遠隔領域においても、腫瘍細胞が浸潤していることが示された。

- (3) 本剤の代謝物である PPIX は、光増感作用により活性酸素を生じ、これが細胞の脂質やたん白質に過酸化障害を起こすことが知られており、本剤による光線過敏反応が起こることが考えられる。国内の臨床試験¹⁾では、本剤投与後 24 時間にわたり、強い光へ眼及び皮膚の曝露を避けるように患者の管理を行ったところ、光線過敏症等の副作用は認められなかった。しかし、海外の健康成人を対象に実施された臨床試験¹¹⁾においては、投与後 24 時間までは光感作が認められ、48 時間では投与前値に回復した。また、海外の臨床試験^{2-4), 11, 12), 25)}では、本剤を投与された 562 例中光線過敏性反応及び光線性皮膚症が 1 例、光線性皮膚症が 1 例の副作用が報告されたが、いずれも軽症と判断された。

また、動物細胞に 5-ALA を曝露後、光照射すると遺伝子毒性を示すこと、マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性(死亡、炎症性皮膚反応)を生ずることが報告されている〔「Ⅷ-15 その他の注意」の項参照〕。

以上より、投与後少なくとも 48 時間までは強い光(手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等)への曝露を避ける旨の注意喚起をすることとし、日本工業規格の照度基準を参考として照度を 500 ルクス以下とした。

- (4) 5-ALA は、動物試験(ラット、イヌ)で肝障害の毒性が認められており、海外の臨床試験¹²⁾でも、 γ -GTP、AST (GOT)、ALT (GPT) が、本剤投与群 (201 例) で本剤投与後 24 時間又は 7 日をピークとして一過性の上昇を示し、本剤投与後 24 時間では対照群 (173 例) との間に統計学的な有意差を認めた。国内の臨床試験¹⁾では、45 例中肝機能異常 2 例のほか、 γ -GTP 増加 1 例及び血中 LDH 増加 1 例が副作用として報告された。肝機能異常において担当医師が異常変動と判定した臨床検査項目は、 γ -GTP、AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P の増加であった。

また、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〔「Ⅷ-15 その他の注意」の項参照〕。以上より、本剤投与により肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察することを注意喚起した。

- (5) 本項は、患者の安全性確保並びに適正使用の観点から、注意喚起した。

上述の「6. 重要な基本的注意事項」(1) (2) を踏まえて、従来の腫瘍摘出術と同様に、重要な神経機能への影響を十分に考慮して、本剤の投与は、脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師により、本剤投与による光線力学診断が適切と判断された患者のみに使用すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

【併用禁忌】（併用しないこと）		
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 ヒペリシン(セイヨウオトギリソウ抽出物)等 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	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後2週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	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。

<解説>

本事項は「6. 重要な基本的注意事項」(3)で解説したように、本剤は光線過敏症等の副作用が懸念される。光線過敏症を起こすことが知られている薬剤との併用を避けることが適切であることから、本剤の海外添付文書(欧州における Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版)に記載されている薬剤、セイヨウオトギリソウ含有食品を同様に併用しないよう「併用禁忌」と設定した。

(2) 併用注意とその理由

【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
バルビツール酸系全身麻酔剤 チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレブリン酸(5-ALA)合成酵素を誘導し、ヘム生合成を増強する。

<解説>

急性間歇性ポルフィリン症においては、チオペンタールを含むバルビツール酸が 5-ALA 合成酵素を誘導して急性間歇性ポルフィリン症を増悪し、発作を誘発する可能性があるとの報告²⁶⁾がある。本剤ではポルフィリン症の患者への投与は禁忌としているが、本剤を投与された患者においても、バルビツール酸系麻酔薬の使用により 5-ALA 合成酵素を誘導され、ポルフィリン代謝物が一時的に上乗せされ、肝障害を起こす可能性が考えられる。そのためバルビツール酸系麻酔薬の使用にあたっては慎重に使用することが望ましいことから「併用注意」と設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において、安全性を評価した 45 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現例数は 11 例(24.4%)で、悪心 3 例(6.7%)、嘔吐 2 例(4.4%)、発熱 2 例(4.4%)、肝機能異常 2 例(4.4%)、LDH 増加 1 例(2.2%)、 γ -GTP 増加 1 例(2.2%)、リンパ球数減少 1 例(2.2%)、血小板数減少 1 例(2.2%)、血尿 1 例(2.2%)であった。(承認時)

