

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第2部 CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

略語一覧

略語	内 容
5-ALA	5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid)
5-ALA HCl	5-ALA 塩酸塩 (5-aminolevulinic acid hydrochloride)
A _e	尿中排泄量
Al-P	アルカリフォスファターゼ (Alkaline Phosphatase)
ALT (GPT)	アラニントランスアミナーゼ (Alanine transaminase)
AST (GOT)	アスパラテートトランスアミナーゼ (Asparatate transaminase)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area Under the (blood concentration-time) Curve)
BRM	Biological response modifier
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science
C _{max}	最高血漿中濃度 (Maximum drug concentration)
CTCAE	有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicine Agency)
FAS	最大解析対象集団 (Full analysis set)
γ-GTP	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (Gamma glutamyl transpeptidase)
JAN	Japan article number
KPS	Karnofsky performance status
MRI	核磁気共鳴画像法 (Magnetic resonance imaging)
MED	最小紅斑量 (Minimal erythema dose)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	米国国立がん研究所 (National Cancer Institute)
PBG	ポルホビリノーゲン (Porphobilinogen)
PDD	光線力学診断 (Photodynamic Diagnosis)
PMDA	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
PPIX	プロトポルフィリン IX (Protoporphyrin IX)
PSUR	定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report)
PT	基本語 (Preferred term)
SD	標準偏差 (Standard deviation)
SmPC	製品概要 (Summary of product characteristics)
SOC	器官別大分類 (System organ class)
t _{max}	最高血漿中濃度到達時間 (Maximum drug concentration time)
t _{1/2}	消失半減期 (Elimination half-life)
WHO	世界保健機構 (World Health Organization)

目次

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）	
2.5.1 製品開発の根拠	1
2.5.1.1 薬理学的分類	2
2.5.1.2 本剤の目標とする適応症の臨床的/病態生理学的側面等	3
2.5.1.2.1 悪性神経膠腫の分類とその疾患特性	3
2.5.1.2.2 悪性神経膠腫の患者数	4
2.5.1.2.3 悪性神経膠腫に分類される臨床症状と病態診断	5
2.5.1.2.4 悪性神経膠腫の治療	6
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景	6
2.5.1.4 臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ	7
2.5.1.5 治験相談	9
2.5.2 生物薬剤学の概括評価	13
2.5.3 臨床薬理の概括評価	14
2.5.3.1 国内臨床試験（NPC-07-1 試験）での薬物動態	14
2.5.3.2 国内外の血漿中薬物動態の比較	14
2.5.3.3 薬力学的評価	17
2.5.4 有効性の概括評価	19
2.5.4.1 国内臨床試験の試験方法	19
2.5.4.2 対象となった患者集団の特性及び評価項目	21
2.5.4.2.1 選択基準及び除外基準、人口統計学的特性、病理組織学的診断結果	21
2.5.4.2.2 主要評価項目、副次評価項目	22
2.5.4.3 国内試験と外国試験との有効性比較	22
2.5.4.3.1 蛍光領域の陽性診断率	22
2.5.4.3.2 非蛍光領域の陽性診断率	24
2.5.4.3.3 感度及び特異度	24
2.5.4.3.4 残存腫瘍のない患者の割合	25
2.5.4.4 外国臨床試験のデータ利用について	25
2.5.4.5 用法・用量について	25
2.5.5 安全性の概括評価	28
2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用	28
2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法	28
2.5.5.3 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報	28
2.5.5.4 本剤及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び暴露の程度	29
2.5.5.4.1 患者集団の特徴	29
2.5.5.4.2 暴露の程度	29

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象及び副作用	30
2.5.5.5.1 有害事象	30
2.5.5.5.2 副作用	30
2.5.5.6 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象	31
2.5.5.6.1 死亡	31
2.5.5.6.2 重篤な有害事象	32
2.5.5.6.3 重要な有害事象	35
2.5.5.7 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響	35
2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率の差異	36
2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法	37
2.5.5.10 過量投与、反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性	38
2.5.5.10.1 過量投与	38
2.5.5.10.2 反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性	38
2.5.5.11 世界における市販後使用経験	38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	39
2.5.6.1 ベネフィット	39
2.5.6.2 リスク	40
2.5.7 参考文献	43

2.5 臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1 製品開発の根拠

悪性神経膠腫は、脳腫瘍の中の神経膠腫でも最も悪性度の高い腫瘍に属し、その生存率は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、まずは顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除である。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が示されており、機能を温存しつつ可能な限りの腫瘍を摘出することが予後向上につながる。しかし、悪性神経膠腫は正常脳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であり、手術後の放射線療法及び薬物療法にもかかわらず上述の通り予後が悪い。

本剤は、5-ALA HCl の凍結乾燥製剤で、ドイツのメダック社によって開発された体内診断薬である。悪性神経膠腫の脳腫瘍切除術において、本剤投与による光線力学診断(Photodynamic Diagnosis: PDD)として、術野で腫瘍部位が蛍光発色することで視覚化が得られ、腫瘍細胞が高い密度で存在する組織と正常組織との識別が可能になり、腫瘍本体の切除率の向上が報告されている¹⁾。図2.5.1-1に本剤投与後の蛍光画像を示した。¹⁾

外国における悪性神経膠腫（WHO グレード / ）患者を対象とした臨床試験では、本剤投与により高い診断能が示され、また、残存腫瘍のない患者及び6ヵ月無増悪生存率において対照群（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。メダック社はこれらの成績を基にEMAに承認申請を行い、2007年9月に中央承認審査方式による販売承認を受けた。本剤はこれまでに欧州を中心として約 例の患者に使用されている。

国内開発では、本剤による蛍光組織での陽性診断率を主要評価項目として、本剤の日本人に対する診断能の評価を行う国内第 相試験を行った。今回、本試験での成績を外国臨床試験成績とともに臨床データパッケージとしてまとめ、以下の内容で承認申請を行うに至った。

申請区分	(1)新有効成分含有医薬品
販売名	アラベル内用剤 1.5g (原薬：アミノレブリン酸塩酸塩(JAN)) アラグリオ内用剤 1.5g(原薬：アミノレブリン酸塩酸塩(JAN))
含量	本剤1バイアル当り、アミノレブリン酸塩酸塩として1.5 gを含む。
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。
薬効分類	729（その他の診断用薬（体外診断用医薬品を除く））

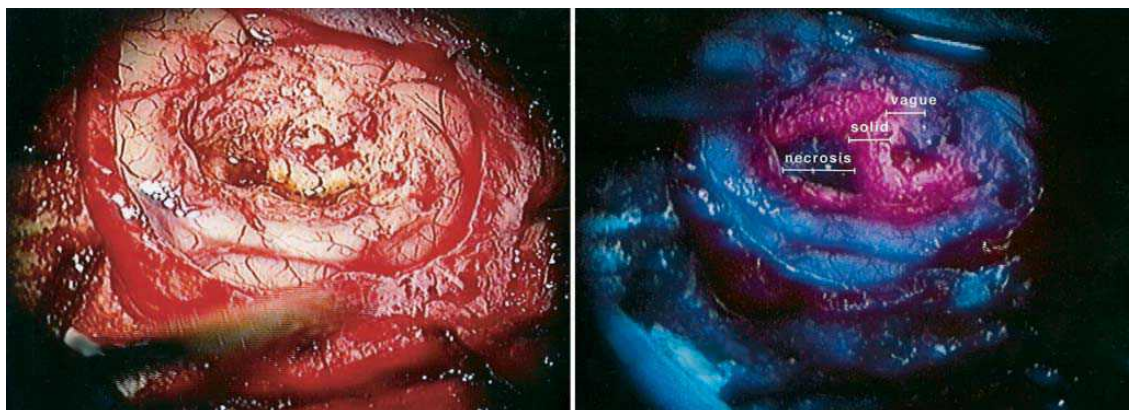


図2.5.1.1-1 本剤投与後の蛍光画像

左：白色光下（赤色は血管その他）

右：励起光下蛍光発光（solid：強蛍光領域、vague：弱蛍光領域、necrosis：壊死領域）

2.5.1.1 薬理学的分類

5-ALAは、細胞内ミトコンドリアにおいてサクシニルCoAとグリシンを用いて生合成される。その後、細胞質内で2段階の酵素反応でコプロポルフィリノーゲン となり、再びミトコンドリア内膜でPPIXが合成され、第一鉄イオンをキレートしてヘムになる。細胞や動物に対して、外因性に5-ALAを投与しても同様の生成過程をたどる。腫瘍細胞へ蓄積する機序としては、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、PPIXからヘムを触媒する酵素（フェロケラターゼ）活性が低いため、腫瘍細胞にPPIXが多く蓄積すると考えられている（2.6.2.2参照）。PPIXの前駆物質であるプロトポルフィリノーゲンIXは、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼの触媒作用でメチレン橋（ $-\text{CH}_2-$ ）がメチン橋（ $-\text{CH}=\text{}$ ）に酸化されると蛍光物質であるPPIXとなる。PPIX は400 nm付近の青色光線で励起されると、強い赤紫色の蛍光（600 nm付近）を発する。図2.5.1.1-1にPPIX及びヘムの生成経路を示す。

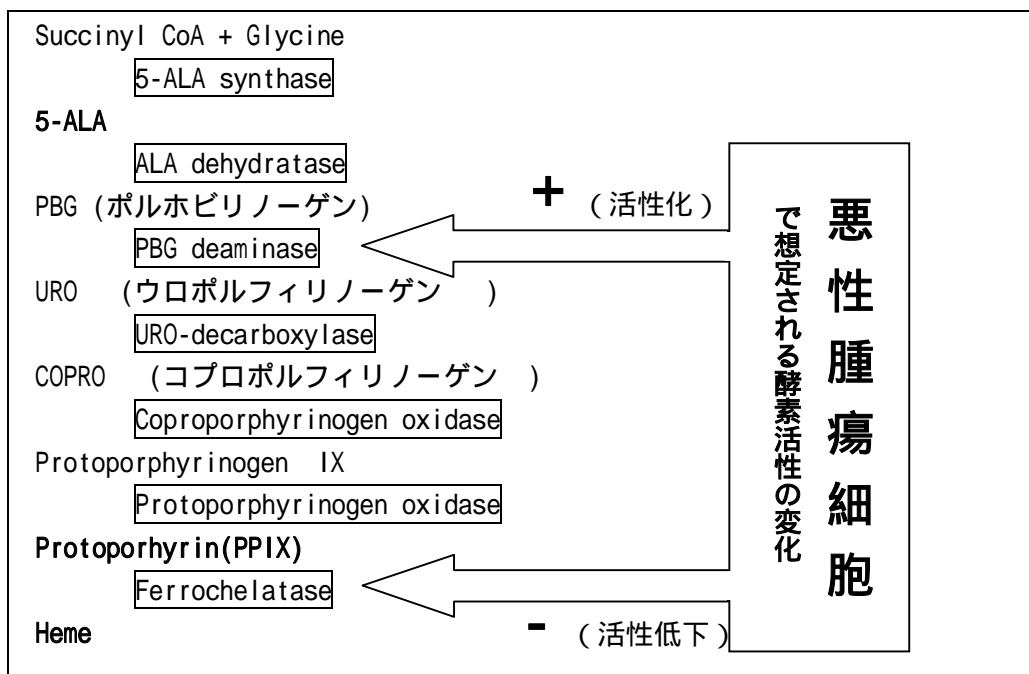


図 2.5.1.1-1 PPIX 及び Heme の生成経路

2.5.1.2 本剤の目標とする適応症の臨床的/病態生理学的側面等

2.5.1.2.1 悪性神経膠腫の分類とその疾患特性

神経膠腫とは、脳腫瘍のうち、脳実質内の神経膠細胞（グリア細胞、glial cell）由来の原発性腫瘍の総称である。World Health Organization（WHO）は組織発生（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制定している。WHOでの組織分類（第4版、WHO 2007）では腫瘍の悪性度に応じてより細かい組織分類が規定されており、それぞれの腫瘍には平均的な予後を基準としたグレード分類が設定されている。神経膠腫のグレード分類における代表的な病理診断名には、グレード 1では星細胞腫、グレード 2では退形成性星細胞腫、グレード 3では膠芽腫がある。これらは、名称は異なるがその本質は星細胞由来腫瘍であり、高分化星細胞腫（グレード 1）、中分化星細胞腫（グレード 2）及び低分化星細胞腫（グレード 3）として高分化から低分化の直線スペクトラム上に分布する腫瘍と考えることができる。一方、脳腫瘍病理学の発展の歴史の中で、星細胞腫群に各々に別個の名称が与えられた経緯があり、各分化度腫瘍の分類の境界は必ずしも明瞭でなく、その診断が病理医の主観に左右されやすく、各施設の診断がときに異なることがある。同じ意味で乏突起星細胞腫（乏突起膠腫と星細胞腫が混合した腫瘍）では乏突起膠腫成分の評価基準が必ずしも統一されておらず、ときに星細胞腫として扱われることもある。さらに退形成性乏突起膠腫、退形成性乏突起星細胞腫においても、一部は退形成性星細胞腫として扱われるなど、神経膠腫の診断は、WHO 分類の変遷とともに変化してきた。WHO 組織分類による神経膠腫の各グレードの一般的な特徴及び該当する主な神経膠腫の分類を表 2.5.1.2-1 に示す。

表 2.5.1.2-1 神経膠腫の WHO グレードとその特徴及び該当する主な神経膠腫名

グレード	特徴	該当する主な神経膠腫名
	増殖の可能性が低く、しばしば境界が明瞭な性質を示し、外科的切除単独で治癒の可能性がある病変を含む。	星細胞腫（毛様細胞性、上衣下巨細胞性）
	一般的に浸潤性であり分裂能は低い再発する病変を含む。腫瘍の種類によっては、より高い悪性度に進行する傾向がある。	星細胞腫（多形黄色、びまん性）、乏突起膠腫、上衣腫
	一般的に分裂能、著明な浸潤能、及び退形成性といった形態において、悪性の組織学的証拠を有する病変を含む。	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、退形成性上衣腫
	高い分裂能や壊死傾向を示し、一般的に術前及び術後に急速な腫瘍病変の進行を呈する。	膠芽腫

NCI (National Cancer Institute) 『Cancer Information Physician Data Query (NCI-PDQ)』²⁾より作成

悪性神経膠腫 (malignant glioma) とは、神経膠腫に分類される腫瘍群のうち悪性度の高い腫瘍の臨床現場で汎用されている総称であり、一般的にはグレード 及び の腫瘍が該当する。悪性神経膠腫の予後は悪く、根治は不可能であり、6～12 ヶ月で腫瘍再増大（再発）が生じ、1～数年の後には死に至ることが多い。各グレードでの神経膠腫患者の5年生存率は、星細胞腫（グレード ）の 68.3%に対し、悪性神経膠腫とされる退形成性星細胞腫(グレード)では 33.9%、膠芽腫(グレード)では 6.9%と、悪性度が高いほど生存率は低下している³⁾。脳腫瘍全国統計委員会によるグレード を含めた星細胞系神経膠腫の累積生存率を表 2.5.1.2-2 に示す。

