

アラグリオ顆粒剤分包 1.5g

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はSBIファーマ株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

SPP-005（以下、本剤）は、生物界に広く存在している生体内物質のアミノレブリン酸の塩酸塩であり、正常細胞内においてプロトポルフィリン IX（PPIX）を経て、最終的にヘムに変換される。一方、悪性腫瘍細胞では、正常細胞に比べて PPIX からヘムに変換するための酵素活性が低く、悪性腫瘍細胞内に PPIX が多量に蓄積することが知られている。また、PPIX は青色光で励起されると赤色の蛍光を発する。そのため、本剤を経口投与し、膀胱内に青色光を照射することで膀胱内の腫瘍病変が赤色蛍光を発し、特異的に可視化されることによって診断精度の向上が期待される。特に、従来の白色光源下での膀胱鏡検査では視認困難である微小病変及び上皮内癌、上皮異形成などの平坦病変の検出において有用性が高いものと考えられる。さらに、本診断法を用いた TURBT 施行によって腫瘍残存率の低下が期待される。

本剤は、海外では medac 社（独）が 2007 年 9 月に欧州医薬品庁（EMA）により悪性神経膠腫手術時の体内診断用医薬品として販売承認を取得しており、国内では、ノーベルファーマ株式会社が悪性神経膠腫手術時の体内診断用医薬品として 2010 年 1 月より国内開発を開始した。その後、本剤の日本における導入元である SBI ファーマ株式会社とノーベルファーマ株式会社が共同開発契約を締結し、2012 年 7 月両社による承認申請を行なった。その結果、2013 年 3 月に、ノーベルファーマ株式会社及び SBI ファーマ株式会社が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の効能・効果にて製造販売承認を取得し、同年 9 月より光線力学診断（PDD）用剤アラグリオ®内用剤 1.5g（SBI ファーマ）として販売されている。

5-ALA を用いて膀胱癌を赤色蛍光として可視化する PDD は、1994 年に海外で最初に検討された[1]。欧米において多くの臨床研究が実施された結果、赤色蛍光の感度は白色光源下の膀胱鏡による感度と比べて優れていることが明らかとなった[2]-[7]。これらの臨床研究では、従来の白色光源下の膀胱鏡検査では検出されなかった腫瘍病変（特に CIS などの平坦病変）が赤色蛍光によって高い割合で検出されることが示された。

国内では 2004 年から、研究用試薬として販売されているアミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA）を用いた臨床研究を通じてその有用性が検討された[8]。

膀胱癌の腫瘍摘出術中における体内診断用医薬品としての本剤の国内開発では、主要評価項目として「感度（腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、検査陽性とされた生検組織検体の割合）」を設定し、本剤の日本人に対する診断能の評価を行う第 II/III 相試験（医師主導治験：ALA-BC-1 試験）及び第 III 相試験（企業治験：SPP2C101 試験）が行われた（個々の試験結果の要約は 1.5.3）。今回、これらの試験での成績を臨床データパッケージ（1.5.4）としてまとめ、本剤の製造販売承認申請（申請区分：(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、及び (8) 剤形追加に係る医薬品 [再審査期間中のもの]）を行うものである。

1.5.2 開発の経緯

前述のとおり、国内では 2004 年から、研究用試薬として販売されている 5-ALA を用いた臨床研究を通じてその有用性が検討された。2010 年 5 月に承認が得られた先進医療（旧高度医療）での経験を踏まえ、高知大学医学部附属病院で国内での薬事承認の取得に向けた筋層非浸潤性膀胱癌の光線力学診断に関する第 II/III 相試験（医師主導治験：ALA-BC-1 試験）が計画され、実施された。本試験は、筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例を対象とした、二重盲検、多施設共同、第 II/III 相試験であった。

ALA-BC-1 試験の結果、主要評価項目の感度において本剤 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも、白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く（それぞれ $p=0.014$ 、 $p<0.001$ ）、既存の診断法と比較して本剤を用いた光線力学診断法が優れていることが示唆された。また、安全性評価ではいずれの用量群でも忍容可能であり、これらの結果から本剤の推奨用量は 20 mg/kg と考えられた。

本剤の推奨用量 20 mg/kg における ALA-BC-1 試験の結果の再現性を確認するため、企業治験と

して SPP2C101 試験を計画し、実施した。本試験は、筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに TURBT 施行後の再発例を対象とした、非盲検、多施設共同、第 III 相試験であった。また本試験では、非盲検のため被験者と治験責任（分担）医師の盲検化は実施しなかったが、生検組織検体の病理判定は中央判定機関により盲検下で実施し、病理判定結果は、症例取扱い検討会完了後まで開示しないことで盲検性を確保した。

SPP2C101 試験の結果、主要評価項目（感度）及び副次評価項目（特異度、陽性的中率及び陰性的中率）では、先行して実施された ALA-BC-1 試験と同様の結果が得られ、試験結果が再現されたと考えられた。また、安全性についても両試験間で有害事象の発現状況（臨床検査等）に相違がみられたものの、多くの有害事象の重症度は軽症又は中等症であり、いずれの試験でも忍容性に問題がないことが示された。

なお第 II/III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）では既承認の凍結乾燥製剤、第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）ではアミノレブリン酸塩酸塩の顆粒剤と、異なる剤形で試験を実施したが、両製剤の組成はいずれも原薬のみであり、水に溶解させて経口投与する場合、両製剤の違いによる吸収速度に差は生じないと考えられること、及び両製剤の水に対する溶解時間と溶解度の安定性も同等であること等の理由から、生物学的同等性試験は不要と考えられた。

今回の SBI ファーマ株式会社のみの本剤の承認申請では、アミノレブリン酸塩酸塩【アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g】の適応症は筋層非浸潤性膀胱癌のみで申請する。なお、悪性神経膠腫体内診断用医薬品アラグリオ®内用剤 1.5g は、顆粒剤での筋層非浸潤性膀胱癌が承認された後、承認整理を行う予定である。

1.5.3 個々の試験結果の要約

1.5.3.1 ALA-BC-1 試験

ALA-BC-1 試験では、筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例を対象とし、本剤経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討した。

登録された 62 例全ての被験者が治験薬の投与を受け、有効性の主要な解析対象集団とした FAS は 10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例であった。

本試験の有効性は、感度を主要評価項目として検討した。その結果、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群での感度は、白色光源でそれぞれ 67.5%、47.6%、赤色蛍光で同様に 84.4%、75.8% であり、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く（各々 $p=0.014$ 、 $p<0.001$ 、 χ^2 検定）、既存の診断法と比較し、本剤を用いた光力学診断法が優れていることを示した。

副次評価項目である陰性的中率は、白色光源の 10 mg/kg 群で 84.2%、20 mg/kg 群で 74.2%、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 89.8%、20 mg/kg 群で 81.6% であった。白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較を χ^2 検定で行った結果（有意水準両側 5%）、いずれの群でも白色光源と赤色蛍光に有意な差は認められなかった（10 mg/kg 群： $p=0.173$ 、20 mg/kg 群： $p=0.080$ 、 χ^2 検定）。

副次評価項目である特異度は、白色光源の 10 mg/kg 群で 97.8%、20 mg/kg 群で 95.9%、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 77.9%、20 mg/kg 群で 68.2% であり、白色光源と赤色蛍光の特異度の比較を χ^2 検定で行った結果（有意水準両側 5%）、いずれの群でも赤色蛍光と比較して白色光源で有意に高かった（10 mg/kg 群： $p<0.001$ 、20 mg/kg 群： $p<0.001$ 、 χ^2 検定）。

副次評価項目である陽性的中率は、白色光源の 10 mg/kg 群で 94.5%、20 mg/kg 群で 88.1% であり、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 68.4%、20 mg/kg 群で 60.3% であった。白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の比較を χ^2 検定で行った結果（有意水準両側 5%）、いずれの群でも赤色蛍光と比較し

て白色光源で有意に高かった（10 mg/kg 群： $p < 0.001$ 、20 mg/kg 群： $p < 0.001$ 、 χ^2 検定）

1.5.3.2 SPP2C101 試験

SPP2C101 試験では、筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに TURBT 施行後の再発例を対象とし、本剤 20 mg/kg 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光線力学診断の有効性（感度をはじめとした診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討した。

治験薬を投与された 61 例のうち、FAS は 60 例、安全性解析対象集団は 61 例であった。有効性は FAS を主要な解析対象集団とし、511 検体（腫瘍陽性検体数 181、腫瘍陰性検体数 330）を対象とした。

主要評価項目である感度について、FAS での赤色蛍光の感度は 79.6%（95%信頼区間：72.9～85.2%）、白色光源の感度は 54.1%（95%信頼区間：46.6～61.6%）であった。McNemar 検定の結果、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 25.4%（95%信頼区間：19.2～32.4%）であり、白色光源に比べて有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

副次評価項目である特異度について、FAS での赤色蛍光の特異度は 80.6%（95%信頼区間：75.9～84.7%）、白色光源の特異度は 95.5%（95%信頼区間：92.6～97.4%）で、McNemar 検定の結果、白色光源で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

陽性的中率について、FAS での赤色蛍光の陽性的中率は 69.2%（95%信頼区間：62.5～75.4%）、白色光源の陽性的中率は 86.7%（95%信頼区間：79.1～92.4%）で、カイ二乗検定の結果、白色光源で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

陰性的中率について、FAS での赤色蛍光の陰性的中率は 87.8%（95%信頼区間：83.6～91.3%）、白色光源の陰性的中率は 79.1%（95%信頼区間：74.8～83.0%）で、カイ二乗検定の結果、赤色蛍光で有意に高かった（ $p = 0.004$ ）。

1.5.4 臨床データパッケージ

1.5.2 に示したこれまでの開発経緯から、本承認申請に関わる臨床データパッケージは表 1.5- 1 のとおりとした。本臨床データパッケージに含めた臨床試験 2 試験により、本剤の膀胱癌に対する診断能に関する有用性が示されたと考え、今回、本剤の製造販売承認申請（申請区分：(4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、及び (8) 剤形追加に係る医薬品 [再審査期間中のもの]) を行うものである。

表 1.5-1 臨床データパッケージ一覧

実施国	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	登録被験者数	添付資料
国内	評価資料	ALA-BC-1	第II/III相 (医師主導治験)	筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例	二重盲検	本剤投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行った。	10 mg/kg 又は 20 mg/kg 経口投与	62 例	5.3.5.2-1
国内	評価資料	SPP2 C101	第III相 (企業治験)	筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びにTURBT施行後の再発例	非盲検	本剤投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討するとともに、安全性の検討を行った。	20 mg/kg 経口投与	61 例	5.3.5.2-2

1.5.5 予定する効能又は効果、用法及び用量

今回の製造販売承認申請で予定する効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

【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、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。

1.5.6 参考文献

- [1] Kriegmair M, et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. Urology 1994;44(6):836-41.
- [2] Kriegmair M, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996;155:105-10.
- [3] Koenig F, et al. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. BJU Int 1999;83:129-35.
- [4] Riedl CR, et al. Fluorescence detection of bladder tumors with 5-amino-levulinic acid. J Endourol 1999;13(10): 755-9.
- [5] Filbeck T, et al. Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. J Endourol 1999;13:117-21.
- [6] Grimbergen MCM, et al. Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. Eur Urol 2003;44:51-6.
- [7] Hungerhuber E, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 2007;69(2):260-4.
- [8] Inoue K, Fukuhara H, Shimamoto T, Kamada M, Iiyama T, Miyamura M, et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. Cancer 2012;118(4):1062-74.