<解説>

「副作用発生状況の概要」は、患者(45 例)を対象とした国内の臨床試験¹⁾でみられた全ての副作用(臨床検査値異常を含む)を記載した。重篤と判定された副作用は、本剤投与後 4 日に発現した肝機能異常の 1 例、本剤投与後 22 日に発現した発熱の 1 例及び本剤投与後 32 日に発現した血小板減少の 1 例であった。

(2) 重大な副作用

肝機能障害： γ -GTP(6.7%)、AST(GOT)(4.4%)、ALT(GPT)(4.4%)、A1-P(2.2%)の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]

<解説>

国内の臨床試験¹⁾で肝機能異常の副作用が 2 例(4.4%)にみられた。海外臨床試験¹²⁾においては、 γ -GTP、AST(GOT)、ALT(GPT)を本剤群と対照群(白色光下切除術)で検査値異常の重症度別で検討したところ、本剤投与後 24 時間では、一過性であり、重症度は軽度及び中等度であったが、肝機能検査値異常の発現が多い傾向を示した。さらに、非臨床試験(ラット、イヌ)で PPIXによる肝臓障害が認められていることから、肝機能障害を記載した[「15. その他の注意」の項参照]。

なお、臨床検査項目 γ -GTP 増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加及び A1-P 増加の発現頻度は、肝機能異常で担当医師が異常変動と判断した臨床検査項目を発生頻度に含めている。 γ -GTP 増加の発現頻度は、臨床検査値異常 1 例(2.2%)及び肝機能異常 2 例(4.4%)を合算した。

(3) 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。

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

注：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

<解説>

「その他の副作用」の頻度表には、国内の臨床試験¹⁾でみられた副作用を頻度に応じて記載した。また、海外臨床試験^{2-4), 11, 12), 25)}及び海外添付文書(欧州における Summary of Product Characteristics、2007年9月版)でみられた副作用を頻度不明とした。

承認時までの国内の臨床試験¹⁾における副作用発現頻度一覧を次ページに掲載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験¹⁾の安全性評価対象 45 例中、副作用(臨床検査値異常を含む)発現例数は 11 例(24.4%)で、悪心 3 例(6.7%)、嘔吐 2 例(4.4%)、発熱 2 例(4.4%)、肝機能異常 2 例(4.4%)、LDH 増加 1 例(2.2%)、 γ -GTP 増加 1 例(2.2%)、リンパ球数減少 1 例(2.2%)、血小板数減少 1 例(2.2%)、血尿 1 例(2.2%)であった。(承認時)

表Ⅷ-1. 国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度一覧(承認時)

対象症例数	45例
発現症例数(%)	11例(24.4%)

種類	例数(%)
胃腸障害	3 (6.7)
悪心	3 (6.7)
嘔吐	2 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4)
発熱	2 (4.4)
肝胆道系障害	2 (4.4)
肝機能異常	2 (4.4)
臨床検査	3 (6.7)
血中乳酸脱水素酵素増加(LDH増加)	1 (2.2)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(γ -GTP増加)	1 (2.2)
リンパ球数減少	1 (2.2)
血小板数減少	1 (2.2)
腎および尿路障害	1 (2.2)
血尿	1 (2.2)

MedDRA/J ver 14.1

＜参考＞表Ⅷ-2. 海外臨床試験6試験*の副作用頻度一覧(海外)^{2-4), 11, 12), 25)}

対象症例数	562例
発現症例数(%)	12例 (2.1%)

種類	例数(%)
胃腸障害	3 (0.5)
下痢	1 (0.2)
悪心	1 (0.2)
嘔吐	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.4)
悪寒	1 (0.2)
発熱	1 (0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)
処置による低血圧	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.2)
肝酵素上昇	1 (0.2)
神経系障害	2 (0.4)
感覚障害	1 (0.2)
脳浮腫	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2)
呼吸不全	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)
光線過敏性反応	2 (0.4)
光線性皮膚症	1 (0.2)
血管障害	2 (0.4)
低血圧	1 (0.2)
深部静脈血栓症	1 (0.2)

MedDRA

*MC-ALS. 20/BV 試験(バイオアベイラビリティ試験、21 例)

MC-ALS. 8-I/GLI 試験(第 I / II 相試験、21 例：0.2, 2mg/kg 投与例あり(各 7 例))

MC-ALS. 28/GLI 試験(第 II 相試験、36 例)

