

審議結果報告書

平成 25 年 3 月 15 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①アラベル内用剤1.5g、②アラグリオ内用剤1.5g
[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者] ①ノーベルファーマ株式会社、②SBIファーマ株式会社
[申請年月日] 平成24年7月5日

[審 議 結 果]

平成 25 年 3 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当しないとされた。

[承認条件]

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。

審査報告書

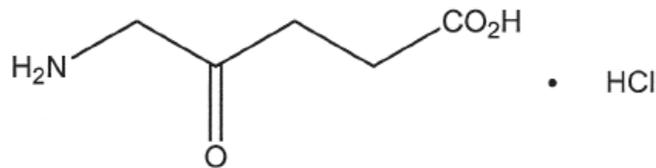
平成 25 年 3 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①アラベル内用剤 1.5 g、②アラグリオ内用剤 1.5 g
[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者 名] ①ノーバルファーマ株式会社、②SBI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 5 日
[剤形・含量] 1 バイアル中、アミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_5H_9NO_3 \cdot HCl$

分子量： 167.59

化学名：

(日 本 名) 5-アミノ-4-オキソペンタン酸 一塩酸塩

(英 名) 5-Amino-4-oxopentanoic acid monohydrochloride

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品(平成 22 年 9 月 14 日付薬食審査発 0914 第 1 号 厚生労働省
医薬食品局審査管理課長通知)

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 25 年 3 月 5 日

[販 売 名] ①アラベル内用剤 1.5 g、②アラグリオ内用剤 1.5 g
[一 般 名] アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者 名] ①ノーベルファーマ株式会社、②SBI ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 7 月 5 日
[審査結果]

提出された資料から、アラベル内用剤 1.5 g、アラグリオ内用剤 1.5 g（以下、「本剤」）の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についての有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後調査において、本剤を用いた診断により新たに切除を決定した組織の有無、本剤を用いた蛍光誘導の境界領域の病理検体での腫瘍細胞の有無、並びに本剤投与後の肝機能障害及び光線過敏症の発現状況等の情報を収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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 20 mg/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。
[承認条件] 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。

審査報告 (1)

平成 25 年 1 月 25 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アラベル内服用 1.5 g、②アラグリオ内服用 1.5 g (①アラベル内用剤 1.5 g、②アラグリオ内用剤 1.5 g に変更予定)
[一 般 名]	アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者 名]	①ノーベルファーマ株式会社、②SBI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 5 日
[剤形・含量]	1 バイアル中、アミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤
[申請時効能・効果]	悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化
[申請時用法・用量]	本剤を水に溶解し、手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲: 2~4 時間) に、20 mg/kg を経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

5-アミノレブリン酸 (以下、「5-ALA」) は、各種の生物に広く存在している生体内物質であり、細胞内において、青色光線で励起されると赤色の蛍光を発色するプロトポルフィリンIX (以下、「PPIX」) に変換され、ヘム生成に利用される。悪性腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成に関与する酵素活性が高く、PPIX からヘムへの生成を触媒する酵素活性が低いため、PPIX が腫瘍細胞に多く蓄積する性質を利用し、ドイツにおいて癌の蛍光診断に用いる検討が行われ、1998 年に 5-ALA を用いた悪性神経膠腫の術中診断に関する臨床試験結果が最初に報告された (*Neurosurgery* 42: 518-26, 1998)。海外においては、ドイツの medac GmbH 社により「成人の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ及びⅣ) に対する手術における悪性組織の視覚化」について、5-ALA 塩酸塩 (以下、「本薬」) の開発が行われ、2007 年 9 月に欧州で、2011 年 1 月に韓国において承認されている。

本邦においては、2010 年 1 月からノーベルファーマ株式会社により開発が行われた。また、本薬の「悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ及びⅣ) に対する手術における悪性組織の視覚化」について、「第 3 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(2010 年 4 月 27 日) において医療上の必要性が高いと評価され、同年 5 月に厚生労働省より開発要請された。2010 年 9 月には「悪性神経膠腫」を対象疾病として、希少疾病用医薬品の指定を受けた。今般、ノーベルファーマ株式会社及び SBI ファーマ株式会社により国内第Ⅲ相試験等を基に、アラベル内服用 1.5 g 及びアラグリオ内服用 1.5 g (以下、「本剤」) の医薬品製造販売承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のアミノレブリン酸塩酸塩は、ドイツ Heraeus Precious Metals GmbH & Co. KG により原薬等登録簿登録番号 224MF10095 として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬 (5-ALA 塩酸塩) は白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末であり、一般特性として、性状、溶解性、融点、UV 極大吸収波長、解離定数 (pKa)、pH、光学活性、吸湿性及び結晶多形について検討されている。原薬には二つの結晶形 A 及び B が存在し、原薬製造時の結晶形は、XXXXXXXXXX に溶解し、XXXXXXXXXX を加えて析出する A であるが、製剤における結晶形は原薬を XXXXXXXXXX に溶解し乾燥して得られる B である。原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (以下、「IR」)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR) 及び質量スペクトルにより確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状 (肉眼観察)、確認試験 (IR、薄層クロマトグラフィー)、純度試験 [塩素 (電位差滴定法)、溶状 (比色)、重金属 (重金属試験法)、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (以下、「HPLC」))、残留溶媒 (ガスクロマトグラフィー (以下、「GC」))]、乾燥減量、強熱残分、微生物限度及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

実施された原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	-20℃	ポリエチレン容器	36 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン容器に入れて-20℃で保存するとき 36 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤である。

2) 製造方法

製剤は薬液調製、充てん、凍結乾燥、巻き締め・中間製品の試験、紙箱包装・中間製品の試験、輸送用包装・中間製品の保管、最終包装及び試験・保管、品質試験、最終包装・保管からなる工程により製

造される。なお、[]工程が重要工程とされ、[]工程及び[]の試験に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（肉眼観察）、確認試験（IR、塩化物（定性反応））、純度試験（溶状（比色）、類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、製剤均一性（質量偏差試験）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

実施された製剤の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 7ロット	25℃	60%RH	褐色バイアル5ロット	36ヵ月
加速試験	実生産 7ロット	40℃	75%RH	無色バイアル2ロット	6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、無色ガラスバイアルに[]製のゴム栓で密封し、室温保存するとき36ヵ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び照会事項の回答を検討した結果、本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

本薬の作用機序については、すでに多くの公表論文等で報告されているため、申請者は効力を裏付ける試験を新たに実施せず、既存の情報から検討した。

1) 各種細胞でのPPIXの生成及び蓄積性 (In vitro) (添付資料4.2.1.1-1、参考資料)

悪性腫瘍細胞株であるNBT-II（ラット膀胱癌細胞）、PAM（マウス扁平上皮癌細胞）、B16（マウスメラノーマ細胞）、A431（ヒト類表皮癌細胞）及びEJ（ヒト移行上皮癌細胞）並びに正常細胞株であるFHs738BL（ヒト胎児膀胱細胞）及びHSF（ヒト皮膚線維芽細胞）を、それぞれ 1.5×10^5 個24時間培養した後、5-ALA 1 mMを添加して生成するPPIXの量を5-ALA添加の1、4及び24時間後に測定した。5-ALAの添加後、すべての細胞でPPIXの増加が認められた。A431を除く悪性腫瘍細胞では、添加1時間後から4時間後にかけて正常細胞に比べ顕著な増加が認められ、添加24時間後のA431を除く悪性腫瘍細胞株の細胞内PPIX量は、正常細胞よりも多かった。また、上記の試験系で、PPIXからへムへの変換を阻害するdesferal

5 µg/mLを5-ALAと同時に添加したところ、添加24時間後の細胞内PPIX量は、悪性腫瘍細胞では、desferal未添加時に比べ有意に増加（平均値で38～52%の増加）したが、正常細胞では、有意な増加は認められなかった。

2) 5-ALA又はポルフィマーナトリウムを担癌ウサギに投与した時の光感受性物質の脳内分布（添付資料4.2.1.1-2、参考資料）

雄New Zealand Whiteウサギ（2～3.5 kg、合計20匹）の脳に、悪性腫瘍細胞株であるVX2細胞（脳内で増殖するウイルス誘発性乳頭腫）を移植した。移植の13日後に本薬20及び100 mg/kg又はポルフィマーナトリウム2.5、5及び10 mg/kgを静脈内投与し、本薬投与6及び24時間後又はポルフィマーナトリウム投与24時間後に、波長514 nmの光で励起させたときの白質、灰白質、腫瘍部及び腫瘍周辺部の光感受性物質（PPIX又はポルフィマーナトリウム）の濃度を測定した。本薬群のPPIXの脳内濃度は腫瘍部で多く、腫瘍部のPPIX濃度は、投与6時間後で、白質の72倍以上、灰白質の21倍以上、腫瘍周辺部の10倍以上であり、投与24時間後で、白質の165倍以上、灰白質の24倍以上であり、腫瘍周辺部の5倍以上であった。一方、ポルフィマーナトリウム群のポルフィマーナトリウムの脳内濃度は、腫瘍部とその他の組織での差は小さく、腫瘍部のポルフィマーナトリウム濃度は、投与24時間後で、白質の7～9倍、灰白質の6～11倍、腫瘍周辺部の3～5倍であった。

3) 担癌ウサギに5-ALAを投与した時の脳腫瘍摘出率（添付資料4.2.1.1-3、参考資料）

雄New Zealand Whiteウサギ（3.3～3.8 kg、n=14）の脳に、悪性腫瘍細胞株であるVX2細胞を移植し、移植の14日後に本薬20 mg/kgを静脈内投与し、4時間後に脳腫瘍摘出術を行った。まず白色光下で、灰白色を帯びた腫瘍細胞を摘出し、次に波長405 nmの励起光下で、赤紫色を発色する残存腫瘍細胞を摘出し、最後に全脳を摘出した。摘出した脳組織（正常組織及び腫瘍組織）の体積を算出した結果、白色光下での腫瘍摘出では、全腫瘍細胞の67.9±38.4%（平均値±標準偏差、以下同様）が摘出され、その後の蛍光下の摘出では、残存腫瘍細胞がさらに摘出（全腫瘍細胞の30.1±38.1%）された。以上の白色下及び蛍光下での腫瘍摘出により、全腫瘍細胞の98.0±3.5%が摘出された。

4) 光感受性物質に光照射した時の正常脳及び浮腫脳に及ぼす影響（添付資料 4.2.1.1-4、参考資料）

雄Wistarラット（240～260 g、n=6）の右頭頂部を開頭し、①レーザーを照射（argon-pumped rhodamine dye laser、200J/cm²、635 nm、以下同様）、②本薬100 mg/kgを静脈内投与し、投与6時間後にレーザーを照射、③-68℃に冷却した直径1 mmの銅製スタンプを脳皮質に15秒間あてて脳浮腫を誘発、④本薬100 mg/kgを静脈内投与し、投与3時間後に③と同様に脳浮腫を誘発させ、さらに3時間後にレーザーを照射、⑤ポルフィマーナトリウム5 mg/kgを静脈内投与し、投与6時間後にレーザーを照射、のいずれかの処置を行い、各種処置の72時間後に摘出した脳の組織標本をヘマトキシリン・エオシン（HE）染色して、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。

本薬投与後にレーザーを照射した群（②）の障害部の深度は、レーザー照射のみを行った群（①）及び脳浮腫を誘発させた群（③）と同程度で、いずれも0.5 mm未満であった。本薬を投与し、脳浮腫を誘発後にレーザーを照射した群（④）の障害部の深度は0.83±0.31 mmであった。ポルフィマーナトリウム投与後にレーザーを照射した群（⑤）の障害部の深度は1.77±0.22 mmであり、他の群（①～④）と比較して深い組織部までの障害が認められた。

5) PPIXの腫瘍細胞における蓄積の機序

①ヒト正常細胞と乳癌細胞のALAデヒドラターゼ、PBGデアミナーゼ及びウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼ活性（添付資料4.2.1.1-5、参考資料）

乳癌患者の外科手術で摘出した組織から採取した悪性腫瘍細胞及び正常細胞を採取後4時間以内にスクロース溶液中でホモジナイズし、遠心分離後の上清における各PPIX合成酵素の活性を測定した。

ALAデヒドラターゼ活性は、5-ALAを添加後、1時間で生成したポルホビリノーゲン（以下、「PBG」）を蛍光法により測定して算出した。PBGデアミナーゼ活性は、PBGを添加後、種々の時間で酵素により生成したポルフィリンを蛍光法により測定して算出した。ウロポルフィリノーゲン（以下、「URO」）デカルボキシラーゼ活性は、PBGを添加後、窒素環境下で2時間で生成したポルフィリンの蛍光強度を測定して算出した。

腫瘍細胞のALAデヒドラターゼ、PBGデアミナーゼ及びUROデカルボキシラーゼ活性は、それぞれ正常細胞の1.6～17.6倍、2.5～67倍及び2.2～32.5倍であった。

②ラット正常肝細胞由来及びヘパトーマ由来のセルラインにおけるPBGデアミナーゼ及びフェロケラターゼ活性について（添付資料4.2.1.1-6、参考資料）

JAR-2 ラットの正常肝細胞由来細胞株（RL、RCL-10、RCL-24、M 及び Culb-TC）及びラットのヘパトーマ（Yoshida ascites hepatoma）由来細胞株（JTC-1、JTC-2、JTC-15、JTC-16 及び JTC-27）を用いて、PPIX合成酵素である PBG デアミナーゼ及び PPIX からヘムへの生成を触媒する酵素であるフェロケラターゼの活性を測定した。

PBG デアミナーゼ活性は、PBG 添加後 1 時間で生成したポルフィリンを蛍光法により測定して算出し、フェロケラターゼ活性は、メソポルフィリン及び硫酸鉄（II）を加え、冷却後に塩化鉄（⁵⁹Fe）を加えて酵素反応を開始させ、1 時間後にポルフィリンを除去した酢酸エチル層の放射活性を測定して算出した。

ヘパトーマ由来細胞の PBG デアミナーゼ活性は JTC-27 を除き、肝正常細胞である RL よりも高かった。肝正常細胞由来ではあるものの、自然発症又は薬剤により形質転換した細胞（RCL-10、RCL-24、M 及び Culb-TC）の PBG デアミナーゼ活性は、RL の PBG デアミナーゼ活性よりも低かったが、ほぼ同程度と考えられた。また、すべてのヘパトーマ由来細胞及び形質転換した正常細胞由来細胞でのフェロケラターゼ活性は、RL よりも低かった。

(2) 副次的薬理試験

提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に対する作用

①マウス自発運動に対する作用（添付資料 4.2.1.3-1）

雌 NMRI マウス（20～22 g、n=5）に、紫外線（635 nm 未満）を遮断した暗室において、本薬 40、100 及び 250 mg/kg 又は生理食塩液を静脈内投与した。5-ALA 塩酸塩は、投与後 130 分まで、slight static movements（移動を伴わないグルーミング等の行動）及び active moving（移動を伴う行動等）のいずれに対しても影響を及ぼさなかった。

②ヘキソバルビタール誘発睡眠に対する作用（添付資料 4.2.1.3-2）

雌 NMRI マウス（20～23 g、n=5）に、紫外線（635 nm 未満）を遮断した暗室において、本薬 40、100 及び 250 mg 又は生理食塩液を静脈内投与し、その 5 分後にヘキソバルビタール 45 mg/kg を静脈内に投与したところ、本薬はヘキソバルビタール誘発睡眠時間に対して影響を及ぼさなかった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用（添付資料 4.2.1.3-3）

紫外線（635 nm 未満）を遮断した暗室において、クロラロース/ウレタン麻酔下の雌ビーグルイヌ（3.5～4 年齢、n=5）に、本薬 0（媒体）、5、15 及び 45 mg/kg を順次静脈内漸増投与し、被験薬の投与 5、15 及び 30 分後に、末梢動脈圧（収縮期及び拡張期）、肺動脈圧（収縮期及び拡張期）、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、呼吸数、呼吸量及び血液ガス（pH、pO₂、及び pCO₂）等を測定した。本薬 15 mg/kg 投与までは、すべての項目において変化は認められなかったが、45 mg/kg 投与では投与直後に最大圧立ち上がり速度が投与前の値に比べ有意に低下し、投与後 5 分以内に回復した。

3) 5-ALA の尿排泄及び尿中電解質排泄に対する作用（添付資料 4.2.1.3-4）

紫外線（635 nm 未満）を遮断した暗室において、雌 Sprague-Dawley（以下、「SD」）ラット（160～184 g、n=10）に、本薬 40、100 及び 250 mg/kg 又は生理食塩液を静脈内投与し、さらに蒸留水 20 mL/kg を経口投与し、投与 24 時間後までの尿を採取した。尿量及び尿中電解質（塩素イオン（以下、「Cl⁻」）、ナトリウムイオン（以下、「Na⁺」）及びカリウムイオン（以下、「K⁺」））濃度を測定したところ、いずれの群でも尿量及び Cl⁻の排泄に対する影響は認められなかった。100 mg/kg 群では、投与 2 時間後までの Na⁺の排泄が生理食塩液群に比べ有意に少なかったが、用量反応性は認められなかった。また、250 mg/kg 群では、投与 1 時間後までの K⁺の排泄が生理食塩液群に比べ有意に高かった。

4) 平滑筋収縮に対する作用（添付資料 4.2.1.3-5）

雌 Dunkin-Hartley モルモット（250～280 g、n=6）の摘出回腸を用い、紫外線（635 nm 未満）を遮断した暗室において、本薬 0.5、5、50、500 及び 5,000 µg/mL の平滑筋に対する作用を検討した。また、摘出回腸に収縮物質（ヒスタミン、アセチルコリン又は塩化バリウム）を添加した後に本薬を加えたときの平滑筋の弛緩作用を検討した。本薬単独では、平滑筋収縮作用及び弛緩作用を示さなかったが、本薬 500 及び 5,000 µg/mL で、ヒスタミン刺激収縮を 27.48 及び 98.77%抑制した。さらに本薬 5,000 µg/mL は、アセチルコリン及び塩化バリウム刺激収縮も、それぞれ 59.60 及び 89.67%抑制した。

（4）薬力学的薬物相互作用

提出されていない。

<審査の概略>

効力を裏付ける試験（添付資料 4.2.1.1-1～6）で検討された細胞は悪性神経膠腫以外の細胞であったことから、機構は、これらの試験成績から、悪性神経膠腫に対する本薬の効力を適切に推定できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。悪性神経膠腫に限らずほとんどすべての悪性腫瘍細胞ではヘムの合成が亢進しており、5-ALA より生成される PPIXは、5-ALA の投与後に正常細胞と比較して腫瘍細胞

に多く蓄積することから、PPIXを蛍光物質として検出することで、ほとんどの悪性腫瘍細胞の診断は可能である。

提出した薬理試験でも脳腫瘍細胞以外の様々な悪性腫瘍細胞において、5-ALAの添加後に正常細胞と比較してPPIXが多く蓄積することが示されている。正常脳細胞と脳腫瘍細胞を用いたヘム合成経路に関する各種酵素活性を比較検討した報告はないものの、ヒト脳腫瘍（悪性神経膠腫）組織では、正常脳組織に比べPPIXからヘムへの生成を触媒する酵素であるフェロケラターゼのmRNA発現量が著しく減少していることが報告されている（*Brit J Cancer* 104: 798-807, 2011）。