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、「悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化」の適応で世界 40 カ国で承認されている。最新の Periodic Safety Update Report（以下、PSUR）（調査期間：2012 年 3 月 8 日～2015 年 3 月 7 日）における製造販売後の推定患者曝露は、累積で [REDACTED] 例、及び調査期間で [REDACTED] 例であった。

本剤は、いずれの国でも、アミノレブリン酸塩酸塩として 1.5 g（5-アミノレブリン酸 1.17 g 相当量）を含有する凍結乾燥製剤で、添加物を含まないバイアル製剤として市販されている。

今回の申請効能・効果である「筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時における腫瘍組織の可視化」では、これまでにいずれの国でも承認されていない。

表 1.6-1 外国での効能・効果、用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
EU	成人の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ／Ⅳ）の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	本剤の推奨用量は、5-アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg である。溶解液を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与する
韓国	成人の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ／Ⅳ）の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	本剤の推奨用量は、5-アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/kg である。溶解液を麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に経口投与する

1.6.2 外国の添付文書等の概要

EU における SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（2012 年 9 月 12 日版）の原文及び和訳を以下に添付した。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gliolan 30 mg/ml powder for oral solution.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One vial contains 1.17 g of 5-aminolevulinic acid (5-ALA), corresponding to 1.5 g 5-aminolevulinic acid hydrochloride (5-ALA HCl).

One ml of reconstituted solution contains 23.4 mg of 5-ALA, corresponding to 30 mg 5-ALA HCl.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for oral solution.

The powder is a white to off-white cake.

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

Gliolan is indicated in adult patients for visualisation of malignant tissue during surgery for malignant glioma (WHO grade III and IV).

4.2 Posology and method of administration

This medicinal product should only be used by experienced neurosurgeons conversant with surgery of malignant gliomas and in-depth knowledge of functional brain anatomy who have completed a training course in fluorescence-guided surgery.

Posology

The recommended dose is 20 mg 5-ALA HCl per kilogram body weight.

Patients with renal or hepatic impairment

No trials have been performed in patients with clinically relevant hepatic or renal impairment. Therefore, this medicinal product should be used with caution in such patients.

Elderly patients

There are no special instructions for use in elderly patients with regular organ function.

Paediatric population

The safety and efficacy of Gliolan in children and adolescents aged 0 to 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The solution should be administered orally three hours (range 2-4 hours) before anaesthesia. Use of 5-ALA under conditions other than the ones used in the clinical trials entail an undetermined risk.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or porphyrins.
- Acute or chronic types of porphyria.
- Pregnancy (see sections 4.6 and 5.3).

4.4 Special warnings and precautions for use

5-ALA-induced fluorescence of brain tissue does not provide information about the tissue's underlying neurological function. Therefore, resection of fluorescing tissue should be weighed up carefully against the neurological function of fluorescing tissue.

Special care must be taken in patients with a tumour in the immediate vicinity of an important

neurological function and pre-existing focal deficits (e.g. aphasia, vision disturbances and paresis) that do not improve on corticosteroid treatment. Fluorescence-guided resection in these patients has been found to impose a higher risk of critical neurological deficits. A safe distance to eloquent cortical areas and subcortical structures of at least 1 cm should be maintained independent of the degree of fluorescence.

In all patients with a tumour in the vicinity of an important neurological function, either pre- or intraoperative measures should be used to localise that function relative to the tumour in order to maintain safety distances.

After administration of this medicinal product, exposure of eyes and skin to strong light sources (e.g. operating illumination, direct sunlight or brightly focused indoor light) should be avoided for 24 hours. Co-administration with other potentially phototoxic substances (e.g. tetracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones, hypericin extracts) should be avoided (see also section 5.3).

Within 24 hours after administration, other potentially hepatotoxic medicinal products should be avoided.

In patients with pre-existing cardiovascular disease, this medicinal product should be used with caution since literature reports have shown decreased systolic and diastolic blood pressure, pulmonary artery systolic and diastolic pressure as well as pulmonary vascular resistance.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Patients should not be exposed to any photosensitizing agent up to 2 weeks after administration of Gliolan.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no or limited amount of data from the use of 5-ALA in pregnant women. Some limited animal studies suggest an embryotoxic activity of 5-ALA plus light exposure (see section 5.3). Therefore, Gliolan should not be used during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether 5-ALA or its metabolite protoporphyrin IX (PPIX) is excreted in human milk. The excretion of 5-ALA or PPIX in milk has not been studied in animals. Breast-feeding should be interrupted for 24 hours after treatment with this medicinal product.

Fertility

There are no data available regarding the influence of 5-ALA on fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant, the treatment itself will have an influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Adverse reactions observed after the use of this medicinal product for fluorescence-guided glioma resection are divided into the following two categories:

- immediate reactions occurring after oral administration of the medicinal product before anaesthesia (= active substance-specific side effects)
- combined effects of 5-ALA, anaesthesia, and tumour resection (= procedure-specific side effects).

Most serious side effects include anaemia, thrombocytopenia, leukocytosis, neurological disorders and thromboembolism. Further frequently observed side effects are vomiting, nausea and increase of blood bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase and blood amylase.

Tabulated summary of adverse reactions

Very common ($\geq 1/10$)
 Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
 Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
 Rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
 Very rare ($< 1/10,000$)
 Not known (cannot be estimated from the available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Substance-specific side effects:

Cardiac disorders	<u>Uncommon:</u> hypotension
Gastrointestinal disorders	<u>Uncommon:</u> nausea
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Uncommon:</u> photosensitivity reaction, photodermatitis

Procedure-related side effects

The extent and frequency of procedure-related neurological side effects depends on the localisation of the brain tumour and the degree of resection of tumour tissue lying in eloquent brain areas (see section 4.4).

Blood and lymphatic system disorders	<u>Very common:</u> anaemia, thrombocytopenia, leukocytosis
Nervous system disorders	<u>Common:</u> neurological disorders (e.g. hemiparesis, aphasia, convulsions, hemianopsia) <u>Uncommon:</u> brain oedema <u>Very rare:</u> hypesthesia
Cardiac disorders	<u>Uncommon:</u> hypotension
Vascular disorders	<u>Common:</u> thromboembolism
Gastrointestinal disorders	<u>Common:</u> vomiting, nausea <u>Very rare:</u> diarrhoea
Hepatobiliary disorders	<u>Very common:</u> blood bilirubin increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, gamma glutamyltransferase increased, blood amylase increased

Description of selected adverse reactions

In a single-arm trial including 21 healthy male volunteers, erythema of the skin could be provoked by direct exposure to UVA light up to 24 hours after oral application of 20 mg/kg body weight 5-ALA HCl. An adverse drug reaction of mild nausea was reported in 1 out of 21 volunteers.

In another single-centre trial, 21 patients with malignant glioma received 0.2, 2, or 20 mg/kg body weight 5-ALA HCl followed by fluorescence-guided tumour resection. The only adverse reaction reported in this trial was one case of mild sunburn occurring in a patient treated with the highest dose.

In a single-arm trial including 36 patients with malignant glioma, adverse drug reactions were reported in 4 patients (mild diarrhoea in one patient, moderate hypesthesia in another patient, moderate chills in another patient, and arterial hypotension 30 minutes after application of 5-ALA in another patient). All patients received the medicinal product in a dose of 20 mg/kg body weight and underwent fluorescence-guided resection. Follow-up time was 28 days.

In a comparative, unblinded phase III trial (MC-ALS.3/GLI), 201 patients with malignant gliomas

received 5-ALA HCl in a dose of 20 mg/kg body weight and 176 of these patients underwent fluorescence-guided resection with subsequent radiotherapy. 173 patients received standard resection without administration of the medicinal product and subsequent radiotherapy. Follow-up time comprised at least 180 days after administration. At least possibly related adverse reactions were reported in 2/201 (1.0 %) patients: mild vomiting 48 hours after surgery, and mild photosensitivity 48 hours after trial surgery. Another patient accidentally received an overdose of the medicinal product (3000 mg instead of 1580 mg). Respiratory insufficiency, which was reported in this patient, was managed by adaptation of ventilation and resolved completely. A more pronounced transient increase of liver enzymes without clinical symptoms was observed in the 5-ALA-treated patients. Peak values occurred between 7 and 14 days after administration. Increased levels of amylase, total bilirubin, and leukocytes, but decreased levels of thrombocytes and erythrocytes were observed, however differences between treatment groups were not statistically significant.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Within a clinical trial, a 63-year old patient with known cardiovascular disease was accidentally given an overdose of 5-ALA HCl (3000 mg instead of 1580 mg). During surgery he developed respiratory insufficiency, which was managed by adaptation of ventilation. After surgery the patient also displayed facial erythema. It was stated that the patient had been exposed to more light than permitted for the trial. Respiratory insufficiency and erythema completely resolved.

In the event of overdose, supportive measures should be provided as necessary, including sufficient protection from strong light sources (e.g. direct sunlight).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, sensitisers used in photodynamic therapy, ATC code: L01XD04

Mechanism of action

5-ALA is a natural biochemical precursor of heme that is metabolised in a series of enzymatic reactions to fluorescent porphyrins, particularly PPIX. 5-ALA synthesis is regulated by an intracellular pool of free heme via a negative feedback mechanism. Administration of excess exogenous 5-ALA avoids the negative feedback control, and accumulation of PPIX occurs in target tissue. In the presence of visible light, fluorescence of PPIX (photodynamic effect) in certain target tissues can be used for photodynamic diagnosis.

Pharmacodynamic effects

Systemic administration of 5-ALA results in an overload of the cellular porphyrin metabolism and accumulation of PPIX in various epithelia and cancer tissues. Malignant glioma tissue (WHO-grade III and IV, e.g. glioblastoma multiforme, gliosarcoma or anaplastic astrocytoma) has also been demonstrated to synthesise and accumulate porphyrins in response to 5-ALA administration. The concentration of PPIX is significantly lower in white matter than in cortex and tumour. Tissue surrounding the tumour and normal brain may also be affected. However, 5-ALA induced PPIX formation is significantly higher in malignant tissue than in normal brain.

In contrast, in low-grade tumours (WHO-grade I and II, e.g. medulloblastoma, oligodendroglioma) no fluorescence could be observed after application of the active substance. Brain metastases revealed inconsistent or no fluorescence.