MC-ALS. 3/GLI 試験(第 III 相試験、201 例)

MC-ALS. 30/GLI 試験(第 II 相試験、40 例)

MC-ALS. 32/GLI 試験(第 III 相試験、243 例)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

1) 性別

性別による副作用発現率は、国内では、男性 20.0% (5/25 例)、女性 30.0% (6/20 例)であり、海外では男性 2.2% (8/360 例)、女性 2.0% (4/202 例)であった。副作用発現率に性別による差は認められなかった。

2) 体重別

体重別の副作用発現率は、国内では、「≤60kg」が 33.3% (6/18 例)、「>60kg」が 18.5% (5/27 例)であり、有意差は認められなかった。海外では、副作用が発現した 12 例すべてが「>60kg」であった(2.4%、12/507 例)。

3) 悪性神経膠腫の初発/再発別

初発/再発別の副作用発現率は、国内では、初発 16.0% (4/25 例)、再発 35.0% (7/20 例) であった。海外では、初発 2.2% (11/501 例) で再発患者では副作用が報告されなかった。

4) 腫瘍病理判定 WHO グレード別

グレード別の副作用発現率は、国内では、WHO グレードⅢ 23.1% (3/13 例)、WHO グレードⅣ 21.7% (5/23 例) であった。海外では、WHO グレードⅢ 6.7% (2/30 例)、WHO グレードⅣ 1.9% (9/466 例) であった。

5) KPS スコア別*

KPS スコア別の副作用発現率は、KPS スコア 60 - 70 が 7.7% (1/13 例)、KPS スコア 80 - 100 が 31.3% (10/32 例) と、KPS スコア 80 - 100 で多い傾向であった。海外では、KPS スコア 60 - 70 が 1.6% (1/63 例)、KPS スコア 80 - 100 が 2.1% (10/477 例) であった。

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

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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

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は投与禁忌である。

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〔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) 本剤投与後24時間は、授乳を避けさせること。〔乳汁移行について動物試験を実施していない。〕

<解説>

妊婦、産婦、授乳婦等への使用経験はないが、下記の動物試験の結果から記載した。なお、海外添付文書(欧州における Summary of Product Characteristics、2007 年 9 月版)にも同様に記載されている。

- (1) ラットの生殖発生毒性試験の胎児への影響²⁷⁾として、胎児体重の低値及び仙・尾椎の骨化遅延がみられ、出生児では体重増加の抑制及び生存率の低値がみられた。一方、ウサギの胚・胎児に関する試験²⁸⁾では、母動物の毒性用量においても胎児の異常はみられなかった。5-ALA 投与と光照射の組み合わせによる胚・胎児発生への影響としては、ラットの妊娠 10 日に 5-ALA を静脈内投与し、妊娠子宮に直接光を照射(630nm)すると、胎児の生存率が低下するとの報告²⁹⁾がある。また、マウス³⁰⁾及びニワトリ³¹⁾を用いた同様の報告もある。そのため、本薬を投与後、直接的に光照射した場合には、胎児毒性を生ずる可能性が考えられるため、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。」と注意喚起した。

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

11. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

<解説>

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

症例：外国の臨床試験において、1例で過量投与(38mg/kg)により、術中に呼吸不全が生じた。
処置：人工呼吸器による処置後、回復した。

<解説>

海外の臨床試験¹²⁾において、1例で偶発的に本剤 3,000mg (38mg/kg) が投与された。この患者は手術中に呼吸不全に陥ったが、人工呼吸器の装着により管理され回復した。なお、本事象は、本剤との因果関係が否定されず重篤な副作用と判定されたが、動物における毒性試験では、本剤の呼吸器系に対する毒性を示唆するものは認められなかった。

14. 適用上の注意

(1) 投与経路

本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。

(2) 調製方法

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

(3) 診断

- 1) 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プロトポルフィリン IX (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。
- 2) PPIX が赤色蛍光を発することにより、通常での白色光では見分けられない腫瘍組織を認識し切除できるが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

<解説>

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

(1) 投与経路

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

(2) 調製方法

本剤は凍結乾燥製剤である。バイアル容器に水 50mL を加えれば速やかに溶解する。本剤に注射用水を加えた 3%の水溶液(臨床で使用する濃度)は、室温(15～25℃)で 24 時間安定であることを確認している。24 時間を越える安定性は検討していないため、24 時間を過ぎた溶解液は使用せずに廃棄すること。(「IV-5 調製法及び溶解後の安定性」の項参照)