以上を踏まえると、脳腫瘍細胞以外の細胞を用いて得られた5-ALAの効力に関する知見は脳腫瘍細胞においても再現されると推測されるため、本申請にあたり提出した効力を裏付ける試験成績から悪性神経膠腫に対する5-ALAの効力を適切に推定できると考えられる。

機構は、以下のように考える。悪性神経膠腫及び悪性神経膠腫由来の細胞におけるPPIX合成酵素及びPPIXからヘムへの生成を触媒する酵素の活性やPPIXの蓄積が直接検討された結果は示されておらず、悪性神経膠腫細胞でも、提出された効力を裏付ける試験で使用された腫瘍細胞と同様にPPIXが蓄積することを示す根拠はないものの、当該試験において使用された悪性腫瘍細胞では、正常細胞と比較してPPIX合成酵素の活性が高く、PPIXからヘムへの生成を触媒する酵素の活性が低く、5-ALAの添加後に正常細胞と比較してPPIXが多く蓄積すること、悪性腫瘍細胞であるVX2細胞を脳に移植したウサギに本薬を静脈内投与したときに正常組織に比べ脳腫瘍組織により多くのPPIXが蓄積することは示されている。さらに、申請者が非臨床薬物動態試験として提出した、ヒト悪性神経膠腫のモデルであるC6グリオーマ細胞を脳に移植したラットに5-ALAを静脈内投与した際の脳内のPPIX分布を検討した試験（「(ii) 薬物動態試験の概要、＜提出された試験の概略＞ (2) 分布、1) 組織分布」の項参照）の成績から、脳内へ5-ALAが分布することとともに、正常組織に比べ脳腫瘍組織により多くのPPIXが蓄積することが確認できることから、悪性神経膠腫患者に本薬を投与したときに脳腫瘍細胞内にPPIXが蓄積し、腫瘍細胞が可視化されることを支持する成績は得られているものと判断した。

（ii）薬物動態試験の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請にあたり、非臨床薬物動態に関する資料として、体外から投与された5-ALAの薬物動態を検討した7試験（添付資料4.2.2.2-1～4.2.2.2-6、4.2.2.4-4、4.2.2.5-3）が評価資料として提出され、公表論文が参考資料とされた。

5-ALAは、ヘモグロビンやチトクロムの組成であるポルフィリンの前駆体であり、薬物動態試験において5-ALA及びポルフィリンの血漿中濃度が測定された。ラット及びイヌの血漿中5-ALA濃度は、バリデートされた液体クロマトグラフィー-蛍光検出（以下、「HPLC-FL」）法によって定量された。定量下限は試験毎に異なりラットの試験では0.02971～0.01 µg/mL、イヌの試験では0.03105～0.01 µg/mLであった。血漿中PPIX濃度はバリデートされたHPLC-FL法によって定量され、ラット及びイヌの試験の定量下限は0.00562及び0.00434 µg/mLであった。ラットの試験において血漿中ポルフィリン化合物（ウロポルフィリンI、ウロポルフィリンIII、pentacarboxylporphyrin、heptacarboxylporphyrin、コプロポルフィリンI及びコプロポルフィリンIII）濃度はバリデートされたHPLC-FL法によって定量され、定量下限は0.2 pmol/mLであった。特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

(1) 吸収

i) 単回投与 (添付資料 4.2.2.2-1~2、4.2.2.2-5)

雌雄ラット (雌雄各 n=3/時点) に本薬 30 及び 300 mg/kg を単回経口投与し、投与前、投与 20 分後、2、4 及び 24 時間後の血漿中 5-ALA 濃度を測定したとき、投与前は定量下限未満で、最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 t_{max} 」) はいずれの投与群も投与 20 分後であり、最高血漿中濃度 (以下、「 C_{max} 」) は、30 mg/kg 投与群で 7.1 ± 6.5 及び 13.7 ± 2.5 $\mu\text{g/mL}$ (雄及び雌、以下同順)、300 mg/kg 投与群で 69.8 ± 8.2 及び 68.6 ± 14.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は 30 mg/kg 投与群で 70.8 及び 63.3 分、300 mg/kg 投与群で 108.5 及び 143.4 分であり、投与 24 時間後にはいずれの用量群においても定量下限未満まで減少した。雌雄ラット (雌雄各 n=3/時点) に 5-ALA リン酸塩 15、60 及び 250 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の血漿中 5-ALA 濃度を測定したとき、各用量群の t_{max} は雌雄いずれも 0.5 時間であり、 C_{max} は 15、60 並びに 250 mg/kg 投与群で 2.20 及び 4.09 $\mu\text{g/mL}$ (雄及び雌、以下同順)、9.61 及び 14.4 $\mu\text{g/mL}$ 並びに 85.3 及び 58.2 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 AUC_{0-24} 」) は 3.16 及び 3.80 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、12.0 及び 19.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 並びに 142 及び 91.5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

雌雄イヌ (各 n=3) に本薬 20 mg/kg をクロスオーバー法により単回経口投与及び単回静脈内投与したとき、 t_{max} は 0.625 ± 0.262 及び 0.058 ± 0.027 時間、 C_{max} は 14.715 ± 1.662 及び 40.901 ± 5.540 $\mu\text{g/mL}$ 、無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」) は 22.290 ± 5.016 及び 25.896 ± 5.063 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 0.623 ± 0.129 及び 0.652 ± 0.059 時間であり、静脈内投与時の全身クリアランス (CL) 及び分布容積 (V_d) は 0.799 ± 0.163 $\text{L/kg} \cdot \text{h}$ 及び 0.751 ± 0.164 L/kg であった。本薬経口投与時の生物学的利用率 (BA) は 86% であった。血漿中 PPIX 濃度は、経口投与及び静脈内投与共にほとんどの例で定量下限未満であり、薬物動態パラメータは算出できなかった。

ii) 反復投与 (添付資料 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3~4、4.2.2.2-6)

雌雄ラット (各 n=3/時点) に本薬 30 及び 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、投与 14 日目の投与前、投与 20 分後、投与 2、4 及び 24 時間後の血漿中 5-ALA 濃度を測定したとき、 t_{max} は雌雄いずれの用量群でも 20 分であり、 $t_{1/2}$ は 43.1~88.1 分 (本項では雌雄毎、用量毎の平均値の幅、以下同様) であった。雌雄ラット (各 n=3/時点) に本薬 125 及び 500 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したとき、雌雄いずれの用量群でも投与 1 日目及び 14 日目の血漿中 5-ALA 濃度は投与後速やかに減少し、 $t_{1/2}$ は 35.1~45.6 分であり、5-ALA の薬物動態は反復投与によって大きく変動しなかった。また、125 及び 500 mg/kg 投与群のいずれにおいても血漿中 PPIX 濃度には単回投与と反復投与の間で、また、雌雄間で大きな差異は認められず、 t_{max} は 2~8 時間、 C_{max} は 125 及び 500 mg/kg 投与群で 0.055~0.100 及び 0.038~0.146 $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿中 PPIX 濃度は、投与 24 時間後には投与前値付近まで減少した。

雌雄イヌ (各 n=3~4) に本薬 1、3 及び 10 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与したとき、投与 1 及び 28 日目の t_{max} は 0.5~1.4 時間であり、本薬経口投与時の 5-ALA の C_{max} 及び AUC_{0-24} は雌雄間で大きな差異はなく、また反復投与によってほとんど変化せず、 C_{max} は 0.577~0.608、1.90~2.29 及び 4.72~9.36 $\mu\text{g/mL}$ (1、3 及び 10 mg/kg 投与群、以下同順)、 AUC_{0-24} は 1.05~1.18、2.74~3.38 及び 8.24~12.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

(2) 分布

1) 組織分布 (添付資料 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-6、4.2.2.3-7、参考資料)

雄性白色ラット (n=3/時点) に 5-ALA 200 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの、投与 1、2、3、4、6、12 及び 24 時間後の 5-ALA 及び PPIX の組織分布が検討された。いずれの投与経路でも 5-ALA 投与後に 5-ALA は速やかに各組織に分布し、腎臓、膀胱、脾臓、十二指腸吸引物、空腸、結腸、肝臓で高い濃度を示し、経口投与時では静脈内投与時と比較して胃、十二指腸吸引物、空腸、腎臓、肝臓、血漿で高値を示した。いずれの投与経路においても、各組織中 5-ALA 濃度は最高濃度を示した後に速やかに減少し、静脈内投与時には多くの組織において投与 3 時間後には検出下限以下まで減少し、十二指腸吸引物、空腸、脾臓、腎臓、膀胱においても投与 6 時間後には検出されなかった。経口投与時の胃、十二指腸吸引物、空腸、肝臓、腎臓及び膀胱中 5-ALA 濃度が検出下限未満になるまでの時間は、静脈内投与時よりも遅かったが、いずれも投与 24 時間後には検出下限未満であった。また、組織中 PPIX 濃度は経口投与では投与 2~4 時間後、静脈内投与では投与 1~3 時間後に最高濃度を示した。組織中最高濃度は両投与経路間で類似しており、十二指腸吸引物、空腸、肝臓、腎臓、結腸、胃、心臓、肺、食道、脾臓、膀胱、神経で高い濃度を示し、これらの組織における PPIX 濃度は、いずれの時点においても血漿中 PPIX 濃度よりも高かった。皮膚中の PPIX 濃度推移は血漿中 PPIX 濃度推移と同様であった。腎臓中 PPIX 濃度は、投与 24 時間後においても上昇し、バックグラウンドレベルの約 2.5 倍であったが、腎臓を除く組織の投与 12 時間後のポルフィリン濃度はバックグラウンドレベルであった。経口投与時、脳内 5-ALA 濃度は投与 1 時間後に、脳内 PPIX 濃度は投与 3 時間後に最高濃度を示し、いずれも投与 24 時間後にはバックグラウンドレベルであった。

雄性イヌ (n=3~7) に本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、肝臓、膵臓、前立腺、膀胱、筋肉中の総ポルフィリン濃度は投与 1~4 時間後に増加したが、皮膚への分布はわずかであった。

雌ラット (n=4~5/時点) の脳に、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) を移植し、移植の 14 日後に、5-ALA の ¹⁴C-標識体 120 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は投与 5 分後には腫瘍中に認められた。腫瘍中放射能濃度は投与 15 分後まで上昇し (59,634 dpm/g)、その後減少したが、投与 8 時間後にも少量の放射能が認められた (3,653 dpm/g)。腫瘍中の最大放射能濃度は、正常脳中の最大放射能濃度の約 3.4 倍であった。また、肝臓中放射能濃度は投与 30 分後に最高値 (150,281 dpm/g) を示し、皮膚中放射能濃度は投与 15 分後に最高値 (128,245 dpm/g) を示した。

脳に C6 グリオーマ細胞を移植後 9 日目の雄ラット (n=6/時点) に、5-ALA 100 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 3、6 及び 9 時間後の脳腫瘍組織における PPIX の蛍光強度は、いずれの測定時点でも正常脳組織に比べ有意に高く、投与 6 時間後に最も高かった。

(3) 代謝

1) 細胞におけるヘモグロビン合成 (添付資料 4.2.2.4-8、参考資料)

ミトコンドリアで生成された 5-ALA は、細胞質において、ALA デヒドラターゼによって PBG へ、PBG デアミナーゼと UROIII 合成酵素によって UROIII、URO デカルボキシラーゼによってコプロポルフィリノーゲン III へ変換され、ミトコンドリアに戻りコプロポルフィリノーゲンオキシダーゼによってプロトポルフィリノーゲン IX へ、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼによって PPIX に変換される。生成した PPIX はフェロケラターゼによって二価鉄が挿入されてヘムに変換される。

2) *in vivo* 代謝 (添付資料 4.2.2.4-1 (参考資料)、4.2.2.4-4)

雌雄 (各 n=3/時点) ラットに 5-ALA リン酸塩 15、60 及び 250 mg/kg を 1 日 1 回 91 日間反復経口投与したとき、血漿中ではウロポルフィリン I、ウロポルフィリン III、pentacarboxylporphyrin、

heptacarboxylporphyrin、コプロポルフィリン I 及びコプロポルフィリン III の 6 種類のポルフィリン化合物が定量可能であり、これら 6 化合物の t_{max} は 0.5~4 時間、 C_{max} 及び AUC_{0-24} はほぼ投与量の増加とともに増大した。

雄性イヌ (n=2~7) に本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中ポルフィリン濃度は投与 1 時間後までに急速に増加し、その後徐々に減少した。尿中には 5-ALA、PBG 並びにポルフィリンであるコプロポルフィリン III、heptacarboxylporphyrin、hexacarboxylporphyrin 及び pentacarboxylporphyrin が認められた。

(4) 排泄

1) 尿中排泄 (添付資料 4.2.2.5-1 (参考資料)、4.2.2.5-2 (参考資料)、4.2.2.5-3)

雄性ラット (n=3/時点) に 5-ALA 200 mg/kg を単回経口投与又は単回静脈内投与し、投与 1、2、3、4、6、12 及び 24 時間後の尿中 5-ALA 濃度を測定したとき、いずれの投与方法でも投与 1 時間後の尿中に 5-ALA が検出され、投与 2 時間後に尿中濃度は最高値に達した。投与 4 時間後の尿には少量の 5-ALA が検出された。

雄性イヌ (n=3~7) に本薬 100 mg/kg を単回静脈内投与したとき、尿中 5-ALA の排泄は投与後速やかに増加し、投与 2~4 時間後で最も高かった。尿中 PBG は徐々に増加し、投与 4~8 時間後に最高値に達した。尿中総ポルフィリンは、投与後に増加し投与 4~8 時間で最高値に達した。

雌雄ラット (各 n=10) に 0.9% 食塩水、本薬 30、100 及び 300 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 13 日目の投与後 16 時間の尿中 5-ALA 濃度は雄ラットで 4.7 ± 2.0 、 6.6 ± 2.2 、 39.4 ± 35.3 及び 340.4 ± 182.3 $\mu\text{g/mL}$ 、雌ラットで 5.7 ± 1.4 、 6.9 ± 1.1 、 42.7 ± 16.9 及び 251.4 ± 148.6 $\mu\text{g/mL}$ であった。

<審査の概略>

非臨床薬物動態試験の成績から、本薬を経口投与したときの 5-ALA の吸収は良好であることが示され、毒性試験を実施した動物における 5-ALA の曝露量を確認できたと考える。また、本薬経口投与時及び静脈内投与時の 5-ALA は速やかに組織に分布すること、5-ALA は各組織において、5-ALA より生成した PPIX は腎を除く組織において速やかに消失すること、毒性試験において、腎臓への色素沈着が認められているものの、腎毒性は示されていないこと、組織に分布せず血漿中に存在する 5-ALA は速やかに尿中に排泄されることから、薬物動態プロファイルからは本薬経口投与時の安全性上の懸念は示唆されていないものとする。

一方、PPIX の脳内分布の情報から、体外から投与された 5-ALA は脳内にも移行し、脳組織において PPIX を生成すると考えられることから、本薬は、期待される有効性を示すことを支持する薬物動態プロファイルを有することが示唆されていると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験及び光毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験 (CHL 細胞を用いる染色体異常試験を除く) は遮光下で実施された。

(1) 単回投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1~4.2.3.1-3)

単回投与毒性試験としてマウス及び SD ラットにおける静脈内投与毒性試験並びにラットにおける経口投与毒性試験が実施された。投与後の所見として、運動量低下、運動失調、呼吸困難等が認められた。なお、動物は投与後 72 時間暗所で飼育された。

1) マウス単回経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-1)

雌雄 MMRI マウスに本薬 250、500 及び 1,000 mg/kg を単回静脈内投与した試験において、1,000 mg/kg 群の雄 2/5 匹、雌 3/5 匹が死亡し、LD₅₀ は雄で 1,064 mg/kg、雌で 949 mg/kg と判断された。投与後、運動量低下、運動失調及び呼吸困難が認められ、死亡例は腹臥位を示し昏睡状態を呈した。

2) ラット単回経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-2)

雌雄 SD ラットに本薬 625、1,250 及び 2,500 mg/kg を単回経口投与した試験において、死亡は認められず、概略の致死量は 2,500 mg/kg 超と判断された。

3) ラット単回静脈内投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.1-3)

雌雄 SD ラットに本薬 125、250、500 及び 1,000 mg/kg を単回静脈内投与した試験において、1,000 mg/kg 群の雄 3/5 匹、雌 2/5 匹が死亡し、LD₅₀ は雄で 949 mg/kg、雌で 1,064 mg/kg と判断された。投与後、運動量低下、運動失調、呼吸困難、筋緊張低下及び側臥姿勢が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、ラット (4 及び 13 週間)、イヌ (4 週間) 反復経口投与毒性試験が実施された。本薬の標的器官は主に肝臓 (特に胆管) であり、主な所見として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 及び総ビリルビンの高値、肝臓への褐色色素の沈着が認められ、さらにラットでは軽度の貧血、肝細胞の壊死、胆管の増生、胆管周囲の細胞浸潤、赤褐色尿、腎臓への褐色色素の沈着、近位尿細管上皮の空胞化が認められた。本薬はヘム生成の過程で PPIX に変換されるが、ラットにおいて PPIX の光毒性によると考えられる耳及び尾の紅潮、表皮の剥離、脱毛等の皮膚所見が認められている。なお、肝臓及び腎臓に沈着した褐色色素及び赤褐色尿の原因はポルフィリン色素の蓄積・排泄によるものと考えられ、これらについては毒性とは判断されていない。

ラット 4 及び 13 週間並びにイヌ 4 週間投与時の無毒性量 (各々 44、11、3 mg/kg) とヒトの臨床用量 (20 mg/kg、添付資料 5.3.5.2-1) における、血漿中 5-ALA 濃度の C_{max} 及び AUC (毒性試験では AUC₀₋₂₄、臨床試験では AUC_∞) を比較すると、ラット 4 週間投与では約 0.5 及び 0.3 倍、ラット 13 週間投与では約 0.09 及び 0.04 倍、イヌ 4 週間投与では約 0.06 及び 0.05 倍であった。

各試験の成績は以下に示すとおりである。

1) ラット 4 週間経口投与毒性試験 (添付資料 4.2.3.2-2)

雌雄 Wistar ラット (各 n=10) に、5-ALA リン酸塩 0 (注射用水、別に断るもの以外、以下の試験でも同様)、44、183、366 及び 731 mg/kg/日 (塩酸塩換算) を 4 週間経口投与したとき、44 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で細胆管、肝細胞、クッパー細胞及び近位尿細管上皮細胞に褐色色素の沈着が認められた。

183 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で赤褐色尿、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、

平均赤血球血色素濃度及び血小板数の低値、網赤血球数及び単球比の高値、AST、ALT、LDH、総コレステロール及びリン脂質の高値、尿 pH の低下、肝臓及び腎臓の暗褐色化、肝臓及び腎臓重量の高値、肝細胞の巣状壊死又は単細胞壊死並びに胆管増生及び近位尿細管上皮の空胞化が、366 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で PPIX の光毒性によると考えられる耳介又は尾部の潮紅及び表皮の剥離、ヘマトクリット値の低値、好中球比及び白血球数の高値、ALP、尿素窒素、総ビリルビン及び中性脂肪の高値、クレアチニンの低値、尿量の高値並びにケトン体陽性反応が、雄で摂餌量の低値が認められた。731 mg/kg/日群の雌雄で摂餌量の低値、尾部の暗赤色化及び脱毛が、雄で体重の低値が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 44 mg/kg/日と判断された。