悪性神経膠腫の多くは脳内・脊髄内に拡がって発育（浸潤）することが特徴で、腫瘍組織と正常組織の境界が不鮮明であり、周辺部では正常組織と腫瘍組織が混在するため手術による全摘が困難であることが悪性神経膠腫の予後が悪い理由のひとつとされている。また、化学療法剤の全身投与では有効成分が血液脳関門により腫瘍組織で有効濃度まで到達せず、全身的副作用のため十分量の化学療法剤を投与できないこともまた悪性神経膠腫の予後が悪い理由のひとつに挙げられる。

表 2.5.1.2-2 神経膠腫（星細胞系膠腫）における累積生存率（%）

神経膠腫の種類 (WHO グレード)	患者数*	各期間における生存率（%）				
		1年	2年	3年	4年	5年
星細胞腫()	698	91.5	81.4	75.0	72.3	68.3
退形成性星細胞腫()	523	72.9	50.7	41.0	35.4	33.9
膠芽腫()	1,195	55.1	22.1	12.3	9.1	6.9
神経膠腫 合計	3,066	74.5	54.1	46.7	43.3	41.0
悪性神経膠腫 合計	1,961	63.9	37.2	28.1	23.9	22.0

* : 1984～2000年に脳腫瘍全国統計委員会に報告された累積患者数 17,139人。

2.5.1.2.2 悪性神経膠腫の患者数

国内の脳腫瘍の発生頻度は 10 万人に 8～10 人程度であり、このうち、神経膠腫の発生頻度は 26.6%とされている⁴⁾。これにより、神経膠腫の患者数は、国内人口が 127,799 千人⁵⁾(2011年 10月 1日調査)であることから、127,799 千人×8～10/10 万人(脳腫瘍) × 26.6% (神経膠腫)

で計算され、最大で 3,399 人と推定される。また、脳腫瘍全国統計委員会での脳腫瘍患者に関する疫学調査の最新の報告³⁾では、原発性脳腫瘍の累積患者数(1984～2000 年)は 66,491 人と報告されており、その中で神経膠腫の累積患者数は 17,139 人(25.8%)を占めており、悪性神経膠腫に分類される累積患者数は 10,435 人(60.9%)であった。以上をもとに、2011 年現在の推定患者数を求め、表 2.5.1.2-3 に示した。悪性神経膠腫の患者数は、WHO グレード 及び に該当する 2,070 人と推定され、非常に稀な疾患である。

表 2.5.1.2-3 神経膠腫の患者数の内訳

神経膠腫の種類	WHO グレード	1984～2000 年調査 [*]		2011 年現在 推定患者数 ^{**}
		患者数	比率(%)	
星細胞腫(Astrocytoma)		4,693	27.4	931
乏突起膠腫(Oligodendroglioma)		610	3.6	122
上衣腫(Ependymoma)		545	3.2	109
その他の神経膠腫(/)	/	856	4.9	167
小計		6,704	39.1	1,329
退形成性星細胞腫(Anaplastic Astrocytoma)		3,107	18.1	615
退形成性上衣腫(Anaplastic Ependymoma)		165	1.0	34
膠芽腫(Glioblastoma)		6,075	35.4	1,203
その他 退形成性乏突起膠腫など		1,088	6.4	218
小計(悪性神経膠腫の合計)		10,435	60.9	2,070
合計		17,139	100.0	3,399

* : 1984～2000 年に脳腫瘍全国統計委員会に報告された神経膠腫の累積患者数。

** : 2011 年 10 月 1 日の国内人口(127,799 千人)から推定した神経膠腫の最大患者数である 3,399 人と患者比率から算出

2.5.1.2.3 悪性神経膠腫に分類される臨床症状と病態診断

神経膠腫では、脳内の腫瘍がある程度以上の大きさになると、脳浮腫を併発し、頭蓋内圧が上昇する。これによる代表的症状は、頭痛、吐き気、意識障害などである。また、腫瘍周辺部位に関連する神経機能が障害される。例えば、運動野にできた腫瘍であれば、手足の麻痺や痙攣がみられ、言語野にできた腫瘍では言語障害がみられる。このため、多様な全身神経機能異常が認められる。

神経膠腫の病態診断には、主に MRI による画像診断が用いられる。特に、悪性神経膠腫は、病理学的に単一の形態を示す腫瘍細胞ではなく多彩な形態の細胞が混在し、複雑な組織構築を示すことが多く、腫瘍を採取した部位により組織像が異なる場合がある。画像診断は、これらの多彩な組織像、不均一性による悪性度診断の困難さを克服するために重要な役割を果たす。MRI 画像診断では、一般的に T1 強調画像、T2 強調画像、T1 ガドリニウム増強画像が撮像される。最近では、FLAIR や MRS などの手法を追加することにより、正確な腫瘍部位の同定、鑑別診断並びに悪性度の評価が行われている。最も頻度の高い星細胞系腫瘍では、グレード よりも、 よりも と悪性になるほどよく造影される。これは腫瘍の栄養源となる血管の発達と関係している。図 2.5.1.2-1 に悪性神経膠腫の MRI 画像を示した。悪性神経膠腫の手術摘出は、MRI の T1 ガドリニウム増強画像で造影された部位の摘出を全摘出と判断するが、T2 強調画像や

FLAIR 画像で高信号を呈する部位からも腫瘍が再発・再増大する可能性があるとされている。Hochberg ら⁶⁾は膠芽腫での再発は原発巣から 2 cm 以内の局所再発が 90%を占めると報告している。

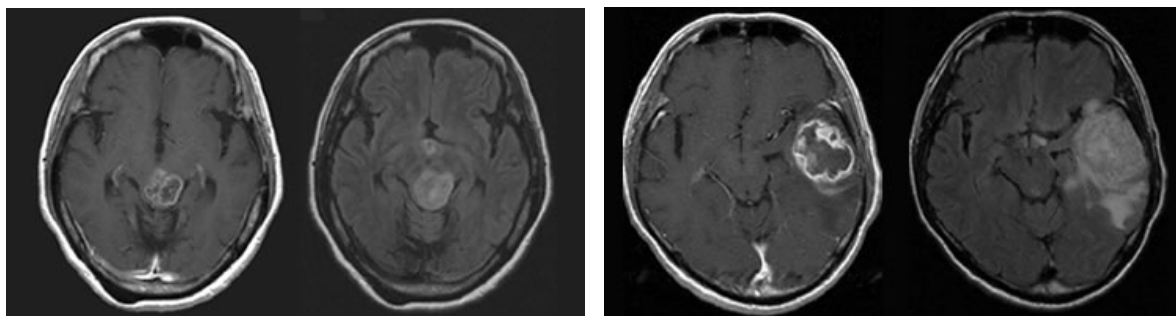


図 2.5.1.2-1 悪性神経膠腫の MRI 画像

左図：退形成性星細胞腫（グレード 2）：左（T1 ガドリニウム増強画像）右（FLAIR 画像）
右図：膠芽腫（グレード 4）：左（T1 ガドリニウム増強画像）右（FLAIR 画像）

2.5.1.2.4 悪性神経膠腫の治療

国内外ともに神経膠腫の一般的な治療法は、手術療法、放射線療法及び化学療法である。その他に、遺伝子療法、温熱療法、BRM 療法などがあるが、これらは研究的に実施されている。神経膠腫は、周囲脳に浸潤していく性格を持つため、すべて外科的切除が必要である。その中で、初発の悪性神経膠腫では、腫瘍切除術で最大限に腫瘍を切除し、その後 Gliadel® Wafer を腫瘍部位に留置し、術後療法として放射線治療及び化学療法を実施することを米国の NCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン⁷⁾が推奨している。また、再発の悪性神経膠腫では、再切除を行い放射線の再照射の実施が推奨されている。国内における悪性神経膠腫に対する治療は、脳腫瘍取扱い規約（2010年7月、第3版）において、手術による腫瘍の可及的切除、切除術後の放射線療法及び化学療法の併用療法が推奨されており、特に初発患者では可能な限り多くの腫瘍組織を切除することとされている⁸⁾。

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

(1)悪性神経膠腫の術中診断

悪性神経膠腫に対する標準治療は、まずは顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除である。しかし、悪性神経膠腫は浸潤性に増殖する特徴を有するために、腫瘍組織と正常組織との境界が不鮮明なため、特に手術中には本来切除すべき腫瘍部位を特定できない場合があり、多くの場合再発を招くこととなる。したがって、これまでに手術中に正常組織と区別して腫瘍組織のみを切除するために肉眼で区別する方法や、運動や言語などの大切な脳機能を有している部位に腫瘍組織が浸潤している場合に、腫瘍組織と正常組織を区別する方法を究明することが求められていた⁹⁾。

有用な方法として、MRI による術中診断は、腫瘍の摘出コントロールを主目的として肉眼的に境界不明瞭な悪性神経膠腫の局在同定により正常組織との境界を明確にし、術中に画像上で

腫瘍の摘出度を確認する方法である。さらに、術中における腫瘍除去などの操作により発生する脳や腫瘍の位置のずれ（brain shift）の問題を解決するために、術中 MRI によるリアルタイム・ナビゲーション・システムなどが開発されている¹⁰⁾。

一方、生体内物質である 5-ALA は、細胞内の酵素反応により蛍光物質の PPIX に代謝され、PPIX は、400nm 付近の励起光（青色光）の照射により、強い赤紫色の蛍光（600nm 付近）を発する。5-ALA を生体外から投与すると腫瘍細胞に PPIX が多く蓄積することが示され¹¹⁾、この現象を利用して、外国では 5-ALA 投与による光線力学診断(Photodynamic Diagnosis:PDD)として、術野で腫瘍部位が蛍光発色することで視覚化が得られ、腫瘍細胞が高い密度で存在する組織と正常組織との識別が可能になり、白色光下での切除後の残存腫瘍を切除することで腫瘍本体の切除率の向上が報告されている¹⁾。また、ドイツの神経学会の神経学の診断と治療のガイドラインに、本剤による診断の有用性が記述されている¹⁶⁾。

(2)本剤の有効性

外国において、悪性神経膠腫（WHO グレード / ）患者を対象とした二重盲検比較試験、無作為化試験等により、本剤投与により高い診断能が示され、また、残存腫瘍のない患者の割合及び6ヵ月無増悪生存率において対照群（従来法である白色光下切除術のみ）よりも優れた成績が得られている。

(3)本剤の外国における販売承認

欧州では、メダック社が、上述した成績により承認申請を行い、2007年9月にEMAにより中央承認審査方式による販売承認を受けている。欧州以外では、韓国で2011年1月に承認されているが、米国においては未承認である。

(4)国内での使用実態

国内では、1997年に報告¹²⁾された以降から現在までに、研究用試薬として販売されている 5-ALA HCl を研究者が使用して、延べ約 1500 例の使用経験が文献に報告されており、悪性神経膠腫の摘出時における 5-ALA HCl の有効性が示されている。また、当該報告では安全性の重大な問題は示されていない。

2.5.1.4 臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ

(1)臨床開発の経緯

国内での開発に関しては、多くの症例に 5-ALA HCl が研究的要件で使用されていることもあり、2009年4月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た。2010(平成22)年4月開催の第3回未承認・適応外薬検討会議にて本剤は医療上の必要性の高い未承認薬として評価され、ノーベルファーマ株式会社は、同年5月に厚生労働省より開発要請を受けた。ノーベルファーマ株式会社は本剤の開発にあたり、臨床及び非臨床データパ

パッケージ並びに国内臨床試験の試験方法について、「医薬品第 相試験終了後相談」を行い、PMDA から助言を受けた(受付番号：第 号、20 年 月 日)。その中で臨床データパッケージについては、「本邦の承認申請においては、日本の医療環境下において本剤の診断能について検討を行う国内第 相試験を主要な試験と位置づけ、本剤の体内診断薬としての有効性について、本剤投与下の蛍光誘導切除術における蛍光組織の陽性診断率、蛍光誘導切除術後の残存腫瘍の有無に関する成績等、本剤の日本人に対する診断能に基づいた説明がなされる必要があると考える。」との助言を得た。

このことから、今回、初発又は再発の悪性神経膠腫患者を対象として本剤による診断能、安全性及び薬物動態を検討する第 相試験（NPC-07-1 試験）を計画し、実施した。

(2)臨床データパッケージ

臨床データパッケージは、国内で実施した第 相試験の成績（評価資料）及び欧州承認申請資料に使用した 4 試験並びに承認申請時には試験中であったために提出されていない 2 試験のそれぞれの成績（参考資料）とした。国内外で実施した臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に示した。なお、これらの臨床試験は GCP を遵守して実施された。

表 2.5.1.4-1 臨床データパッケージ一覧

実施場所	資料区分	試験番号	試験区分	対象	デザイン	試験内容	投与量 投与方法*	被験者数 (投与例数)	添付資料
国内試験	評価資料	NPC-07-1	第相	初発又は再発の悪性神経腫	非盲検	本剤による蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態を検討した。	20 mg/kg 経口投与	45	5.3.5.2-1
外国試験	参考資料	MC-ALS.20/BV (欧州承認申請資料)	第相	白人健康成人男性	非盲検	本剤の経口投与によるバイオアベイラビリティ及び最小紅斑量による皮膚光感作期間を検討した。	20 mg/kg 経口投与、 2 mg/kg 静脈内投与	21 12**	5.3.1.1-1 参
		MC-ALS.8-1/GLI (欧州承認申請資料)	第相	初発の悪性神経腫	二重盲検	本剤による用量と腫瘍中心部の蛍光の範囲、質との用量相関関係を検討した。	0.2、2、20 mg/kg 経口投与	21	5.3.5.1-1 参
		MC-ALS.28/GLI (欧州承認申請資料)	第相	初発の悪性神経腫	非盲検	本剤による弱蛍光及び強蛍光から採取した生検標本における腫瘍細胞陽性診断率を検討した。	20 mg/kg 経口投与	39	5.3.5.2-2 参
		MC-ALS.3/GLI (欧州承認申請資料)	第相	初発の悪性神経腫	非盲検、無作為化	本剤による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臨床的有用性を検討した。	20 mg/kg 経口投与 対照群：投与なし	本剤：207 対照：208	5.3.5.1-2 参
		MC-ALS.30/GLI	第相	再発の悪性神経腫	非盲検	本剤による弱蛍光及び強蛍光から採取した生検標本における腫瘍細胞陽性診断率を検討した。	20 mg/kg 経口投与	40	5.3.5.2-3 参
		MC-ALS.32/GLI	第相	初発の悪性神経腫	非盲検	本剤 20 mg/kg 投与による悪性神経腫の蛍光切除後の有害事象発現率を検討した。また全生存期間について検討した。	20 mg/kg 経口投与	243	5.3.5.2-4 参