(3) 診断

1) 原理

5-ALA は、生体内物質であり、生体内ではプロトポルフィリンIX (PPIX)を経由してヘムを生成する。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べ PPIX がより多く蓄積する¹⁴⁾。これは、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成に関する酵素 (PBG デアミナーゼ) 活性が高く³²⁾、PPIX からヘムの生成を触媒する酵素 (フェロケラターゼ) 活性が低い¹³⁾ため、腫瘍細胞に PPIX が多く蓄積すると考えられている。PPIX は青色光線 (400～410nm) により励起されると、強い赤色の蛍光 (635nm 付近) を発する。5-ALA を体外より投与すると、体内の 5-ALA と同様に代謝され、正常細胞と比べて悪性腫瘍細胞で PPIX が多く蓄積される。これを青色光線 (400～410nm) で励起し赤色蛍光を発生させて、腫瘍組織を可視化する。国内外の臨床試験¹⁾結果において、高い陽性診断率を示し、本剤の診断能が認められている。〔「V-1 効能又は効果」の項参照〕

2) 偽陰性及び偽陽性を示す場合の注意

「VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

15. その他の注意

- (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。
- (2) 動物細胞に 5-ALA を曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている。
- (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。

<解説>

下記の動物試験の結果から記載した。

- (1) 5-ALA のラット^{33, 34)}及びイヌ¹⁸⁾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) 及び総ビリルビンの高値、肝臓への褐色色素の沈着が認められ、さらにラットでは軽度の貧血、肝細胞の壊死、胆管増生、胆管周囲の細胞浸潤、赤褐色尿が報告されている。肝臓に沈着した褐色色素は 5-ALA が生体内で代謝されたポルフィリンと考えられ、上記の所見の多くはこのポルフィリンの沈着による変化と考えられた。

- (2) 遺伝毒性試験のうち、遮光条件下で実施した復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験(ヒトリンパ球)及びマウス小核試験では、いずれも遺伝毒性は認められなかった。
- また、非遮光条件下で実施した染色体異常試験³⁵⁾(CHL細胞(チャイニーズハムスター肺細胞))で染色体異常細胞数の軽度増加が認められた。さらに、5-ALAを処理した細胞にUV又は可視光を照射し、プロトポルフィリンの関与によるDNAの酸化的損傷が生じることが報告³⁶⁾されており、5-ALA(10^{-3} M)又はPPIX(10^{-8} M)を曝露したCHL細胞への光照射により小核細胞数の増加が認められた³⁷⁾。以上より、染色体異常試験のうち、遮光下で実施したヒトリンパ球を用いた試験では異常がみられなかったのに対し、遮光しなかったCHL細胞を用いた試験では染色体異常細胞数の増加がみられたことから、代謝物PPIXの光毒性による影響の可能性が考えられた。しかしながら、CHL細胞に対して染色体異常の誘発された用量が高濃度であること、この用量では細胞毒性が強いこと、遮光下のヒトリンパ球細胞やマウスを用いた遺伝毒性試験では陰性であることから、本剤の投与によって生体内で染色体異常が誘発される可能性はないものと考えられている。
- (3) マウスに5-ALAを静脈内投与し、4時間後に紫外線照射すると死亡がみられたが、24時間後の照射では死亡は認められなかった。また、紫外線照射による炎症性皮膚反応も、投与後4時間の照射の方が投与後24時間より強く発現したことが報告³⁸⁾されている。

16. その他

該当しない

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

試験項目	動物種/組織 性別及び動物数/群	投与方法 投与量	結果
中枢系 ^{39, 40)}	マウス 雌 (n=5)	静脈内 40、100、250mg/kg	自発運動に影響なし ヘキソバルビタール誘発睡眠時間に影響なし
循環器系 ⁴¹⁾	イヌ 雌 (n=5)	静脈内 5、15、45mg/kg	末梢動脈圧、肺動脈圧、心拍数、心拍出量、1回拍出量、左心室圧、最大圧立ち上がり速度 (dp/dt _{max})、中心静脈圧に影響なし
呼吸器系 ⁴¹⁾	イヌ 雌 (n=5)	静脈内 5、15、45mg/kg	呼吸数及び呼吸量、血液ガスに影響なし
泌尿器系 ⁴²⁾	ラット 雌 (n=10)	静脈内 40、100、250mg/kg	尿排泄量に影響なし 尿中電解質への影響 ・ Cl ⁻ イオン排泄に影響なし ・ 100mg/kg : Na ⁺ イオン排泄の減少が認められたが、用量相関性なし ・ 250mg/kg : 一時的な K ⁺ イオン排泄の増加
自律神経系 ⁴³⁾	モルモット摘出回腸 雌	<i>in vitro</i> 0.5、5、50、500、5000µg/mL	≥500µg/mL : ヒスタミン収縮に対する抑制作用が認められた 5000µg/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