2) ラット 13 週間経口投与毒性 (添付資料 4.2.3.2-3)

雌雄 Wistar ラット (各 n=10) に、5-ALA リン酸塩 0、11、44 及び 183 mg/kg/日 (塩酸塩換算) を 13 週間経口投与したとき、44 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で平均赤血球血色素量及び平均赤血球容積の低値、肝臓及び腎臓への褐色色素の沈着並びに胆管増生が、雄で網赤血球数の高値、総ビリルビンの高値、肝細胞の単細胞壊死及び巣状壊死並びに胆管周囲のリンパ球浸潤が認められた。183 mg/kg/日以上以上の雌雄で腰部の脱毛、赤褐色尿、総ビリルビンの高値、ALT の高値、クレアチニン及び A/G 比の低値、肝臓及び腎臓重量の高値、腎臓の暗褐色化、肝細胞の単細胞壊死並びに胆管周囲のリンパ球浸潤が、雄で体重の低値、ヘモグロビン濃度及び平均赤血球血色素濃度の低値、AST 及び ALP の高値、総コレステロール、リン脂質及びアルブミンの低値並びに脾臓重量の高値が認められた。4 週間の休薬後、貧血傾向は残存していたが、その他の変化には回復又は回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 11 mg/kg/日と判断された。

3) イヌ 4 週間経口投与毒性 (添付資料 4.2.3.2-5)

雌雄ビーグルイヌ (各 n=3~4) に本薬 0、1、3 及び 10 mg/kg/日を 4 週間経口投与したとき、1 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で、投与後に嘔吐又は嘔吐物が認められ、発現頻度は用量に応じて増加する傾向が認められた。10 mg/kg/日群の雌雄で AST 及び ALT の軽度な高値、肝臓の暗褐色化が認められ、毛細胆管、クッパー細胞及び肝細胞に黄褐色色素の沈着が認められた。これらの変化は 4 週間の休薬後回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに 3 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (添付資料 4.2.3.3.1-1~4、4.2.3.3.2-1)

遺伝毒性試験として、本薬を用い遮光下で実施した細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (チャイニーズハムスター由来 V79 細胞及び HPRT 変異株) を用いる遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞 (ヒトリンパ球細胞) を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験が実施され、いずれの試験の結果も陰性であった。しかし、本薬リン酸塩を用い非遮光下で実施したほ乳類培養細胞 (CHL 細胞) を用いる染色体異常試験において、S9 非存在下の連続処理で染色体異常を有する細胞が増加する傾向が認められ、疑陽性と判断された。

なお、5-ALA を処理した細胞に UV 又は可視光を照射すると、ポルフィリンが関与する DNA の酸化損傷が認められることが報告されている (*Carcinogenesis* 22: 771-8, 2001、*Environ Mutagen Res* 23: 97-102, 2001)。

(4) がん原性試験

提出されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験並びにラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。ラットにおいて、雄親動物の交尾率の低下、胎児の体重低値及び骨化遅延等の発育遅延並びに出生児の体重増加抑制及び生存率の低値が認められた。

なお、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すると、胎児の生存率が低下するとの報告があり (*Fertil Steril* 62: 1060-5, 1994)、マウス及びニワトリを用いた同様の報告もあることから (*Fertil Steril* 63: 1088-93, 1995、*Reprod Toxicol* 15: 111-6, 2001)、本薬投与後、直接光を照射した場合には、胎児毒性を生ずる可能性が考えられる。

以上より、本薬は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌とすべきと判断された。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.1-1)

雌雄 Wistar ラット (各 n=20) に 5-ALA リン酸塩 0、44、132 及び 366 mg/kg/日 (塩酸塩換算) を、雄には交配 2 週間前から剖検前日まで、雌には交配 2 週間前から妊娠 7 日まで経口投与したとき、132 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で赤褐色尿及び腎臓の暗褐色化が、雄で体重増加抑制が認められた。366 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で耳の潮紅及び摂餌量の低値が、雌で体重増加抑制が、雄で肝臓の暗褐色化及び精嚢腺重量の高値が認められた。生殖機能に対する影響として、366 mg/kg/日群の雄で交尾率の低下が認められた。以上より、無毒性量は、親動物の一般毒性に対して 44 mg/kg/日、雄親動物の生殖機能に対して 132 mg/kg/日、雌親動物の生殖機能及び初期の胎児発生に対して 366 mg/kg/日と判断された。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-1)

妊娠 Wistar ラット (n=17~20) に 5-ALA リン酸塩 0、44、132 及び 366 mg/kg/日 (塩酸塩換算) を妊娠 7 日から妊娠 17 日まで経口投与したとき、366 mg/kg/日群で体重増加の抑制、摂餌量の低値、赤褐色尿及び腎の暗褐色化が認められた。胎児では、366 mg/kg/日群で胎児体重の低値及び仙・尾椎の骨化遅延が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 132 mg/kg/日、母動物の生殖機能に対して 366 mg/kg/日、胚・胎児発生に対して 132 mg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (添付資料 4.2.3.5.2-3)

妊娠 NZW ウサギ (n=15~20) に、本薬 0、15、50 及び 150 mg/kg/日を妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与したとき、50 及び 150 mg/kg/日群で各 1 例の流産が認められた。150 mg/kg/日群の流産は栄養不良に伴う流産と考えられたのに対し、50 mg/kg/日群の流産は摂餌量の減少を伴わず、原因は不明であったが、発生頻度が試験施設の背景値の範囲内であることから、本薬投与との関連はないと判断された。150 mg/kg/日群では摂餌量低値及び体重低下が認められたが、胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 50 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対して 150 mg/kg/日と判断された。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母胎の機能に関する試験（添付資料 4.2.3.5.3-1）

妊娠 Wistar ラット (n=22) に、5-ALA リン酸塩 0、44、132 及び 366 mg/kg/日（塩酸塩換算）を妊娠 7 日から分娩後 20 日まで経口投与したとき、132 mg/kg/日以上以上の群で赤褐色尿及び腎臓の暗褐色化が、366 mg/kg/日群で耳の潮紅、体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。出生児では、366 mg/kg/日群で体重及び 4 日生存率の低値並びに負の走地性の発現遅延が認められた。離乳後の新生児では、366 mg/kg/日群で体重の低値、生殖器の発達抑制及び着床後胚死亡率の高値が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 44 mg/kg/日、生殖機能及び次世代に対して 132 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) マウス静脈内投与による光毒性試験（添付資料 4.2.3.7-1）

雌雄 MMRI マウス（各 n=5/群）に本薬 0（生理食塩液）、250 及び 750 mg/kg を静脈内投与し、投与 4 及び 24 時間後にそれぞれ紫外線（UV-A : 30 J UV-A/cm²、UV-B : 0.3 J UV-B/cm²）を 1 時間照射したとき、投与 4 時間後の UV 照射で 250 mg/kg 群の 2 例（照射後 48 及び 72 時間で各 1 例）、投与 4 時間後の UV 照射で 750 mg/kg 群の 5 例（すべて照射後 24 時間で）が死亡した。皮膚の肉眼検査では、投与 4 時間後の UV 照射で 250 mg/kg 群の全例に軽度の浮腫が認められたが、投与 24 時間後の UV 照射では異常はなかった。750 mg/kg 群では投与 4 時間後の UV 照射では途中死亡のため観察できなかったが、投与 24 時間後の UV 照射で全例に極軽度から軽度の紅斑が観察された。試験終了時の眼及び皮膚の病理組織学的所見として、250 mg/kg の投与 4 時間後の UV 照射で皮膚（肩部）の炎症反応及び眼瞼の皮膚炎、潰瘍形成及び上皮壊死が数例に認められたが、投与 24 時間後の UV 照射では出血以外の異常はなかった。750 mg/kg 群の投与 4 時間後の UV 照射では皮膚炎及び上皮壊死がそれぞれ 1 例認められたのみであったが、投与 24 時間後の UV 照射では皮膚（肩部）の炎症反応、潰瘍形成、上皮壊死及び出血が数例に認められた。なお、投与 4 時間後の UV 照射での所見は全例が途中死亡した標本によるものであり、他の用量及び照射時間と比較できなかった。

以上のように、本薬の静脈内投与後の UV 照射において、投与 24 時間後に比べ投与 4 時間後の照射で光毒性による反応（死亡、皮膚の紅斑及び炎症反応）が強く発現し、時間依存性が示された。これらの反応は、PPIX の産生動態と関連していると判断された。

<審査の概略>

(1) 麻酔薬等との併用について

機構は、本薬は麻酔薬と併用されることを踏まえ、麻酔薬併用時における毒性学的懸念がないのか説明するよう求めた。また、麻酔薬以外にも本剤との併用について注意すべき薬剤はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において、使用された麻酔関連薬は、静注用レミフェンタニル、セボフルラン吸入麻酔液、プロポフォール注射液、フェンタニル注射液、ドロペリドール注射液である。本剤の国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の麻酔時に使用された上記麻酔関連薬の薬理学的特徴をみると、その作用部位は中枢神経、呼吸・循環器、筋であり、臨床試験で認められた副作用も概ねそれぞれの作用部位に関連した事象と考えられる。また、薬物動態学的には比較的消失が早く、麻酔作用持続時間の短いものが多い。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で使用した麻酔薬には、バルビツール酸系薬剤のように 5-ALA 合成酵素を誘導し、ヘム生合成を増強するような報告はないことから、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で使用した麻酔関連薬と本薬との相互作用による毒

性発現の懸念は少ないと考えられる。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(麻酔薬および麻酔関連薬使用ガイドライン第 3 版、公益社団法人日本麻酔科学会、2009)がある。一方、本薬の反復投与毒性試験における標的器官は、主として肝臓であり、とくに胆管の障害が特徴的にみられた。本薬はヘム生成の過程で PPIX に変換され、PPIX が主に肝臓に蓄積し障害を起こすためと考えられるが、ヒトにおいても γ -GTP、ALT、AST の上昇が認められることがあり、肝臓への影響が懸念される。本剤を投与された患者において、肝障害を起こす可能性があるため、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ものの、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、添付文書の併用注意に記載する。

バルビツール酸系全身麻酔剤以外では、リドカインの添付文書にポルフィリン症の患者で急性症状を誘発させるおそれがある旨の注意事項の記載がされている。リドカインは、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では 45 例中 28 症例に対して使用されていた。リドカインは、局所麻酔薬であり全身投与されることはなく、5-ALA 合成酵素の誘導等の影響の懸念は少ないことより、本剤の添付文書 (案) で注意喚起する必要はないと考える。リドカイン以外の薬剤についても、添付文書に 5-ALA 合成酵素の誘導、あるいはポルフィリン症患者への注意事項の記載があるものはなく、また、手術中に麻酔薬のように併用される可能性も低いことより、本剤の添付文書 (案) で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。バルビツール酸系薬剤との併用に関しては注意喚起すると申請者の対応は妥当であると考え。また、その他、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で使用された麻酔薬等と本剤を単回投与で併用した時の相互作用に関して現時点で懸念される点はないと考え、申請者の回答を了承した。

(2) 光毒性について

機構は、非遮光下で実施したマウス単回投与毒性試験に比べ、光毒性試験では UV 照射した低用量群から死亡例が認められたことを踏まえ、光の照射で本薬の急性毒性が増悪する可能性がないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。遮光下で実施されたマウス単回投与毒性試験では 250 mg/kg 群において死亡は認められなかったのに対し、光毒性試験の 250 mg/kg 群では投与 4 時間後の UV 照射で死亡がみられ、さらに 750 mg/kg 群では 5 例全例が死亡した。光毒性試験の投与 24 時間後の UV 照射では死亡例はなく、投与 4 時間後の UV 照射に比べて皮膚の紅斑及び炎症反応は弱かった。これらの所見は、本薬の代謝物 PPIX が光で励起されることにより、本薬の急性毒性 (全身毒性) が増悪したために生じたと考えられる。

機構は、以下のように考える。遮光下で実施されたマウス単回静脈内投与試験における LD₅₀ は、949 ~ 1,064 mg/kg であるのに対し、光毒性試験における概略の致死量は 250 mg/kg であることから本薬が光毒性を有することは明らかであり、本剤の臨床使用にあたっては、光の曝露を避けることが必要な時間を適切に情報提供することが重要と考える。具体的な注意喚起の妥当性については、臨床使用時の安全性も踏まえ議論する (「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、< 審査の概略 > (5) 安全性について、2) 光線過敏症について」) の項参照)。

なお、反復投与毒性試験の無毒性量における 5-ALA の曝露量は臨床用量における曝露量を下回っていること及び反復投与毒性試験における主な標的器官は肝臓であったことを踏まえ、ヒトでの臨床使用時

においても懸念される肝臓に対する影響については、臨床的観点からさらに検討する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（5）安全性について」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学及び関連する分析方法の概要

＜提出された資料の概略＞

国内試験において、血漿中 5-ALA 濃度は、5-ALA を 2,6-ジアセチル-1,5-ジメチル-7-（2-カルボキシエチル）-3H-ピロリジンに変換後、バリデートされた液体クロマトグラフィー-蛍光検出（以下、「HPLC-FL」）法によって検出する方法で定量された。定量下限は 30.00 ng/mL であった。また血漿中プロトポルフィリン IX（以下、「PPIX」）濃度はバリデートされた HPLC-FL 法によって定量され、定量下限は 5.00 ng/mL であった。

特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

（1）絶対的バイオアベイラビリティ（MC-ALS.20/BV 試験、添付資料 5.3.1.1-1（参考資料））

外国人健康成人男性 12 例に、本剤 20 mg/kg を空腹時単回経口投与し、2 日間の休薬後、本剤 2.0 mg/kg を 3 分間かけて単回静脈内投与したとき、血漿中 5-ALA の投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{∞} 」）から算出した絶対的バイオアベイラビリティは 100.02% であった。

（ii）臨床薬理試験の概要

＜提出された資料の概略＞

（1）蛋白結合（添付資料 4.2.2.3-10）

ヒト血漿（n=3）に 5-ALA 0.5 及び 5 μ g/mL（最終濃度）を加え、限外ろ過法により検討した 5-ALA の血漿蛋白結合率は 12% であった。

（2）日本人における薬物動態

1) 悪性神経膠腫患者（NPC-07-1 試験、添付資料 5.3.5.2-1）

日本人悪性神経膠腫患者 6 例に本剤 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 5-ALA 濃度の最高血漿中濃度到達時間（以下、「 t_{max} 」）は 0.83 ± 0.26 時間、最高血漿中濃度（以下、「 C_{max} 」）は 34.009 ± 12.737 mg/L、 AUC_{∞} は 77.086 ± 40.724 mg·h/L、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）は 2.27 ± 2.35 時間、血漿中 PPIX 濃度の t_{max} は 6.17 ± 0.98 時間、 C_{max} は 0.350 ± 0.098 mg/L、 AUC_{∞} は 4.187 ± 1.373 mg·h/L、 $t_{1/2}$ は 4.91 ± 1.90 時間であった。

（3）外国人における薬物動態

1) 健康成人（MC-ALS.20/BV 試験、添付資料 5.3.1.1-1（参考資料））

外国人健康成人 12 例に、本剤 20 mg/kg を空腹時単回経口投与し、2 日間の休薬後、本剤 2.0 mg/kg を 3 分間かけて単回静脈内投与したとき、経口投与時及び静脈内投与時の血漿中 5-ALA 濃度の t_{max} の中央値〔最小値～最大値〕は 0.76 [0.50～1.00] 及び 0.17 [0.15～0.17] 時間、 C_{max} は 20.90 (1.25) 及び 6.12 (1.39) mg/L（幾何平均値（幾何標準偏差）、以下同様）、 AUC_{∞} は 33.13 (1.26) 及び 3.31 (1.30) mg·h/L、 $t_{1/2}$ は 0.92 (1.17) 及び 0.69 (1.36) 時間、投与量に対する投与後 12 時間の尿中排泄率 (A_e) は 33.62 ± 7.93

及び 35.40±12.84%であった。本剤 20 mg/kg を経口投与したとき、血漿中 PPIX濃度の t_{max} の中央値 [最小値～最大値] は 4.00 [2.50～8.00] 時間、 C_{max} は 0.279 (0.00136) mg/L、 AUC_{∞} は 1.876 (0.00147) mg·h/L、 $t_{1/2}$ は 3.57 (1.82) 時間であった。

2) 悪性神経膠腫患者 (MC-ALS.8-I/GLI 試験、添付資料 5.3.5.1-1 (参考資料))

外国人悪性神経膠腫患者 21 例 (各群 7 例) に本剤 0.2、2 及び 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中 5-ALA 濃度の t_{max} の中央値 [最小値～最大値] は 0.50 [0.23～1.00]、0.50 [0.25～1.47] 及び 1.00 [0.52～2.00] 時間、 C_{max} は 0.257 (1.20) (幾何平均値 (幾何標準偏差)、以下同様)、2.104 (1.57) 及び 8.272 (1.11) mg/L、 AUC_{∞} は 0.540 (1.98)、3.326 (1.60) 及び 26.915 (1.19) mg·h/L、 $t_{1/2}$ は 0.85 (1.71)、1.12 (2.00) 及び 3.05 (2.09) 時間、本剤 2 及び 20 mg/kg 投与群の血漿中 PPIX濃度の t_{max} の中央値 [最小値～最大値] は 4.92 [2.90～6.92] 及び 4.97 [2.97～6.95] 時間、 C_{max} は 0.0323 (0.00228) 及び 0.128 (0.00227) mg/L、 AUC_{∞} は 0.256 (0.00246) 及び 0.780 (0.00273) mg·h/L、 $t_{1/2}$ は 2.90 (1.36) 及び 2.61 (1.63) 時間であった。なお、20 mg/kg 群では、1 例ですべての観察時点で定量下限未満であり、別の 1 例では血漿中濃度が多峰性を示し、消失半減期が得られなかったことから、20 mg/kg 群の薬物動態パラメータは 5 例の成績から算出されている。

(4) 薬力学的評価 (MC-ALS.20/BV 試験、添付資料 5.3.1.1-1 (参考資料))

外国人健康成人男性 21 例に本剤 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中 PPIX濃度及び紫外線照射部の最小紅斑量 (以下、「MED」) を測定し、本剤投与後の皮膚光感作作用を検討した。本剤投与前、投与 12、24 及び 48 時間後に、8 段階の線量の紫外線を背部及び臀部に照射し (照射熱量: 5～56 J/cm²、光強度: 約 60 mW/cm²、波長: 330～450 nm)、即時反応として紫外線照射後 16 分、遅延反応として紫外線照射後 24 時間の皮膚を観察したとき、本剤投与前、投与 12、24 及び 48 時間後の即時反応の MED は 18.19±4.38、7.38±3.41、8.52±3.39 及び 17.33±5.49 J/cm²、遅発反応の MED は 23.81±7.59、6.05±2.22、21.71±7.16 及び 28.00±12.87 J/cm² であった。血漿中 PPIX濃度は、本剤投与 12 及び 24 時間後では 104.44 及び 10.12 µg/L であり、本剤投与前及び投与 48 時間後では定量下限未満であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の投与時期について