The phenomenon of PPIX accumulation in WHO grade III and IV malignant gliomas may be explained by higher 5-ALA uptake into the tumour tissue or an altered pattern of expression or

activity of enzymes (e.g. ferrochelatase) involved in haemoglobin biosynthesis in tumour cells. Explanations for higher 5-ALA uptake include a disrupted blood-brain barrier, increased neo-vascularisation, and the overexpression of membrane transporters in glioma tissue.

After excitation with blue light ($\lambda=400-410$ nm), PPIX is strongly fluorescent (peak at $\lambda=635$ nm) and can be visualised after appropriate modifications to a standard neurosurgical microscope.

Fluorescence emission can be classified as intense (solid) red fluorescence (corresponds to vital, solid tumour tissue) and vague pink fluorescence (corresponds to infiltrating tumour cells), whereas normal brain tissue lacking enhanced PPIX levels reflects the violet-blue light and appears blue.

Clinical efficacy and safety

In a phase I/II trial including 21 patients, a dose-efficacy relationship between the dose levels and the extent and quality of fluorescence in the tumour core was detected: higher doses of 5-ALA enhanced the fluorescence quality and the fluorescence extent of the tumour core compared to demarcation of the tumour core under standard white illumination in a monotone, non-falling fashion. The highest dose (20 mg/kg body weight) was determined to be the most efficient.

A positive predictive value of tissue fluorescence of 84.8 % (90 % CI: 70.7 %-93.8 %) was found. This value was defined as the percentage of patients with positive tumour cell identification in all biopsies taken from areas of weak and strong fluorescence. The positive predictive value of strong fluorescence was higher (100.0 %; 90 % CI: 91.1 %-100.0 %) than of weak fluorescence (83.3 %; 90 % CI: 68.1 %-93.2 %). Results were based on a phase II trial including 33 patients receiving 5-ALA HCl in a dose of 20 mg/kg body weight.

The resulting fluorescence was used as an intraoperative marker for malignant glioma tissue with the aim of improving the surgical resection of these tumours.

In a phase III trial with 349 patients with suspected malignant glioma amenable to complete resection of contrast-enhancing tumour were randomised to fluorescence-guided resection after administration of 20 mg/kg body weight 5-ALA HCl or conventional resection under white light. Contrast-enhancing tumour was resected in 64 % of patients in the experimental group compared to 38 % in the control-group ($p<0.0001$).

At the visit six months after tumour resection, 20.5 % of 5-ALA-treated-patients and 11 % of patients who underwent standard surgery were alive at the six-month visit without progression. The difference was statistically significant using the chi-square test ($p=0.015$).

No significant increase in overall survival has been observed in this trial; however, it was not powered to detect such a difference.

5.2 Pharmacokinetic properties

General characteristics

This medicinal product shows good solubility in aqueous solutions. After ingestion, 5-ALA itself is not fluorescent but is taken up by tumour tissue (see section 5.1) and is intracellularly metabolised to fluorescent porphyrins, predominantly PPIX.

Absorption

5-ALA as drinking solution is rapidly and completely absorbed and peak plasma levels of 5-ALA are reached 0.5–2 hours after oral administration of 20 mg/kg body weight. Plasma levels return to baseline values 24 hours after administration of an oral dose of 20 mg/kg body weight. The influence of food has not been investigated because this medicinal product is generally given on empty stomach prior to induction of anaesthesia.

Distribution and biotransformation

5-ALA is preferentially taken up by the liver, kidney, endothelials and skin as well as by malignant gliomas (WHO grade III and IV) and metabolised to fluorescent PPIX. Four hours after oral

administration of 20 mg/kg body weight 5-ALA HCl, the maximum PPIX plasma level is reached. PPIX plasma levels rapidly decline during the subsequent 20 hours and are not detectable anymore 48 hours after administration. At the recommended oral dose of 20 mg/kg body weight, tumour to normal brain fluorescence ratios are usually high and offer lucid contrast for visual perception of tumour tissue under violet-blue light for at least 9 hours.

Besides tumour tissue, faint fluorescence of the choroid plexus was reported. 5-ALA is also taken up and metabolised to PPIX by other tissues, e.g. liver, kidneys or skin (see section 4.4). Plasma protein binding of 5-ALA is unknown.

Elimination

5-ALA is eliminated quickly with a terminal half-life of 1-3 hours. Approximately 30 % of an orally administered dose of 20 mg/kg body weight is excreted unchanged in urine within 12 hours.

Linearity/non-linearity

There is dose proportionality between AUC_{0-inf.} of 5-ALA values and different oral doses of this medicinal product.

Renal or hepatic impairment

Pharmacokinetics of 5-ALA in patients with renal or liver impairment has not been investigated.

5.3 Preclinical safety data

Standard safety pharmacology experiments were performed under light protection in the mouse, rat and dog. 5-ALA administration does not influence the function of the gastrointestinal and central nervous system. A slight increase in saluresis cannot be excluded.

Single administration of high doses of 5-ALA to mice or rats leads to unspecific findings of intolerance without macroscopic abnormalities or signs of delayed toxicity. Repeat-dose toxicity studies performed in rats and dogs demonstrate dose-dependent adverse reactions affecting changes in bile duct histology (non-reversible within a 14 day recovery period), transient increase in transaminases, LDH, total bilirubin, total cholesterol, creatinine, urea and vomiting (only in dogs). Signs of systemic toxicity (cardiovascular and respiratory parameters) occurred at higher doses in the anaesthetised dog: at 45 mg/kg body weight intravenously a slight decrease in peripheral arterial blood pressure and systolic left ventricular pressure was recorded. Five minutes after administration, the baseline values had been reached again. The cardiovascular effects seen are considered to be related to the intravenous route of administration.

Phototoxicity observed after 5-ALA treatment in vitro and in vivo is obviously closely related to dose- and time-dependent induction of PPIX synthesis in the irradiated cells or tissues. Destruction of sebaceous cells, focal epidermal necrosis with a transient acute inflammation and diffuse reactive changes in the keratinocytes as well as transient secondary oedema and inflammation of dermis are observed. Light exposed skin recovered completely except for a persistent reduction in the number of hair follicles. Accordingly, general light protective measures of eyes and skin are recommended for at least 24 hours after administration of this medicinal product.

Although pivotal studies on the reproductive and developmental behaviour of 5-ALA have not been performed, it can be concluded that 5-ALA induced porphyrin synthesis may lead to embryotoxic activity in mouse, rat and chick embryos only under the condition of direct concomitant light exposure. This medicinal product should, therefore, not be administered to pregnant women. Excessive single dose treatment of rats with 5-ALA reversibly impaired male fertility for two weeks after dosing.

The majority of genotoxicity studies performed in the dark do not reveal a genotoxic potential of 5-ALA. The compound potentially induces photogenotoxicity after subsequent irradiation or light exposure which is obviously related to the induction of porphyrin synthesis.

Long-term in vivo carcinogenicity studies have not been conducted. However, considering the therapeutic indication, a single oral treatment with 5-ALA might not be related to any serious potential carcinogenic risk.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

Unopened vial

3 years.

Reconstituted solution

The reconstituted solution is physically-chemically stable for 24 hours at 25°C.

6.4 Special precautions for storage

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Colourless type II glass vial with butyl rubber stopper containing 1.5 g powder for reconstitution in 50 ml of drinking water.

Pack sizes: 1, 2 and 10 vials.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The oral solution is prepared by dissolving the amount of powder of one vial in 50 ml of drinking water. The reconstituted solution is a clear and colourless to slightly yellowish fluid.

Gliolan is for single use only and any content remaining after first use must be discarded.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germany

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/07/413/001-003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 07 September 2007

Date of latest renewal: 12 September 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Gliolan
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS（和訳）

1. 医薬品名

Gliolan 30 mg/mL 経口液剤用散剤

2. 組成

1 バイアル中に、5-アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA HCl）1.5 g に相当する 5-アミノレブリン酸 1.17 g を含有する。

再調製した溶液 1 mL 中に、5-アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA HCl）30 mg に相当する 5-アミノレブリン酸 23.4 mg を含有する。

3 剤形

経口液剤用粉末

本剤は白色～灰色がかった白色の塊である。

4 臨床に関する項目

4.1 効能・効果

Gliolan は、成人の悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ及びⅣ）の腫瘍摘出時における悪性腫瘍組織の可視化を適応とする。

4.2 用法・用量

本剤の使用は、悪性神経膠腫の手術に精通し、脳の機能的構造に関する深い知識があり、さらに、蛍光ガイド下での手術の訓練を受けた経験豊かな脳神経外科医に限る。

用量

推奨用量は、5-アミノレブリン酸塩酸塩として体重 1 kg あたり 20 mg である。

腎機能又は肝機能障害のある患者

臨床的に重要な肝機能又は腎機能障害のある患者における試験は、実施されていない。したがって、そのような患者においては本剤を慎重に使用すること。

高齢者

臓器機能が正常な高齢者に対する使用には、特別な指示はない。

小児

小児及び青年期（0～18 歳）における安全性及び有効性は確立されていない。利用可能なデータはない。

投与方法

麻酔導入前 3 時間（範囲：2～4 時間）に、本剤溶液を経口投与すること。臨床試験で使用した条件以外の条件下での 5-ALA の使用には、不確定なリスクが伴う。

薬剤の調製又は投与前の注意

本剤投与前の薬剤の調製に関する指示については 6.6 項を参照のこと。

4.3 禁忌

- ・ 5-アミノレブリン酸塩酸塩又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
- ・ 妊婦（4.6 項及び 5.3 項を参照のこと）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

5-ALA によって誘発された脳組織の蛍光発光からは、その組織が有する神経機能に関する情報は得られない。したがって、蛍光を発する組織の切除にあたっては、蛍光を発する組織の神経機能を考慮しながら慎重に判断すること。

重要な神経機能及びコルチコステロイド治療により改善がみられない既存の限局性欠損（失語症、視覚障害、不全麻痺、等）の直近に位置する腫瘍のある患者においては、特に注意を払うこと。このような患者における蛍光ガイド下での切除では、重大な神経学的欠損リスクが増加することが明らかにされている。蛍光の強度とは無関係に、皮質の機能野及び皮質下構造までの安全な距離として最低 1 cm 以上を維持すること。

重要な神経機能の近隣に位置する腫瘍のあるすべての患者においては、安全な距離を維持するため、術前又は術中いずれかの測定により腫瘍に対する機能の位置づけを行うこと。

本剤の投与後 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）への眼及び皮膚の曝露を避けること。

光毒性の可能性のある他の物質（テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、ヒペリシン抽出物、等）との併用投与は避けること（5.3 項も参照のこと）。