* すべての試験において、Medac 社品を使用した。

** 20 mg/kg 経口単回投与ごとに 2.0 mg/kg 静脈内単回投与を行った。

2.5.1.5 治験相談

本剤の国内開発にあたり、PMDA と「医薬品第 相試験終了後相談」を行い、臨床及び非臨床データパッケージ並びに国内臨床試験の試験方法について、助言を受けた(受付番号：第 [REDACTED])

号、20■年■月■日）。議事録（写）は、CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報の 1.13 に添付した。以下に PMDA からの主な助言及び申請者の対応を表 2.5.1.5-1 に示した。

表 2.5.1.5-1 医薬品第 相試験終了後相談時の PMDA からの主な助言及び申請者の対応

PMDA の助言	申請者の対応
臨床データパッケージの構成	
<p>(1) 本邦で最初の臨床試験を患者を対象として実施</p> <ul style="list-style-type: none"> ・被験者の安全性を最大限に確保しながら試験を進めることができるかと主張するのであれば患者試験の受入れは可能。しかし、STEP にて適切に評価できるような方策を講じるべき。 ・本剤の安全性を過大評価することが無いように注意する必要がある。 ・STEP を独立した試験とせず同一試験の中で行う妥当性について説明する必要がある。 ・その上で、STEP から STEP への移行基準については、STEP に組み入れられる患者の安全性確保の観点から、規定を具体的に明文化し被験者の安全性の確保に最大限に留意した移行基準を設定することが必要である。 	<p>国内試験では、被験者の安全性を確保する方策として以下の方法を設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・STEP において、重篤な有害事象が発現した場合又は肝機能検査値が CTCAE グレード 3 以上に該当した症例が認められた場合には、都度、効果安全性評価委員会において詳細を検討し、治験継続の可否を検討した。 ・STEP において、手術予定日の間隔を 7 日間以上空けること、並びに上記の評価が終了するまで新たな症例の登録は行わないことし、被験者の安全性の確保に努めた。 ・STEP への移行基準は以下の内容で明文化した。治験依頼者は、効果安全性評価委員会の提言に基づき、STEP への移行の可否を判断する。 <p>1) 薬物動態 STEP の 5-ALA 及び PPIX 血漿中濃度でのそれぞれの AUC 及び C_{max}（それぞれ平均値）が、海外で実施された悪性神経膠腫患者での MC-ALS.8-1/GLI 試験における同パラメータと比較して、2 倍又は 1/2 までの範囲である場合には、薬物動態上、海外の成績と大きな差はないと判断し、STEP への移行を可能とする。</p> <p>2) 安全性 STEP で重篤な有害事象が発現しない場合、及び ALT、AST、γ-GTP、ALP 等の肝機能検査値増加が、いずれの症例でも CTCAE (Version 4.0) グレード 2 までの場合には、STEP への移行を可能と判断する。 また、STEP において重篤な有害事象が発現した場合又は肝機能検査値がグレード 3 以上に該当した症例が認められた場合には、都度、効果安全性評価委員会委員の意見を聞くとともに、効果安全性評価委員会において詳細検討を行うこととする。</p> <p>なお、被験者毎の薬物血中濃度の推移と有害事象との関連性、その他の安全性情報を踏まえ、効果安全性評価委員会は STEP へ移行しないことを提言することができる。</p>
<p>(2) 薬物動態の検討内容</p> <ul style="list-style-type: none"> ・STEP で得られる薬物動態の情報は海外臨床試験成績の利用の可否の判断において重要な情報であるため、採血ポイントが異なることにより薬物動態の国内外の比較が困難になることを懸念している。患者への負担も含め総合的に判断して、採血ポイントを再度検討すること。海外臨床試験と同様の採血ポイントを設定できないのであれば、健康成人を対象とした試験を実 	<p>国内試験では、採血ポイントを再検討し、相談時の採血ポイントに、投与後 2、5、8 時間を追加し、9、18 時間を削除し、以下の採血ポイントとした。</p> <p>投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 時間 (参考：外国試験採血ポイント) MC-ALS.20/BV：健康成人男性 投与前、投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、</p>

<p>施する必要性も検討すること。</p>	<p>6、8、10、12、24、48時間 MC-ALS.8-1/GL1：悪性神経膠腫患者 投与前、投与後0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、10、12、18、24、48時間</p>
<p>(3) 臨床データパッケージ ・海外臨床試験成績の利用の可否の判断、臨床データパッケージの妥当性は、得られた国内臨床試験成績に基づき内因性及び外因性民族学的要因による影響の有無について改めて説明を行い総合的に検討を行う必要性がある。</p>	<p>(2.7.3.3.2 参照)</p>
<p>(4) 臨床データパッケージでの主要な試験 ・本邦の承認申請においては日本の医療環境下において本剤の診断能の検討を行う国内第 相試験を主な試験と位置づけ、本剤の体内診断薬としての有効性について、本剤投与下の蛍光誘導切除術における蛍光組織の陽性診断率、蛍光誘導切除術の残存腫瘍の有無に関する成績等、本剤の日本人に対する診断能に基づいた説明がなされる必要があると考える。</p>	<p>国内試験を主な試験と位置づけ、各種評価を行った</p>
<p>国内第 相試験の計画概要</p>	
<p>(1) 治験目的・試験デザイン ・本剤が特殊な使用方法であること、国内の悪性神経膠腫患者の患者数等を踏まえて、比較試験の実施が困難であると相談者が判断するのであれば、国内第 相試験を非対照試験として実施することはやむを得ないと考える。 ・なお、生検組織検体は病理判定内容にバイアスが入らないよう病理判定者による評価を盲検下で実施する等の方策を講じるべきである。さらに、多施設共同治験として実施するのであれば評価の均質性を担保するため手順書に検体採取基準の詳細を規定する、術者及び評価者に指導を行う等の方策を講じるべきと考える。</p>	<p>国内試験では、生検組織検体を割付番号を符番したバイアルに入れ、病理検査部門へ提出し盲検下で病理判定を行った。これらの手順は実施手順書で規定した。また、病理組織の評価では腫瘍細胞陽性の判定基準用の病理写真を、蛍光の質の評価では外国文献に掲載されている写真を各医療機関に提示し、評価の均質性を図った。さらに治験依頼に際して、5-ALA による蛍光誘導切除術の実施経験がある医療機関、医師を選定した。</p>
<p>(2) 治験ステップ及び観察期間 (治験ステップについては、「臨床データパッケージ(1)」で述べた) ・観察期間を海外臨床試験と同様に28日以上に設定することを検討すること。</p>	<p>観察期間は28日と設定した。</p>
<p>(3) 用法・用量 ・国内第 相試験における用法・用量の妥当性については現時点で十分な説明は困難と考えられるため、非臨床試験成績から懸念された肝臓・胆道系への影響、国内第 相試験の観察期間及び治験ステップの移行基準等の本日の議論を踏まえ、被験者の安全性確保に留意すべきである。</p>	<p>被験者の安全性確保については、「臨床データパッケージの構成(1)」に記載した。</p>
<p>(4) 対象疾患、選択基準、除外基準 ・選択基準(4)では「手術時に病理組織を採取し、迅速検査で悪性神経膠腫(WHO グレード /)と判定された患者」としているが、判定時には既に本剤が投与されており安全性評価をされる計画であり、他の選択基準とは評価時期が異なることから他の選択基準との違いを明確に記述すること ・肝機能障害患者の除外基準について、国内第 相試験と海外臨床試験で異なることから、当該除外基準の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響を及ぼさないことの説明は必要と考える。</p>	<p>選択基準(4)を削除し、10.1 治験スケジュールに迅速診断により判定されることを明記した。 肝機能障害患者の除外基準は日本での診断の実態を考慮しながら、海外臨床試験の基準にほぼ合わせた。</p>

<p>(5)主要評価項目、副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非対照試験での本剤の有効性評価に際しては、腫瘍部位・状態や機器及び手技等が本剤の診断能及びその評価に影響を及ぼす可能性がある点は承認審査時の論点になるため、各評価項目の成績の臨床的意義等も含め、海外臨床試験成績、悪性神経膠腫に対する外科治療の実態等、多方面から説明する必要があることに留意すること。 ・主要評価項目は海外臨床試験との比較を考慮した上で不足する点がないよう可能な限りの検討をすること。 ・副次評価項目は、相談者が提示した項目に加えて、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）の生検組織ごとの陽性診断率を検討することを勧める。 	<p>主要評価項目には、海外の診断能を評価する試験と同様に陽性診断率を設定した。</p> <p>副次評価項目には、非蛍光領域である「蛍光近接領域(非蛍光)」、「腫瘍からの遠隔領域(非蛍光)」での陽性診断率、「感度」、「特異度」をそれぞれ可能な場合に評価する項目として加えた。</p>
<p>(6)症例数</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本対面助言の議論を踏まえ、蛍光組織の検査領域を考慮した有効性評価方法に基づく陽性診断率の推定値及び許容限界値を海外臨床試験成績、臨床的意義等に鑑み再設定した上で、再度検討する必要がある。 	<p>有効性評価方法に基づく陽性診断率の推定値及び許容限界値を再設定し、症例数を見直した。</p>
<p>非臨床パッケージ</p>	
<p>(1)非げっ歯類を用いた1ヵ月以上の反復投与毒性試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非げっ歯類を用いて経口投与で実施している試験成績はないこと、及びイヌ2週間静脈内投与毒性試験からは無毒性量は得られていないことを踏まえると、臨床投与経路での非げっ歯類を用いた1ヵ月以上の反復投与毒性試験の実施は必要である。 	<p>イヌ4週間経口投与毒性試験を実施した。</p>
<p>(2)非げっ歯類を用いた2週間以上の反復投与毒性試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非げっ歯類での2週間以上の反復経口投与毒性試験を実施しないことを妥当と判断しているのであれば、ラットの経口投与時と静脈内投与時の薬物動態の差異及びイヌとラットの薬物動態の差異も踏まえ、その妥当性を説明する必要がある。その上で、ラットの経口投与時に静脈内投与時と比較して消化管での5-ALA濃度が高くなっていることについての考察、経口投与における初回通過効果による影響の考察等を行い、経口投与と静脈内投与で薬物動態に違いがないこと、また違いがあっても静脈内投与で十分評価できること等の説明が可能ならばイヌ2週間経口投与の反復投与毒性試験に代えてイヌ2週間静脈内投与毒性試験で評価することは可能と考える。 	<p>5-ALAの薬物動態は、ラット及びイヌでは経口投与時と静脈内投与時のいずれにおいても類似し、また、反復投与によっても大きな変動を受けないものと推察された。また、ラットの2週間経口投与及び2週間静脈内投与の毒性試験において、毒性発現量は異なるものの類似の毒性所見が示された。さらに、イヌの2週間静脈内投与毒性試験において、毒性発現量は異なるものの主にポルフィリンによると考えられる肝臓への影響がラットと同様に示された。このようにラットとイヌあるいは経口投与時と静脈内投与の間で毒性に大きな差はないと判断されるため、イヌ2週間経口投与の反復投与毒性試験に代えて2週間静脈内投与毒性試験でイヌにおける毒性を評価することは可能と判断した。</p>
<p>(3)ウサギを用いた生殖発生毒性試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・胚・胎児発生毒性試験は催奇形性の有無を確認するための重要な試験と考えられており、ウサギを用いた生殖発生毒性試験の実施は必要と考える。 	<p>ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験を実施した。</p>

2.5.2 生物薬剤学の概括評価

（添付資料 5.3.1.1-1 参）

本剤の絶対的アベイラビリティは、外国の健康成人男性（12例）を対象に検討された。各被験者について、本剤 20 mg/kg 経口投与時の AUC 及び尿中累積排泄量（投与後 12 時間までの A_e ）を 2 mg/kg 静脈内投与時のパラメータと比較して、絶対的バイオアベイラビリティを算出した。AUC 及び A_e より算出した本剤 20 mg/kg 経口投与の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 100.02% 及び 104.79% であった（表 2.5.2-1）。本剤（20 mg/kg 経口投与）は消化管からの完全な吸収を示した。

表 2.5.2-1 絶対的バイオアベイラビリティ

パラメータ (5-ALA)	投与方法		絶対的バイオアベイラビリティ (%) [*] [b1/b2 の比]
	20 mg/kg、経口 (b1)	2 mg/kg、静脈内 (b2)	
AUC [mg·h/L]	33.13 (1.26) ^{**}	3.31 (1.30) ^{**}	100.02
A_e [mg]	420.62 (108.16) ^{***}	45.17 (17.01) ^{***}	104.79

^{*} 投与量の調整後、^{**} 幾何平均値（幾何標準偏差）、^{***} 算術平均値（標準偏差）

2.5.3 臨床薬理の概括評価

(添付資料 5.3.5.2-1)

(添付資料 5.3.1.1-1 参)

(添付資料 5.3.5.1-1 参)

2.5.3.1 国内臨床試験（NPC-07-1 試験）での薬物動態

悪性神経膠腫患者を対象とした国内臨床試験では、本剤 20 mg/kg 投与後、血漿中 5-ALA 濃度は速やかに上昇し、投与後 1 時間に最高値に達した。その後、5-ALA は血漿中から速やかに消失し、投与後 12 時間にはほぼ投与前の値まで減少した。血漿中 PPIX 濃度は緩やかに上昇し、投与後 6 時間に最高値に達した。その後、PPIX は血漿中から緩やかに消失し、投与後 48 時間にはほぼ投与前の値まで減少した。薬物動態パラメータを表 2.5.3.1-1 に示した。本剤を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与することにより、開頭後腫瘍切除が実施される時期（本剤投与後 5～10 時間）に、蛍光発色本体である PPIX の血漿中濃度は高値を示すことから、腫瘍細胞中においても高濃度が維持されていると推定された。

表 2.5.3.1-1 5-ALA 及び PPIX の薬物動態パラメータ

		C_{max} (mg/L)	AUC_t (mg·h/L)	AUC (mg·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
5-ALA	例数	6	6	6	6	6
	平均値	34.009	76.764	77.086	0.83	2.27
	幾何平均値	31.983	68.721	69.039	0.79	1.74
	標準偏差	12.737	40.660	40.724	0.26	2.35
		C_{max} (μ g/L)	AUC_t (μ g·h/L)	AUC (μ g·h/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
PPIX	例数	6	6	6	6	6
	平均値	350.590	4111.175	4187.289	6.17	4.91
	幾何平均値	339.709	3955.512	4034.686	6.11	4.62
	標準偏差	98.343	1376.351	1373.979	0.98	1.90