申請者は、本剤の投与時期について以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-01 試験) で本剤の血漿中 PPIX濃度の t_{max} は 6.17±0.98 時間、 $t_{1/2}$ は 4.91±1.90 時間であったことから、麻酔導入前 3 時間での投与により、麻酔導入後約 3 時間で血漿中 PPIX濃度は最大になることが予想され、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。なお、本剤投与後 3～12 時間は腫瘍組織が安定した蛍光を発するとされており (日本臨床 63: 380-8, 2005)、本剤の用法が臨床試験においても支持されている。

機構は、以下のように考える。非臨床薬物動態試験において 5-ALA の経口投与後、5-ALA は脳を含む全身の組織に速やかに移行することが示唆されており、本剤投与後の血漿中 PPIX濃度の推移は PPIXの脳への分布を反映していると推察されるため、本剤投与後の血漿中 PPIX濃度の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、本剤の投与時期の妥当性を支持するものとする。また、血漿中 5-ALA 濃度が t_{max} を示した後に正常脳組織に比べ脳腫瘍組織において多く PPIXが蓄積することが確認されていること (「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照)、及び日本人悪性神経膠

腫患者では本剤投与後約 1 時間で血漿中 5-ALA 濃度は t_{max} を示したことも、本剤の投与時期を麻酔導入前 3 時間での投与とすることを支持すると考える。なお、本剤の用法・用量の妥当性については、臨床試験成績を踏まえ引き続き議論する（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (7) 用法・用量について」の項参照）。

(2) 薬物動態の国内外差について

申請者は、本申請において提出された海外で実施された第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の成績を利用して、日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性及び安全性を説明していることから、機構は、海外臨床試験を用いて日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性及び安全性を説明することに、薬物動態の国内外差の観点から問題ないと判断できるのか検討した。

申請者は、本剤の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。本剤 20 mg/kg 経口投与時の血漿中薬物動態を検討した国内外 3 試験（NPC-07-1 試験、MC-ALS.20/BV 試験及び MC-ALS.8-I/GLI 試験）における 5-ALA 及び PPIX の薬物動態パラメータ並びに血漿中濃度の推移を比較したところ、5-ALA 及び PPIX の C_{max} 及び AUC_{∞} は、いずれも国内で患者を対象に実施された NPC-07-1 試験で最も高く、次いで外国で健康成人を対象に実施された MC-ALS.20/BV 試験で高く、外国で患者を対象に実施された MC-ALS.8-I/GLI 試験で最も低かった。その理由として、NPC-07-1 試験及び MC-ALS.20/BV 試験では、PPIX が光による易分解性を有するため、血漿試料を遮光処理したポリプロピレン又はポリエチレンチューブで保存したが、外国人悪性神経膠腫患者を対象とした MC-ALS.8-I/GLI 試験では、血漿試料の保存に遮光チューブを使用していなかったこと、及び氷冷保存が遮光下で行われていたか不明であること等、遮光に関する検体処理に懸念があるため、血液検体処理が成績の差異に影響したと考えられた。国内試験計画当初は国内及び外国の患者における薬物動態成績を比較することを想定していたが、上記の状況を踏まえ、検体の取扱及び処理が比較的適切に行われたと考えられる外国の健康成人における成績（MC-ALS.20/BV 試験）と比較することが妥当と判断した。外国の健康成人における血漿中 5-ALA 及び PPIX 濃度の推移は国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）と同様なパターンを示しており、国内の患者と同様に外国の健康成人においても 5-ALA は速やかに吸収されて血漿中濃度が上昇し、数時間遅れて PPIX の血漿中濃度も上昇していることから、国内臨床試験と健康成人の海外臨床試験との薬物動態には類似性が認められると判断した。

機構は、以下のように考える。外国人悪性神経膠腫患者を対象に実施された海外臨床試験において、遮光に関する検体処理に問題があり血漿中 PPIX 濃度の低値に繋がった可能性があるとの申請者の説明を踏まえると、当該試験成績を用いて悪性神経膠腫患者の薬物動態の国内外差を比較することは困難と考える。しかしながら、外国人健康成人と比較した日本人悪性神経膠腫患者の血漿中 PPIX 濃度の推移は同様であること、及び非臨床薬物動態試験において、5-ALA の経口投与後、5-ALA は脳を含む全身の組織に速やかに移行することが示唆されており、本剤投与後の血漿中 PPIX 濃度の推移が PPIX の脳内への分布を反映していると推察されることを踏まえると、国内外で有効性の観点から問題となる程の血漿中 5-ALA 濃度の国内外差はないと考える。一方、安全性の観点では、外国人健康成人と比較した日本人患者の血漿中 5-ALA 濃度は高く推移している点に留意する必要があると考える。しかしながら、本薬の臨床使用は原則として単回投与であること、5-ALA の急性毒性から本剤臨床使用時の問題は示唆されていないことを踏まえると、血漿中 5-ALA 濃度の国内外差が本剤の安全性に影響する可能性は低いと判断した。

以上より、薬物動態の観点では、海外の臨床試験成績を利用して、日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性を説明することに問題はないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請にあたり、評価資料として国内第Ⅲ相試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験 6 試験の成績が提出された。主な臨床試験成績は以下のとおりである。

(1) 国内試験

1) 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.2-1、試験番号 NPC-07-1 試験、2010 年 9 月～2011 年 12 月)

初発又は再発の悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) 患者を対象に、本剤 20 mg/kg を単回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、国内 10 施設において非盲検非対照試験 (目標症例数: 36 例 (STEP I : 8 例、STEP II : 28 例)) が実施された。

本剤は、1.5 g を 50 mL の水に溶解し、手術時の麻酔導入前 3 時間 (範囲: 2～4 時間) に投与され、治験責任医師等が腫瘍切除前に励起光 (青色光; $\lambda=400\sim 410$ nm) で腫瘍が蛍光を発することを顕微鏡下で確認した後、通常の脳腫瘍摘出術と同様に白色光下で腫瘍部位を切除した。その後、再度励起光 (青色光; $\lambda=400\sim 410$ nm) で残存腫瘍の有無を確認し、本剤の診断能を評価するため、以下に示す方法で腫瘍組織を採取した。1 症例あたり、腫瘍切除時に蛍光下で励起された「強い蛍光領域 (強蛍光)」及び「弱い蛍光領域 (弱蛍光)」からそれぞれ最大 3 ヶ所、合計最大 6 ヶ所から組織を採取した。更に、被験者に対するリスクが排除される場合のみ、1 症例あたり「蛍光近接領域 (非蛍光)」及び「腫瘍からの遠隔領域 (非蛍光)」についてそれぞれ 2 ヶ所から組織を採取した。採取された組織は、それぞれの検体が盲検化されたもとの、各施設の病理検査部門により悪性神経膠腫細胞の有無の判定がなされた。また、手術前の腫瘍の画像診断及び手術後の残存腫瘍の確認のため、本剤投与前及び手術後 72 時間以内に MRI 検査が実施された。本試験では、STEP I として少数例の被験者で安全性及び薬物動態を確認した後、STEP II へと移行することとされた。なお、本剤投与後に強い光を避ける時間は 24 時間とされた。

主な選択基準は、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又はⅣ) と推定され外科的腫瘍切除の適応がある 18～70 歳の患者とされた。登録された 45 例 (STEP I : 10 例、STEP II : 35 例) 全例に本剤が投与されたため、全例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、術中迅速病理診断で WHO グレードⅢ/Ⅳに該当しなかった被験者 4 例及び腫瘍本体に蛍光がなかった被験者 3 例を除いた 38 例では有効性 (主要評価項目) データが得られたため、38 例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) として採用され、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。なお、安全性解析対象集団のうち、被験者から中止の申し出があった 1 例及び治験の継続が困難と判断された 1 例を除く、43 例 (STEP I : 10 例、STEP II : 33 例) が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目とされた、蛍光部位における被験者毎の陽性診断率は表 3 のとおりであり、蛍光組織の陽性診断率の 95% 信頼区間の下限値は 48.6% と、事前に設定された許容限界値である 53% を上回る成績は得られなかった。

表3 蛍光部位における被験者毎の陽性診断率 (FAS)

区分	例数 ^a (例)	蛍光組織の生検標本すべてが腫瘍細胞 陽性と判定された患者数 ^b (例)	陽性診断率 (%)	95%信頼区間
強蛍光	36	34	94.4	[81.3, 99.3]
弱蛍光	38	25	65.8	[48.6, 80.4]
すべての蛍光	38	25	65.8	[48.6, 80.4]

a: 強蛍光及び弱蛍光の評価対象例数は、それぞれ1検体以上が採取できた例数とした。

b: 「すべての蛍光」では最大6ヵ所、「強蛍光」及び「弱蛍光」では最大3ヵ所の、すべての生検標本が腫瘍細胞陽性と判定された患者数。

副次評価項目とされた、蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率、腫瘍摘出率の分布、非蛍光部位における組織毎の腫瘍細胞ありと判定された割合、初発/再発別の蛍光部位における被験者毎の陽性診断率は下表のとおりであった。

表4 蛍光部位における組織毎の陽性診断率 (FAS)

区分	組織数	陽性判定数	陽性診断率 (%)	95%信頼区間
強蛍光	108	102	94.4	[88.3, 97.9]
弱蛍光	114	88	77.2	[68.4, 84.5]
すべての蛍光	222	190	85.6	[80.3, 89.9]

表5 腫瘍摘出率の分布 (FAS)

腫瘍摘出率	例数 (%)
100%	15 (39.5)
95%	12 (31.6)
90%	3 (7.9)
75%	6 (15.8)
50%	2 (5.3)
50%未満	0 (0)

被験者数: 38例

表6 非蛍光部位における組織毎の腫瘍細胞ありと判定された割合 (FAS)

領域	組織数	陽性判定数	陽性率 (%)	95%信頼区間
蛍光近接領域	72	44	61.1	[48.9, 72.4]
蛍光遠隔領域	61	29	47.5	[34.6, 60.7]

被験者数: 38例

表7 初発及び再発別の蛍光部位における被験者毎の陽性診断率 (FAS)

	区分	例数 ^a (例)	蛍光組織の生検標本すべてが腫瘍細胞 陽性と判定された患者数 ^b (例)	陽性診断率 (%)	95%信頼区間
初発	強蛍光	22	22	100	[84.6, 100]
	弱蛍光	22	14	63.6	[40.7, 82.8]
	すべての蛍光	22	14	63.6	[40.7, 82.8]
再発	強蛍光	14	12	85.7	[57.2, 98.2]
	弱蛍光	16	11	68.8	[41.3, 89.0]
	すべての蛍光	16	11	68.8	[41.3, 89.0]

a: 強蛍光及び弱蛍光の評価対象例数は、それぞれ1検体以上が採取できた例数とした。

b: 「すべての蛍光」では最大6ヵ所、「強蛍光」及び「弱蛍光」では最大3ヵ所の、すべての生検標本が腫瘍細胞陽性と判定された患者数。

安全性について、有害事象の発現割合は93.3% (42/46例) であり、観察期間に3例以上で発現した有害事象は表8のとおりであった。死亡が敗血症性ショック及び肝機能異常が発現した1例に認められた。本

剤との因果関係について、敗血症性ショックはなし、肝機能異常はありと判定された。その他の重篤な有害事象は、6例に8件（薬疹、術後創感染及び肝機能異常、細菌性髄膜炎及び水頭症、血小板数減少、発熱、腫瘍出血）認められた。本剤との因果関係がありと判定された血小板数減少（PLT：34,000/ μ l）は、本剤投与32日後に発現し、処置により事象発現の3日後に軽快、7日後に回復した。同じく本剤との因果関係がありと判定された発熱は、本剤投与22日後に発現し、処置により事象発現の14日後に回復した。

表8 観察期間に3例以上で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	発現例数（発現割合（%））
悪心	14（31.1）
嘔吐	14（31.1）
頭痛	12（26.7）
発熱	9（20.0）
便秘	6（13.3）
肝機能異常	5（11.1）
創合併症	5（11.1）
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	5（11.1）
眼瞼浮腫	4（8.9）
下痢	4（8.9）
痙攣	4（8.9）
貧血	3（6.7）
血中アミラーゼ増加	3（6.7）
C-反応性蛋白増加	3（6.7）
リンパ球数減少	3（6.7）
好中球数減少	3（6.7）
白血球数減少	3（6.7）
食欲減退	3（6.7）
背部痛	3（6.7）
脳梗塞	3（6.7）
不全片麻痺	3（6.7）
不眠症	3（6.7）
落ち着きのなさ	3（6.7）
そう痒症	3（6.7）

(2) 海外試験

1) 第 I / II 相試験（添付資料5.3.5.1-1、試験番号MC-ALS.8-I/GLI試験、20■年■月～20■年■月、参考資料）

初発の悪性神経膠腫（WHOグレードⅢ/Ⅳ）患者を対象に、本剤0.2、2及び20 mg/kgを経口単回投与したときの用量反応関係を検討する目的で、海外1施設において無作為化二重盲検群間比較試験（目標症例数：各群7例）が実施された。

本剤は、1.5 gを50 mLの水に溶解し、手術時の麻酔導入3時間前（範囲：2.5～3.5時間前）に投与された。手術時には、白色光下及び励起光（青色光； $\lambda = 380 \sim 440$ nm）で腫瘍部位を切除した。可能な限り腫瘍を切除した後、切除された腫瘍から治験責任医師等により白色光下で腫瘍中心部が識別され、当該領域において蛍光を発していた範囲が0/3、1/3、2/3、3/3の4段階で評価され、蛍光の質がstrong（強蛍光）、weak（弱蛍光）、none（なし）の3段階で評価された。

主な選択基準は、放射線学的診断で初発の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ又はⅣ）と推定され外科的腫瘍切除の適応がある18～75歳の患者とされた。登録された21例が無作為化され、全例に本剤が投

与され、全例が治験を完了したため、21例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団として採用された。

有効性について、主要評価項目とされた投与量毎の腫瘍中心部での蛍光の範囲及び腫瘍中心部での蛍光の質は図1及び2のとおりであり、投与量の増加に伴って蛍光の範囲の増加及び蛍光の質の向上が認められた（いずれも $p<0.0001$ 、Jonckheere-Terpstra検定、有意水準片側5%）。

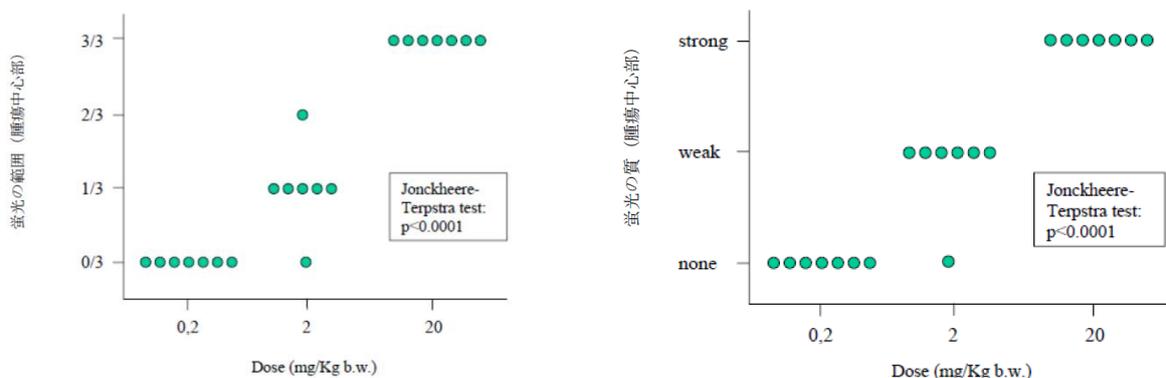


図1 投与量毎の腫瘍中心部での蛍光の範囲(FAS) 図2 投与量毎の腫瘍中心部での蛍光の質(FAS)

安全性について、有害事象の発現割合は0.2 mg/kg群で57.1%（4/7例）、2 mg/kg群で57.1%（4/7例）、20 mg/kg群で71.4%（5/7例）であった。観察期間にいずれかの群で2例以上発現した有害事象は表9のとおりであった。死亡例は、認められなかった。重篤な有害事象は、0.2 mg/kg群の2例で2件（帽状腱膜下出血及び肺炎）、2 mg/kg群の1例で1件（出血）、20 mg/kg群の1例で2件（髄膜炎及び発熱）認められた。

表9 観察期間にいずれかの群で2例以上で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	0.2 mg/kg群	2 mg/kg群	20 mg/kg群
発熱/感染/感冒症状	2 (28.6)	4 (57.1)	3 (42.9)
高血圧	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (42.9)
悪心	1 (14.3)	2 (28.6)	0 (0)
低血圧	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0)
頭痛	0 (0)	2 (28.6)	1 (14.3)
言語障害	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)
全身状態	2 (28.6)	0 (0)	1 (14.3)

値は、症例数 (%) を示す

2) 第II相試験（添付資料5.3.5.2-2、試験番号MC-ALS.28/GLI試験、2019年11月～2020年11月、参考資料）

初発の悪性神経膠腫（WHOグレードIII/IV）患者を対象に、本剤20 mg/kgを単回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する目的で、海外4施設において非盲検非対照試験（目標症例数33例）が実施された。

本剤は、1.5 gを50 mLの水に溶解し、手術時の麻酔導入3時間前（範囲：2.5～3.5時間前）に投与された。手術時には、白色光下で腫瘍を切除した後、励起光（青色光； $\lambda=380\sim440$ nm）を照射し、医師により強蛍光領域から3カ所、弱蛍光領域から3カ所の腫瘍領域が選定され、当該腫瘍領域から組織が採取された。なお、本剤投与後に強い光を避ける時間は48時間とされた。

主な選択基準は、放射線学的診断で初発の悪性神経膠腫（WHO グレードIII又はIV）と推定され外科

的腫瘍切除の適応があり、腫瘍の前治療がなされていない18～75歳の患者とされた。登録された39例のうち、治験薬が投与されなかった3例を除く36例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、組織所見が選択基準に合致しなかった2例及び挿管不能のため手術が実施されなかった1例を除く33例では有効性（主要評価項目）データが得られたため、33例がFASとして採用され、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた、蛍光部位における被験者毎の陽性診断率は表10のとおりであった。

表10 蛍光部位における被験者毎の陽性診断率（FAS）

蛍光の質	例数(例)	陽性生検例数 ^a	陽性診断率 (%)	90%信頼区間
強蛍光	32	32	100	[91.1, 100]
弱蛍光	30	25	83.3	[68.1, 93.2]
すべての蛍光	33	28	84.8	[70.7, 93.8]

a: 蛍光組織の生検標本すべてが腫瘍細胞陽性と判定された患者数

安全性について、有害事象の発現割合は69.4%（25/36例）であった。観察期間に3例以上で発現した有害事象は表11のとおりであった。死亡が両脳球梗塞が発現した1例に認められたが、両脳球梗塞は本剤との因果関係は「関連ないらしい」と判定された。その他の重篤な有害事象は、8例11件（けいれん3件、失語症及び脳梗塞各2件、不全片麻痺、低血圧、術後感染症及び誤嚥性肺炎各1件）で認められた。本剤との因果関係はありと判定された低血圧は、本剤投与1～2時間後に発現し、処置により消失した。