投与後 24 時間以内は、肝毒性の可能性のある他の医薬品の投与は避けること。

既存の心血管疾患のある患者においては、収縮期及び拡張期血圧、肺動脈収縮期及び拡張期圧、及び肺血管抵抗の低下が文献から報告されているため、本剤の使用には注意を払うこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Gliolan の投与から最長 2 週間までは、いかなる光感作物質にも患者を曝露させないこと。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦への投与

妊婦に対して本剤を投与した適切なデータはない。数件の動物実験では、5-ALA と光照射の組合せによる胎児毒性の活性化が示唆されている（5.3 項を参照のこと）。したがって、本剤は妊娠中には使用しないこと。

授乳婦への投与

5-ALA 又はその代謝物である PPIX がヒトの乳汁中に排出されるかどうかは不明である。5-ALA 又は PPIX の乳汁中への排泄を検討した動物実験は行われていない。本剤による治療後の 24 時間は授乳を中断すること。

受胎能

5-ALA の受胎能に対する影響は不明である。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

本剤と、自動車の運転及び機械操作能力に対する影響との関連性はない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

蛍光ガイド下での神経膠腫切除術における本剤の使用後に観察された副作用は、以下の 2 つに分類される。

- 麻酔導入前の本剤の経口投与後に起こる即時反応（＝作用物質に関連する副作用）
- 5-ALA、麻酔剤及び腫瘍切除術の組合せによる作用（＝手技に関連する副作用）

重篤な副作用の多くは貧血、血小板数減少、白血球数減少、神経障害及び血栓塞栓症等である。

その他の多くみられた副作用は嘔吐、悪心、血中ビリルビン増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アミラーゼ増加であった。

副作用の要約

- きわめて高頻度 (≥ 1/10)
- 高頻度 (≥ 1/100、< 1/10)
- 低頻度 (≥ 1/1,000、< 1/100)
- まれ (≥ 1/10,000、< 1/1,000)
- きわめてまれ (≤ 1/10,000)
- 不明（入手可能なデータからは推定不可能）

発現頻度の各分類内では、副作用を重篤度の高いものから順に示す。

薬剤に関連する副作用：

心臓障害	<u>低頻度</u> ：低血圧
胃腸障害	<u>低頻度</u> ：悪心
皮膚及び皮下組織障害	<u>低頻度</u> ：光線過敏性反応、光線性皮膚症

手技に関連する副作用：

手技に関連する神経学的副作用の程度及び頻度は、脳腫瘍の位置及び機能野に位置する腫瘍組織の切除の度合いに依存する（4.4 項を参照のこと）。

血液及びリンパ系障害	<u>きわめて高頻度</u> ：貧血、血小板数減少症、白血球数増加症
神経系障害	<u>高頻度</u> ：神経学的障害（例：不全片麻痺、失語症、痙攣、半盲） <u>低頻度</u> ：脳浮腫 <u>きわめてまれ</u> ：感覚鈍麻
心臓障害	<u>低頻度</u> ：低血圧
血管障害	<u>高頻度</u> ：血栓塞栓症
胃腸障害	<u>高頻度</u> ：嘔吐、悪心 <u>きわめてまれ</u> ：下痢
肝胆道系障害	<u>きわめて高頻度</u> ： 血中ビリルビン増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アミラーゼ増加

選択された副作用に関する記述

21 例の健康な男性被験者を対象とした単群試験では、20 mg/kg 用量の 5-ALA HCl を経口投与後 24 時間までは、紫外線 A 波への直接的曝露による皮膚の紅斑が惹起された。21 例中 1 例の被験者からは、薬剤に関連すると考えられる軽度の悪心が報告された。

別の単一施設試験では、悪性神経膠腫のある 21 例の患者において、0.2、2 又は 20 mg/kg 用量の 5-ALA HCl の投与後に蛍光ガイド下での腫瘍切除術が行われた。この試験で報告された副作用は、最高用量が投与された患者に生じた軽度の日光皮膚炎の 1 例のみであった。

悪性神経膠腫患者 36 例を対象とした単群試験では、4 例の患者から薬剤に関連する有害事象（5-ALA HCl の投与 30 分後に生じた軽度の下痢、中等度の感覚鈍麻、中等度の悪寒、及び低血圧各 1 例）が報告された。すべての患者には、20 mg/kg 用量の 5-ALA HCl の投与後に蛍光ガイ

ド下での腫瘍切除術が行われた。患者は 28 日間にわたり経過観察された。

第Ⅲ相非盲検比較試験（MC-ALS.3/GLI）では、悪性神経膠腫のある 201 例の患者に対して 20 mg/kg 用量の 5-ALA HCl が投与され、うち 176 例には蛍光ガイド下での切除術と続く放射線療法が施行された。173 例の患者には、本剤の投与を行わずに標準的な切除術を施行し、引き続き放射線療法が実施された。患者は投与後から 180 日以上にわたり経過観察された。201 例中 2 例（1.0%）の患者から、最低でも関連の可能性があると考えられる副作用（手術の 48 時間後の軽度の嘔吐及び試験手術の 48 時間後の軽度の光線過敏性反応）が報告された。別の 1 例では、本剤が偶発的に過量投与（1,580 mg の代わりに 3,000 mg）された。この患者から報告された呼吸不全は、人工呼吸器によって処置され、完全に消失した。臨床症状を伴わない一過性の肝酵素増加が、5-ALA HCl 投与患者でより顕著に観察された。投与後の 7~14 日の間にピーク値が認められた。アミラーゼ、総ビリルビン及び白血球数は増加したが、それに対して血小板数及び赤血球数は減少した。しかし、統計的に有意な治療群間の差は認められなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤の市販後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニターが可能となる。医療従事者は各国の報告様式に従い、副作用が疑われる事象を報告する。

4.9 過量投与

臨床試験において、既知の心血管疾患を有する 63 歳の患者に偶発的な 5-ALA HCl の過量投与（1,580 mg の代わりに 3,000 mg）が生じた。術中、患者には呼吸不全が出現したが、人工呼吸器によって処置された。術後、顔面の紅斑も認められた。患者には試験で許可されていた以上の照射量の曝露があったことが報告された。呼吸不全及び紅斑は完全に消失した。

過量投与の場合には、必要に応じて、強い光源（直射日光、等）からの十分な保護を行うなど、補助的処置を施行すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：光線力学的療法で使用する光増感剤。ATC コード：L01XD04

作用機序

5-アミノレブリン酸（5-ALA）は、ヘムの前駆体として生物に内在する化合物であり、一連の酵素反応において蛍光ポルフィリン、特にプロトポルフィリン IX（PPIX）に代謝される。5-ALA の合成は、ネガティブフィードバック機構を介した遊離ヘムの細胞内蓄積によって統制される。一定量を超える外因性の 5-ALA の投与により、ネガティブフィードバック機構による統制が回避され、標的組織で PPIX が蓄積する。可視光源下で、標的組織での PPIX の蛍光（光線力学的効果）を光線力学診断に利用することができる。

薬力学的効果

5-ALA を全身投与すると、種々の上皮組織及び癌組織内でポルフィリンの細胞内代謝が過剰になり、PPIX が蓄積される。悪性神経膠腫組織（WHO グレードⅢ及びⅣ、例：多形性膠芽腫、神経膠肉腫又は未分化星状細胞腫）では、5-ALA の投与への反応としてポルフィリンの合成及び蓄積が生じることも明らかにされている。白質内の PPIX 濃度は、皮質や腫瘍内に比べ有意に低い。腫瘍周囲の組織や正常な脳組織にも影響が及ぶ可能性がある。しかし、5-ALA によって誘発された PPIX の形成は、正常な脳組織内よりも悪性組織内で有意に高い。

対照的に、悪性度の低い腫瘍（WHO グレードⅠ及びⅡ、例：髄芽腫、乏突起膠腫）では、作用物質の投与後に蛍光発光は観察されなかった。脳転移での蛍光発光はむらがあるか、あるいは全く起こらない。

WHO グレードⅢ及びⅣの悪性神経膠腫における PPIX 蓄積の現象については、腫瘍細胞内への 5-ALA の取込みが増加するため、あるいは、腫瘍組織内のヘモグロビン生合成に参与する酵素（例：フェロケラターゼ）の発現又は活性パターンが変化するため、との説明が可能である。5-ALA の取込み増加については、血液脳関門の崩壊、血管新生の亢進、及び神経膠腫組織内の膜輸送体の過剰発現によって説明される。

青色光（ $\lambda = 400 \sim 410 \text{ nm}$ ）による励起を受けると、PPIX は、強く蛍光発光（ $\lambda = 635 \text{ nm}$ 時にピーク）するため、標準的な脳神経外科手術用顕微鏡に適切な改良を加えると可視化される。

蛍光発光は、強い（均一の）赤色蛍光（活性、充実性の腫瘍組織を表す）とほのかなピンク色の蛍光（浸潤腫瘍細胞を表す）とに分類されるが、一方、PPIX 濃度の増加がみられない正常な脳組織は青紫光を反射し、青色になる。

臨床的有効性及び安全性

21 例の患者を対象とした第 I / II 相試験では、用量と腫瘍の中心部における蛍光発光の範囲及び質との間の関係が検討された。より高用量の 5-ALA HCl では腫瘍の中心部における蛍光発光は、単調に照射する標準的な白色の照明下での腫瘍の中心部の境界と比較して、質及び範囲より増強された。最高用量（20 mg/kg）が最も有効性があると判定された。

組織蛍光発光の陽性的中率は、84.8%（90%信頼区間：70.7～93.8%）であることが明らかにされた。この値は、蛍光発光の弱い領域及び強い領域から採取したすべての生検組織が腫瘍陽性と判定された患者の比率、と定義された。陽性的中率は、強い蛍光発光（100.0%、90%信頼区間：91.1～100.0%）の方が弱い蛍光（83.3%、90%信頼区間：68.1～93.2%）に比べ高かった。結果は、20 mg/kg 用量の 5-ALA HCl が投与された 33 例の患者を対象とした第 II 相試験に基づくものであった。

これらの腫瘍の外科的切除の改善を目的として、結果として生じた蛍光が術中の悪性神経膠腫組織のマーカーとして使用された。

349 例の患者を対象とした第 III 相試験では、コントラスト強調による腫瘍の完全切除に適した悪性神経膠腫が疑われる患者が、20 mg/kg 用量の 5-ALA HCL の投与後に蛍光下での切除術を行う群又は白色光下での従来の切除術を行う群に無作為化された。コントラスト強調による腫瘍の切除率は、試験群の患者で 64%であったのに対し、対照群では 38%であった（ $p < 0.001$ ）。腫瘍切除術の 6 か月後の来院時に悪化が認められずに生存していた患者の割合は、5-ALA の投与を受けた患者では 20.5%、従来の外科手術を受けた患者では 11.0%であった。カイ二乗検定を行ったところ、この差は統計的有意であった（ $p = 0.015$ ）。