注) 外国の成績と比較するため平均値に加えて、幾何平均値を算出した。

2.5.3.2 国内外の血漿中薬物動態の比較

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.8-1/GLI 試験）における 5-ALA 及び PPIX の薬物動態パラメータを表 2.5.3.2-1 及び表 2.5.3.2-2 にそれぞれ示した。また、3 試験の本剤 20 mg/kg を経口投与した時の 5-ALA 及び PPIX の血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.5.3.2-1 及び図 2.5.3.2-2 に示した。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 試験であり、最も低かったのは外国で患者を対象に実施された MC-ALS.8-1/GLI 試験であった。患者対象の NPC-07-1 試験と健康成人対象の MC-ALS.20/BV 試験における 5-ALA 及び PPIX の C_{max} 及び AUC は近い値であり類似性が認められたが、NPC-07-1 試験と同じく患者対象の MC-ALS.8-1/GLI 試験との間には乖離が見られた。また、海外で実施された MC-ALS.20/BV 試験（健康成人対象）と MC-ALS.8-1/GLI 試験（患者対象）との間にも乖離が認められた。

国内試験と外国試験との患者での薬物動態の違い、外国試験での患者と健康成人との薬物動態の違いに関する検討は行われていないが、国内試験での効果安全性評価委員会での検討結果が妥当であると考えられる。すなわち、以下のとおりである。

国内試験では 5-ALA は速やかに吸収され PPIX に変換され、被験者間のデータのばらつきも少なかった。外国試験の患者で認められたような血漿中 PPIX 濃度のばらつきが当初予想されたが、今回の国内成績ではみられなかった。これらの違いは、薬物動態測定用検体の処理に外国試験（MC-ALS.8-1/GLI 試験）では問題があったと想定せざるを得なく、国内試験では、PPIX の光での易分解性を考慮し、検体の取扱及び処理において遮光を徹底したが、これが成績の差異に影響したと判断することが妥当であると考えられた。したがって、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単純に比較することを想定していたが、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 並びに PPIX 濃度の推移は 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、国内試験と健康成人の外国試験との薬物動態には類似性が認められると判断した。

以上のことから、本剤は、内因性民族的要因による影響を受けることは少ないと考えられ、外国臨床試験の成績を利用することは、可能と考えた。

表 2.5.3.2-1 本剤 20 mg/kg 経口投与後の 5-ALA 薬物動態の比較

試験番号	NPC-07-1	MC-ALS.20/BV	MC-ALS.8-1/GLI
症例数	悪性神経膠腫患者 6 例	白人健康成人男性 12 例	悪性神経膠腫患者 7 例
C_{max} (mg/L)	31.983 34.009(12.737) 30.939 (17.67-51.62)	20.90(1.25) 21.34(4.24) 20.76(11.65-27.67)	8.27(1.11) 8.31(0.85) 8.24(7.42-9.70)
AUC (mg·h/L)	69.039 77.086(40.724) 63.524 (38.57-143.56)	33.13(1.26) 33.88(6.78) 34.15(17.94-41.17)	26.91(1.19) 27.25(4.59) 27.14(20.41-34.63)
t_{max} (h)	0.79 0.83 (0.26) 1.00 (0.5-1.0)	n.a. 0.75(0.26) 0.76(0.50-1.00)	0.94(1.51) 1.01(0.47) 1.00(0.52-2.00)
$t_{1/2}$ (h)	1.74 2.27(2.35) 1.38(1.1-7.1)	0.92(1.17) 0.93(0.16) 0.88(0.79-1.34)	3.05(2.09) 3.92(3.21) 1.94(1.60-10.04)

上段：幾何平均値(幾何標準偏差)、中段：平均値(標準偏差)、下段：中央値(範囲)

n.a. : not available

(NPC-07-1 試験：添付資料 5.3.5.2-1、MC-ALS.20/BV 試験：添付資料 5.3.1.1-1 参、MC-ALS.8-1/GLI 試験：添付資料 5.3.5.1-1 参)

表 2.5.3.2-2 本剤 20 mg/kg 経口投与後の PPIX 薬物動態の比較

試験番号	NPC-07-1	MC-ALS.20/BV	MC-ALS.8-1/GLI
症例数	悪性神経膠腫患者 6 例	白人健康成人 12 例	悪性神経膠腫患者 7 例
C_{max} ($\mu\text{g/L}$)	339.709 350.590(98.343) 327.245(252.24-503.09)	279.05 (1.36) 292.45(103.38) 259.18(170.91-561.67)	算出せず 115.00(106.36) 101.71(0.00-258.83)
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$)	4034.686 4187.289(1373.979) 3733.361(3163.12-6840.17)	1875.66 (1.47) 2006.36(763.26) 1906.64(970.73-3431.63)	779.90(2.73) 1127.28(998.15) 862.04(247.96-2655.06)
t_{max} (h)	6.11 6.17(0.98) 6.00 (5.0-8.0)	n.a. 3.96(1.39) 4.00(2.50-8.00)	5.73(1.58) 6.27(3.07) 5.48(2.97-11.92)
$t_{1/2}$ (h)	4.62 4.91(1.90) 4.28 (3.0-7.5)	3.57 (1.82) 4.12(2.10) 4.04(1.19-7.76)	2.61(1.63) 2.84(1.22) 3.38(1.52-4.08)

上段：幾何平均値(幾何標準偏差)、中段：平均値(標準偏差)、下段：中央値(範囲)

n.a. : not available

(NPC-07-1 試験：添付資料 5.3.5.2-1、MC-ALS.20/BV 試験：添付資料 5.3.1.1-1 参、MC-ALS.8-1/GLI 試験：添付資料 5.3.5.1-1 参)

5-ALA (平均値 ± 標準偏差)

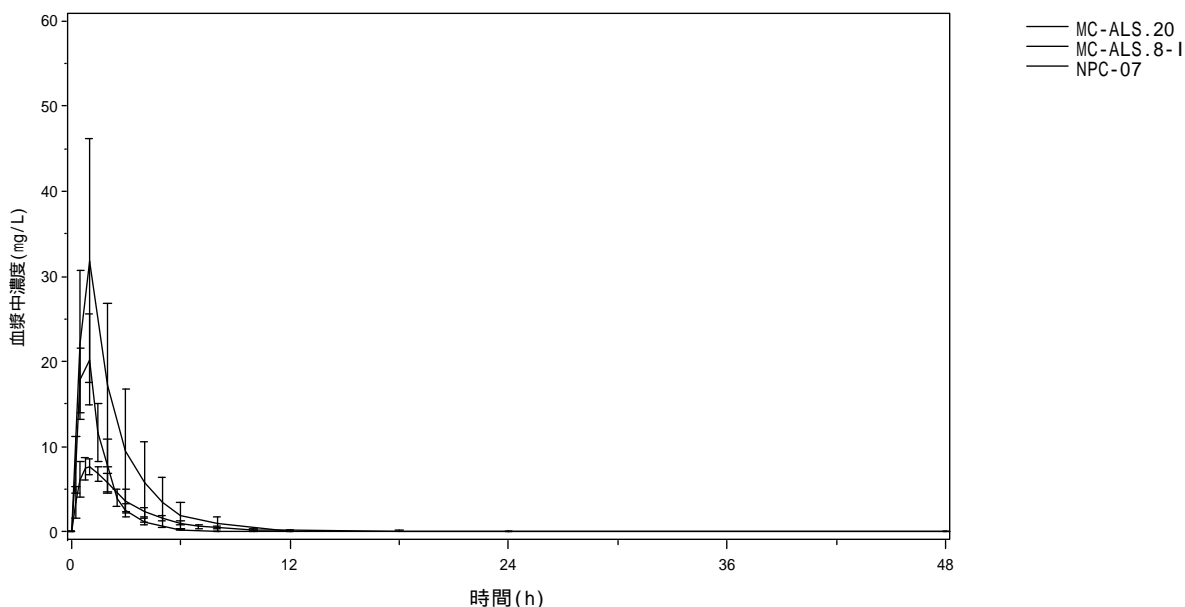


図 2.5.3.2-1 血漿中 5-ALA 濃度推移
(NPC-07-1 試験、MC-ALS.20/BV 試験、MC-ALS.8-1/GLI 試験)

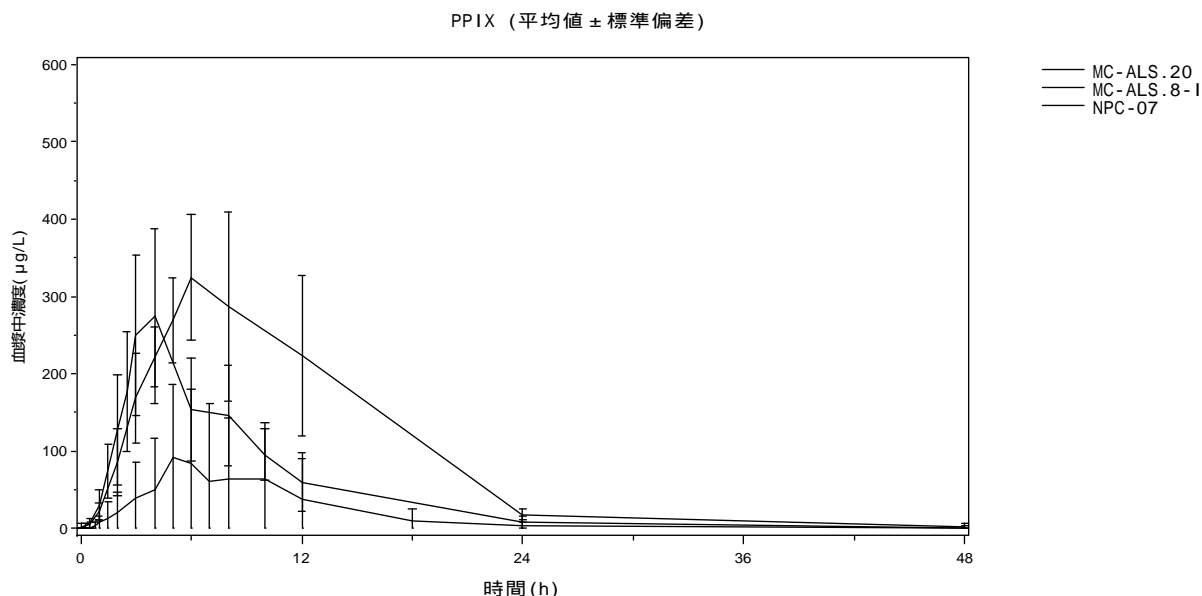


図 2.5.3.2-2 血漿中 PPIX 濃度推移
 (NPC-07-1 試験、MC-ALS.20/BV 試験、MC-ALS.8-1/GLI 試験)

2.5.3.3 薬力学的評価

マウスへの本剤の静脈内投与時後の紫外線照射において光毒性がみとめられたため（2.6.8.8.1 参照）本剤の皮膚光刺激性を検討するために、外国の健康成人を対象に実施された MC-ALS.20/BV 試験において、本剤投与後の最小紅斑量（MED）を検討した。MED 及び血漿中 PPIX 濃度を表 2.7.2.2-6 に示した。即時反応での MED は本剤投与後 12 及び 24 時間において、投与前に比較し有意に低下していることが認められたが（ $P < 0.0001$ 、分散分析）48 時間では投与前の値に復した。遅発反応については、本剤投与後 12 時間においてのみ MED の低下が認められた（ $P < 0.0001$ 分散分析）。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、表 2.5.3.2-4 に示した。ピアソン及びスピアマンによる検討の結果、相関係数は $-0.1479 \sim -0.4021$ と小さく、血漿中 PPIX 濃度と MED には、相関性は認められなかった。光線力学的療法用剤として既に販売されているポルフィマーナトリウム¹³⁾及びタラポルフィンナトリウム¹⁴⁾では、使用上の注意として、投与後 1 ヶ月及び 2 週間は直射日光や集中光を避けることを規定されているが、本剤による光感作はこれらよりも弱く一過性に発現するものと考えられた。

表 2.5.3.2-3 本剤投与後の MED（即時反応、遅発反応）及び血漿中 PPIX 濃度（n=12）

照射時期	血漿中 PPIX 濃度	即時反応		遅発反応	
	[µg/L]	MED (J/cm ²)	x/x ₀	MED (J/cm ²)	x/x ₀
ベースライン(x ₀)	< LLQ	18.19 ± 4.38	1.00 ± 0.00	23.81 ± 7.59	1.00 ± 0.00
投与後 12 時間	104.44	7.38 ± 3.41*	0.42 ± 0.19	6.05 ± 2.22*	0.28 ± 0.14
投与後 24 時間	10.12	8.52 ± 3.39*	0.50 ± 0.25	21.71 ± 7.16	1.03 ± 0.54
投与後 48 時間	< LLQ	17.33 ± 5.49	0.98 ± 0.32	28.00 ± 12.87	1.32 ± 0.83

MED：最小紅斑量、LLQ：定量下限

（算術平均 ± SD）

* P<0.0001 分散分析

表 2.5.3.2-4 PPIX 濃度と MED との相関係数（n=21）

投与後の時間（h）	反応	回帰直線の切片	回帰直線の傾き	ピアソンの相関	スピアマンの相関
12	即時	133.12.12	-68.5974	-0.1479	-0.0938
12	遅延	85.0494	68.6714	0.1054	0.2012
24	即時	7.7169	3.8596	0.1453	0.2262
24	遅延	6.0311	3.5230	0.2876	0.4021

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の国内外で実施された有効性を検討する臨床試験は、国内 1 試験、外国 5 試験であり、表 2.5.4-1 に示した。

国内では、「医薬品第 相試験終了後相談」を行い、PMDA から助言を受けた（受付番号：第 ■■■ 号、20■■ 年 ■ 月 ■ 日）。その中で臨床データパッケージについては、「本邦の承認申請においては、日本の医療環境下において本剤の診断能について検討を行う国内第 相試験を主要な試験と位置づけ、本剤の体内診断薬としての有効性について、本剤投与下の蛍光誘導切除術における蛍光組織の陽性診断率、蛍光誘導切除術後の残存腫瘍の有無に関する成績等、本剤の日本人に対する診断能に基づいた説明がなされる必要がある。」との助言を得たことから、国内試験を主な臨床試験と位置づけた。

表 2.5.4-1 有効性成績が得られた臨床試験一覧表

国内 / 外国	試験番号	試験区分	対象	投与量 投与方法	被験者数	観察期間
国内試験	NPC-07-1	第 相	初発又は再発の悪性神経膠腫	20 mg/kg 経口投与	38	28 日
外国試験	MC-ALS.8-1/GL I	第 / 相	初発の悪性神経膠腫	0.2 mg/kg 経口投与	7	28 日
				2 mg/kg 経口投与	7	
				20 mg/kg 経口投与	7	
	MC-ALS.28/GL I	第 相	初発の悪性神経膠腫	20 mg/kg 経口投与	33	28 日
	MC-ALS.3/GL I	第 相	初発の悪性神経膠腫	20 mg/kg 経口投与	本剤：176	18 ヶ月
				対照群 薬剤投与なし	対照：173	
MC-ALS.30/GL I	第 相	再発の悪性神経膠腫	20 mg/kg 経口投与	36	最終組入れ 投与後 6 ヶ月	
MC-ALS.32/GL I	第 相	初発の悪性神経膠腫	20 mg/kg 経口投与	219	最終組入れ 投与後 6 ヶ月	