表11 観察期間に3例以上で発現した有害事象（安全性解析対象集団）

有害事象	発現例数（発現割合 (%)）
神経障害-運動性	7 (19.4)
言語障害	7 (19.4)
視覚障害	7 (19.4)
発熱	6 (16.7)
嘔吐	4 (11.1)
神経障害-感覚性	4 (11.1)
神経障害-頭痛	4 (11.1)
悪心	3 (8.3)
神経障害-大脳皮質性	3 (8.3)

3) 第Ⅲ相試験（添付資料5.3.5.1-2、試験番号MC-ALS.3/GLI試験、1999年10月～2004年7月、参考資料）

初発の悪性神経膠腫（WHOグレードⅢ/Ⅳ）患者を対象に、本剤20 mg/kgを単回経口投与して行う悪性神経膠腫の蛍光切除術と従来法である白色光切除術の有効性及び安全性を比較する目的で、海外19施設において無作為化評価者盲検群間比較試験（目標症例数：270例）が実施された。

被験者は、手術1-14日前にMRI検査を受けた。本剤群では、本剤1.5 gを50 mLの水に溶解し、手術時の麻酔導入3時間前（範囲：2～4時間前）に投与された。手術時には、白色光下及び励起光（青色光；λ=380～440 nm）を照射下で腫瘍を切除した。両群共に、術後72時間以内にMRI検査が実施された。MRI画像は、いずれの群に割付けられたかが盲検化されたもとの、中央読影医により評価された。なお、本剤投与後に強い光を避ける時間は24時間とされた。

主な選択基準は、放射線学的診断で初発で単一病変の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ又はⅣ）と推定され外科的腫瘍切除の適応があり、完全切除が可能と推測され、腫瘍の前治療がなされていない18～

72歳の患者とされた。

本試験では、FASが270例になった時点で中間解析を行うことが計画された。中間解析においては、初めに1番目の主要評価項目である術後MRI検査による残存腫瘍のない患者の割合で両群間に有意差（有意水準は両側0.05）が認められた場合¹には、次に2番目の主要評価項目である術後6ヵ月での無増悪生存率を比較し、両群間に有意差（有意水準は両側0.022）が認められた場合には、本剤の有効性が示されたと判断して試験を中止することとされ、両群間に有意差が認められなかった場合には、FASが350例になるまで症例登録を続け、術後6ヵ月での無増悪生存率について再度評価を行うこととされた（最終解析、有意水準は両側0.043）。中間解析に伴う有意水準の調整には、Wang-Tsiatisの境界（ $\Delta=0$ 、*Biometrics* 43: 193-9, 1987）が用いられた。

中間解析において、322例（本剤群：161例、対照群：161例、以下同順）が登録され、病理学的診断基準に合致しなかった34例（16例、18例）、放射線学的診断基準に合致しなかった13例（5例、8例）、手術前に同意を撤回した4例（1例、3例）、その他1例（対照群）を除く270例（本剤群139例、対照群131例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。1番目の主要評価項目である術後MRI検査による残存腫瘍のない患者の割合は、本剤群で64.7%（90/139例）、対照群で35.9%（47/131例）であり、両群間に有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p<0.0001$ ）。2番目の主要評価項目である術後6ヵ月での無増悪生存率は、本剤群で23.0%（32/139例）、対照群で11.5%（15/131例）であり、両群間に有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p=0.0122$ ）。その結果から、上記の規定に沿って試験の中止が決定された。なお、中間解析において本剤の有効性が示されたものの、中間解析のためのデータマネジメント及び解析を行う間の症例登録を中止しなかったため、最終的に415例が登録された。以降には、最終的に得られた試験成績を示す。

登録された415例（207例、208例）のうち、病理学的診断基準に合致しなかった41例（21例、20例）、放射線学的診断基準に合致しなかった15例（5例、10例）、手術前に同意を撤回した5例（2例、3例）、腫瘍切除がなかった3例（2例、1例）、その他2例（1例、1例）を除く、349例（176例、173例）がFASとされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。また、登録された症例から、本剤群での治験薬が投与されなかった症例6例、対照群での有効性解析対象集団から除外された35例を除く、374例（201例、173例）が安全性解析対象集団とされた。

有効性について、1番目の主要評価項目とされた、術後MRI検査による残存腫瘍のない患者の割合は、本剤群で63.6%（112/176例）、対照群で37.6%（65/173例）であり、両群間に有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p<0.0001$ ）。2番目の主要評価項目とされた術後6ヵ月での無増悪生存率は、本剤群で20.5%（36/176例）、対照群で11.0%（19/173例）であり、両群間に有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p=0.0152$ 、有意水準は両側0.022）。

また、無増悪生存期間についてKaplan-Meier法を用いて解析したところ、両群間に有意差が認められた（log-rank検定、 $p=0.0215$ ）。

¹ 中間解析において、1番目の主要評価項目に関して両群間に有意差が認められなかった場合には、検証仮説を検証できなかったと判断して試験を中止することとされた。

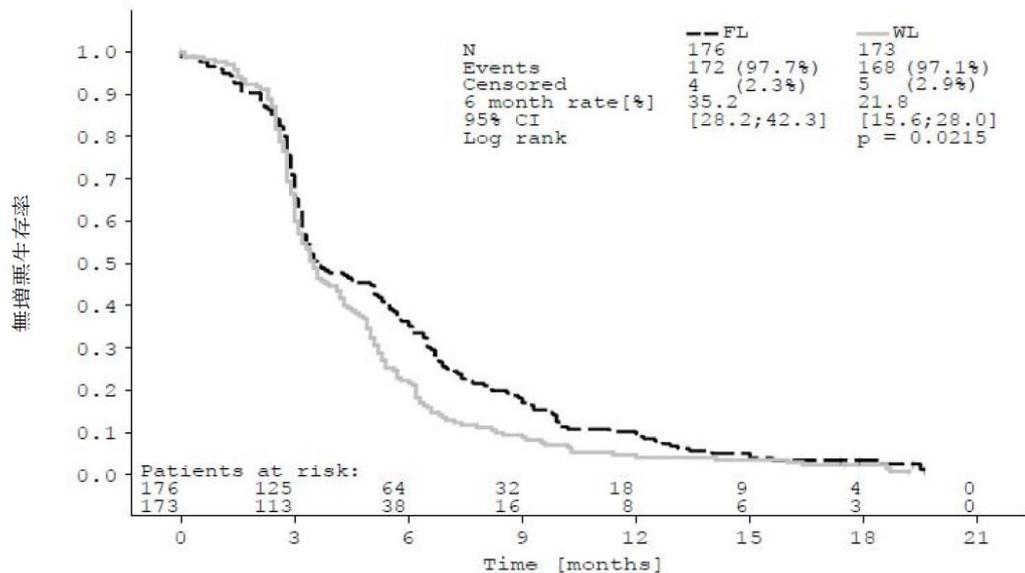


図3 無増悪生存率 (Kaplan-Meier 法、FAS、FL：本剤群、WL：対照群)

副次評価項目について、術後 MRI 検査における残存腫瘍容積の中央値 (範囲) は本剤群で 0.0 cm^3 ($0.0 \sim 45.1 \text{ cm}^3$)、対照群で 0.5 cm^3 ($0.0 \sim 32.6 \text{ cm}^3$) であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤群で58.7% (118/201例)、対照群で57.8% (100/173例) であった。観察期間にいずれかの群で5%以上発現した有害事象は表12のとおりであった。術後30日以内の死亡は、本剤群で5例、対照群で3例認められた。本剤群5例のうち、3例は肺塞栓症の疑い、1例は両側の後大脳動脈の梗塞に続く脳浮腫によるテント切痕内ヘルニア、1例は心臓死 (心室細動) であった。いずれも治験薬との関連性はないと判定された。対照群3例では、肺塞栓、敗血症及び循環不全、心臓突然死 (死後に肺塞栓症の疑い) 各1例であった。重篤な有害事象は本剤群60例、対照群40例に認められた。術後180日以内に、いずれかの群で5例以上発現した重篤な有害事象は、肺塞栓 (本剤群13例、対照群2例、以下同順)、痙攣 (12例、5例)、不全片麻痺 (8例、4例)、失語症 (7例、1例)、大発作痙攣 (7例、5例)、肺炎 (4例、5例) であった。

表12 観察期間にいずれかの群で5%以上発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	本剤群 (n=201)	対照群 (n=173)
言語障害	27 (13.4)	23 (13.3)
感覚障害	27 (13.4)	13 (7.5)
神経障害-運動性	25 (12.4)	20 (11.6)
人格変化	17 (8.5)	9 (5.2)
神経障害-頭痛	15 (7.5)	13 (7.5)
運動失調	13 (6.5)	6 (3.5)
神経障害-大脳皮質性	11 (5.5)	7 (4.0)
痙攣	11 (5.5)	10 (5.8)

値は、症例数 (%) を示す

4) 第II相試験 (添付資料5.3.5.2-3、試験番号MC-ALS.30/GLI試験、20■■年■月~20■■年■月、参考資料) 再発の悪性神経膠腫 (WHOグレードIII/IV) 患者を対象に、本剤20 mg/kgを単回経口投与したときの有

効性及び安全性を検討する目的で、海外4施設において非盲検非対照試験（目標症例数：36例）が実施された。

本剤は、1.5 gを50 mLの水に溶解し、手術時の麻酔導入3時間前（範囲：2.5～3.5時間前）に投与された。手術時には、白色光下で腫瘍を切除した後、励起光（青色光； $\lambda=380\sim440$ nm）を照射し、白色光下で病理学的に変化した組織及び腫瘍境界部と判断した部分が3領域ずつ選定され、それぞれの領域において蛍光の強度が強及び弱の組織が1ヵ所ずつ採取された。なお、本剤投与後に強い光を避ける時間は48時間とされた。

主な選択基準は、悪性神経膠腫と診断され開頭切除術の既往があり、放射線学的診断で再発の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ又はⅣ）と推定され、外科的腫瘍切除の適応がある18～75歳の患者とされた。登録された40例の全例に本剤が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、組織学的に合致しなかった2例、組み入れ前の手術未実施1例、マイクロスコープの不具合1例の計4例を除く36例で手術が実施されかつ有効性（主要評価項目）データが得られたため、36例全例がFASとして採用され、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた蛍光部位における被験者毎の陽性診断率及び腫瘍の部位及び蛍光の質毎の腫瘍細胞密度（切片上の腫瘍細胞により占められている面積比率の平均）は表13及び14のとおりであった。

表13 蛍光部位における被験者毎の陽性診断率（FAS）

	蛍光の質	例数(例)	陽性判定症例数 ^a	陽性診断率(%)	95%信頼区間
病理学的に変化した組織	強蛍光	36	35	97.2	[85.5, 99.9]
	弱蛍光	34	34	100	[89.7, 100]
	すべての蛍光	36	35	97.2	[85.5, 99.9]
腫瘍境界部	強蛍光	24	22	91.7	[73.0, 99.0]
	弱蛍光	34	28	82.4	[65.5, 93.2]
	すべての蛍光	34	27	79.4	[62.1, 91.3]
すべての組織	強蛍光	36	33	91.7	[77.5, 98.2]
	弱蛍光	36	30	83.3	[67.2, 93.6]
	すべての蛍光	36	28	77.8	[60.8, 89.9]

a: 蛍光組織の生検標本すべてが腫瘍細胞陽性と判定された患者数

表14 腫瘍の部位及び蛍光の質毎の腫瘍細胞密度（FAS）

腫瘍の部位 ^a (白色下)	蛍光の質	組織学的所見 ^b	例数(例)	腫瘍細胞密度(%) (平均値±標準偏差)
病理学的に変化した組織	強蛍光	活性、充実性、増殖性腫瘍	36	48.5±34.6
		浸潤性腫瘍	36	29.2±31.1
	弱蛍光	活性、充実性、増殖性腫瘍	34	34.7±31.1
		浸潤性腫瘍	34	38.8±29.4
腫瘍境界部	強蛍光	活性、充実性、増殖性腫瘍	24	17.1±26.1
		浸潤性腫瘍	24	56.5±28.7
	弱蛍光	活性、充実性、増殖性腫瘍	34	25.9±30.2
		浸潤性腫瘍	34	43.3±32.3

a: 非蛍光下でも腫瘍と推定できる組織を「病理学的に変化した組織」、病理学的に変化した組織を切除した後に非蛍光下では外見上正常組織か腫瘍組織か判別できない部位を「腫瘍境界部」とした。

b: 壊死していない活性のある組織であり、腫瘍組織が密度の高い塊となっている充実性の、増殖性腫瘍組織を「活性、充実性、増殖性腫瘍」、塊ではなく、浸潤した腫瘍細胞を含む状態での組織を「浸潤腫瘍」とした。

副次評価項目について、死亡又は最終観察日までの全生存期間の中央値は7.9ヵ月（95%信頼区間：[4.5,

13.2]) であった。また、36例中20例で6ヵ月以内に再発が認められた。

安全性について、有害事象の発現割合は55.0% (22/40例) であった。観察期間に5例以上で発現した有害事象は表15のとおりであった。術後28日までの死亡例は、原疾患の悪化による1例のみで、有害事象による死亡例は認められなかった。術後28日までの重篤な有害事象は、4例 (不全片麻痺2例、脊髄液の皮下貯留及び片麻痺1例、発熱及び肺炎1例) であった。

表15 観察期間に5例以上で発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	発現例数 (発現割合 (%))
神経障害-運動性	8 (20.0)
言語障害	7 (17.5)
皮下脊髄液蓄積	6 (15.0)
視覚	5 (12.5)

5) 第Ⅲ相試験 (添付資料5.3.5.2-4、試験番号MC-ALS.32/GLI試験、20■年■月～20■年■月、参考資料)

初発の悪性神経膠腫 (WHOグレードⅢ/Ⅳ) 患者を対象に、本剤20 mg/kgを単回経口投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、海外24施設において非盲検非対照試験 (目標症例数: 160例) が実施された。

本剤は、1.5 gを50 mLの水に溶解し、手術時の麻酔導入3時間前 (範囲: 2～6時間前) に投与された。手術時には、白色光下及び励起光 (青色光; $\lambda=380\sim440$ nm) の照射下で腫瘍が摘出された。なお、本剤投与後に強い光を避ける時間は48時間とされた。

登録された245例のうち、治験薬が投与されなかった2例を除く243例が安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、組織学的検査でWHOグレードⅢ/Ⅳではなかった症例18例及び悪性神経膠腫の再発であった6例を除く219例がFASとして採用され、FASが有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目とされた、全患者における12ヵ月生存率のKaplan-Meier推定値は59.2% (95%信頼区間: [50.6, 66.8]) であり、生存期間の中央値は14.7ヵ月であった。

安全性について、有害事象の発現割合は51.9% (126/243例) であった。観察期間に5例以上で発現した有害事象は表16のとおりであった。術後30日までの死亡例は、3例であった。重篤な有害事象は、49例で認められた。術後48時間までに認められた重篤な有害事象は24例であり、そのうち2例以上に発現した有害事象は、不全片麻痺11例、失語症及び片麻痺各5例、処置後出血3例であった。

表16 観察期間に5例以上で発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

有害事象	発現例数 (発現割合 (%))
不全片麻痺	23 (9.5)
失語症	18 (7.4)
処置後合併症	9 (3.7)
処置後出血	9 (3.7)
頭痛	8 (3.3)
片麻痺	8 (3.3)
深部静脈血栓症	7 (2.9)
血小板減少症	6 (2.5)
痙攣	5 (2.1)
半盲	5 (2.1)

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。悪性神経膠腫は、神経膠腫に分類される腫瘍のうち悪性度の高い腫瘍の総称であり、一般的には WHO グレードⅢ及びⅣの腫瘍が該当し、予後の悪い脳腫瘍の一つである。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り、日本の脳腫瘍全国統計委員会による調査では悪性神経膠腫の腫瘍摘出率が高いと 5 年生存率が向上すること (*Neurologia Medical-Chirurgia* 49: Supplement, 2009) から、神経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向上につながる。しかしながら、悪性神経膠腫は正常脳組織に浸潤し増殖する特徴を有するため、正常組織と腫瘍組織との境界が不鮮明で、切除すべき腫瘍部位を手術中に特定できない場合がある。腫瘍部位が残存すると再発を招くことから、手術中に腫瘍組織と正常組織を区別する方法が求められていた。そのための有用な方法として、MRI による術中診断（以下、「術中 MRI」）が行われているものの、現時点で実施施設に限りがあり、未だ国内において広く普及しているとは言えない状況である。さらに、術中 MRI の実施可能な施設においても、手術を 1 時間程度中断して MRI を撮影する必要があること、及び手術によっては MRI 撮影を 2~3 回行うこともあり、手術時間がより長くなることが問題とされる。

一方、5-ALA は、細胞内において青色光線で励起されると赤色の蛍光を発色する (*J Photochem Photobiol B* 45: 160-9, 1998) という性質を有するプロトポルフィリンⅨ（以下、「PPIX」）へ変換されるが、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成に関与する PBG デアミナーゼの活性が高く、PPIX からヘムへの合成に関与するフェロケラターゼの活性が低いいため、腫瘍細胞に PPIX が多く蓄積すると考えられている。1998 年に 5-ALA を用いた悪性神経膠腫の術中診断に関する臨床試験結果が最初に報告され (*Neurosurgery* 42: 518-26, 1998)、国内においても、試薬として販売されている 5-ALA を使用した悪性神経膠腫の術中診断の実態が複数報告されている。海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験) において、本剤が悪性神経膠腫 (WHO グレードⅢ/Ⅳ) に対する高い診断能を有することが示され、また、海外第Ⅲ相試験 (MC-ALS.3/GLI 試験) では、残存腫瘍のない患者の割合及び 6 ヶ月無増悪生存率において本剤群で対照群（従来法である白色光下切除術）よりも優れた成績が得られている。国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) においては、蛍光部位における被験者毎の陽性診断率は 65.8% であり、特に強蛍光領域では、初発の悪性神経膠腫で 100%、再発で 85.7% と高い陽性診断率を示したことから、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示された。また、本剤を用いた診断では、リアルタイムに残存腫瘍の有無を確認できるメリットを有し、術中 MRI の実施可能な施設においても、本剤を用いた診断による残存腫瘍の有無の確認を取り入れることで手術の中断を要する術中 MRI の撮影回数を減らすことができる。

以上のように、本剤を用いた光線力学診断には、従来の白色光下での手術を上回るメリットが得られるという臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績から日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性が示唆されており（「(3) 有効性について」の項参照）、本剤を用いた診断によりリアルタイムに残存腫瘍の有無を確認することにより、国内臨床現場でも悪性神経膠腫の腫瘍切除率の向上及び予後の改善に寄与することが期待されることから、本剤を本邦の臨床現場に提供する意義はあると考える。

(2) 海外臨床試験の利用について

申請者は、本剤の有効性及び安全性の評価にあたり、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）成績に加え海外臨床試験成績を利用することの妥当性について、以下のように説明した。