この試験では全体的な生存率に有意な上昇は認められなかったが、試験にはこの差異の検出力はなかった。

5.2 薬物動態特性

一般的特性

本剤は良好な水溶性を示す。5-ALA 自体は蛍光を発しないが、摂取後、腫瘍組織によって取り込まれ（5.1 項を参照のこと）、細胞内で蛍光ポルフィリン、主にプロトポルフィリン IX（PPIX）に代謝される。

吸収

5-ALA HCl は、20 mg/kg 用量を内服液として経口投与すると、速やかに完全に吸収され、投与後 0.5～2 時間以内に最高血漿中濃度に達する。20 mg/kg 用量の経口投与の 24 時間後、血漿中濃度はベースライン値に戻る。本剤は通常では麻酔導入前の空腹時で投与されることから、食物の影響についての検討はなされていない。

分布及び生体内変換

5-ALA は、肝臓、腎臓、内皮及び皮膚によって選択的に取り込まれるが、悪性神経膠腫（WHO グレードⅢ及びⅣ）によっても取り込まれ、蛍光性の PPIX に代謝される。用量の 5-ALA HCl の 20 mg/kg 経口投与後の 4 時間に、PPIX は最高血漿中濃度に達する。血漿中 PPIX 濃度はその後 20 時間以内に急速に減少し、投与 48 時間後には検出されなくなる。20 mg/kg の推奨経口用量の投与時に、正常脳組織に対する腫瘍部位の蛍光比は通常高くなり、9 時間以上にわたって青紫色光下において腫瘍組織の視覚認識ができるほどコントラストが明瞭になる。

腫瘍組織の他に、脈絡叢のかすかな蛍光発光が報告された。5-ALA は、肝臓、腎臓又は皮膚などの他の組織にも取り込まれ、PPIX に代謝される（4.4 項を参照のこと）。5-ALA の血漿蛋白結合率は不明である。

排泄

5-ALA は速やかに排泄され、終末相半減期は 1～3 時間である。20 mg/kg 経口投与後 12 時間以内にその約 30% が尿中に未変化体で排泄される。

線形性/非線形性

5-ALA の AUC_{0-inf} 値と本剤の異なる経口用量との間に用量比例性が存在する。

腎機能又は肝機能障害のある患者

腎機能又は肝機能障害のある患者における 5-ALA の薬物動態の検討は行われていない。

5.3 前臨床安全性データ

マウス、ラット及びイヌを用いた一般安全性薬理試験が遮光下で実施された。5-ALA HCl の投与が消化器系及び中枢神経系の機能に及ぼす影響は認められていない。わずかな塩類の尿中排泄増加については除外できない。

マウス又はラットに高用量の 5-ALA HCl を単回投与すると、非特異的な不耐性の所見が得られるが、肉眼で見える異常又は遅延毒性の徴候は認められない。ラット及びイヌにおいて実施された反復投与毒性試験では、胆管の組織学的変化（14 日間の回復期以内で不可逆性）、トランスアミナーゼ、LDH、総ビリルビン、総コレステリン、クレアチニン、及び尿素の一過性の増加、並びに嘔吐（イヌのみ）に影響を及ぼす用量依存的な有害反応が明らかにされている。全身毒性の徴候（心血管及び呼吸器系パラメータ）が高用量時に麻酔下でのイヌに認められた。45 mg/kg 用量の静注時に、末梢動脈圧及び左室収縮期圧のわずかな減少が記録された。投与 5 分後に再びベースライン値に達した。観察された心血管系作用は静脈内の投与経路に関連があると考えられる。

in vitro 及び in vivo において 5-ALA HCl 投与後に観察された光毒性は、照射を受けた細胞又は組織における用量及び時間に依存する PPIX 合成の誘発と明らかに密接に関連している。脂腺細胞の破壊、ケラチノサイトにおける一過性の急性炎症とびまん性の反応変化を伴う限局性表皮壊死、並びに一過性の二次浮腫及び真皮の炎症が観察されている。毛嚢数の持続的減少を除き、光曝露した皮膚は完全に回復した。したがって、本剤投与後の最低 24 時間は、眼及び皮膚への一般的な光に対する保護対策を行うことが推奨される。

5-ALA が生殖及び発達に及ぼす影響を検討した主要な試験は実施されていないが、5-ALA によるポルフィリン合成の誘発によって、直接的な光曝露が付随する状況においてのみマウス、ラット及びニワトリの胎児に対する胎児毒性が生じる可能性がある、と結論することができる。したがって、本剤は妊婦に投与してはならない。ラットに 5-ALA の過剰用量を単回投与したところ、投与後の 2 週間にわたって可逆的な雄受胎能の障害が認められた。

暗所で実施された大部分の遺伝毒性試験は、5-ALA の遺伝毒性を示していない。本化合物は光照射又は曝露の後に光遺伝毒性を誘発する可能性があるが、これは明らかにポルフィリン合成

の誘発作用に関連するものである。

in vivo における長期間の発癌性試験は実施されていない。しかし、本剤の適応症を考慮すれば、5-ALA HCl の単回経口投与は重篤な潜在的発癌性リスクに関連しないものと考えられる。

6. 製剤に関する項目

6.1 添加物一覧

なし

6.2 配合禁忌

配合試験が行われていないことより、本製品を他の製品と配合してはならない。

6.3 有効期間

未開封バイアル

3年

調製した溶液は、25° C で 24 時間物理化学的に安定である。

6.4 貯法時の特別な注意

遮光のため、バイアルは外箱に入れて保存すること。

調製した製品の貯法については 6.3 項を参照のこと。

6.5 容器の材質及び内容物

無色のタイプ II ガラス製バイアル、ブチル・ゴム栓付き、1.5 g の粉末を含む（50 mL の水で調製する）

包装サイズ：バイアル 1 個入り、2 個入り、10 個入り

すべての包装サイズが市販されていない場合がある。

6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

経口液剤は、50 mL の水に 1 バイアルの粉末を溶解して調製する。調製した溶液は、透明で無色ないしわずかに黄色がかった液体である。

単回使用バイアルである。使用後に残っている内容物は必ず廃棄すること。

未使用の製品又は廃棄物は地域の要求事項に従って処分すること。

7. 医薬品販売承認取得者

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germany

Tel. + 49 4103 8006 0

Fax: +49 4103 8006 100

8. 医薬品販売承認番号

EU/1/07/413/001-003

9. 承認の初回承認／更新年月日

初回承認日：2007年9月7日

更新日：2012年9月12日

10. 本文の改訂年月日

本剤の詳細な情報は European Medicines Agency の Web サイト (<http://www.ema.europa.eu>) で閲覧可能である。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.7 同種同効品一覧表

1.7 同種同効品一覧表

本剤の同種同効品に該当する薬剤はない。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.8.1 添付文書（案）

日本標準商品分類番号
87729

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2007年9月

規制区分：処方箋医薬品^注
貯 法：遮光、室温保存
使用期限：外箱に表示の使用期限内
に使用すること。

光線力学診断用剤

アラグリオ[®] 顆粒剤分包 1.5g
ALAGLIO[®]
アミノレブリン酸塩酸塩顆粒剤



Roche ロシュグループ

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
3. 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

販売名	アラグリオ顆粒剤分包 1.5g
成分・含量	1包中アミノレブリン酸塩酸塩 1.5g
添加物	なし
性状	白色の顆粒、水に溶かすとき、無色澄明な液

【効能・効果】

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

炎症部位では偽陽性を生じることがあり、BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与や膀胱生検等により膀胱内に炎症が生じている場合があるため、本剤を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）施行の適否を慎重に判断すること。

【用法・用量】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 本剤投与後に体内で生成されたプロトポルフィリンIX（PPIX）は、400～410nm の波長域を含む青色励起光により励起され、635nm をピークとする赤色蛍光を発する。
上記の青色励起光を発する光源装置を用いて膀胱内壁を照射し、膀胱鏡により PPIX の赤色蛍光の有無を観察する。
- (2) PPIX の赤色蛍光は、青色励起光の照射により退色が生じ、偽陰性となる場合があるため、以下の点に留意して、本剤を用いた TURBT 施行時の観察を行うこと。
 - ・青色光源下による観察は白色光源下による観察と併用し、可能な限り短時間とすること。
 - ・白色光源にも、赤色蛍光の退色の原因となる PPIX の励起波長が含まれている可能性があるため、本剤使用時には、必要以上の時間の曝露は避けること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - (1) 心血管系疾患のある患者〔収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。〕
 - (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者〔使用経験がない。〕
2. 重要な基本的注意
 - (1) 本剤投与後少なくとも 48 時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度 500 ルクス以下^{注1}の室内で過ごさせること。
注1：日本工業規格の照度基準（JIS Z 9110）では、病院の照度について、病室 100～200 ルクス、一般検査室・食堂 200～500 ルクス、診察室・薬局 300～750 ルクスと規定している。

- (2) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

3. 相互作用

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤： テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系薬剤 ニューキノロン系抗菌剤 ヒペリシン (セイヨウオトギリソウ抽出物) 等 セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後 2 週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

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

4. 副作用

膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において、安全性を評価した総症例 123 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現例数は 46 例 (37.4%) であり、AST (GOT) 増加 21 例 (17.1%)、ALT (GPT) 増加 17 例 (13.8%)、LDH 増加 12 例 (9.8%)、血中ビリルビン増加 12 例 (9.8%)、 γ -GTP 増加 10 例 (8.1%)、悪心 9 例 (7.3%)、嘔吐 8 例 (6.5%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用^{注2}

肝機能障害: AST (GOT) (17.1%)、ALT (GPT) (13.8%)、LDH (9.8%)、血中ビリルビン (9.8%)、 γ -GTP (8.1%)、Al-P (1.6%) の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

(2) その他の副作用^{注2}

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

頻度	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
分類			
一般・全身			悪寒、発熱
血液			貧血
精神・神経		頭痛	脳浮腫、感覚鈍

			麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管		心室性不整脈、低血圧	血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	下痢
皮膚・皮下組織		蕁麻疹	光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
筋骨格・結合組織障害		頸部痛	
腎・尿路障害			血尿
臨床検査		アミラーゼ増加、好酸球数増加	白血球数増加、リンパ球数減少、血小板数減少

注2: 膀胱癌を対象とした国内臨床試験から頻度を算出した。悪性神経膠腫への使用でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。〕
- 本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。〔乳汁移行について動物試験を実施していない。〕

6. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

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

8. 適用上の注意

(1) 調製方法

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

(2) 診断

本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で代謝されて生成した PPIX が腫瘍組織に集積し、青色光線 (400~410nm) により励起され PPIX が赤色蛍光を発することを利用して、腫瘍組織を可視化することにある。

9. その他の注意

- 動物試験 (ラット、イヌ) で代謝物 (PPIX) による肝臓障害が報告されている。
- 動物細胞に 5-ALA を曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている。
- マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性 (死亡、炎症性皮膚反応) を生ずることが報告されている。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