(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 ⁴⁴⁻⁴⁶⁾

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

遮光条件下にて試験を実施した。

(2) 反復投与毒性試験 ^{18), 33, 34)}

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

*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

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 ⁴⁷⁾	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、 366mg/kg/day*	366mg/kg/day：雄の交尾率低下、摂餌量低値、肝の暗褐色化 ≥132mg/kg/day：親動物の体重増加抑制、腎の暗褐色化、赤褐色尿 無毒性量：親動物の一般毒性(雌雄)：44mg/kg/day、雄の生殖機能：132mg/kg/day、雌の生殖機能・初期胚発生：366mg/kg/day
胚・胎児 発生 ^{27, 28)}	ラット	経口 妊娠 7～17 日	0、44、132、 366mg/kg/day*	366mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値、腎の暗褐色化、赤褐色尿、胎児の低体重、仙・尾椎の骨化遅延 無毒性量：母動物の一般毒性：132mg/kg/day、生殖機能：366mg/kg/day、胚・胎児：132mg/kg/day
	ウサギ	経口 妊娠 6-18 日	0、15、50、 150mg/kg/day	150mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値 無毒性量：母動物の一般毒性：50mg/kg/day、生殖機能及び胚・胎児：150mg/kg/day
出生前後 の発生、 母体機能 ⁴⁸⁾	ラット	経口 妊娠 7 日～ 分娩後 20 日	0、44、132、 366mg/kg/day*	366mg/kg/day：母動物の体重増加抑制、摂餌量低値、出生児体重の低値、4 日生存率の低下 ≥132mg/kg/day：腎の暗褐色化、赤褐色尿 無毒性量：母動物の一般毒性：44mg/kg/day、生殖機能・次世代：132mg/kg/day

*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

試験項目		動物種	投与経路	投与量又は濃度	結果
遺伝毒性	復帰突然変異 ⁴⁹⁾	ネズミ チフス菌**	プレート法	0、100、316、1000、3160、 10000µg/mL	陰性
	遺伝子突然変異 ⁵⁰⁾	V79 細胞**	直接法 代謝活性化法	0、312.5、625、1250、 2500、5000µg/mL	陰性
	染色体異常 ^{35, 51)}	CHL 細胞	直接法 代謝活性化法	0、419、838、 1676µg/mL (短時間処理 法：6 時間曝露)* 0、366、731、1097、 1463µg/mL (連続処理 法：24、48 時間曝露)*	代謝活性化系非存在下の連続 処理法 (24、48 時間曝露) の 1463µg/mL 以上で染色体 の構造異常を有する細胞の 出現頻度の増加傾向
		ヒトリンパ 球細胞**	直接法 代謝活性化法	0、500、1000、2000、 4000µg/mL (代謝活性化 系存在下) 0、125、250、500、 1000µg/mL (代謝活性化 系非存在下)	陰性
	小核 ⁵²⁾	マウス**	経口 単回	0、400、800、 1600mg/kg/day	陰性
光毒性 ³⁸⁾		マウス	静注 単回	0、250、750mg/kg	750mg/kg: 投与後 4 時間の UV 照射で死亡、皮膚障害、24 時間の UV 照射で皮膚障害 250mg/kg: 投与後 4 時間の UV 照射で死亡、皮膚障害
がん原性試験		未実施			

* アミノレブリン酸リン酸塩を添加し、塩酸塩換算した。

** 遮光条件下にて試験を実施した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

[製剤]

アラベル®内用剤 1.5g：処方せん医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

[有効成分]

アミノレブリン酸塩酸塩：規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(最終年月を外箱等に記載)

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ-14 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数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することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

6. 包装

アラベル®内用剤 1.5g：1バイアル

7. 容器の材質

バイアル：無色のガラスバイアル

ゴム栓：シリコン処理の臭化ブチルゴム

フリップ・オフ キャップ：アルミニウム/ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：アラグリオ®内用剤 1.5g