悪性神経膠腫の疫学について、本邦の脳腫瘍全国統計委員会による調査では、1984年から2000年までに発生した原発性脳腫瘍のうち神経膠腫が25.8%を占めており、悪性神経膠腫としては膠芽腫9.1%、退形成性星細胞腫4.7%、退形成性乏突起膠腫0.2%等と報告されている（*Neurologia Medical-Chirurgia* Vol.49, Supplement, 2009）。米国においては、Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS 2012)によれば、原発性脳腫瘍のうち神経膠腫の割合は33.0%であり、悪性神経膠腫としては膠芽腫16.3%、退形成性星細胞腫2.0%、退形成性乏突起膠腫0.6%等と報告されている（*Central Brain Tumor Registry of the United States: CBTRUS (2012). Statistical report: primary brain tumors in the United States, 2004-2008*）。日本に比べ米国では膠芽腫の発生割合がやや高い傾向が認められたものの、日本及び米国での悪性神経膠腫の発生割合には大きな差はないと考えられた。病理診断について、国内外において、共にWHO分類に従い、組織発生（細胞由来）と異型度（分化度、悪性度）に基づいて中枢神経系腫瘍の病理組織学的分類を行っていることから、病理診断における国内外の差異はないと考えられた。また、悪性神経膠腫の治療方法は、国内外のガイドラインにおいて、初発患者では手術により最大限に腫瘍を切除し、術後療法として放射線療法及び化学療法を実施することが推奨されており、再発患者でもまず手術による腫瘍切除が推奨されている（*National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009*、社団法人日本脳神経外科学会・社団法人日本病理学会編、臨床・病理 脳腫瘍取り扱い規約、第3版、金原出版、p232-44、2010）。また、国内外の臨床試験（NPC-07-1 試験及びMC-ALS.20/BV 試験）において血漿中5-ALA及びPPIX濃度の推移に国内外で大きな差異は認められなかった。以上より、日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性及び安全性評価に関して、海外臨床試験成績の利用は可能であると判断した。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、海外臨床試験成績を参考とすることを妨げる程の内因性及び外因性の民族的要因の差異はないものと判断した。

(3) 有効性について

1) 国内臨床試験における本剤の有効性について

①試験デザインについて

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）は少数例を対象とした非盲検非対照の試験であったが、申請者は、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の試験デザインについて、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）は、初発及び再発の悪性神経膠腫（WHOグレードⅢ/Ⅳ）を対象に、海外承認用量である本剤20 mg/kg 単回経口投与後の蛍光組織における陽性診断率（蛍光組織の生検組織における腫瘍がすべて陽性と判定された患者割合）を検討する非対照試験として実施した。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の検討用法・用量の設定根拠は以下のとおりである。消化器癌、家族性大腸腺腫症及び口腔癌等の光線力学療法を目的として5-ALAを30～60 mg/kg 経口投与した際に副作用が発現したとの報告（*Gut* 36: 67-75, 1995、*Eur J Cancer* 31A(7/8): 1160-5, 1995、*Cancer* 78: 1374-83, 1996）及び多形膠芽腫では5-ALAを20 mg/kg 経口投与した際に良好な診断能が得られ安全性も問題なかったとの報告（*J Neurosurg* 93: 1003-1013, 2000）を踏まえ、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MC-ALS.8-I/GLI 試験）の実施時に20 mg/kgを超える投与量の検討は不要と判断された。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MC-ALS.8-I/GLI 試験）において本剤0.2、2及び20 mg/kgが経口投与され、腫瘍部位での蛍光の範囲及び蛍光の質の各指標におい

て、投与量の増加に伴い蛍光の範囲及び蛍光の質が向上し、最高投与量である 20 mg/kg が最も効果的かつ十分量であることが示された。なお、国内においても、試薬として販売されている 5-ALA による悪性神経膠腫の術中診断が行われており、本剤の海外承認用量である 20 mg/kg を使用した経験が複数報告されている。

機構は、以下のように考える。悪性神経膠腫患者（WHO グレードⅢ/Ⅳ）に対する本剤 20 mg/kg の有効性及び安全性が海外臨床試験で示されていること、及び国内の臨床研究等からも海外承認用量である 20 mg/kg での国内使用実態があることが推察されることを踏まえ、国内の悪性神経膠腫に関する本剤の開発において、悪性神経膠腫患者（WHO グレードⅢ/Ⅳ）を対象に本剤 20 mg/kg の有効性を検討する試験デザインとしたことは妥当と考える。また、病変の特定を目的とした診断薬の評価にあたっては、診断薬によってターゲットが適切に検出されることに加えて、ターゲットでない部位は検出されないことを確認することも重要であるものの、蛍光部位に比較して正常脳組織が含まれる可能性が高い非蛍光部位から生検組織を全被験者より採取するよう事前に規定することは困難であること、及び悪性神経膠腫の腫瘍摘出術において本剤を用いることの意義は可能な限り腫瘍を切除することであり、蛍光部位に腫瘍が認められることの確実性が高ければ臨床上有益と考えられることから、蛍光部位における陽性診断率を主要評価項目としたことは受入れ可能と考える。なお、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）において本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術により予後が改善することが示唆され、国内の実臨床においても 5-ALA を用いた光線力学診断が行われていること、悪性神経膠腫を術野でリアルタイムに可視化することを目的とした既承認薬又は既承認医療機器が存在しないことを踏まえると、国内において本剤の患者対象試験を比較試験とすることは困難と考えられ、さらに本剤の適用対象となる悪性神経膠腫患者の数が限られているといった背景も踏まえると、本試験を非対照試験として組入れ可能な規模の悪性神経膠腫患者を対象に実施したことはやむを得ないものと判断した。

②国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において、主要評価項目とされた「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」の 95%信頼区間の下限値が、試験計画時に設定した許容限界値である 53%を下回ったことから、機構は、95%信頼区間の下限値が許容限界値を下回った理由を説明した上で、許容限界値の設定根拠を踏まえても、当該試験成績は本剤に臨床的に意義があることを示しているのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内外の臨床試験では、強蛍光領域及び弱蛍光領域からそれぞれ最高で 3 検体、計 6 検体が採取され、採取された検体すべてが腫瘍細胞陽性と判定された患者の割合を「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」と定義した。ところが、海外臨床試験では必ずしも全症例で一律に 6 検体が採取されていたわけではなかったことから、海外臨床試験の「蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率」に基づいて国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」の許容限界値を設定した。初発の悪性神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験

（MC-ALS.28/GLI 試験）の「蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率」が 96.2%、再発の悪性神経膠腫患者を対象とした海外臨床試験（MC-ALS.30/GLI 試験）の「蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率」が 96.6%であったことを考慮し、1 検体について 95%以上の陽性診断率を期待し、想定される最低の「蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率」を 90%と設定した。さらに、各症例から一律 6 検体が採取された場合に、「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」は $(0.90)^6=0.531$ と計算され、陽性診断率の 95%信頼区間の下限値の許容限界値を 53%とした。

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の主要評価項目とした FAS における「蛍光部位における被験者毎

の陽性診断率」は、65.8%（95%信頼区間：[48.6, 80.4]）であり、初発例では63.6%（95%信頼区間：[40.7, 82.8]）、再発例では68.8%（95%信頼区間：[41.3, 89.0]）と、陽性診断率の95%信頼区間の下限値はいずれも53%を下回った。当該結果を強蛍光領域及び弱蛍光領域において評価したところ、強蛍光領域では初発例で100%（95%信頼区間：[84.6, 100.0]）、再発例で85.7%（95%信頼区間：[57.2, 98.2]）であり、初発例における陽性診断率の95%信頼区間の下限値は、各症例において強蛍光領域を各3ヵ所採取した場合に期待される陽性診断率73%（ $(0.90)^3=0.729$ ）を上回った。一方、弱蛍光領域では、初発例で63.6%（95%信頼区間：[40.7, 82.8]）、再発例で68.8%（95%信頼区間：[41.3, 89.0]）であり、初発例及び再発例共に、陽性診断率の95%信頼区間の下限は、各症例において弱蛍光領域を3ヵ所採取した場合に期待される陽性診断率73%（ $(0.90)^3=0.729$ ）を下回った。したがって、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）の主要評価項目である「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」の95%信頼区間の下限値が53%を下回った原因は、弱蛍光領域における「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」及びその構成元となる弱蛍光領域における「蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率」が当初の想定よりも低値であったためと考えられた。

強蛍光領域では、ほぼ100%の陽性診断率で腫瘍組織を特異的に可視化できる。一方、弱蛍光領域では、正常細胞が混在しており、腫瘍細胞数が少なくなればなるほど弱蛍光となり、陽性診断率も強蛍光領域に比べより低くなるものと考えられる。しかしながら、弱蛍光領域であっても少なからず腫瘍細胞の存在が確認できることから、従来法である白色光下では積極的な切除の判断ができなかった境界領域等においても、機能障害の発現の可能性がない領域であれば、積極的に切除することが可能になるものと考えられる。悪性神経膠腫に対する治療の目的は腫瘍の再増殖を抑制することであり、手術による可及的な摘出、及び手術後の放射線療法、化学療法により残存腫瘍細胞数を可能な限り減少させることが重要であると報告されている（脳腫瘍の外科 14-18、メディカ出版、2006）。また、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）の副次評価項目とされた「蛍光部位の生検組織毎の陽性診断率」は弱蛍光領域で77.2%であり、再発の原因となる残存腫瘍細胞を可視化し切除可能とするという観点で本剤は臨床的意義があると考えられる。以上のことから、当該臨床試験成績は本剤に臨床的に意義があることを示していると考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）において弱蛍光領域での「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」が海外臨床試験に基づいた当初の想定よりも低値であったことを踏まえ、国内外の臨床試験で用いられた機器、実施された脳腫瘍切除の術式、強蛍光領域及び弱蛍光領域を選択する際の基準の異同を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内外の臨床試験（NPC-07-1試験、MC-ALS.28/GLI試験及びMC-ALS.30/GLI試験）では、使用した機器の光源、フィルター等の性能に明らかな差はなかった。

脳腫瘍切除の術式について、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）及び海外臨床試験（MC-ALS.28/GLI試験及びMC-ALS.30/GLI試験）では、蛍光下での切除に先立って実施される白色光下での腫瘍切除範囲を規定していなかった。したがって、術者の経験を含めた主観により白色光下での腫瘍切除範囲に差が生じた可能性が考えられ、その結果、残存腫瘍の程度及び弱蛍光領域の採取部位等に違いが生じ、このことが国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）において弱蛍光領域での生検検体毎の陽性診断率の低下を招いた可能性があると考えられた。国内外の臨床試験において残存腫瘍のない患者²は、国内第Ⅲ相試験

² 国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）においては、腫瘍摘出率が100%であった患者の割合を示す（表5）。以下同様。

(NPC-07-1 試験) で 15/38 例 (39.5%)、海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験の併合) で 21/69 例 (30.4%) であり、当該症例のうち腫瘍細胞が陽性ではなかった検体が認められた症例は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で 6/15 例 (40.0%)、海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験の併合) では 2/21 例 (9.5%) であった。さらに、腫瘍細胞が陽性でなかったこれらの検体は、いずれも弱蛍光領域から採取した検体であった。この結果は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では海外臨床試験よりも腫瘍細胞密度の低い境界領域において評価用の生検組織を多く採取したことを示唆しており、海外臨床試験よりも弱蛍光領域の生検組織毎の陽性診断率が低値を示すことにつながった可能性が考えられた。

また、強蛍光領域と弱蛍光領域の判断基準について、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) 及び海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験) ではいずれも術者の主観で強蛍光領域及び弱蛍光領域が選択された。海外第Ⅱ相試験 (MC-ALS.28/GLI 試験) では、強蛍光領域及び弱蛍光領域の選択後に、分光計により蛍光強度を測定し検体を採取した。国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では、強蛍光領域及び弱蛍光領域の選択の参考として、公表論文 (*J Neurosurg* 93: 1003-13, 2000) に掲載されている本剤投与後の蛍光画像写真を治験責医師及び治験分担医師に提示したものの、弱蛍光の定量的な定義や検体採取前の腫瘍切除範囲を予め決めていなかったことから、採取した生検検体の腫瘍細胞密度にばらつきが生じ、弱蛍光領域で腫瘍陰性と判定された生検検体が海外臨床試験よりもやや多く認められたと考えられる。

以上より、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) における弱蛍光の陽性診断率が当初の想定より低値となった原因として、国内外の臨床試験の腫瘍採取部位に違いがあり、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) ではより腫瘍細胞密度の低い領域を採取したこと等が考えられた。また、これらの違いの理由を考慮すると、国内外の臨床試験における本剤の診断能は実質的に差はないものとする。

機構は、以下のように考える。申請者の説明のとおり、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で初発・再発のいずれの患者においても弱蛍光領域の陽性診断率について事前の想定を下回っていたことが「蛍光組織の被験者毎の陽性診断率」の 95%信頼区間の下限が許容限界値を下回った主要因と考えられるが、弱蛍光領域の陽性診断率について事前の想定を下回った理由については、申請者の考察は推測の域を越えず、不明である。

一方で、悪性神経膠腫の摘出術では、腫瘍細胞をわずかでも含む可能性がある境界領域をできるだけ多く取り除くことが患者の利益につながる可能性はあり、残存腫瘍のない患者の割合は国内外の臨床試験で同様であったこと、及び申請者が考察しているように国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) において海外の臨床試験よりも弱蛍光領域を広く切除していた可能性はあるものの、神経系障害及び重篤な神経系障害の発現状況から、国内外の臨床試験において腫瘍摘出に関連した脳の神経機能への影響に大きな差異がみられていないと判断できること (「(4) 本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術施行時の留意点について、3) 腫瘍摘出に伴う脳の神経機能への影響について」の項参照) を踏まえると、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) において「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」の 95%信頼区間の下限が許容限界値を下回っていたことのみを以て必ずしも本剤の日本人患者における有用性を否定するものではないものとする。当該試験成績等により、日本人患者においても外国人患者と同程度の有用性が期待できることが説明可能であるのか、以下で引き続き検討する。

2) 海外臨床試験における本剤の有効性について

申請者は、海外臨床試験における本剤の有効性について以下のように説明した。

初発の悪性神経膠腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）及び再発の悪性神経膠腫患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.30/GLI 試験）において、それぞれ蛍光部位における被験者毎の陽性診断率を検討した結果、いずれの試験でも高い陽性診断率が示され（表 10 及び表 13）、本剤による腫瘍組織の可視化が認められた。また、術後 MRI 検査による残存腫瘍のない患者の割合及び術後 6 ヶ月での無増悪生存率が主要評価項目とされた海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）では、いずれの評価項目でも対照群と比較して本剤群で有意に高かった。以上より、本剤群において腫瘍の切除率が向上しており、本剤による腫瘍組織の可視化が予後の改善に寄与しているものと考えられた。

機構は、以下のように考える。申請者の回答を踏まえ、海外臨床試験においては本剤により予後改善に繋がる高い陽性診断率と腫瘍の切除率が得られているものと判断した。

機構は、本剤を用いた腫瘍摘出術による予後の改善効果が示された海外第Ⅲ相試験（MC-ALS-3/GLI 試験）と同様の有効性が日本人患者でも期待できるのか、陽性診断率を検討した国内外の臨床試験における患者背景の異同や成績を踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。予後の改善効果が示された海外第Ⅲ相試験（MC-ALS-3/GLI 試験）は、初発の悪性神経膠腫患者を対象とされた。初発の悪性神経膠腫を対象とした国内外の臨床試験（MC-ALS-3/GLI 試験、MC-ALS.28/GLI 試験及び NPC-07-1 試験）における患者背景は、WHO グレード別の患者分布を除いておおむね類似していた。病理組織学的診断結果について、予後の改善効果を検討した海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）では、WHO グレードⅢは 2.3%（4/176 例）、グレードⅣは 97.2%（171/176 例）、陽性診断率を検討した海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）では WHO グレードⅢは 12.1%（4/33 例）、グレードⅣは 87.9%（29/33 例）、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の初発患者において WHO グレードⅢは 27.3%（6/22 例）、グレードⅣは 68.2%（15/22 例）であった。上記の海外臨床試験において国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）と比較して WHO グレードⅢの患者が少なかった。この違いが陽性診断率に及ぼす影響を検討するにあたり、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）では蛍光組織の生検組織における陽性診断率を検討していなかったことから、海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）と国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の初発症例について、WHO グレード別の蛍光部位における生検組織毎の陽性診断率を比較した。その結果、WHO グレードⅢ及びⅣでは、両試験共に強蛍光領域での陽性診断率は 100%であった。弱蛍光領域では、海外臨床試験の WHO グレードⅢで 100%（12/12 検体）、Ⅳで 91.0%（71/78 検体）、国内臨床試験の WHO グレードⅢで 83.3%（15/18 検体）、グレードⅣで 75.6%（34/45 検体）であり、強蛍光領域に比べてやや低い値を示し、特にその傾向は国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で顕著であったものの、「1) 国内第Ⅲ相試験における有効性について」の項で述べたように国内外で本剤の診断能に実質的な差はないと考える。以上より、WHO グレードの違いが陽性診断率に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。なお、残存腫瘍のない患者の割合は、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS-3/GLI 試験）においては、腫瘍の完全切除が可能な患者を対象とする旨規定されており、残存腫瘍のない患者の割合は 63.6%（112/176 例）であった。一方、当該規定が設定されていなかった海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）及び国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）では、初発症例における残存腫瘍のない患者の割合は 42.4%（14/33 例）及び 45.4%（10/22 例）とよく類似していた。「2) 海外臨床試験の利用について」の項で述べたとおり、海外臨床試験成績を利用する上で国内外に医療環境等に大きな差ないことも踏まえると、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）で示された

本剤を用いた腫瘍摘出術による予後の改善効果は、日本人でも期待できると考える。

機構は、以下のように考える。国内外で臨床試験に組み入れられた WHO グレード別の被験者数は異なっていたものの、各試験における WHO グレード別の生検組織毎の陽性診断率から、WHO グレードの違いが陽性診断率の評価に及ぼす影響は大きくないものと考えた。したがって、申請者が説明した国内外の外因性及び内因性の民族的要因の類似性も踏まえ、それぞれの臨床試験成績を比較することに大きな問題はないものと判断した。また、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）では蛍光部位での陽性診断率が海外臨床試験に基づいた当初の想定よりも低かったものの、残存腫瘍のない患者の割合は同様であり、国内外の臨床試験で認められた蛍光部位での陽性診断率の差異は腫瘍摘出率に影響を及ぼしていないと考えられることも踏まえると、本剤がもたらす日本人悪性神経膠腫患者での予後改善効果に関しても類推することは可能と考えられる。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において、弱蛍光領域で腫瘍陰性と判定された生検検体が海外臨床試験よりもやや多かった理由として、術者の主観により強蛍光領域及び弱蛍光領域が決定されたことが影響した可能性もあるとの申請者の説明を考慮すると、今後臨床現場に本剤を用いた腫瘍切除範囲の適切な決定方法を周知する方策を採る必要はあるものの、以上を踏まえると本剤を用いた国内での悪性神経膠腫摘出術において、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で実施したような判断方法で境界領域の切除範囲を決めることにより、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS-3/GLI 試験）で示された予後改善効果は国内においても期待できると判断した。以上のとおり、日本人悪性神経膠腫患者において本剤を用いた腫瘍摘出術の有効性が期待できると判断したが、国内で予後改善効果等に関連する更なる検討を製造販売後に行うことの必要性及び臨床現場に適切な診断法を周知する方策について、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