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

表 1 アミノレブリン酸塩酸塩 20mg/kg を経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

C _{max} (mg/L)	AUC _∞ (mg·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
34.0±12.7	77.1±40.7	0.83±0.26	2.27±2.35

(n=6、平均値±標準偏差)

2. 血漿蛋白結合率²⁾

限外ろ過法により測定した 5-ALA のヒト血漿蛋白結合率は、500~5,000 μg/L の濃度で 12% であった。

3. 代謝¹⁾

アミノレブリン酸塩酸塩は投与後、体内で PPIX に代謝される。血漿中 PPIX 濃度は投与後 6.17 時間に最高濃度 351 μg/L を示し、消失半減期は 4.91 時間であった。

4. 排泄³⁾

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

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験（非盲検試験）⁴⁾

筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある症例を対象として、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2~4 時間前）にアミノレブリン酸塩酸塩 20mg/kg を経口投与した。その後の TURBT 施行時における青色光源下での赤色蛍光の有無による腫瘍の可視化に関する有効性を、白色光源下での腫瘍の有無による観察結果と比較した。本剤を投与した 61 症例のうち、評価可能な 60 症例の 511 検体に対して、主要評価項目である感度〔病理診断で腫瘍ありとされた生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍ありとされた生検組織検体の割合〕を比較した結果、青色光源下での感度は 79.6% (144/181) であり、白色光源下の感度 54.1% (98/181) と比べて有意に高かった (McNemar 検定の結果、 $p < 0.001$)。

副次評価項目である特異度〔病理判断で腫瘍なしと判断された生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍なしとされた生検組織検体の割合〕は、青色光源下では 80.6% (266/330)、白色光源下では 95.5% (315/300) であった。

【薬効薬理】

In vitro における悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いた 5-ALA 添加時の PPIX 生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている⁵⁾。

膀胱への分布に関しては、5-ALA を経口又は静脈投与した正常ラットにおいて 5-ALA と PPIX の膀胱への分布が確認されており⁶⁾、担癌マウスでは、正常な膀胱よりも腫瘍組織において PPIX が多く蓄積することが示

されている⁷⁾。

この作用機序として、腫瘍細胞では正常細胞に比べて PPIX 生成までの酵素活性が高いこと及び PPIX からヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くの PPIX が蓄積すると考えられている^{8, 9)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アミノレブリン酸塩酸塩

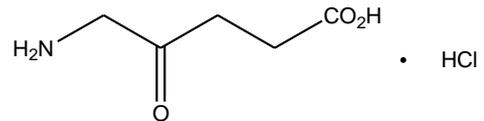
Aminolevulinic Acid Hydrochloride (JAN)

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

分子式：C₅H₉NO₃・HCl

分子量：167.59

構造式：



性状：白色の結晶、水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

融点：約 153°C (分解)

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例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、本剤の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早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アラグリオ顆粒剤分包 1.5g：1 包

【主要文献】

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験 (NPC-07-1)
- 2) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) 社内資料：第Ⅲ相試験 (SPP2C101)
- 5) Iinuma S, et al.: Br J Cancer. 1994; 70: 21-28
- 6) van den Boogert J, et al.: J Photochem Photobiol B. 1998; 44: 29-38
- 7) Sroka R, et al.: J Photochem Photobiol B. 1996; 34: 13-9
- 8) Navone NM, et al.: Int J Biochem. 1990; 22: 1407-1411
- 9) Kondo M, et al.: Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

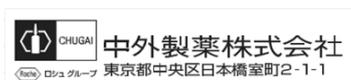
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

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

販 売



®: SBIファーマ株式会社 登録商標

1309A

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.8.2 効能・効果、用法・用量の設定根拠

1.8.2 効能・効果、用法・用量（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果

経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化

1.8.2.2 効能・効果の設定根拠

- (1) 第 II/III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）において、筋層非浸潤性膀胱癌及びその疑いのある新鮮例並びに術後再発例を対象とし、本剤経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光力学診断の有効性（診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討した。

登録された 62 例全ての被験者が治験薬の投与を受け、有効性の主要な解析対象集団とした FAS は 10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例であった。本試験の有効性は、感度を主要評価項目として検討した。その結果、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群での感度は、白色光源でそれぞれ 67.5%、47.6%、赤色蛍光で同様に 84.4%、75.8% であり、10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く（各々 $p=0.014$ 、 $p<0.001$ 、 χ^2 検定）、既存の診断法と比較し、本剤を用いた光力学診断法が優れていることが示された。

- (2) 第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）において SPP2C101 試験では、筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある新鮮例並びに TURBT 施行後の再発例を対象とし、本剤 20 mg/kg 経口投与後の蛍光膀胱鏡による膀胱癌の光線力学診断の有効性（感度をはじめとした診断能）を白色光源のみによる方法と比較検討した。治験薬を投与された 61 例のうち、FAS は 60 例であった。有効性は FAS を主要な解析対象集団とし、511 検体（腫瘍陽性検体数 181、腫瘍陰性検体数 330）を対象とした。

主要評価項目である感度について、FAS での赤色蛍光の感度は 79.6%（95%信頼区間：72.9～85.2%）、白色光源の感度は 54.1%（95%信頼区間：46.6～61.6%）であった。McNemar 検定の結果、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 25.4%（95%信頼区間：19.2～32.4%）であり、白色光源に比べて有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

これらの臨床試験の結果から、5-ALA の膀胱癌に対する診断能に関する有用性が示されたことから、効能・効果として設定した。

1.8.2.3 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、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。

1.8.2.4 用法・用量の設定根拠

- (1) 第 II/III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）において、5-ALA 10 mg/kg 又は 20 mg/kg の 2 用量群で膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に経口投与した。

生検組織検体単位で、個体内での白色光源と赤色蛍光による診断能の比較を行った結果、主要評価項目の感度は、本剤 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも、白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高く（それぞれ $p=0.014$ 、 $p<0.001$ ）、白色光源による診断法と比較して本剤を用いた光線力学診断法が優れていることが示唆された。またいずれの用量群も安全性評価において忍容可能であり、臨床での使用が可能と考えられたが、20 mg/kg の方が赤色蛍光のみで検出された腫瘍の割合が高く（10 mg/kg 22.1%、20 mg/kg 29.8%）有効な投与量であることが示されたことから、本剤の推奨用量は 20 mg/kg と考えられた。

- (2) 第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）において、先行して実施された医師主導治験で臨床推奨用量と考えられた 5-ALA 20 mg/kg で膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に経口投与した。その結果、FAS での赤色蛍光における感度は 79.6%（95%信頼区間：72.9～85.2%）と白色光源における感度 54.1%（95%信頼区間：46.6～61.6%）と比べて有意に高かった（ $p<0.001$ 、

McNemar 検定)。

上記の結果から、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に 5-ALA 20 mg/kg 経口投与は、筋層非浸潤性膀胱癌の赤色蛍光による検出感度が白色光源と比べて有意に高かったことから、有効な用法・用量と考えられた。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.8.3 使用上の注意の設定根拠

1.8.3 使用上の注意（案）の設定根拠

本剤の使用上の注意は、開発時の臨床試験からの情報、内用剤の添付文書、外国の添付文書の情報を参考にして作成した。

1.8.3.1 禁忌

1. 本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者
2. ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある。〕
3. 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤：テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤、ニューキノロン系抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

1. 5-ALAの代謝物はポルフィリン環を有するため、本剤又はポルフィリンに対する過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。
2. ポルフィリン症はヘム合成回路（ポルフィリン合成回路）の酵素が機能しない疾患である。5-ALAはこのヘム合成回路の初期段階に位置し、ヘム合成回路により代謝される。本剤をポルフィリン症患者に投与することで、ポルフィリン濃度の上昇を招き、ポルフィリン症の症状を増悪させる可能性があるため設定した。
3. 「相互作用（1）併用禁忌（併用しないこと）」の項参照。
4. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。

1.8.3.2 効能・効果に関連する使用上の注意

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

炎症部位では偽陽性を生じることがあり、BCG 又は抗がん剤の膀胱内投与や膀胱生検等により膀胱内に炎症が生じている場合があるため、本剤を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）施行の適否を慎重に判断すること。

類縁化合物のヘキサアミノレブリン酸塩酸塩の米国添付文書と欧州の製品情報概要において、BCG又は抗がん剤の膀胱内投与又は膀胱生検等により膀胱炎のリスクが高い患者は、偽陽性を生じることがあることが記載されているため注意喚起した。

1.8.3.3 用法・用量に関連する使用上の注意

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤投与後に体内で生成されたプロトポルフィリンIX（PPIX）は、400～410 nm の波長域を含む青色励起光により励起され、635 nm をピークとする赤色蛍光を発する。上記の青色励起光を発する光源装置を用いて膀胱内壁を照射し、膀胱鏡により PPIX の赤色蛍光の有無を観察する。
- (2) PPIXの赤色蛍光は、青色励起光の照射により退色が生じ、偽陰性となる場合があるため、以下の点に留意して、本剤を用いた TURBT 施行時の観察を行うこと。
 - ・ 青色光源下による観察は白色光源下による観察と併用し、可能な限り短時間とすること。
 - ・ 白色光源にも、赤色蛍光の退色の原因となる PPIXの励起波長が含まれている可能性があるため、本剤使用時には、必要以上の時間の曝露はさけること。

- (1) 本剤を用いたTURBT観察法の詳細を記載した。

- (2) PPIXの赤色蛍光は、青色励起光の長時間照射によりPhotobleaching（光退色）を起こすことが知られているため、注意喚起した。白色光源にもPPIXの励起波長が含まれている可能性があり、必要以上に照射すると赤色蛍光の退色が起こる可能性があることから、注意喚起した。

1.8.3.4 使用上の注意

1.8.3.4.1 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 心血管系疾患のある患者〔収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある。〕
- (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者〔使用経験がない。〕

- (1) 本剤により有意な血圧低下や脈拍数の増加等、心血管系に影響が認められたとの海外報告があるため、心血管系疾患のある患者へは慎重に投与すること。
- (2) 肝機能又は腎機能障害のある患者については、本剤の十分な使用経験がないため慎重に投与すること。
*肝機能障害「副作用（1）重大な副作用」の項参照。

1.8.3.4.2 重要な基本的注意

- (1) 本剤投与後少なくとも48時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度500ルクス以下^{注1}の室内で過ごさせること。
 注1：日本工業規格の照度基準（JIS Z 9110）では、病院の照度について、病室100～200ルクス、一般検査室・食堂200～500ルクス、診察室・薬局300～750ルクスと規定している。
- (2) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。

- (1) 5-ALAの代謝物であるPPIXによって光線過敏症が生じると考えられている。PPIXは、本剤投与後48時間以内に皮膚組織からほとんどが消失するため、光線過敏症は投与48時間以内に発現しているとの海外報告がある。そのため、本剤投与後少なくとも48時間は強い光を避けるよう注意喚起した。
- (2) ヒトや動物における肝機能障害が報告されているおり、患者のリスクに応じた頻度で定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する。（「副作用（1）重大な副作用」の項参照）