同効薬：なし

9. 国際誕生年月日

2007 年 9 月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
アラベル®内用剤 1.5g	2013 年 3 月 25 日	22500AMX00883000

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 8 月 27 日

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

10 年：2013 年 3 月 25 日～2023 年 3 月 24 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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

16. 各種コード

	包装	JAN コード	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アラベル®内用剤 1.5g	1 バイアル	4987846106010	1224214010101	7290007X1031	622242101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

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

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

文献に記載の社内資料につきましてもご請求ください。

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

EU の 30 カ国及び韓国の計 31 カ国(2012 年 3 月現在)にて承認されており、日本と同様の効能・効果、用法・用量である。

外国における効能・効果、用法・用量

国名	EU(2012年3月現在)
販売名	Gliolan 30mg/ml powder for oral solution
会社名	medac
剤形 (含量)	アミノレブリン酸塩酸塩として 1.5g(5-アミノレブリン酸 1.17g 相当量)を含有する凍結乾燥製剤
効能・効果	成人の悪性神経膠腫(WHO グレードⅢ／Ⅳ)の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化
用法・用量	本剤の推奨用量は、5-アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg である。溶解液を麻酔導入前 3 時間(範囲：2～4 時間)に経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

米国及びオーストラリアで未承認のため、カテゴリーは不明である。

	分 類
FDA : Pregnancy Category	米国で未承認のため、カテゴリー不明
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4 th edition, 1999)	オーストラリアで未承認のため、カテゴリー不明

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、欧州の添付文書とは異なる。

出典	記載内容
欧州の添付文書 (2007年7月時点)	小児 小児における使用経験はない。

本邦での添付文書－小児の項 抜粋

小児等における安全性は確立していない。[使用経験がない。]

XIII. 備考

その他の関連資料

1. 主な神経膠腫のグレード

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

臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約(第3版)2010年(改変)

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

正常脳組織及び星細胞腫グレードの各種類の組織内PPIX濃度と手術中の蛍光強度を比較検討した。組織内PPIX濃度の平均値は正常脳組織で $1.70\mu\text{mol/L}$ 、グレード I で $1.74\mu\text{mol/L}$ 、グレード II で $2.29\mu\text{mol/L}$ 、グレード III で $7.43\mu\text{mol/L}$ 、グレード IV で $13.65\mu\text{mol/L}$ であった。同様に手術中の蛍光強度も、悪性度が高くなるにつれて増加することが明らかになった。

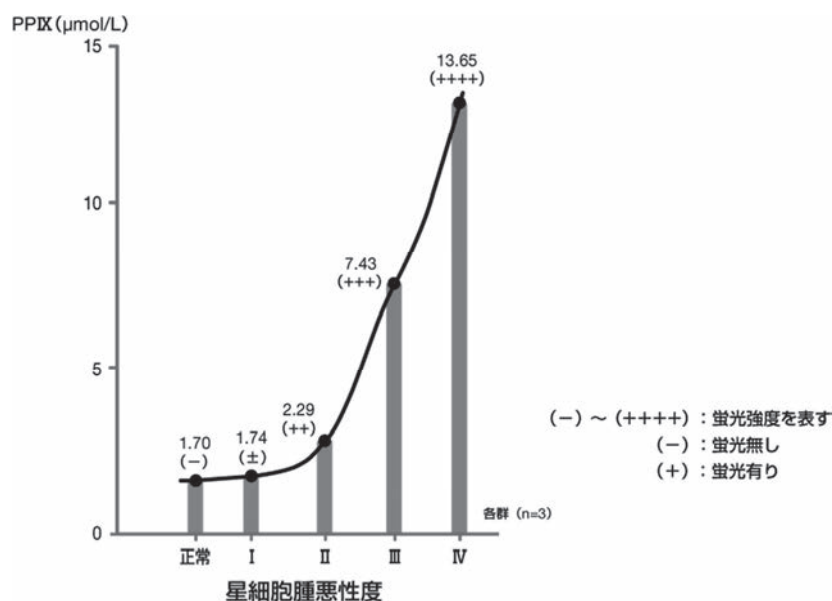


図 XIII-1. 5-ALA経口投与後の正常脳及び星細胞腫グレードの各組織内PPIX濃度、蛍光強度の関係

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

金子貞男：脳神経外科 2001；29(11)：1019-1031 (改変)