3) 再発腫瘍における本剤の有効性について

機構は、国内外の臨床試験（NPC-07-1 試験、MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験）において、再発腫瘍では初発腫瘍に比べ強蛍光領域の蛍光組織の陽性診断率が低かった理由を説明した上で、再発腫瘍の患者において本剤を用いた腫瘍摘出術は有用と考えられるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験における強蛍光領域の被験者毎及び生検組織毎の陽性診断率は、初発例を対象とした海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）でそれぞれ 100%（32/32 例）及び 100%（95/95 検体）、再発例を対象とした海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.30/GLI 試験）でそれぞれ 91.7%（33/36 例）及び 98.2%（161/164 検体）であり、再発例においても初発例と同様に本剤を用いた腫瘍摘出術の有用性はあるものと考えられる。再発例で陰性であった 3 例 3 検体についての詳細は不明であるが、再発例での生検組織毎の陽性診断率は 98.2%であり、初発悪性神経膠腫の 100%と同程度の診断率であると判断できる。

一方、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）における強蛍光領域の蛍光組織の陽性診断率は、初発例では 100%（22/22 例）、再発例では 85.7%（12/14 例）であり、初発腫瘍に比べ強蛍光領域の蛍光組織の陽性診断率は低かった。これは再発腫瘍の 14 例中 2 例における強蛍光領域の 6 検体が偽陽性であったことによる。当該 2 例について、治験担当医師から、グリオーシス等により非腫瘍組織が蛍光発色していたもの及び放射線壊死組織を採取したものと考えられるとのコメントを聴取している。再発悪性神経膠腫患者に 5-ALA を投与すると、腫瘍に対する放射線治療による放射線壊死組織の周囲において、組織が反応性のアストロサイト（reactive astrocyte）によって置き換わったグリオーシスや、炎症性のマクロファージの浸潤部位に蛍光を認めることが報告されている（*Neurosurgery*; 65: 1101-4, 2007）。

また、国内外の臨床試験において、強蛍光組織の一部が偽陽性を示した症例（国内2例、海外3例）における神経系に関連する有害事象について、国内では1例に痙攣、もう1例に脳梗塞（無症候性）が認められ、また海外では1例に視覚障害、1例に感覚障害、会話障害、記憶障害、認知障害が認められたが、残る1例には認められなかった。痙攣と視覚障害は回復し、脳梗塞、感覚障害、会話障害、記憶障害及び認知障害は未回復であったが、これらの症例における神経系の有害事象はいずれも非重篤であり、重大な安全性の問題は認められなかった。以上より、再発悪性神経膠腫患者に対しても本剤を用いた腫瘍摘出術は有用であると考えられる。

機構は、以下のように考える。申請者の説明のように、再発腫瘍では初発腫瘍とは異なり、過去に悪性神経膠腫に対して行われた治療により脳組織に影響が生じていた場合に本剤の診断能にも影響を及ぼし得ると考える。再発腫瘍は初発腫瘍よりも強蛍光領域において陽性診断率が低い傾向があるものの、悪性神経膠腫の摘出術においては、境界領域の切除に大きな意義があると考えられること、申請者の説明によると、強蛍光領域の偽陽性は、腫瘍細胞ではなくとも正常とはいえない組織で認められていたことから、本剤は初発例だけでなく再発腫瘍においても有用であると判断した。再発腫瘍における本剤の有効性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術施行時の留意点について

1) 偽陽性について

申請者は、本剤を用いた診断において偽陽性を示す部位が生じる可能性について、以下のように説明した。本剤投与による診断で偽陽性を示す部位が生じる場合の原因として、マクロファージ等の炎症細胞の浸潤や、グリオーシスを伴う領域に蛍光が認められることや、再発では治療等の影響によって血液脳関門が破綻することにより5-ALAが大量流入すること等の可能性が考えられた。

機構は、以下のように考える。本剤を用いた診断で偽陽性を示す部位では、本来は切除する必要のない、腫瘍を含まない組織が腫瘍と誤認されることとなるため、そのような組織の切除に伴って重大な有害事象が発現しないよう十分に注意する必要がある。一方、切除部位は本剤を用いた診断のみによって決めるものではないことや、国内外の臨床試験においては、本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術が良好に終了していることも踏まえると、偽陽性が国内外の臨床試験で認められた程度発生すること自体は、本剤の有用性を損なうものではないと考える。偽陽性による患者の安全性への影響及び注意喚起の内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 偽陰性について

申請者は、本剤を用いた診断において偽陰性を示す部位が生じる可能性について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）の対象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かかわらず、本剤投与後に腫瘍部位で腫瘍本体の蛍光が認められなかったためFASから除外された。また、腫瘍部位に蛍光を認める患者でも、非蛍光領域にも腫瘍細胞が存在している場合がある。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）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、被験者に対するリスクが排除される場合のみ採取された蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）での生検組織毎の腫瘍細胞ありと判定された割合（陽性率）（被験者数：38例）を検討した結果、それぞれ44/72検体（61.1%、95%信頼区間：[48.9, 72.4]）及び29/61検体（47.5%、95%信頼区間：[34.6, 60.7]）であった。この結果から、蛍光を認識するには至らないものの、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。この理由として、

非蛍光領域では正常細胞が多く存在することから、蛍光が感知できるほどの腫瘍細胞密度に達していないことによるものと推測した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において腫瘍本体が蛍光を発しなかったために FAS に含まれなかった 3 例について、蛍光が認められなかった理由を患者背景も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。腫瘍本体に蛍光が認められなかった 3 例の病理診断結果は、WHO グレードⅡのびまん性星細胞腫が 1 例、WHO グレードⅢの退形成乏突起膠腫及び神経膠腫が各 1 例であった。5-ALA 経口投与後の腫瘍組織内 PPIX 濃度は、腫瘍組織の悪性度と術中の蛍光強度に相関し指数関数的に増大するとの報告（脳神経外科 29: 1019-31, 2001）、びまん性星細胞腫は 5-ALA を投与しても蛍光が認められない症例があったとの報告（*J Neurosurg* 104: 618-20, 2006、脳神経外科速報 16: 989-96, 2006）があることから、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で腫瘍本体に蛍光が認められなかったびまん性星細胞腫の 1 例は、腫瘍組織内 PPIX 濃度が低いために蛍光が認められなかった可能性が考えられた。また、WHO グレードⅣの膠芽腫に比べてグレードⅢでは蛍光を認められない症例の比率がやや高くなる傾向がみられることを示唆する報告（脳神経外科速報 16: 989-96, 2006、*Neurol Med Chir(Tokyo)* 47: 210-4, 2007）がある。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で腫瘍本体に蛍光が認められなかった退形成乏突起膠腫及び神経膠腫の症例は WHO グレードⅢであった一方、グレードⅣの膠芽腫では全例に蛍光が認められた。以上を踏まえ、一部の症例では腫瘍本体に蛍光が認められないことがある旨を添付文書上で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本剤を投与しても腫瘍本体に蛍光が検出できない悪性神経膠腫の症例も存在し、そのような症例においては、結果的に本剤を用いた診断では追加情報が得られず、従来の白色光下での手術と同様の方法で切除範囲を判断せざるを得ないこと、また、腫瘍本体に蛍光を検出できる症例においても、蛍光を発していない領域に腫瘍が存在する可能性があり、そのような症例で本剤を用いた診断を過度に重視した場合に切除すべき腫瘍組織を不必要に残存させる可能性が否定できないことは、重要な情報である。海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）において本剤群では対照群に比し残存腫瘍のない患者の割合及び 6 ヶ月無増悪生存率の向上が示されていること、並びに国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）においても残存腫瘍のない患者の割合については海外臨床試験と同様の結果が得られていることを踏まえると、偽陰性が生じることによる本剤による診断の限界は本剤の有用性を否定するものではないと考えるが、注意喚起の内容の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

3) 腫瘍摘出に関連する脳の神経機能への影響について

機構は、悪性神経膠腫の摘出術においては、脳の重要な神経機能の障害が問題となることから、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）及び海外臨床試験（MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.3/GLI 試験、MC-ALS.30/GLI 試験）における本剤を用いた診断を利用する手術後の脳の重要な神経機能への障害に関連する有害事象の詳細を示した上で、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）の弱蛍光領域における被験者毎の陽性診断率が海外臨床試験成績に比し低かったことに関連して、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）においては海外臨床試験に比較して組織の切除部位が大きくなり、結果的に脳の重要な神経機能により悪影響を及ぼしていた可能性はないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。国内臨床試験（NPC-07-1 試験）における器官別大分類（以下、「SOC」）で「神経系障害」であった有害事象の発現割合は 51.1%（23/45 例）であり、海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI 試験）での 61.1%（22/36 例）、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）での 43.8%（88/201 例）、海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.30/GLI 試験）での 32.5%（13/40 例）との間に著しい違いはない。国

内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）における「神経系障害」の有害事象のうち、海外臨床試験と比較して発現割合が高かった有害事象は、頭痛 26.7%（12/45 例）、脳梗塞 6.7%（3/45 例）、不全片麻痺 6.7%（3/45 例）、片麻痺 4.4%（2/45 例）であった。そのうち、運動機能に関連する有害事象である不全片麻痺及び片麻痺に関して、海外臨床試験の MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.3/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験では、運動機能障害がそれぞれ 19.4%（7/36 例）、12.4%（25/201 例）及び 20.0%（8/40 例）発現しており、海外臨床試験と比較して国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）では片麻痺等の運動障害に関連する有害事象が多いとは考えられなかった。また、海外臨床試験の MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.3/GLI 試験、MC-ALS.30/GLI 試験において、「耳および迷路障害」（SOC）のうち聴覚障害の発現割合はそれぞれ 0%（0/36 例）、2.5%（5/201 例）、0%（0/40 例）であり、「眼障害」（SOC）のうち視力障害の発現割合はそれぞれ 19.4%（7/36 例）、12.9%（26/201 例）、12.5%（5/40 例）であったことに対し、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）では聴覚障害、視力障害ともに 0/45 例（0%）であった。

重篤な有害事象は、海外臨床試験の MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.3/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験において、「神経系障害」（SOC）がそれぞれ 19.4%（7/36 例）、14.9%（29/201 例）及び 7.5%（3/40 例）、視力障害が MC-ALS.3/GLI 試験で 0.5%（1/201 例）認められた。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において認められた重篤な有害事象は、水頭症 2.2%（1/45 例）のみであり、海外臨床試験よりも少なかった。

以上より、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）での手術において、海外臨床試験での手術と比較して脳の重要な神経機能に悪影響をより多く及ぼしていた可能性はないと考えた。

機構は、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）の本剤群と対照群のそれぞれにおける重要な神経機能に関連する有害事象の発現状況の異同を示し、対照群に比し本剤群で脳の重要な神経機能に悪影響が多く認められる傾向はないのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。脳の重要な神経機能に関連する有害事象として、「神経系障害」（SOC）、聴覚障害及び視力障害について、本剤群（201 例）と対照群（173 例）での発現状況を比較した。「神経系障害」（SOC）について、有害事象の発現割合は、本剤群で 43.8%（88/201 例）、対照群で 50.9%（88/173 例）であり、同様であった。そのうち発現割合が高かった有害事象は、本剤群では運動機能障害 12.4%（25/201 例）、会話障害 11.9%（24/201 例）、痙攣 10.9%（22/201 例）、対照群では会話障害 13.3%（23/173 例）、運動機能障害 11.6%（20/173 例）、痙攣 8.7%（15/173 例）であり、両群の「神経系障害」（SOC）の発現状況は同様であった。「神経系障害」（SOC）のうち、重篤な有害事象は、本剤群で 14.4%（29/201 例）、対照群で 12.7%（22/173 例）で認められ、発現割合は同様であったが、失語症が本剤群 3.5%（7/201 例）、対照群 0.6%（1/173 例）、痙攣が本剤群 6.0%（12/201 例）、対照群 2.9%（5/173 例）であり、本剤群でやや多かった。視力障害の発現割合は、本剤群 12.9%（26/201 例）、対照群 7.5%（13/173 例）と本剤群でやや高く、聴力障害は本剤群 2.5%（5/201 例）、対照群 1.2%（2/173 例）であった。視覚障害及び聴覚障害のうち、重篤であった事象は、本剤群での視力障害 0.5%（1/201 例）であった。しかしながら、報告された脳の重要な神経機能に関連した、重篤な有害事象の発現頻度が少なく臨床的な差の検出が難しいことから、これらの結果を以て海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）での本剤群において脳の重要な神経機能に悪影響が出ているとまでは判断できないと考えた。

機構は、以下のように考える。有害事象の発現割合が国内で海外より多い、又は有害事象が国内で海

外より重篤であるといった傾向は示されておらず、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）での手術において海外臨床試験での手術よりも脳の重要な神経機能への悪影響が強いとの結果は得られていないと判断した。また、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）における本剤群と対照群との比較では、中枢神経系に関連する有害事象、及びそれらのうちの重篤な有害事象の発現状況に関して現時点では両群間に大きな差があるとまでは判断できず、本邦において本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術を実施した際の脳の重要な神経機能に及ぼす影響は、本剤の有効性（「(2) 有効性について」の項参照）を考慮すると、臨床的に許容可能であると判断した。但し、上記の検討は少数例での検討であることから、引き続き製造販売後にも術後の神経機能に関する情報を収集し、様々な背景の患者において本剤を用いた悪性神経膠腫摘出術を施行したときの脳の重要な神経機能に対する影響について評価する必要があると考える。海外臨床試験と比較した国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）、及び海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）の対照群と比較した本剤群における脳の神経機能への影響の評価については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 安全性について

1) 肝機能への影響について

申請者は、本剤による肝機能検査値上昇リスクについて、以下のように説明した。国内外の臨床試験において、本剤 20 mg/kg 単回経口投与により、およそ 50～70% 程度の患者に肝機能検査値の上昇が認められ、投与 7 日（又は 14 日）後において高値を示した患者の割合が高かった。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において認められた肝機能検査値異常の多くは CTCAE グレード 1 又は 2 であり、CTCAE グレード 3 以上は、AST は 0%（0/45 例）、ALT は投与 28 日後に 2.3%（1/43 例）、 γ -GTP は投与 3 日後に 2.2%（1/45 例）、投与 7 日後に 2.3%（1/44 例）、投与 14 日後 4.5%（2/44 例）、投与 28 日後 2.3%（1/44 例）に認められ、グレード 4 は γ -GTP の投与 28 日後 2.3%（1/43 例）のみであった。これらの発現状況は、海外臨床試験において本剤 20 mg/kg を投与したときの肝機能検査値異常の発現状況と同程度であった。また、海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）では本剤投与 24 時間後で、対照群に比較して本剤群で AST、ALT 及び γ -GTP が高値を示し、術後 24 時間又は術後 7 日をピークとして上昇したものの、いずれも一過性であり、かつ多くが CTCAE グレード 2 以下であり、術後 7 日以降の肝機能検査値異常の発現状況は、対照群においても同様の傾向を示した。したがって、本剤投与後の肝機能への影響については注意深い観察が必要であるものの、悪性神経膠腫摘出予定患者への本剤投与の支障にはならないと考えた。

機構は、国内外の臨床試験において重篤例を含む肝機能異常が認められていること及び毒性試験成績において肝臓への影響が示されていること（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞」の項参照）を踏まえ、添付文書、「重要な基本的注意」の項に肝機能検査を定期的実施する、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追記する等の措置を執る必要はないか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験では、重篤な肝機能障害が 2 例に発現し、1 例では本剤との因果関係が否定され、他の 1 例においても重篤な肝機能検査値の上昇が本剤に起因したものと判断されていない。また、海外臨床試験では本剤が投与された 526 例中、重篤な肝機能障害の報告はなく、肝機能の検査値が CTCAE グレード 4 以上に上昇した症例は海外第Ⅲ相試験（MC-ALS.3/GLI 試験）で ALT が 1.1%（2/184 例）及び γ -GTP が 2.7%（5/183 例）であり、いずれも本剤投与 7 日後に発現し、本剤との因果関係ありとは判定されていない。以上より、「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追

記する必要はないと考えるものの、毒性試験成績において本剤は肝機能への影響が懸念されることから、添付文書（案）「重要な基本的注意」の項に肝機能検査を定期的実施する旨の注意喚起を追記する。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験で認められた肝機能検査値異常は一過性であったとはいえ、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で発現した重篤な肝機能障害 2 例中 1 例では本剤との因果関係が否定されておらず、海外臨床試験のうち本剤の用量を検討した海外第 I / II 相試験（MC-ALS.8-I/GLI 試験）においても γ -GTP、ALT、AST が 14～57% の症例で異常値を示し、本薬と関連ありと判定されていること、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を踏まえると、添付文書の「重大な副作用」の項に「肝機能障害」を追記した上で、本剤投与後一定期間は肝機能検査を実施し、肝機能障害が発現した場合は十分に観察を行う旨を注意喚起することが適切と考える。注意喚起の詳細については専門協議も踏まえて判断したい。また、製造販売後調査において、本剤の肝機能への影響を情報収集する必要がある。

2) 光線過敏症について

本薬の毒性試験において光毒性が示されており（「3. 非臨床に関する資料、(iii) 毒性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 光毒性について」の項参照）、添付文書（案）では、少なくとも 24 時間は強い光源（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）を避けるよう記載されている。一方、海外臨床薬理試験（MC-ALS.20/BV 試験）において血漿中 PPIX が投与前値まで減少する時期が本剤投与 48 時間後であったこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要、＜提出された資料の概略＞ (4) 薬力学的評価」の項参照）及び海外臨床試験においても光線性皮膚症が発現していることから、機構は、海外臨床試験で認められた光線過敏症の発現時期、及び国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）で皮膚及び皮下組織における光毒性を示唆する所見の有無を説明した上で、添付文書（案）における注意喚起として、強い光を避ける時間が 24 時間で十分なのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。光を避ける時間について、海外臨床薬理試験（MC-ALS.20/BV 試験）では、血漿中 PPIX 濃度と紫外線照射部の最小紅斑量（MED）（即時及び遅発反応）には相関関係は認められなかった。また、海外臨床試験において、562 例中 2 例で 3 件光線過敏性反応又は光線性皮膚症が報告され（MC-ALS.8-I/GLI 試験に 1 例 2 件、MC-ALS.3/GLI 試験に 1 例 1 件）、1 件が本剤投与日、2 件が本剤投与 2 日後に発現したが、いずれも軽度であった。欧州の添付文書では、投与後 24 時間は強い光への眼及び皮膚への曝露を避けることとしており、欧州で 2007 年 9 月に承認されて以来、本剤の光毒性に関連した安全性の報告はされていない。以上の観点から、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）においても、投与後 24 時間まで強い光への眼及び皮膚への曝露を避けることとし、投与後 24 時間以降は制限を設けずに実施した結果、光毒性を示唆する有害事象は認められなかった。以上を踏まえ、添付文書（案）において、強い光を避ける時間の設定を 24 時間とすることは妥当と判断した。