* 被験者数：最大解析対象集団（FAS）

2.5.4.1 国内臨床試験の試験方法

国内臨床試験である NPC-07-1 試験については、「医薬品第 相試験終了後相談」により PMDA から助言を受け、表 2.5.1.5-1 に示した申請者の対応をもとに本試験の試験方法を策定した。表 2.5.4.1-1 に試験方法の要約を示した。

表 2.5.4.1-1 国内臨床試験(NPC-07-1 試験)の試験方法の要約

項目	内容
試験番号	NPC-07-1
試験表題名	NPC-07 の悪性神経膠腫に対する第 相臨床試験
試験の目的	初発及び再発の悪性神経膠腫（WHO グレード / ）を対象として、本剤による蛍光切除術の診断能、安全性及び薬物動態の検討を行う。
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） STEP 及びSTEP で構成
被験者数	解析時：45 例（STEP : 10 例、STEP : 35 例）
対象	<p>主な選択基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18～70 歳の患者 ・ 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 / ）と推定された患者 ・ 外科的腫瘍切除の適応がある患者 ・ Karnofsky Performance Status (KPS) スコア 60 以上の患者 <p>主な除外基準：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ポルフィリン症又はポルフィリン過敏症の患者 ・ 腎機能障害(クレアチニン 2.0 mg/dL 以上) の患者 ・ 肝機能障害(ALT 100 IU/L 以上、AST 100 IU/L 以上、γ-GTP 100 IU/L 以上、又は総ビリルビン 3 mg/dL 以上)の患者 ・ 他の悪性腫瘍の治療中の患者 ・ 妊娠中 / 妊娠予定 / 授乳中の女性の患者
使用薬剤	1 バイアル中に 5-ALA HCl（以下「本薬」）を 1.5g 含有する凍結乾燥製剤
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、本剤 20 mg/kg を単回経口投与する。
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 蛍光組織での蛍光の質の評価（「強」、「弱」、「なし」） ・ 蛍光組織で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） ・ 蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）におけるそれぞれの生検組織ごとの陽性診断率（可能な場合に算出） ・ 感度(Sensitivity)と特異度(Specificity)（可能な場合に算出） <p>薬物動態</p> <p>STEP のみ、本剤投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48</p>

	<p>時間の血漿中 5-ALA 及び代謝物である PPIX 濃度の測定を行った。また、薬物動態パラメータ (C_{max}、AUC_t、t_{max} 及び $t_{1/2}$) を算出した。</p> <p>安全性</p> <p>報告されたすべての有害事象、KPS スコア、Glasgow Coma Scale、12 誘導心電図、体温、脈拍、血圧及び臨床検査値を基に評価を行った。なお、手術中に心電図、動脈血酸素分圧、体温、脈拍及び血圧をモニターし、臨床的に意味のある異常が認められた場合には有害事象とした。</p>
観察期間	本剤投与後 28 日間
試験期間	2010 年 9 月 28 日～2011 年 12 月 1 日

2.5.4.2 対象となった患者集団の特性及び評価項目

2.5.4.2.1 選択基準及び除外基準、人口統計学的特性、病理組織学的診断結果

国内外の臨床試験での選択基準及び除外基準、人口統計学的特性、病理組織学的診断結果については、2.7.3.3.1 に示した。

(1) 選択基準及び除外基準

国内試験では、初発又は再発の悪性神経膠腫患者 (WHO グレード /) で、KPS スコア 60 以上の患者を対象とし、ポルフィリン症又はポルフィリン過敏症の患者、腎機能障害、肝機能障害のある患者を除外した。外国試験では、初発の悪性神経膠腫のみを対象としたのは 4 試験、再発の悪性神経膠腫患者のみを対象としたのは 1 試験で、いずれの試験も WHO グレード / の患者を対象とした。選択基準及び除外基準ともに国内外では大きな違いはなかった。なお、外国の 1 試験 (MC-ALS.3/GLI 試験) のみで、腫瘍の完全切除が可能な患者を選択基準とした。

(2) 人口統計学的特性

国内試験では、FAS である 38 例中、年齢 54.0 ± 11.6 歳、男性 20 例 (52.6%)、女性 18 例 (47.4%)、体重 60.4 ± 12.2 kg であった。国内試験と外国試験とは、年齢、性別の割合は同様であったが、体重は外国試験において平均値で 10~20 kg 重い結果であった。

(3) 病理組織学的診断結果

国内試験では、WHO グレード 及び がそれぞれ 13 例 (34.2%) 及び 23 例 (60.5%)、また、いずれにも分類されないと判定されたのが 2 例 (5.3%) であった。WHO グレード は、退形成性乏突起膠腫 5 例 (13.2%)、退形成性星細胞腫 4 例 (10.5%)、退形成性乏突起星細胞腫 3 例 (7.9%)、退形成上衣腫 1 例 (2.6%) であり、WHO グレード は全例膠芽腫であった。外国試験の 5 試験では、WHO グレード は 83.3~97.2% であり、グレード に比べてグレード の割合が高い結果であった。また、グレード の中では退形成性星細胞腫が多く、2.3~16.7% を占めた。

2.5.4.2.2 主要評価項目、副次評価項目

国内外の臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目について 2.7.3.3 の表 2.7.3.3-6 に示した。

国内試験では、本剤の日本人における診断能を評価することを目的として、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）を主要評価項目とした。すなわち、白色光下で腫瘍部位を切除した後、表 2.5.4.2-1 に示すように、強蛍光領域及び弱蛍光領域からそれぞれ最大 3 箇所 of 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。これは、外国試験成績との比較を考慮に入れて、陽性診断率を主要評価項目とした外国の 2 試験である MC-ALS.28/GLI 試験（初発の悪性神経膠腫を対象）及び MC-ALS.30/GLI 試験（再発の悪性神経膠腫を対象）と同様に設定した。なお、蛍光の質の評価は、術者の主観的評価であるが、評価基準として図 2.5.1-1 に示した外国の文献に掲載された写真（solid が強蛍光領域、vague が弱蛍光領域に対応する）を参考に評価した。

表 2.5.4.2-1 検査領域及び生検

検査領域	生検箇所の数	生検数/箇所
強蛍光領域	3	1
弱蛍光領域	3	1
蛍光近接領域(非蛍光)	2 (可能な場合)	1
腫瘍からの遠隔領域(非蛍光) (Tumor distant cortex)	2 (可能な場合)	1

副次評価項目では、主要評価項目と同様に外国試験成績との比較を考慮に入れて、生検組織毎の陽性診断率、残存腫瘍のない患者の割合を設定した。また、可能な場合に評価することとして、表 2.5.4.2-1 に示す非蛍光領域（蛍光近接領域、腫瘍からの遠隔領域）での陽性診断率の評価を実施し、感度、特異度の算出を行った。なお、陽性診断率の評価における生検組織検体の病理判定は判定者のバイアスが入らないように盲検下で実施した。

外国試験では、MC-ALS.8-1/GLI 試験、MC-ALS.28/GLI 試験及び MC-ALS.30/GLI 試験において、主観的に評価した蛍光の質（強蛍光、弱蛍光）を、分光測定法により定量的な評価を行った。併せて、腫瘍細胞密度の評価を行った。MC-ALS.3/GLI 試験では、従来法である白色光下での切除術を対照群として、残存腫瘍のない患者の割合、術後 6 カ月の無増悪生存期間を評価した。

2.5.4.3 国内試験と外国試験との有効性比較

2.5.4.3.1 蛍光領域の陽性診断率

蛍光領域の陽性診断率を主要評価項目とした臨床試験である、国内試験の NPC-07-1 試験、外国試験の MC-ALS.28/GLI 試験（初発の悪性神経膠腫を対象）及び MC-ALS.30/GLI 試験（再発の悪性神経膠腫を対象）における陽性診断率（症例数の割合）の結果を表 2.5.4.2-1、生検組織ごとの陽性診断率の結果を表 2.5.4.2-3 に示した。

表 2.5.4.2-2 NPC-07-1 試験、MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.30/GLI 試験での
蛍光組織の陽性診断率（患者の割合）

試験番号	NPC-07-1			MC-ALS.28/GLI	MC-ALS.30/GLI
対象	初発/再発			初発	再発
	陽性診断率(%) (陽性例数/評価例数) 95%信頼区間(%)			陽性診断率(%) (陽性例数/評価例数) 90%信頼区間(%)	陽性診断率(%) [*] (陽性例数/評価例数) 95%信頼区間(%)
	初発/再発	初発	再発		
強蛍光	94.4 (34/36) 81.3-99.3	100.0 (22/22) 84.6-100.0	85.7 (12/14) 57.2-98.2	100.0 (32/32) 91.1-100.0	91.7 (33/36) 77.5-98.2
弱蛍光	65.8 (25/38) 48.6-80.4	63.6 (14/22) 40.7-82.8	68.8 (11/16) 41.3-89.0	83.3 (25/30) 68.1-93.2	83.3 (30/36) 67.2-93.6
すべての 蛍光	65.8 (25/38) 48.6-80.4	63.6 (14/22) 40.7-82.8	68.8 (11/16) 41.3-89.0	84.8 (28/33) 70.7-93.8	77.8 (28/36) 60.8-89.9

* : MC-ALS.30/GLI 試験では、表 2.7.3.2-22 の「すべての組織」を記載した

表 2.5.4.2-3 NPC-07-1 試験、MC-ALS.28/GLI 試験、MC-ALS.30/GLI 試験での
生検組織ごとの陽性診断率

試験	NPC-07-1			MC-ALS.28/GLI	MC-ALS.30/GLI
対象	初発/再発			初発	再発
	陽性診断率(%) (陽性組織数/生検組織数) 95%信頼区間(%)			陽性診断率(%) (陽性組織数/生検組織数) 90%信頼区間(%)	陽性診断率(%) [*] (陽性組織数/生検組織数) 95%信頼区間(%)
	初発/再発	初発	再発		
強蛍光	94.4 (102/108) 88.3-97.9	100.0 (66/66) 94.6-100.0	85.7 (36/42) 71.5-94.6	100.0 (95/95) 96.9-100.0	98.2 (161/164) 94.7-99.6
弱蛍光	77.2 (88/114) 68.4-84.5	77.3 (51/66) 65.3-86.7	77.1 (37/48) 62.7-88.0	92.2 (83/90) 85.9-96.3	95.3 (181/190) 91.2-97.8
すべての 蛍光	85.6 (190/222) 80.3-89.9	88.6 (117/132) 82.0-93.5	81.1 (73/90) 71.5-88.6	96.2 (178/185) 93.0-98.2	96.6 (342/354) 94.2-98.2

* : MC-ALS.30/GLI 試験では、表 2.7.3.2-23 の「すべての組織」を記載した

国内試験においては、主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率（患者の割合）で、65.8%の陽性診断率であった。特に初発の悪性神経膠腫における蛍光の質では、強蛍光領域で 100%、再発でも 85.7%の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視覚

化できたと判断された。これに対し、弱蛍光領域での陽性診断率は65.8%、初発及び再発の悪性神経膠腫ではそれぞれ63.6%及び68.8%であり、強蛍光領域に比べると低い結果であった。外国試験であるMC-ALS.8-1/GLI試験及びMC-ALS.28/GLI試験では、蛍光の質（強蛍光、弱蛍光）と腫瘍細胞密度との関係を検討し、強蛍光では弱蛍光よりも腫瘍細胞密度が高いことを示した。

以上より、弱蛍光領域には正常細胞が混在しており、強蛍光領域に比べると腫瘍細胞数が少ない領域であることから、本剤投与により弱蛍光領域で70%程度の陽性診断率（患者割合）を示したことは妥当な結果と考えられた。また、副次評価項目として検討した生検組織ごとの陽性診断率においても、上述した内容と同様の結果であった。これらの結果から、従来法である白色光下では境界が不鮮明で腫瘍組織が切除されずに残存していたと考えられるが、強蛍光領域を積極的に腫瘍を切除することが可能となり、また、弱蛍光領域では、正常細胞が混在しており腫瘍細胞密度が低いために、重要な神経機能に近接して機能障害の問題がない領域であれば切除することが可能となることから、本剤投与による切除率の向上が期待される。

一方、腫瘍が存在しないにもかかわらず蛍光を示すような場合の原因として、マクロファージ等の炎症細胞の浸潤、グリオシス、再発では治療などの修飾によって血液脳関門が破綻することによる5-ALAの大量流入などの可能性も考えられた。

また、外国試験における初発及び再発の悪性神経膠腫の陽性診断率は、国内試験と同様な結果であり、また、国内外ともに初発例、再発例の陽性診断率に大きな差は見られなかった。国内試験における弱蛍光領域の陽性診断率は、外国試験に比べて低い傾向が見られたが、強蛍光領域ではほぼ同様な陽性診断率であり、悪性神経膠腫における本剤の診断能は国内外で大きな差はないと考えられた。

2.5.4.3.2 非蛍光領域の陽性診断率

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）での生検組織ごとの陽性診断率を検討した。国内試験において、蛍光近接領域（非蛍光）及び腫瘍からの遠隔領域（非蛍光）での生検組織ごとの陽性診断率は、それぞれ61.1%（95%信頼区間：48.9～72.4%）及び47.5%（95%信頼区間：34.6～60.7%）であった。一方、外国試験であるMC-ALS.28/GLI試験では、非蛍光である近接領域及び遠隔領域での陽性診断率を検討していないが、同試験の評価基準である1%以上の腫瘍細胞密度を示した検体数で算出した生検組織ごとの陽性診断率は、蛍光近接領域（非蛍光）では、81.8%（54/66検体）、遠隔領域（非蛍光）では64.6%（31/48検体）であった（2.7.3.3.2参照）。これらの結果から、いずれの試験においても、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、正常脳に浸潤性に増殖する悪性神経膠腫の特徴が示された。また、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発するほどの腫瘍細胞密度に達していないものと推測された。

2.5.4.3.3 感度及び特異度

国内試験での感度及び特異度は、それぞれ72.3%及び69.9%であった。悪性神経膠腫は正常

組織への浸潤性が高いことや、蛍光の質（強蛍光、弱蛍光）によって腫瘍細胞密度が異なることなどを考慮すると、得られた感度及び特異度の評価は難しい面があると考えられた。また、外国試験では、感度及び特異度は検討されておらず、国内外の比較はできなかった。