3. 調製方法

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

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

① キャップ(白色)及び「ゴム栓アルミキャップ」を外す。

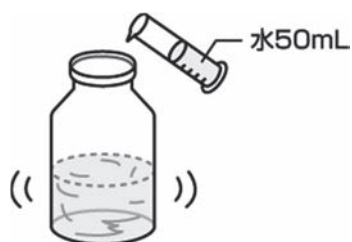


注) キャップの上に注意喚起のために、「禁注射」と書かれたラベルを貼っています。また、バイアル側面のラベルにも「禁注射」と記載しています。

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

注) 手では開けられません。必ず、ニッパー等の道具を利用してください。

② バイアルに、水 50mL を徐々に加える。



注) バイアルは60mL容器です。

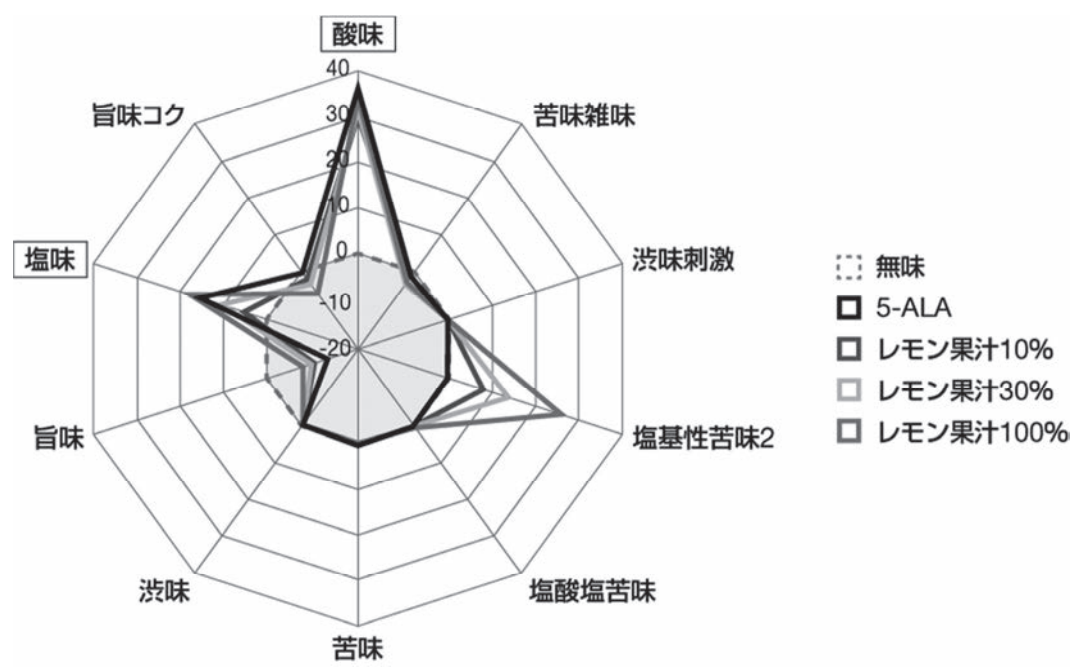
注) 溶解液の24時間の安定性を検討した際には、水は「注射用水」を用いました。

③ 溶解液を必要量量り、コップに入れる。



4. 5-ALA とレモン果汁との味の比較

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



社内資料

図XIII-2. 無味を基準としたレーダーチャート

*＜参考＞ アラベル内用剤1.5g 体重あたりの投与量換算表

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

体重あたりの投与量は下表を参照すること。

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

体重 (kg)	投与量※ (mL)
35	23
36	24
37	25
38	25
39	26
40	27
41	27
42	28
43	29
44	29
45	30
46	31
47	31
48	32
49	33
50	33
51	34
52	35
53	35
54	36
55	37
56	37
57	38
58	39
59	39
60	40
61	41
62	41
63	42
64	43
65	43
66	44
67	45

体重 (kg)	投与量※ (mL)
68	45
69	46
70	47
71	47
72	48
73	49
74	49
75	50
76	51**
77	51**
78	52**
79	53**
80	53**
81	54**
82	55**
83	55**
84	56**
85	57**
86	57**
87	58**
88	59**
89	59**
90	60**
91	61**
92	61**
93	62**
94	63**
95	63**
96	64**
97	65**
98	65**
99	66**
100	67**

※ 小数点1位を四捨五入した。

※※ 2バイアルを用いて調製すること。