機構は、国内外の臨床試験における光線過敏症に関連した有害事象の発現状況、及び海外において強い光を 24 時間避ける旨規定され製造販売後に光毒性に関連した安全性上の報告がなされていないことを踏まえると、本剤投与後 24 時間強い光への曝露を避けることで大きな問題は生じないものと考えられる。一方で、光線過敏性は PPIX の物理化学的な特性に基づく有害事象であり発現を避けるための十分な注意喚起をする必要がある、海外臨床薬理試験（MC-ALS.20/BV 試験）において、皮膚の即時反応が検討された結果、MED がベースラインに回復するのは本剤投与 48 時間後であったことも情報提供する必要があると考える。強い光への曝露を避ける時間及び注意喚起の詳細については専門協議も踏まえて最終的に判断したい。また、製造販売後調査において使用実態下における本剤の光線過敏症に関連した有

害事象の発現状況についても情報収集する必要があると考える。

3) その他の安全性について

申請者は、上述の肝機能及び光線過敏症関連の有害事象、並びに「(4) 本剤用いた悪性神経膠腫の摘出術施行時の留意点について、3) 腫瘍摘出に伴う脳の神経機能への影響について」で述べた有害事象以外の国内外の臨床試験において発現した有害事象に関連する本剤の安全性について、以下のように説明した。有害事象の発現割合は国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で 93.3% (42/45 例) であり、海外臨床試験の併合成績における 57.8% (325/562 例) より高かった。特に、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では悪心及び嘔吐が多かったが、重症度はすべて軽度又は中等度であった。また、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では、海外臨床試験に比べ、臨床検査値に関する有害事象が多く認められ、特に γ -GTP 増加、血中アミラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、リンパ球数減少、好中球数減少、白血球数減少といった血液学的検査と肝機能検査値に関する事象が多かった。

重症度別 (CTCAE グレード 1 又は 2、3、4、5 の 4 段階) の検討では、CTCAE グレード 1 又は 2 の有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で 40/45 例 (88.9%)、海外臨床試験併合で 272/562 例 (48.4%) であり、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で多かった。しかしながら、CTCAE グレード 3 の有害事象の発現割合は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で 20.0% (9/45 例)、海外臨床試験併合で 22.4% (126/562 例)、CTCAE グレード 4 及び 5 の有害事象は、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) でそれぞれ 0% (0/45 例) 及び 2.2% (1/45 例) であり、海外臨床試験併合成績のそれぞれ 5.0% (28/562 例) 及び 3.0% (17/562 例) よりも少なかった。以上のように国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) では海外臨床試験に比較し、有害事象の発現割合は高かったが、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) で発現した有害事象は CTCAE グレード 1 又は 2 であった事象が多く、安全性上問題となる CTCAE グレード 3 以上の有害事象の発現割合は海外臨床試験と比較して同程度であった。また、国内第Ⅲ相試験 (NPC-07-1 試験) において発現した有害事象はいずれも海外臨床試験において報告されている有害事象であり、国内外の臨床試験で大きな差はないと考えられた。以上より、本剤 20 mg/kg は、悪性神経膠腫の腫瘍摘出術において国内でも使用できるものとする。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験成績より、国内における悪性神経膠腫の腫瘍摘出術において、本剤を用いた際の臨床的に問題となる有害事象の発現状況に大きな国内外差はなく、安全性は許容可能であると判断した。なお、肝機能及び光線過敏症関連の有害事象並びに「(4) 本剤用いた悪性神経膠腫の摘出術施行時の留意点について、3) 腫瘍摘出に伴う脳の神経機能への影響について」の項で述べた有害事象以外に関連する安全上の注意喚起等について、申請者が提出した海外の添付文書に準じた内容の添付文書 (案) で適切に注意喚起等なされていると判断したが、それらの妥当性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 効能・効果について

機構は、悪性神経膠腫に該当する WHO グレードⅢ/Ⅳの神経膠腫と術前診断された患者が対象とされた国内外の臨床試験において、本剤を用いることにより腫瘍摘出率向上に寄与すると推定される腫瘍組織の可視化が確認されたことから、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当と判断した。

[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

本剤の効能・効果は、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(7) 用法・用量について

申請者は、本剤の申請時用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）の検討用量を本剤20 mg/kgとし、蛍光組織の陽性診断率について検討した結果、日本人悪性神経膠腫患者において、海外臨床試験（MC-ALS.28/GLI試験及びMC-ALS.30/GLI試験）で示された診断能と実質的な診断能には差はないことが示されたことから、本剤の申請時用量を20 mg/kgとした。また、本剤の用法について、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）における本剤投与時の血漿中PPIX濃度の t_{max} （平均値±標準偏差）は 6.17 ± 0.98 時間、 $t_{1/2}$ は 4.91 ± 1.90 時間であったことから、麻酔導入前3時間の投与により、麻酔導入後約3時間で血漿中PPIX濃度は最大になることが予想され、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、国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）では38例中37例、及び海外第Ⅱ相試験（MC-ALS.28/GLI試験）では33例中32例において、本剤投与から麻酔導入開始までの時間が2～4時間の範囲内であり、当該症例では十分な成績が得られていた。以上の結果から、本剤の投与時期を麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）と設定した。

機構は、以下のように考える。成人の悪性神経膠腫患者が対象とされた国内外の臨床試験において、麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）に本剤20 mg/kgが経口投与された際の悪性神経膠腫の可視化についての有効性及び安全性が示されていることから、本剤の用法・用量は国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）での用法・用量に準じた以下のものとするのが妥当と考える。

[用法・用量]

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20 mg/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。

本剤の用法・用量は、専門協議も踏まえて最終的に判断したい。

(8) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査として、調査予定症例数250例、調査期間は4年間、観察期間は本剤投与後2週間とした全例調査を実施し、当該調査において、患者情報、既往歴、腎機能障害、肝機能障害の有無を含む患者背景、初発・再発の区分、病理診断、本剤投与量を含む原疾患等の情報、有効性（蛍光誘導により腫瘍組織と正常組織の識別能が向上したもの）、有害事象を収集することを計画している。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1試験）における検討症例は限られていることを踏まえると、一定の症例数に達するまで全例調査を実施すること、及び申請者が提示する観察期間はおおむね妥当と考える。ただし、観察期間終了時に神経学的所見が術前よりも悪化した症例については、観察期間を一定期間延長し、永続的な神経機能障害であるのか否かを情報収集することが適切である。調査項目については、本剤投与後の肝機能障害及び光線過敏症の発現状況、並びに強い光を避けた時間についても適切に情報を収集する必要がある。また、術後にMRIを実施した症例においては、有効性の項目として可能な限り腫瘍切除率及び無増悪生存率についても収集することが適切と考える。さらに、これらの検討が可能となるような調査予定症例数を再検討する必要があると考える。製造販売後調査の計画の妥当性については、専門協議の結果を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

(1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、治験依頼者において、実施医療機関に対する重篤な副作用等に係る定期報告の遅延が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の悪性神経膠腫の摘出術中における腫瘍組織の可視化に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤投与後の肝機能障害及び光線過敏症の発現状況、強い光を避けた時間並びに本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術施行後の神経機能障害に関連する情報や、腫瘍切除率、無増悪生存率等については、製造販売後調査において引き続き適切に情報収集する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 3 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①アラベル内服用 1.5 g、②アラグリオ内服用 1.5 g (①アラベル内用剤 1.5 g、②アラグリオ内用剤 1.5 g に変更予定)
[一 般 名]	アミノレブリン酸塩酸塩
[申 請 者 名]	①ノーベルファーマ株式会社、②SBI ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 7 月 5 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により指名した。

1. 臨床的位置付けについて

国内外の臨床試験成績から日本人悪性神経膠腫患者における本剤の有効性が示唆されたこと、及び本剤を用いた診断により切除範囲の決定に有用な情報が加わり、国内臨床現場においても海外臨床試験で示されたような腫瘍切除率及び予後の改善が期待できることから、本剤を本邦の臨床現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

2. 有効性について

国内第Ⅲ相試験（NPC-07-1 試験）において、主要評価項目とされた「蛍光部位における被験者毎の陽性診断率」の 95%信頼区間の下限值が、海外臨床試験成績に基づき試験計画時に設定した許容限界値を下回ったものの、悪性神経膠腫の切除術では、腫瘍をできるだけ多く取り除くことが患者の利益につながる可能性があり、残存腫瘍のない患者の割合は国内外の臨床試験と同様であったこと、及び国内外の臨床試験において腫瘍摘出に関連した脳の神経機能への影響に大きな差異がみられていないことから、日本人悪性神経膠腫患者においても海外臨床試験と同様に、本剤を用いた初発及び再発腫瘍の腫瘍切除術により予後改善への寄与を含めた有効性が期待できるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

3. 本剤を用いた悪性神経膠腫の摘出術施行時の留意点について

(1) 偽陽性及び偽陰性について

本剤を用いた診断において偽陽性を示す部位が生じることについて、悪性神経膠腫の切除術では、本剤を用いた診断のみによって切除範囲が決定されるわけではないことや、国内外の臨床試験において本剤を用いた悪性神経膠腫の切除術が良好に終了していることも踏まえると、国内外の臨床試験で認められた程度の偽陽性が臨床現場においても認められること自体は本剤の有用性を損なうものではないものの、本来は切除する必要のない組織を切除することより重大な有害事象が発現しないよう十分に注意す

るよう添付文書上での注意喚起が必要であるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、切除範囲は本剤を用いた診断以外の他の診断方法や神経機能を考慮しながら決定することが通常であり、本剤による診断において偽陽性を示す部位が生じることを考慮することは重要であるものの、偽陽性を示すこと自体が本剤の有用性を損ねるものではないとの意見、臨床現場では特に再発例に対する 5-ALA を用いた診断において偽陽性を示す部位が生じることが広く知られていることや、腫瘍細胞ではなくても何らかの異常がある部位が陽性を呈していることが想定されるため本剤による診断において偽陽性を示す部位が生じることは大きな問題とはならないとの意見等が出され、本剤による診断において偽陽性を示す部位が生じること及び他の方法による診断や神経機能も踏まえて切除範囲を決定することを添付文書上で情報提供すれば、本剤による診断において偽陽性を示す部位が生じることが臨床上大きな問題とはならないとの意見で専門委員の意見は一致した。

また、本剤を用いた診断において偽陰性を示す部位が生じることについて、海外臨床試験（MC-ALS.3/GLI 試験）において本剤群では対照群に比べ残存腫瘍のない患者の割合及び 6 ヶ月無増悪生存率の向上が示されていること、並びに国内臨床試験においても残存腫瘍のない患者の割合については海外臨床試験と同様の結果が得られていることを踏まえると、本剤を用いた診断で偽陰性を示す部位が生じることは本剤の有用性を否定するものではないが、偽陰性に関する注意喚起を行うことは重要であるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、神経膠芽腫では、部位によって組織像が不均一であり、本剤による蛍光を発しないグレードの低い組織も含まれていることがあるため、臨床現場では本剤により蛍光を発しないことのみを以て正常組織であるとは判断していないとの意見、臨床現場では 5-ALA による偽陰性についても広く知られており、本剤の添付文書上においても引き続き情報提供を行うことが妥当との意見が出され、本剤による診断において偽陰性を示す部位が生じることを添付文書上で情報提供すれば、偽陰性自体が臨床上大きな問題とはならないとの意見で専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、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旨を添付文書上で注意喚起するよう申請者に求め、申請者より適切な対応がなされた。

(2) 腫瘍摘出に伴う脳の神経機能への影響について

国内外の臨床試験成績から、腫瘍摘出に関連した脳の神経機能への影響に大きな差異がみられておらず、本剤を用いた悪性神経膠腫の切除術が脳の重要な神経機能に及ぼす影響は、本剤の有効性を考慮すると許容可能であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

また、製造販売後にも引き続き術後の神経機能に関する情報を収集する必要があるとした機構の判断について議論された。専門委員より、中枢神経系に関する有害事象は、本剤に起因するものではなく手術の手技によるものであることから、製造販売後調査において重点的に調査を実施する意義は低いとの意見、悪性神経膠腫の摘出術後の評価において本剤による蛍光診断の意義のみを抽出することは困難との意見が出されたものの、本剤使用実態下での術後の神経機能への影響を調査すること自体は妥当との意見が出され、最終的に術後に神経機能に関する有害事象がみられた場合には詳細な発現状況を収集することで専門委員の意見は一致した。

4. 安全性について

1) 肝機能への影響について

国内外の臨床試験で発現した肝機能検査異常又は重篤な肝機能障害について、本剤との因果関係が否定されていないこと、及び非臨床試験（ラット、イヌ）でPPIXによる肝臓障害が認められていることを踏まえると、添付文書（案）の「重大な副作用」の項において「肝機能障害」を追記した上で、本剤投与後一定期間は肝機能検査を実施し、肝機能障害が発現した場合は十分に観察を行う旨の注意喚起を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は申請者に対し添付文書の修正を求めたところ、申請者により適切に対応がなされた。

2) 光線過敏症について

手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等の強い光への曝露を避ける時間を本剤投与後 24 時間と規定していた国内第Ⅲ相試験において光毒性を示唆する有害事象は認められなかったこと等から、本剤投与後 24 時間強い光への曝露を避けることで大きな問題は生じないと考えられる一方、海外臨床薬理試験（MC-ALS.20/BV 試験）において、皮膚の即時反応が検討された結果、紫外線照射部の最小紅斑量（MED）がベースラインに回復する時期は本剤投与 48 時間後であったこと、海外臨床試験において発現した光線過敏症に関連した有害事象のうち本剤投与 2 日後に発現した症例も認められることも踏まえて、強い光への曝露を避ける時間に関する注意喚起の妥当性が議論された。

専門委員より、5-ALA の臨床使用実態を踏まえると、本剤での光線過敏症の発現リスクは、当該リスクが知られている他の薬剤でのリスクに比べて低い印象があるため、本剤投与後 24 時間まで強い光への曝露を避けることで臨床上大きな問題は生じないと考えられるとの意見が出された一方、臨床現場において悪性神経膠腫患者が術後数日で強い光を浴びることは想定されないことから、より安全性を重視して、添付文書上で投与 48 時間後まで強い光を避ける旨を規定しても臨床上問題はないとの意見が出され、安全性確保の観点から 48 時間まで強い光を避ける旨を規定することが妥当との意見で専門委員の意見は一致した。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、強い光への曝露を避ける時間は 48 時間とするよう添付文書の記載を修正するよう申請者に求めたところ、申請者により適切に対応がなされた。

3) その他の安全性について

国内外の臨床試験成績における本剤投与後の有害事象の発現状況に大きな差はなく、臨床的に許容可能であるとした機構の判断、並びに肝機能、光線過敏症及び脳の神経機能に関連する有害事象以外の安全上の注意喚起等について、申請者が提出した海外の添付文書に準じた内容の添付文書（案）で適切に注意喚起等がなされているとした機構の判断は、専門委員より支持された。

5. 効能・効果について

国内外の臨床試験において、本剤を用いることにより悪性神経膠腫の腫瘍摘出率向上に寄与すると推定される腫瘍組織の可視化が確認されたことから、本剤の効能・効果は以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[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

6. 用法・用量について

海外臨床試験成績及び国内使用実態を踏まえ、国内第Ⅲ相試験では麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）に本剤20 mg/kgが投与され、当該試験において本剤を経口投与された際の悪性神経膠腫の可視化についての有効性及び安全性が示されたことを踏まえ、本剤の用法・用量を以下のとおりとすることが妥当であるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

[用法・用量]

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20 mg/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。

7. 製造販売後について

国内第Ⅲ相試験における症例数及び患者背景は限られていること、及び国内第Ⅲ相試験の主要評価項目において事前に規定された許容限界値を上回る有効性が認められなかったことを踏まえると、製造販売後に本邦での本剤の有用性を確認する必要があると、申請者が提示した全症例を対象とした製造販売後調査の調査項目に加えて、海外臨床試験で評価項目とされていた腫瘍切除率及び無増悪生存率について情報収集することが適切であるとした機構の判断について議論された。

専門委員より、悪性腫瘍の手術後の評価において蛍光診断の意義だけを抽出することは困難であるものの、腫瘍切除率及び無増悪生存率について調査を行うこと自体には同意するとの意見、本剤は腫瘍切除率の向上を目的とした診断薬にすぎず、本剤を用いた診断により腫瘍組織が確認できても神経機能領域であれば切除できないことも多いため、個々の症例で腫瘍切除率が必ずしも向上するとは限らないとの意見、製造販売後調査では比較対照が存在しないことや、施設間で評価時期を統一することが困難であること等が想定されるため腫瘍切除率や無増悪生存率について本剤の影響を検討することは不可能と考えられるとの意見が出された。また、白色光下では切除するとは判断しなかったが、本剤を用いた診断により新たに切除を決定できた場合に本剤の有用性を実感しているとの意見、本剤を用いた悪性神経膠腫切除術では蛍光部位の有無を確認しながら適宜病理検体の採取を行い、腫瘍細胞の有無を確認し、切除範囲を決定することが一般的であるとの意見が出された。最終的に、本剤の有用性に関する検討事項として、本剤を用いた診断により新たに切除を決定した組織の有無、及び本剤を用いた蛍光誘導の境界領域の病理検体での腫瘍細胞の有無について情報収集を行うことが有用であるとの意見で専門委員の意見は一致した。

その他の調査項目として、本剤投与後の肝機能障害及び光線過敏症の発現状況等について情報収集を行う必要があるとした機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の専門協議の議論を踏まえ、機構は、製造販売後調査計画（案）を再検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。製造販売後調査において、白色光下の判断では切除対象外としたが本剤を用いた診断により新たに切除を決定した組織の有無について情報収集する。また、蛍光誘導の境界領域における病理検体中の腫瘍細胞の有無を検討するために、切除した組織の蛍光部位から病理検体を採取した場合及び切除しなかった組織の非蛍光部位から病理検体を採取した場合、病理検体中の腫

瘍細胞の有無についても情報収集する。さらに、本剤投与後の強い光への曝露を避けた時間についても情報収集する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	37	紙箱包装・中間製品の試験、輸送用包装・中間製品の保管、最終包装及び試験・保管、品質試験、最終包装・保管からなる工程	紙箱包装、輸送用包装・中間製品の保管、品質試験、最終包装・保管からなる工程
6	24	白色下及び蛍光下	白色光下及び蛍光下
16	11	雌雄 <u>MMRI</u> マウス	雌雄 <u>NMRI</u> マウス
22	23	有害事象の発現割合は 93.3% (42/46 例) であり	有害事象の発現割合は 93.3% (42/45 例) であり
34	14	治験責任医師及び治験分担医師	治験責任医師及び治験分担医師
38	6、14	退形成乏突起膠腫	退形成性乏突起膠腫
38	12	蛍光を認められない症例	蛍光が認められない症例
40	22	投与 28 日後 2.3% (1/44 例) に認められ、	投与 28 日後 2.3% (1/43 例) に認められ、

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤の再審査期間は 10 年と設定することが妥当であり、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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 20 mg/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。

[承認条件] 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。