2.5.4.3.4 残存腫瘍のない患者の割合

残存腫瘍のない患者の割合は、国内試験では 39.5%（15/38 例）、MC-ALS.28/GLI 試験では 42.4%（14/33 例）、MC-ALS.30/GLI 試験では、19.4%（7/36 例）であった。一方、MC-ALS.3/GLI 試験では、腫瘍を完全に切除可能な患者を選択基準としており、残存腫瘍のない患者の割合は 63.6%であった。MC-ALS.3/GLI 試験において残存腫瘍のない患者割合が高かったのは、患者の選択基準によるものと考えられた。

2.5.4.4 外国臨床試験のデータ利用について

本剤の臨床的有効性を評価する上で、外国の臨床試験成績を利用することについては、外因性及び内因性民族学的要因による影響を検討した。すなわち、外因性要因では、悪性神経膠腫の疫学、神経膠腫の病理診断、悪性神経膠腫に対する治療方法について、また、内因性要因では、本剤の薬物動態、診断能について、それぞれ検討した。その結果、本剤の臨床的有効性は、外因性及び内因性民族学的要因による影響を受けにくいと考えられたため、外国臨床試験成績の利用は可能であると判断した。なお、詳細は 2.7.3.3.2 に記載した。

2.5.4.5 用法・用量について

本剤の用法・用量については、「通常、成人には、アミノレプ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。」と設定した。以下に設定根拠を示した。

(1) 外国試験の MC-ALS.8-1/GLI 試験において、初発の悪性神経膠腫患者 21 例を対象に、二重盲検法により本剤 0.2、2、20 mg/kg の 3 用量と腫瘍部位での蛍光の範囲及び蛍光の質との用量相関関係の検討を主要評価項目として実施され、投与量とそれぞれの指標との間に相関性が認められた（蛍光の範囲^{*}及び質^{**}、どちらも $P < 0.0001$ 、Jonckheere-Terpstra 検定）。図 2.5.4.5-1 及び図 2.5.4.5-2 に投与量ごとの腫瘍中心部での蛍光の範囲及び蛍光の質をそれぞれ示した。それぞれの指標において、3 用量群間で統計学的に有意差がみられ（Wilcoxon-Mann-Whitney 検定）これらの結果から、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。また、各投与量と 5-ALA の AUC に用量相関性が認められた。

(2) 国内試験において、20 mg/kg 経口投与による蛍光組織の陽性診断率で外国試験と同様の成績が得られ、20 mg/kg 経口投与によって、日本人悪性神経膠腫で腫瘍組織を特異的に視覚化

図 2.5.4.5-1 投与量ごとの腫瘍中心部での蛍光の範囲

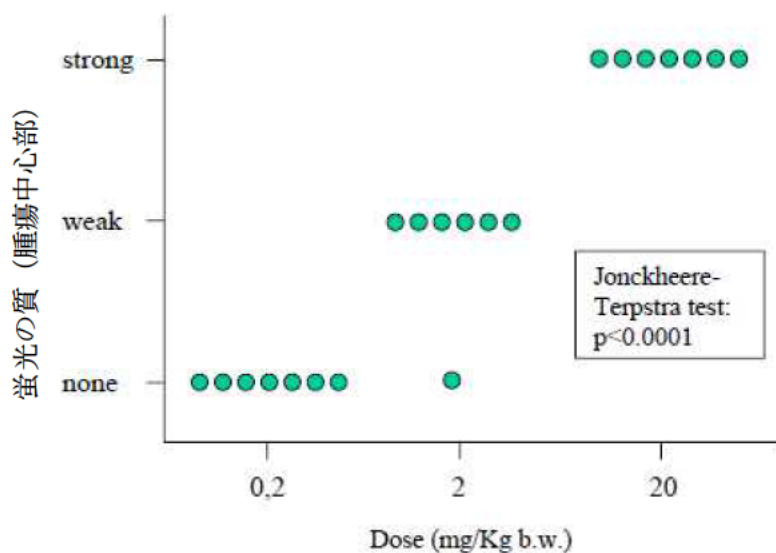


図 2.5.4.5-2 投与量ごとの腫瘍中心部での蛍光の質

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 薬理学的分類に特徴的な有害作用

ポルフィリン症はポルフィリン代謝酵素の遺伝的欠損により発症する。この疾患は多種類のさまざまな疾患であり、症状としては、光線過敏症、神経学的損傷による痛みや麻痺、腹痛や肝障害などの原因になるものもある。急性ポルフィリン症は生命を脅かす場合がある。ポルフィリン症では、特定のポルフィリンや5-ALAを含めたその前駆体などの濃度上昇を伴うために、本剤の投与後にこれらの症状が発現する可能性がある。国内外の臨床試験では、ポルフィリン症又はポルフィリンに過敏性のある患者は除外をした。

2.5.5.2 特定の有害事象をモニターするための特別な方法

特定の有害事象をモニターするための特別な方法は設定していない。ただし、外国の臨床試験成績及び2.5.5.3で記載したように動物での毒性試験結果から、肝・胆道系への影響が懸念される。本剤は、悪性神経膠腫の切除術前に投与され、術後は入院管理下にあることから、その期間は肝機能検査値を注意深く観察することが可能である。

2.5.5.3 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報

動物における毒性学的情報としては、肝・胆管系の影響及び、本剤の表皮に対する光毒性作用である（2.6.6参照）。

- ・ 5-ALAのラット及びイヌの反復投与毒性試験における主な毒性所見として、AST、ALT及びビリルビンの高値、肝臓及び腎臓への褐色色素の沈着、肝細胞の壊死、胆管増生、胆管周囲の細胞浸潤が認められ、さらにラットでは軽度の貧血、赤褐色尿、近位尿細管上皮の空胞化も認められた。これは本薬の代謝物であるPPIXの肝臓又は腎臓への蓄積によるものと考えられた。イヌでは腸管循環によりPPIXの肝臓への蓄積が、ラットに比べ顕著であったことから、肝臓の障害がラットよりも強く現れたと考えられた。
- ・ PPIXは、ラットの4週及び13週反復投与毒性試験では、耳あるいは尾の潮紅、表皮の剥離、脱毛等、本剤の表皮に対する光毒性作用がみられた。また、遮光下で実施した各種の遺伝毒性試験ではいずれも陰性結果であったのに対し、遮光せずに実施した染色体異常試験では染色体異常細胞数の増加がみられた。

肝・胆管系に対する有害事象は発現する可能性があり、2.5.5.2で述べたように本剤は悪性神経膠腫の切除術前に投与され、術後は入院管理下にあることから、その期間は肝機能検査値を注意深く観察することが可能である。

また、本剤投与により光毒性が発現する可能性については、国内試験において、本剤投与後24時間にわたり強い光源（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光、等）への眼及び皮膚の暴露を避けることとしたため、光毒性による有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.4 本剤及び対照薬投与の対象となった患者集団の特徴及び暴露の程度

2.5.5.4.1 患者集団の特徴

安全性解析対象例の試験ごとの人口統計学的特性を表 2.5.5.4-1 に示した。

国内で実施した NPC-07-1 試験では本剤が投与された 45 例全例が安全性解析対象例とされ、平均年齢は 52.3 ± 11.7 歳、平均体重は 61.9 ± 12.9 kg であった。男女比率に大きな偏りはなく、初発及び再発の割合にも大きな偏りはなかった。国内、外国ともに、WHO グレード に比較して、グレード の患者が多かった。外国で実施された患者を対象とした試験で、性別は ALS.30/GLI 試験で男性が 40 例中 28 例であったが、全体では国内と同様に男性が多かったものの男女比率に大きな偏りはなかった。年齢についても、患者を対象とした試験では、各試験で大きな違いはなかった。一方で体重は、外国では全試験で平均体重が 70 kg を超えており、国内試験よりも重かった。

表 2.5.5.4-1 試験ごとの人口統計学的特性

		日本	外国									
試験番号		NPC-07-1	ALS.20		ALS.8-1			ALS.28	ALS.3		ALS.30	ALS.32
投与群 (mg/kg)		20	20	20*	0.2	2	20	20	20	WL**	20	20
対象症例数		45	9	12	7	7	7	36	201	173	40	243
性別	男	25	9	12	4	4	6	19	119	111	28	159
	女	20	0	0	3	3	1	17	82	62	12	84
年齢 (歳)	平均	52.3	29.0	29.8	59.7	61.3	56.0	56.8	57.6	58.8	52.3	60.2
	標準偏差	11.7	7.3	6.2	2.5	6.9	13.5	13.1	10.7	9.2	12.9	10.6
体重	60kg	18	0	0	0	1	0	4	25	18	1	22
	>60kg	27	9	12	7	6	7	32	176	154	39	219
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	平均	61.9	76.1	79.9	75.8	78.8	72.9	76.4	78.7	79.2	82.0	80.4
	標準偏差	12.9	9.4	8.5	12.8	19.7	6.5	11.7	14.7	15.0	13.9	15.4
初発/再発	初発	25	-	-	7	7	7	36	201	173	0	243
	再発	20	-	-	0	0	0	0	0	0	40	0
病理グレード	グレード	13	-	-	0	0	1	4	6	6	6	13
	グレード / 以外	23	-	-	7	7	6	29	173	166	32	212
		2	-	-	0	0	0	2	20	1	2	18
	データなし	7	-	-	0	0	0	1	2	0	0	0
KPS スコア	60-70	13	-	-	0	1	1	5	19	19	11	26
	80-100	32	-	-	7	6	6	31	182	154	29	216
	不明	0	-	-	0	0	0	0	0	0	0	1

* 20 mg/kg 経口単回投与後、2.0 mg/kg 静脈内単回投与群。静脈内投与では有害事象報告なし。

** WL：白色光下切除術未投与群

2.5.5.4.2 暴露の程度

国内試験及び外国試験における投与量及び投与経路別の患者数の集計を、表 2.5.5.4-2 に示した。国内試験では、本剤 20 mg/kg を 45 例に経口投与、外国試験の 6 試験では、健康成人男性 21 例及び悪性神経膠腫患者 527 例に本剤 20 mg/kg を、悪性神経膠腫患者に 0.2 (7 例) 及び 2 mg/kg (7 例) を経口投与した。また、絶対的バイオアベイラビリティの検討を目的として、健康成人男性 12 例に対して 2.0 mg/kg を静脈内投与した。いずれも単回投与であった。

表 2.5.5.4-2 投与量及び投与経路別の患者数（安全性解析対象集団）

国内/外国	投与量	投与経路	投与した被験者 / 患者数
国内試験	20 mg/kg 単回投与	経口投与	45
外国試験	2.0 mg/kg 単回投与	静脈内投与	12*（健康成人男性）
	0.2 mg/kg 単回投与	経口投与	7
	2 mg/kg 単回投与	経口投与	7
	20 mg/kg 単回投与	経口投与	548*（健康成人男性 21 例を含む）

* MC-ALS.20/BV 試験 12 例は、入院 1 日目に 20 mg/kg 単回経口投与、4 日目に 2.0 mg/kg 単回静脈内投与

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象及び副作用

2.5.5.5.1 有害事象

国内試験と外国試験のすべての有害事象を 2.7.4.2.1.1.1 に示した。

国内試験の本剤投与 45 例における有害事象の発現は、42 例（93.3%）に認められた。器官別有害事象のうち主な事象は、「胃腸障害」が 25 例（55.6%）、「神経系障害」が 23 例（51.1%）、「臨床検査」が 21 例（46.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 15 例（33.3%）、「皮膚および皮下組織障害」が 11 例（24.4%）及び「傷害、中毒および処置合併症」が 10 例（22.2%）であった。外国試験の本剤投与 562 例における有害事象は、325 例（57.8%）に認められた。器官別有害事象のうち頻度が高かったのは「神経系障害」が 212 例（37.7%）であった。次いで「血管障害」が 48 例（8.5%）、「感染症および寄生虫症」が 47 例（8.4%）、「眼障害」が 46 例（8.2%）であったが、いずれも 10%未満であった。

国内試験では、外国試験に比較して有害事象の発現率が高く、「胃腸障害」の悪心、嘔吐や「臨床検査」が多く報告された。臨床検査値に関して、外国試験でも基準値範囲外となる変動はあったものの、有害事象として報告されたのは「臨床検査」8 例（1.4%）であり、肝機能検査値上昇は 1 例（0.2%）であった。

国内外試験ともに有害事象は、本剤投与後 2 日以内に多く見られ、また、3 日以降に発現率が増加する事象はなかった。また、発現する有害事象に国内外試験で大きな差はみられなかった。

2.5.5.5.2 副作用

国内外の副作用一覧表を表 2.5.5.5-1 に示した。国内で実施された NPC-07-1 試験では、本剤を投与した 45 例の中で 11 例（24.4%）に本剤との因果関係が否定できないと判定された副作用が発現した。胃腸障害が 3 例（6.7%）で内訳は悪心 3 例（6.7%）、嘔吐 2 例（4.4%）であった。発熱は 2 例（4.4%）で発現した。また、肝機能異常は 2 例（4.4%）で、他に臨床検査が 3 例（6.7%）で血中 LDH 増加、 γ -GTP 増加、リンパ球数減少、血小板数減少がそれぞれ 1 例（2.2%）であった。有害事象として発現が多かった「神経系障害」は、いずれも副作用とは判定されなかった。

外国の試験では、健康成人及び悪性神経膠腫患者併せた 562 例中 12 例（2.1%）に、本剤との因果関係が少なくとも「関連があるかもしれない」と判断された副作用が発現した。国内試験に比べ副作用発現頻度は低かった。副作用発現は、すべて 20 mg/kg 経口投与の症例であった。

表 2.5.5.5-1 個々の試験の副作用

SOC/PT	日本/外国	外国						外国合計
	試験番号	NPC-07-1	ALS.20	ALS.8-1 [*] , **	ALS.28	ALS.3	ALS.32	
	投与量	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	20 mg/kg	
対象症例数	45	21	7	36	201	243	562	
発現症例数 (%)	11 (24.4)	1 (4.8)	1 (14.3)	4 (11.1)	3 (1.5)	3 (1.2)	12 (2.1)	
胃腸障害	3 (6.7)	1 (4.8)	-	1 (2.8)	1 (0.5)	-	3 (0.5)	
下痢	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (0.2)	
悪心	3 (6.7)	1 (4.8)	-	-	-	-	1 (0.2)	
嘔吐	2 (4.4)	-	-	-	1 (0.5)	-	1 (0.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.4)	-	1 (14.3)	1 (2.8)	-	-	2 (0.4)	
悪寒	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (0.2)	
発熱	2 (4.4)	-	1 (14.3)	-	-	-	1 (0.2)	
肝胆道系障害	2 (4.4)	-	-	-	-	-	-	
肝機能異常	2 (4.4)	-	-	-	-	-	-	
傷害、中毒および処置合併症	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	
処置による低血圧	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	
臨床検査	3 (6.7)	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	
血中 LDH 増加	1 (2.2)	-	-	-	-	-	-	
- 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)	-	-	-	-	-	-	
肝酵素上昇	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	
神経系障害	-	-	-	1 (2.8)	-	1 (0.4)	2 (0.4)	
感覚障害	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (0.2)	
脳浮腫	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	
腎および尿路障害	1 (2.2)	-	-	-	-	-	-	
血尿	1 (2.2)	-	-	-	-	-	-	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	-	-	-	1 (0.5)	-	1 (0.2)	
呼吸不全	-	-	-	-	1 (0.5)	-	1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害	-	-	1 (14.3)	-	1 (0.5)	-	2 (0.4)	
光線過敏性反応	-	-	1 (14.3)	-	1 (0.5)	-	2 (0.4)	
光線性皮膚症	-	-	1 (14.3)	-	-	-	1 (0.2)	
血管障害	-	-	-	1 (2.8)	-	1 (0.4)	2 (0.4)	
低血圧	-	-	-	1 (2.8)	-	-	1 (0.2)	
深部静脈血栓症	-	-	-	-	-	1 (0.4)	1 (0.2)	