1.8.3.4.3 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤： テトラサイクリン系抗生物質 スルホンアミド系製剤 ニューキノロン系抗菌剤 ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等	光線過敏症を起こすおそれがある。 本剤投与後 2 週間は左記薬剤の投与又は食品の摂取は避けること。	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる。
セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品		

本剤により光線過敏症の副作用が発現する可能性があるため、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤との併用は避けるよう注意を喚起した。また、記載した薬剤や食品以外であっても、光線過敏症を引き起こす成分は、本剤投与後2週間は投与しないよう注意を喚起した。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルビツール酸系全身麻酔剤 チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害があらわれるおそれがある。	アミノレブリン酸（5-ALA）合成酵素を誘導し、ヘム合成を増強する。

チオペンタールやチアミラールを含むバルビツール酸系麻酔剤は、5-ALA合成酵素を誘導しポルフィリン合成を促進しポルフィリン症を増悪する可能性があるため、ポルフィリン症患者に対し投与禁忌となっている。5-ALAにバルビツール酸系麻酔剤を併用することで5-ALA合成酵素が誘導され、5-ALAの代謝物であるポルフィリンが一過性に上昇し、肝機能障害を引き起こす可能性が考えられるため、バルビツール酸系麻酔剤は慎重に併用するよう注意を喚起した。

1.8.3.4.4 副作用

膀胱癌患者を対象とした国内臨床試験において、安全性を評価した総症例 123 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は 46 例（37.4%）であり、AST 増加 21 例（17.1%）、ALT 増加 17 例（13.8%）、LDH 増加 12 例（9.8%）、血中ビリルビン増加 12 例（9.8%）、 γ -GTP 増加 10 例（8.1%）、悪心 9 例（7.3%）、嘔吐 8 例（6.5%）等であった。（承認時）

膀胱癌を対象とした国内臨床試験において、安全性を評価した総症例123例のうち、5%以上の頻度で発現した副作用を記載した。

(1) 重大な副作用^{注2}

肝機能障害：AST（GOT）（17.1%）、ALT（GPT）（13.8%）、LDH（9.8%）、血中ビリルビン（9.8%）、 γ -GTP（8.1%）、Al-P（1.6%）の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項参照〕

膀胱癌患者を対象とした臨床試験において肝機能関連の副作用が認められており、悪性神経膠腫患者を対象とした臨床試験等においても肝機能関連の重篤な副作用が認められていることから、肝機能障害について重大な副作用として注意喚起した。

(2) その他の副作用^{注2}

次のような症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

頻度 分類	5%以上	0.1~5%未満	頻度不明
一般・全身			悪寒、発熱
血液			貧血
精神・神経		頭痛	脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管		心室性不整脈、低血圧	血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心、嘔吐	腹痛	下痢
皮膚・皮下組織		蕁麻疹	光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
筋骨格・結合組織障害		頸部痛	
腎・尿路障害			血尿
臨床検査		アミラーゼ増加、好酸球数増加	白血球数増加、リンパ球数減少、血小板数減少

注2: 膀胱癌を対象とした国内臨床試験から頻度を算出した。悪性神経膠腫への使用でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

膀胱癌患者を対象とした臨床試験において発現した副作用、並びに悪性神経膠腫に対する使用で発現が報告された副作用に関して注意喚起した。

1.8.3.5 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある。〕
- (2) 本剤投与後 24 時間は、授乳を避けさせること。〔乳汁移行について動物試験を実施していない。〕

- (1) 生殖発生毒性試験（胚・胎児発生：ラット）にて、胎児の低体重、仙・尾椎の骨化遅延がみられ、出生児の体重増加の抑制、生存率の低値が認められた。アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA・HCl）投与後に妊娠子宮に光照射した場合の胚・胎児発生への影響をラット及びマウスにて検討したところ、胎児の生存率が低下した。本剤投与後、光照射した場合には、胎児毒性が認められる可能性が考えられるため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこととした。
- (2) 5-ALAの乳汁移行について、ヒト及び動物にて検討した報告はない。ただし、アミノ酸が乳汁に認められていることから、投与した5-ALAの乳汁への移行が想定されるため、血中濃度が認められる24時間の間は授乳を避けさせることとした。

1.8.3.6 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

新生児、乳児、幼児を含む小児において本剤の使用経験がなく、小児等に対する安全性が確立していないため記載した。

1.8.3.7 過量投与

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

偶発的に本剤を3,000 mg（38 mg/kg）投与した海外症例において、手術中に呼吸不全が生じ、人工呼吸器の装着により回復した（動物における安全性薬理試験では、5-ALAの呼吸器系への影響は認められていない）。

1.8.3.8 適用上の注意

- (1) 調製方法
本剤1包に水50 mLを加えて溶解後、24時間以内に使用する。24時間を過ぎた溶解液は廃棄する。
- (2) 診断
本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で代謝されて生成したPPIXが腫瘍組織に集積し、青色光線（400～410 nm）により励起されPPIXが赤色蛍光を発することを利用して、腫瘍組織を可視化することにある。

- (1) 本剤は顆粒剤であり水に溶解して服用する。アラグリオ顆粒剤1.5g 3 w/v%水溶液の安定性試験において、本剤の溶解液は、昼間散光下の保存条件で24時間まで安定であったことから、設定した。
- (2) アミノレブリン酸（5-ALA）はPPIXを経由してヘムに代謝される。腫瘍細胞では正常細胞に比べ、PPIXの高い蓄積が認められている。腫瘍細胞ではPPIX生成に関する酵素（PBGデアミナーゼ等）活性が高く、PPIXからヘムの生成を触媒する酵素（フェロケラターゼ）活性が低いため、腫瘍細胞でPPIXが多く蓄積すると考えられている。

PPIXは青色光線（400～410 nm）により励起されると、強い赤色の蛍光（600 nm付近）を発する。

1.8.3.9 その他の注意

- (1) 動物試験（ラット、イヌ）で代謝物（PPIX）による肝臓障害が報告されている。
- (2) 動物細胞に5-ALAを曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている。
- (3) マウスへの静脈内投与後に紫外線照射すると光毒性（死亡、炎症性皮膚反応）を生ずることが報告されている。

- (1) ラット及びイヌにおけるアミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA・HCl）の反復投与毒性試験において、肝臓障害に係る主な毒性所見として、AST、ALT、総ビリルビンの高値、肝臓における褐色色素の沈着等が認められている。
- (2) 染色体異常試験（CHL細胞）で染色体の構造異常を有する細胞の増加が認められた。ただし、遺伝毒性試験のうち、遮光条件下で実施した復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験（ヒトリンパ球）及びマウス小核試験では、いずれも遺伝毒性は認められなかった。

染色体異常試験のうち、遮光下で実施した各種試験では異常がみられなかったのに対し、遮光しなかったCHL細胞を用いた試験では染色体異常細胞数の増加がみられたことから、代謝物PPIXによる光毒性の可能性が考えられる。

- (3) マウスにアミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA・HCl）を静脈内投与し紫外線照射を行った光毒性試験において、4時間後に紫外線照射した際には、皮膚障害や死亡が認められた。24時間後の紫外線照射では死亡は認められず、4時間後の紫外線照射よりも軽い皮膚障害が認められた。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.9 一般的名称に係る文書

1.9 一般的名称に係る文書

以下の一般的名称（JAN）は、平成 23 年 7 月 29 日薬食審査発 0729 第 3 号にて通知された。

登録番号：22-3-A4

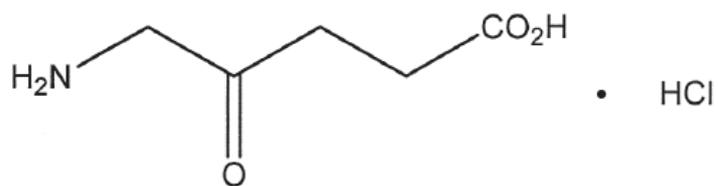
（日本名）アミノレブリン酸塩酸塩

（英名）Aminolevulinic Acid Hydrochloride

〔化学名〕

5-Amino-4-oxopentanoic acid monohydrochloride（日本名：5-アミノ-4-オキソペンタン酸 一塩酸塩）

〔構造式〕



アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.10 毒薬・劇薬等の審査資料のまとめ

1.10 毒薬・劇薬等の審査資料のまとめ

化学名・別名	5-アミノ-4-オキソペンタン酸一塩酸塩				
構造式					
効能・効果	筋層非浸潤性膀胱癌の経尿道的膀胱腫瘍切除術時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、蛍光膀胱鏡施行前 3 時間（範囲：2～4 時間）に、水に溶解して経口投与する。				
劇薬等の指定					
市販名及び有効成分・分量	市販名：アラグリオ内用剤 1.5g（SBI ファーマ） 有効成分：アミノレブリン酸塩酸塩、分量：1.5 g				
毒性	単回投与毒性（遮光下で実施）				
	動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ (mg/kg)	主な所見
	マウス	静脈内	250-1000	1064(雄) 949(雌)	運動失調、呼吸困難
	ラット	経口 静脈内	625-2500 125-1000	2500 以上 949(雄) 1064(雌)	一般症状、剖検に異常なし 運動失調、呼吸困難
	光毒性（投与後UV照射）				
	マウス	静脈内	250,750	概略致死量 250(雌)	眼瞼・皮膚の炎症、浮腫
	反復投与毒性（照明下で実施）				
動物	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg)
ラット	経口	4 週間 13週間	44-731 11-183	44 11	731 以上 183 以上
イヌ	経口	2 週間 4 週間	1-30 1-10	3 3	30 以上 10 以上
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む） 国内：57/168 例（33.9%） 外国：12/562 例（2.1%）				
	副作用の種類（臨床検査値異常を含む） 国内：AST増加21例、ALT増加17例、LDH増加13例、血中ビリルビン増加12例、悪心12例など 外国：低血圧2例、光線過敏性反応2例、光線性皮膚症1例、深部静脈血栓症1例、呼吸不全1例、感覚障害1例、脳浮腫1例など				
会社	SBI ファーマ株式会社				