* 0.2, 2 mg/kg 投与群（対象症例数、各 7 例）は副作用発現がなかった。外国合計の対象症例数に 14 例は含めた。

** 本剤投与前より視力障害を発現していた 1 例を、メダック社と同様の取扱いとし、副作用に集計しなかった。

注）MC-ALS.30/GLI 試験では副作用発現がなかった。外国合計の対象症例数に本試験の 40 例は含めた。

2.5.5.6 死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.6.1 死亡

本剤投与後 28（又は 30）日以内の死亡について、表 2.5.5.6-1 に示した。

本剤投与後 28（又は 30）日までに観察された死亡は、国内試験で 1 例、外国試験で 10 例、合計 11 例であった。11 例のうち治験薬に関連していると判定されたものはなかった。死亡はすべて悪性神経膠腫切除手術又は既存の心臓疾患による結果であると判断された。

表 2.5.5.6-1 投与後 28（又は 30）日以内の死亡

	試験番号							
	NPC-07-1	MC-ALS. 20/BV	MC-ALS. 8-1/GLI	MC-ALS. 28/GLI	MC-ALS.3/GLI		MC-ALS. 30/GLI	MC-ALS. 32/GLI
					本剤群	対照群		
対象症例数	45	21	21	36	201	173	40	243
追跡期間	28 日	(4) 6 日	28 日	28 日	30 日	30 日	30 日	30 日
死亡数(%)	1 (2.2%)	0	0	1 (2.8%)	5 (2.5%)	3 (1.7%)	1 (2.5%)	3 (1.2%)

2.5.5.6.2 重篤な有害事象

国内試験における重篤な有害事象は、7 例（15.6%）に発現した。外国試験では、ALS.8-1/GLI 試験、ALS.28/GLI 試験、ALS.3/GLI 試験、ALS.30/GLI 試験及び ALS.32/GLI 試験で、それぞれ 4 例（19.0%）、8 例（22.2%）、60 例（29.9%）、4 例（10.0%）及び 49 例（20.2%）であった。器官分類別での一覧表を表 2.5.5.6-2 及び表 2.5.5.6-3 に示した。

重篤な有害事象の発現に、試験間並びに国内外で大きな差はみられなかった。

表 2.5.5.6-2 個々の試験のすべての重篤な有害事象（1/2）

SOC/PT	日本/外国	日本	外国			
	試験番号	NPC-07-1	ALS.20	ALS.8-1		
	投与量（mg/kg）	20	20	0.2	2	20
対象症例数		45	21	7	7	7
発現症例数 (%)		7 (15.6)	-	2 (28.6)	1 (14.3)	1 (14.3)
心臓障害		-	-	-	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害		-	-	-	-	-
内分泌障害		-	-	-	-	-
眼障害		-	-	-	-	-
胃腸障害		-	-	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (2.2)	-	-	-	1 (14.3)
肝胆道系障害		2 (4.4)	-	-	-	-
免疫系障害		-	-	-	-	-
感染症および寄生虫症		3 (6.7)	-	1 (14.3)	-	1 (14.3)
傷害、中毒および処置合併症		-	-	1 (14.3)	-	-
臨床検査		1 (2.2)	-	-	1 (14.3)	-
代謝および栄養障害		-	-	-	-	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (2.2)	-	-	-	-
神経系障害		1 (2.2)	-	-	-	-
精神障害		-	-	-	-	-
腎および尿路障害		-	-	-	-	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害		-	-	-	-	-
皮膚および皮下組織障害		1 (2.2)	-	-	-	-
血管障害		-	-	-	-	-

表 2.5.5.6-3 個々の試験のすべての重篤な有害事象（2/2）

SOC/PT	日本/外国	外国				
	試験番号	ALS.28	ALS.3		ALS.30	ALS.32
	投与量（mg/kg）	20	20	対照群	20	20
対象症例数		36	201	173	40	243
発現症例数 (%)		8 (22.2)	60 (29.9)	40 (23.1)	4 (10.0)	49 (20.2)
心臓障害		-	5 (2.5)	2 (1.2)	-	-
先天性、家族性および遺伝性障害		-	2 (1.0)	-	-	-
内分泌障害		-	-	1 (0.6)	-	-
眼障害		-	1 (0.5)	-	-	-
胃腸障害		-	1 (0.5)	1 (0.6)	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態		-	6 (3.0)	4 (2.3)	-	1 (0.4)
肝胆道系障害		-	1 (0.5)	1 (0.6)	-	-
免疫系障害		-	1 (0.5)	-	-	-
感染症および寄生虫症		1 (2.8)	9 (4.5)	12 (6.9)	1 (2.5)	11 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症		-	-	-	-	12 (4.9)
臨床検査		-	-	-	-	1 (0.4)
代謝および栄養障害		-	-	1 (0.6)	1 (2.5)	-
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		-	-	1 (0.6)	-	-
神経系障害		7 (19.4)	29 (14.4)	22 (12.7)	3 (7.5)	31 (12.8)
精神障害		-	3 (1.5)	2 (1.2)	-	-
腎および尿路障害		-	-	-	-	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (2.8)	15 (7.5)	3 (1.7)	-	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害		-	1 (0.5)	-	-	-
血管障害		1 (2.8)	8 (4.0)	6 (3.5)	-	1 (0.4)

重篤な副作用の報告は、国内試験 3 例、外国試験で 2 例の合計 5 例であった。国内試験の 1 例（患者番号 ████████）は肝機能上昇（ALT、AST、Al-P、 γ -GTP）が重篤な副作用として報告された。この患者は敗血症性ショックを併発し死亡したが、治験責任医師は「事象の発現に本剤の関与が否定できないが、重症化には敗血症及び敗血症の治療に対して投与された薬剤の寄与が大きい」と考察した。1 例（患者番号 ████████）は投与後 32 日に CTCAE グレード 3 の血小板減少が発現し 7 日後には回復した。本症例では、テモダールの影響も考えられたが、因果関係が完全に否定されないと判断された。1 例（患者番号 ████████）は、投与後 22 日に中等度の発熱が発現し 14 日後には回復した。発熱は感染に起因する可能性も考えられたが、感染源が特定できないことから因果関係が否定されなかった。

外国試験では 2 例に認められ、1 例（患者番号 █████、ALS.3/GLI 試験）では本剤の過量投与後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、この有害事象は消失した。もう 1 例（患者番号 █████、ALS.28/GLI 試験）は本剤投与後に低血圧となったが、適切な治療によりこの事象は消失した。表 2.5.5.6-4 に本剤に関連した重篤な有害事象の一覧表を示した。

表 2.5.5.6-4 本剤に関連した重篤な有害事象

試験番号	患者番号	事象の内容
NPC-07-1	██████	肝機能上昇（ALT、AST、Al-P、 γ -GTP）が発現し、本剤投与後 5 日の γ -GTP は 2200 IU/L（CTCAE グレード 4）であった。治験責任医師は、本剤投与後に肝機能検査値が上昇していることから、本剤との因果関係を完全に否定することは困難であると判断し、因果関係がありと判定した。なお、この患者は敗血症性ショックを併発し死亡したが、治験責任医師は「事象の発現に本剤の関与が否定できないが、重症化には敗血症及び敗血症の治療に対して投与された薬剤の寄与が大きい」と考察した。また、肝機能異常の重症度を「死亡」と報告したが、転帰として死亡となったことによる記載であり、当該事象は死亡の原因ではないと判定した。
	██████	本剤投与後 32 日に、CTCAE グレード 3 の血小板数減少（PLT：34000/ μ l）が発現した。出血傾向は認められなかった。処置により、その 3 日後に軽快、7 日後に回復したと判断された。 当該事象はテモダールの影響である可能性も考えられるが、この患者がこれまでのテモダール服用時に経験した程度よりも、著明な血小板数減少が見られた。また、当該事象は本剤投与後の事象であったことから、治験責任医師は本剤との因果関係は完全には否定できないと判断し、因果関係がありと判定した。なお、当該被験者の悪性神経膠腫は再発であり、以前の脳腫瘍摘出手術においても 5-ALA（研究用）を服用したが、血小板数の減少は認められていなかった。
	██████	本剤投与後 22 日に中等症の発熱が発現した。処置を行い、当該事象発現後 14 日に回復と判断した。 治験責任医師は、当該事象は感染に起因する可能性が考えられたが感染源を特定することができず、本剤投与後に発現していることから、本剤との因果関係は完全には否定できないと判断し因果関係がありと判定した。
ALS.28/GLI	██████	低血圧（90/60 mmHg、本剤投与後 1～2 時間）
ALS.3/GLI	██████	患者は本剤を偶発的に過量投与された（1580 mg の代わりに 3000 mg）。手術中に患者は呼吸不全に陥ったが、人工呼吸器の装着により管理された。この有害事象は完全に消失した。

2.5.5.6.3 重要な有害事象

本剤投与により肝機能検査値の上昇が認められる可能性があることから、国内試験（NPC-07-1 試験）では、肝機能検査値が CTCAE グレード 3 以上に上昇した場合に、重要な有害事象として取り扱った。重要な有害事象の内容を表 2.5.5.6-5 に示した。2 例の肝機能異常で本剤との因果関係がありと判定され、1 例（患者番号 ████████）は敗血症性ショックにより死亡した患者であり、表 2.5.5.6-4 に記述した。もう 1 例（患者番号 ████████）は細菌性髄膜炎及び水頭症が発現した症例で細菌性髄膜炎の発症 2 日後に肝機能異常が認められ、翌日 ALT が CTCAE グレード 3 となった。なお、本事象のその後の経過は回復であった。細菌性髄膜炎の発現後に、複数の抗生剤を含む併用薬が使用されており、それらによる要因も考えられたが、本剤投与後であるために本剤との因果関係は否定できないと判断された。

表 2.5.5.6-5 重要な有害事象一覧（NPC-07-1 試験）

患者番号	有害事象名 (SOC/PT/医師記載)	発現日 (投与後)	重症度	重篤度	転帰	治験薬との 因果関係
██████	肝胆道系障害 /肝機能異常 /肝機能障害 (AST、ALT、 -GTP 上昇)	19 日	重症	非重篤	消失又は回復	なし
██████	肝胆道系障害 /肝機能異常 /肝機能障害 (AST、ALT、ALP、 -GTP)	9 日	重症	重篤	消失せず又は 未回復*	なし
██████	肝胆道系障害 /肝機能異常 /肝機能障害 (AST、ALT、 -GTP の上昇)	10 日	重症	非重篤	消失又は回復	あり
██████	肝胆道系障害 /肝機能異常 /肝機能値上昇 (AST、ALT、ALP、 -GTP)	4 日	死亡**	重篤	その他	あり
██████	臨床検査 / -GTP 増加 / -GTP 上昇	4 日	重症	非重篤	消失せず又は 未回復*	なし

* : 治験薬との因果関係がないことより、追跡を終了した。

** : 敗血症性ショック（治験薬との因果関係なし）により死亡した症例であり、重症度を「死亡」と報告したが、転帰として死亡となったことによる記載であり、肝機能異常は死亡の原因ではないと判定した。

2.5.5.7 各試験結果の類似性及び相違点、並びにそれらが安全性の評価結果に及ぼす影響

- 国内試験では有害事象の発現は 42 例（93.3%）、外国試験では 324 例（57.7%）であり、発現率は国内試験で高かった。
- 特に、「胃腸障害」及び「臨床検査」の発現率は、国内試験でそれぞれ 25 例（55.6%）及び 21 例（46.7%）、外国試験ではそれぞれ 27 例（4.8%）及び 8 例（1.4%）であった。
- 国内試験の「胃腸障害」は悪心及び嘔吐が最も多かったが、重症度はすべて軽度又は中等度であった。
- 国内試験では、臨床検査について血液学的検査と肝機能検査値に関するものが多かった。

外国試験では本剤投与（手術施行）後に、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット低下、白血球数増加が認められた。これらは、「血液およびリンパ系障害」の分類で9例（1.6%）報告されていた。

- ・ 肝機能検査値については、患者への本剤 20 mg/kg 単回経口投与で、肝機能検査値の上昇は、臨床試験により多少のばらつきはあるが、およそ 50～70% 程度の患者に認められ、投与後 7 日（又は 14 日）において上昇が認められた患者の割合が高かった。しかしながら、多くの症例では CTCAE グレード 1 又は 2 であり、国内及び外国試験ともに同程度であった。
- ・ 本剤投与後の入院期間中は肝機能を含めて患者の注意深い観察は必要であるが、悪性神経膠腫切除予定患者への投与の支障にはならなかった。
- ・ 再発及び初発の悪性神経膠腫に対する安全性の結果に特段の相違は認められなかった。

2.5.5.8 部分集団における有害事象発現率の差異

- (1) 有害事象の重症度別の検討では、CTCAE グレード 2 以下が多かった（国内 88.9%、外国 48.4%）。CTCAE グレード 3 の有害事象は、国内外ともに 20% 程度であった。CTCAE グレード 4 及び 5 の有害事象の国内試験における発現は、それぞれ 0 例（0.0%）、1 例（2.2%）で、外国試験のそれぞれ 28 例（5.0%）、17 例（3.0%）よりも少なかった。国内試験で発現した CTCAE グレード 3 の有害事象は、「臨床検査」が 5 例（11.1%）、「肝胆道系障害」が 3 例（6.7%）であった。
- (2) 性別の検討では、国内外ともに男性と女性の有害事象の発現率は同程度であった。国内試験では、器官別有害事象は「肝胆道系障害」が男性 4 例（16.0%）に対して女性 1 例（5.0%）、「傷害、中毒および処置合併症」が男性 7 例（28.0%）に対して女性 3 例（15.0%）であった。
- (3) 体重別（「 ≤ 60 kg」、「 > 60 kg」）の検討では、国内外ともに層別による発現率は同程度であった。国内試験で「 > 60 kg」に多く報告された有害事象は、器官別有害事象で「呼吸器、胸郭および縦隔傷害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「肝胆道系傷害」、「筋骨格系および結合組織障害」であったが、発現例数が少ないことより体重の影響は明らかではなかった。
- (4) 発現時期での有害事象の発現率の検討では、本剤投与後 2 日以内が国内試験 77.8%、外国 36.1% で、ともにそれ以降の時期よりも発現率が高かった。国内外ともに本剤投与後 3 日以内に発現率の増加する事象はなかった。
- (5) 初発・再発では、国内外ともに層別による有害事象の発現率は同程度であった。国内試験において、初発で多く報告された有害事象は、「腎及び尿路傷害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「眼傷害」であった。
- (6) WHO グレード別では、有害事象発現率は、国内外試験ともに WHO グレード 1 と 2 は同程度であり、「神経系障害」がそれぞれのグレードで 40～50% の発現率であった。国内試験では、WHO グレード 1 に多く発現している有害事象は「精神障害」、「代謝および栄養障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「一般・全身障害および投与

部位の状態」であった。

- (7) KPS スコアの検討では、KPS スコア 60～70 と 80～100 では、国内外試験ともに有害事象の発現率は同程度であった。国内試験で、KPS スコア 60～70 に多く報告された有害事象は、「血液およびリンパ系傷害」、「眼傷害」であった。

各層別の検討では、国内外試験ともに有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる患者背景因子は見出せなかった。また、有害事象の発現時期は、国内外試験ともに本剤投与後 2 日以内が多く、重症度では CTCAE グレード 2 以下の頻度が高かった。

2.5.5.9 有害事象の予防、軽減、管理方法

- (1) 「急性又は慢性ポルフィリン症の患者」及び「ポルフィリン過敏症の既往歴のある患者」を使用禁忌とする。
- ・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、重度の電解質異常、ショック、光線過敏症などの症状が発現する可能性がある。欧州での製品概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）では、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。
- (2) 本剤投与後少なくとも 48 時間にわたり強い光源（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光、等）への眼及び皮膚の暴露を避け、照度 500 ルクス以下の室内で過ごさせる。
- ・国内試験では、本剤投与後 24 時間まで強い光源（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光、等）への眼及び皮膚の暴露を避けるように患者の管理を行ったところ、光線過敏症等の光毒性反応は 1 例も認められなかった。
 - ・外国の健康成人を対象に実施された MC-ALS.20/BV 試験において、即時反応での MED は本剤投与後 12 時間及び 24 時間において、投与前に比較し有意に低下していることが認められ、48 時間では投与前値に回復していた。また、投与後 12 時間の血漿中 PPIX 濃度と MED 値には相関性は認められなかった。以上から、投与後 48 時間までは強い光源からの暴露には注意する必要がある。
- (3) 肝機能又は腎機能障害のある患者には、使用経験はないので慎重投与とする。
- (4) 外国の臨床試験成績及び 2.5.5.3 で記載したように動物での毒性試験結果から、肝・胆道系への影響が懸念されるので、定期的な肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する。
- (5) 小児患者には使用経験はない。
- (6) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者には投与しない（使用禁忌とする）。
- ・ラットの妊娠 10 日に 5-ALA を静脈内投与し、妊娠動物（子宮）に直接光を照射（630 nm）すると、胎児の生存率が低下するとの報告がある。また、マウスでも同様の報告がある。
- (7) 心血管系疾患のある患者には慎重に投与する。
- ・文献情報から、収縮期及び拡張期血圧、肺動脈収縮期及び拡張期並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。

- (8) 光過敏症を起こすことが知られている薬剤の併用を禁止する（併用禁忌とする）（例えば、テトラサイクリン系薬剤、スルホンアミド系薬剤、キノロン系薬剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物））
- (9) バルピツール酸系全身麻酔剤（チオペンタールなど）は、5-ALA 合成酵素を誘導することによって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ので、本剤との併用には注意する必要がある。

2.5.5.10 過量投与、反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性

2.5.5.10.1 過量投与

外国 MC-ALS.3/GLI 試験での 1 例（患者番号 ■■■）において、本剤が偶発的に過量投与された（1580 mg の代わりに 3000 mg）。手術中にこの患者は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、本有害事象は、本剤との因果関係は否定されず重篤な副作用として集計した。

2.5.5.10.2 反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性

本剤の使用は、悪性神経膠腫切除術前に 1 回投与されるために、反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性に関する情報は得られていない。また、本剤を複数回投与された症例に関する情報は得られていない。

2.5.5.11 世界における市販後使用経験

外国における本剤の許可国数は EU（30 カ国）及び韓国の計 31 カ国（平成 24 年 5 月現在）である。なお、EU においては、中央審査方式による審査にて EMA から承認された。また、本剤は、いずれの国においても、5-ALA HCl として 1.5 g（5-ALA 1.17 g 相当量）を含有する凍結乾燥製剤で添加物を含まない注射用バイアルとして市販されている。定期的安全性最新報告（PSUR）に基づいて世界で出荷された数量からののべ患者数は、2012 年 3 月までの期間で ■■■ 例と推計される。

外国で販売しているメダック社が CIOMS により報告した重篤な有害事象は、2012 年 5 月までの期間で、血小板減少症、中毒性肝炎、不全片麻痺及び肺塞栓症が各 1 件、合計 4 件が報告されており、表 2.5.5.11-1 に示した。

表 2.5.5.11-1 市販後に報告された重篤な有害事象

重篤な有害事象（SOC）	重篤な有害事象（PT）	件数
血液およびリンパ系障害	血小板減少症	1
肝胆道系障害	中毒性肝炎	1
神経系障害	不全片麻痺	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	1

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 悪性神経膠腫に対して、本剤投与による腫瘍摘出術中における腫瘍組織の視覚化が得られることにより、腫瘍切除率の向上に寄与する。

- ・悪性神経膠腫の標準治療は、顕微鏡下手術による腫瘍部位の切除である。しかし、悪性神経膠腫は正常組織に浸潤性に増殖する特徴を有するために、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であり、術後の放射線療法及び薬物療法にもかかわらず予後が悪い。
- ・本剤は、悪性神経膠腫に対する国内試験において、蛍光組織の陽性診断率（患者の割合）は65.8%であり、特に初発の悪性神経膠腫では、強蛍光領域で100%、再発でも85.7%の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視覚化することが示された。
- ・すなわち、従来法である白色光下では境界が不鮮明で腫瘍組織が切除されずに残存していたと考えられるが、強蛍光領域を積極的に腫瘍を切除することが可能となり、また、弱蛍光領域では、正常細胞が混在しており腫瘍細胞密度が低いために、重要な神経機能に近接して機能障害の問題がない領域であれば切除することが可能となることから、本剤投与による切除率の向上が期待される。

(2) 本剤投与により悪心・嘔吐、肝機能異常などが認められたが、安全性に大きな問題なく、臨床的有用性の高い体内診断薬である。

- ・国内試験では、重篤な有害事象や肝機能異常を示した重要な有害事象が認められたが、手術による影響、手術後の合併症やその治療薬、他の抗癌剤の治療による影響など、本剤以外の原因によるところは否定できないと考えられた。
- ・肝機能検査値上昇について、国内試験ではCTCAEグレード4を示したγ-GTP上昇が1例に認められたものの、多くの症例はCTCAEグレード1又は2であり、CTCAEグレード3以上の推移は外国試験の推移と同程度であった。
- ・特に外国比較対照試験では本剤投与後24時間で、対照群に比較して本剤群でAST、ALT及びγ-GTPが有意に高値を示し、術後24時間または術後7日をピークとして一過性の上昇を示した。しかしながら、いずれも一過性であり、かつ多くがCTCAEグレード2以下にとどまり、術後7日以降の推移は、対照群においても同様の傾向を示した。従って、注意深い観察は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られた。
- ・国内試験で発現した有害事象の悪心（14例）及び嘔吐（14例）の程度は、すべて軽度あるいは中等度であった。また、本剤との因果関係が否定できない副作用では悪心（3例）及び嘔吐（2例）の程度はすべて軽度であった。
- ・悪性神経膠腫における本剤20 mg/kg 経口投与は、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を目的とする体内診断薬として、投与に当たって安全性の観察に十分

留意することで、安全に使用できると考えた。

(3) 本剤による光感作は弱く一過性である。

・光線力学的療法用剤として販売されているポルフィマーナトリウム及びタラポルフィンナトリウムでは、使用上の注意として、それぞれ投与後1ヵ月及び2週間は直射日光や集中光を避けることと規定されている。一方、本剤の薬力学的評価では、即時反応でのMEDは本剤投与後12時間及び24時間において、投与前に比較し有意に低下していることが認められ、48時間では投与前値に回復していた。また、投与後12時間の血漿中PPIX濃度とMED値には相関性は認められなかった。以上から、投与後48時間までは強い光源からの曝露には注意する必要がある。なお、国内試験では本剤投与後24時間にわたり、強い光源へ眼及び皮膚の曝露を避けるよう患者の管理を徹底することで光感作の発現はみられなかった。

2.5.6.2 リスク

(1) 急性又は慢性のポルフィリン症の患者及びポルフィリンに過敏症のある患者には光毒性反応が増強される恐れがあるので使用禁忌である。

(2.5.5.9 参照)

(2) 動物試験で本剤の代謝物(PPIX)による肝臓障害が報告されていることから、本剤投与の患者に肝機能異常発現の可能性があるため、定期的な肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する。

・イヌ 30 mg/kg の単回経口投与では肝臓でのPPIX量が対照群の約200倍の高値を示し、また血清ALT値も増加を示した。国内試験では副作用として肝機能異常2例、 γ -GTP増加1例が発現しているため注意深い観察が必要であるが、悪性神経膠腫切除予定患者への投与の支障になることはないと考えられた。

(3) 肝機能又は腎機能障害のある患者並びに高齢者を対象とした臨床試験を実施していないため、これらの患者に対しては慎重に投与する必要がある。

・肝機能又は腎機能障害のある患者並びに高齢者を対象とした臨床試験は特別に実施していない。また、副作用発現率において、65歳以上の症例で特に多いことはなかった。

(4) 妊娠又は妊娠している可能性のある患者には使用禁忌とする。

・ラットの妊娠10日に5-ALAを静脈内投与し、妊娠動物(子宮)に直接光を照射(630 nm)すると、胎児の生存率が低下するとの報告がある。また、マウスでも同様の報告がある。
・乳汁移行について動物実験は実施していない。

(5) 心血管系疾患のある患者には慎重に投与する。

- ・文献情報から、収縮期及び拡張期血圧、肺動脈収縮期及び拡張期並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。
- (6) 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤の併用を禁止する（併用禁忌とする）。（例えば、テトラサイクリン系薬剤、スルホンアミド系薬剤、キノロン系薬剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物））
- (7) バルビツール酸系全身麻酔剤（チオペンタールなど）と本剤との併用には、注意する必要がある。
- ・バルビツール酸系全身麻酔剤は、5-ALA 合成酵素を誘導することによって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。
- (8) 本剤による光過敏性反応の予防は少なくとも投与後 24 時間までに直射日光、強い光源などを避けることが必要であり、照度 500 ルクス以下の室内で過ごさせるようにする。
- ・外国試験の健康成人男性において、光感作期間の検討を行った結果、血漿中 PPIX 濃度との相関は認められなかったが、投与後 24 時間まで光感作が認められ、48 時間では回復した。なお、国内試験においては投与後 24 時間まで直射日光、強い光源などを避けることにより、光過敏性皮膚炎等の副作用の発現は認められなかった。
- (9) 本剤投与によっても腫瘍部位に蛍光が認められない患者がいるので注意すること。
- ・本剤投与後、腫瘍部位に蛍光が認められないことがある。なお、国内試験 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の蛍光が認められなかった。
- (10) 本剤投与による蛍光領域の腫瘍切除及び重要な神経機能に近接している腫瘍切除では、神経機能を考慮しながら慎重に行う必要がある。
- ・国内試験では、初発及び再発の悪性神経膠腫において強蛍光領域ではそれぞれ 100% 及び 85.7% の陽性診断率を示したが、常に神経機能を考慮しながら切除する必要がある。
 - ・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」¹⁵⁾においては、5-ALA 及びタラポルフィンナトリウムを用いた PDD 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。
- (11) 本剤投与による診断が偽陽性を示す場合があるために、特に弱蛍光を示す領域の切除には神経機能を考慮しながら慎重に行う必要がある。
- ・国内試験では、弱蛍光領域での陽性診断率は 65.8% であり、正常細胞が混在している可能性がある。

- ・前述の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」では、「5-ALA を用いた赤色蛍光を発光する組織の診断は病理学的診断とは基本的に異なるので最終的な組織診断には慎重を要し、病理学的診断を待たなければならない」としている。

(12) 非蛍光領域でも腫瘍細胞が存在している場合がある。

- ・国内外試験において、蛍光を発しないものの、非蛍光である腫瘍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、正常脳に浸潤性に増殖する悪性神経膠腫の特徴が示された。また、非蛍光領域では正常細胞が多く存在することから、蛍光が発せられるほどの腫瘍細胞密度に達していないものと推測された。

2.5.7 参考文献

- 1) Stummer W, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg.* 2000; 93: 1003-1013
- 2) Cancer Information Japan ホームページ NCI Cancer Information Physician Data Query (NCI-PDQ®) 日本語版 専門家向け (2012年5月23日)
- 3) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Edition. *Neurologia Medical-Chirurgia* 2009; Vol.49, Supplement
- 4) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約, 第3版, 金原出版; 2010, 8-11
- 5) 総務省統計局ホームページ: (<http://www.stat.go.jp/data/jinsui/2011np/index.htm>) (2011年10月1日)
- 6) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980 Sep; 30(9): 907-11.
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology-v.1.2009
- 8) 日本脳神経外科学会・日本病理学会編. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約, 第3版, 金原出版; 2010, 232-244
- 9) 金子貞男. 悪性脳腫瘍に対する光線力学的療法-光感受性物質 ALA を用いた PDD と PDT を中心に-. *日本レーザー医学会誌* 2008; 29: 135-146
- 10) 村垣善浩. 術中 MRI. pp104-111 (寺本明: グリオーマその最新所見, NS NOW No.5、メジカルレビュー、東京、2009)
- 11) Stummer W et al. In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B.* 1998; 45(2-3): 160-169
- 12) 金子貞男、他. 5-ALA 使用による術中脳腫瘍蛍光診断 (PDD) の試み - preliminary report -. *日本脳神経外科学会総会抄録* 1997; 56: 237
- 13) フォトフリン 静注用 75 mg 添付文書 (2010年6月改訂、第9版)
- 14) 注射用レザフィリン 100 mg 添付文書 (2011年4月改訂、第5版)
- 15) 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
- 16) Diener HC, Putzki N. Guidelines for diagnostic and therapy in Neurology [Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Neurologie], Georg Thieme, 4th revised ed., 2008.
- 17) 丸山隆志. 術中蛍光診断法. *日本臨床* 2005; 63(Suppl 9): 380-388