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.4-3		文書番号: [REDACTED], 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, アミノレ ブリン酸塩酸塩 化学合成法と発酵法の品質比較 結果報告書	社内資料	評価
3.2.S.4.4-4		アミノレブリン酸塩酸塩 (化学合成品) の試験成績 表	社内資料	評価
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性 (アミノレブリン酸塩酸塩、 [REDACTED])			
3.2.S.5	標準品又は標準物質 (アミノレブリン酸塩酸塩、 [REDACTED])			
3.2.S.5.1	標準物質の調製 (アミノレブリン酸塩酸塩 標準物質 (発酵法)、 [REDACTED])			
3.2.S.5-1		[REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, アミノレブリン酸 塩酸塩標準物質 ([REDACTED]) 製造報告書	社内資料	評価
3.2.S.5-2		[REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, アミノレブリン酸 塩酸塩標準物質 ([REDACTED]) 製造報告書	社内資料	評価
3.2.S.5-3		[REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, アミノレブリン酸 塩酸塩標準物質 ([REDACTED]) 試験報告書	社内資料	評価
3.2.S.5-4		アミノレブリン酸塩酸塩標準物質ロット番号 [REDACTED] の経時的分析結果	社内資料	評価
3.2.S.5-5		[REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, アミノレブリン酸 塩酸塩 標準物質 品質の同源性評価 結果報告 書	社内資料	評価
3.2.S.5.2	標準品又は標準物質 (定量用類縁物質 A、 [REDACTED])			
3.2.S.5-6		定量用類縁物質 A の試験成績書— [REDACTED] [REDACTED] 及び [REDACTED]	社内資料	評価
3.2.S.5-7		[REDACTED] 20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日, 類縁物質 A 標準物質	社内資料	評価

		() 製造報告書		
3.2.S.5-8		定量用類縁物質A 試験成績表 ロット番号 及び	社内資料	評価
3.2.S.5.3 標準品又は標準物質 (定量用類縁物質 F、)				
3.2.S.5-9 (3.2.S.4.3-3)		20 年 月 日 アミノレブリン酸 塩酸塩類縁物質の分析法バリデーシ ョン結果報告書：類縁物質 D 及び類 縁物質 F	社内資料	評価
3.2.S.5-10		分析標準品の合成方法の開発および ALA 塩酸塩結 晶に含まれる不純物の同定/定量	社内資料	参考
3.2.S.5-11		20 年 月 日、類縁物質 F 品 質評価報告書	社内資料	参考
3.2.S.5.4 標準品又は標準物質 (定性用類縁物質 B、)				
3.2.S.5-12		20 年 月 日、類縁物質 B () 製造報告書	社内資料	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6.1	容器及び施栓系 (アミノレブリン酸塩酸塩、)			
3.2.S.6.2	容器及び施栓系リスト			
3.2.S.6.3	容器及び施栓系の管理基準及び管理値			
3.2.S.7	安定性 (アミノレブリン酸塩酸塩、)			

3.2.S.7.1		安定性のまとめおよび結論		
3.2.S.7.1-1	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, 安定性結果報告書アミノレブリン酸塩酸塩 (██████████原料) 長期保存試験	社内資料	評価
3.2.S.7.1-2	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, 安定性結果報告書アミノレブリン酸塩酸塩 (██████████原料) 加速試験	社内資料	評価
3.2.S.7.1-3	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, アミノレブリン酸塩酸塩 (██████████) 苛酷試験 (██████████) 結果報告書	社内資料	評価
3.2.S.7.1-4	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, アミノレブリン酸塩酸塩 (██████████) 苛酷試験 (██████████) 結果報告書	社内資料	評価
3.2.S.7.1-5	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, アミノレブリン酸塩酸塩 (██████████) 苛酷試験 (██████████) 結果報告書	社内資料	評価
3.2.S.7.1-6	██████████	試験番号: ██████████, アミノレブリン酸塩酸塩の苛酷試験 (光) 最終報告書	社内資料	評価
3.2.S.7.1-7	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, アミノレブリン酸塩酸塩 化学合成法と発酵法の原薬の安定性試験成績による品質同等性の比較	社内資料	評価
3.2.S.7.1-8	██████████	文書番号: ██████████, 20██年██月██日, 異なる製造施設で得られた中間体から作られた原薬の加速	社内資料	評価

		安定性比較 (各 3 ロット)		
3.2.P	製剤			
資料番号	著者	表 題	掲載誌・ その他	評価/ 参考の別
3.2.P	製剤 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
3.2.P.1	製剤及び処方 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.1.1	組成、性状及び剤形 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.1.2	製剤の処方 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.2.1	製剤成分 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.2.1.1	原薬 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.2.1.2	添加剤 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			
	該当資料なし			
3.2.P.2.2	製剤 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)			

	該当資料なし			
3.2.P.2.2.1 製剤設計 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.2.2.1-1	厚生労働省	平成 25 年 3 月 13 日薬事食品衛生審議会医薬品第二部会議事録	http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000027530.html	参考
3.2.P.2.2.1-2	■■■■■ ■■■■■	アラグリオ内用剤 1.5 g 承認申請書 添付資料 3.2.S.1. ■■■■■ 水分吸脱着等温線の測定 測定分析結果報告書	社内資料	参考
3.2.P.2.2.2 過量仕込み (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.2.2.3 物理的・化学的及び生物学的性質 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.2.3-1	■■■■■	実験報告書 製造条件検討 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.2.3-2	■■■■■	実験報告書 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.2.3-3	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩の製造条件の妥当性の確認 製造技術部テクニカルドキュメント ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.2.3-4	■■■■■	インパルスシーラーのシール条件の確認 (5-アミノレブリン酸塩酸塩) 製造テクニカルドキュメント ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.2.3-5	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 (充填量 1.5 g での分包品) 実測値取得 製剤均一性 (■■■■■試験) ■■■■■	社内資料	評価

3.2.P.2.3-6	■■■■■■■■■■	(アラグリオ顆粒剤 1.5 g) 粉末 X 線回折測定結果	社内資料	参考
3.2.P.2.4 容器及び施栓系 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.2.4-1	■■■■■■■■■■	無地アルミ袋 試験成績書 (判定日 20■■年■■月■■日)	社内資料	評価
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.3 製造 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.3.1 製造者 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.3.1-1	■■■■■■■■■■	医薬品製造許可証 医薬品 一般、医薬品 包装・表示・保管、許可番号 ■■■■■■、■■■■■■■■■■ (平成■■年■■月■■日)	社内資料	参考
3.2.P.3.2 製造処方 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.3.4-1	■■■■■■■■■■	アラグリオ内用剤 1.5 g 承認申請書 添付資料 3.2.P.2.3-1 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development (5-Aminolevulinic acid hydrochloride, lyophilised preparation CTD モジュール 3, 20■■, ■■■)	■■■■■■■■■■資料	参考
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				

3.2.P.3.5-1	██████████	SPP-005 治験薬プロセスベリフィケーション（製剤）実施報告書 ██████████	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	██████████	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 SP1.5g 安定性試験用検体の包装作業 ██████████	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.1 規格及び試験方法（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.4.6 新規添加剤（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.5 製剤の管理（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
	該当資料なし			
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）				
3.2.P.5.3-1	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/類縁物質試験法 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-2	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の分析法バリデーション実施報告書/類縁物質試験（室内再現精度）実施報告書 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-3	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/残留溶媒 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-4	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/残留溶媒試験（室内再現精度） 実施報告書 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-5	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/5-アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の含量均一性 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-6	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/5-アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の定量法（分析法バリデーション・直線性、真度、併行精度、範囲） ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-7	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/定量法及び含量均一性試験（室内再現精度） 実施報告書 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-8	■■■■■	最終報告書 5-アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の水分測定法の分析法バリデーション（信頼性基準対応試験） ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.3-9	■■■■■	5-アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の水分測定法の設定 ■■■■■	社内資料	評価

3.2.P.5.3-10	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 分析法バリデーション実施報告書/アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の微生物限度試験 報告書 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.4 ロット分析 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.5.4-1	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の含量均一性試験 実測値取得 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の実測値取得 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	■■■■■	検査指図 No. ■■■■■ 治験薬 SPP-005 の試験成績書	社内資料	評価
3.2.P.5.4-4	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の含量均一性の試験方法 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.4-5	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の残留溶媒の試験方法 ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.4-6	■■■■■	アラグリオ顆粒剤 製剤 PV 試験結果	社内資料	参考
3.2.P.5.4-7	■■■■■	アラグリオ顆粒剤 (プロセスバリデーションロットの類縁物質試験における類縁物質 F の再計算)	社内資料	参考
3.2.P.5.5 不純物の特性 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
	該当資料なし			
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性 (アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g)				
3.2.P.5.6-1	■■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩 原薬の受け入れ試験 残留溶媒試験結果のまとめ ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.6-2	■■■■■ ■■■■■	試験成績表 5-アミノレブリン酸塩酸塩 ロット ■■■■■	社内資料	評価
3.2.P.5.6-3	■■■■■	試験成績表 5-アミノレブリン酸塩酸塩 ロット ■■■■■	社内資料	評価

	■■■■			
	該当資料なし			
3.2.P.6	標準品又は標準物質（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
	該当資料なし			
3.2.P.7	容器及び施栓系（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
3.2.P.7-1	■■■■	資材規格書 アルミ袋	社内資料	評価
3.2.P.8	安定性（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
3.2.P.8.3	安定性データ（アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g）			
3.2.P.8.3-1	■■■■	実験報告書 申請用安定性試験用製剤製造 ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒の試験方法（安定性試験用） ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	■■■■	SPP-005 の試験方法（安定性試験用） ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 申請用安定性試験 長期保存試験 試験報告書 ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 申請用安定性試験 加速試験 試験報告書 ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-6	■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 申請用安定性試験 光安定性試験 試験報告書 ■■■■	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	■■■■	アミノレブリン酸塩酸塩 原薬の光安定性試験 試験報告書	社内資料	評価

		██████████		
3.2.P.8.3-8	██████████	SPP-005 治験薬包装品の安定性試験(加速試験) ██████████	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	██████████	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 申請用安定性試験 長期保存試験 (試験報告書 ██████████)	社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	██████████	アミノレブリン酸塩酸塩顆粒 光に対する試料溶液の安定性試験結果	社内資料	参考

3.3 参考文献				
資料番号	著者	表題	掲載誌・その他	引用 CTD No.
3.3-1	米国立医学図書館	アミノレブリン酸塩酸塩の IUPAC 名 (PubChem compound より抜粋)	PubMed-PubChem compound-NCBI	2.3.S.1.1
3.3-2	厚生労働省医薬食品局審査管理課	アミノレブリン酸塩酸塩の一般名称 について (厚生労働省医薬食品局審査 管理課長通知: 薬食審査発 0729 第 3 号平成 23 年 7 月 29 日)	薬食審査発 0729 第 3 号	2.3.S.1.1 2.3.S.1.2 3.2.S.1.1
3.3-3	厚生労働省化学物質対策課	労働安全衛生法第五十七条の三第三 項の規定に基づき新規化学物質の名 称を公表する告示 (厚生労働省化学 物質対策課,安全衛生情報センター)	安全衛生情報センター	2.3.S.1.1
3.3-4	U.S. PHARMACOPEIA	アミノレブリン酸塩酸塩の USAN 収 載 (2010 USP Dictionary of USAN and International Drug Names より抜粋)	2010 USP Dictionary of USAN and International Drug	2.3.S.1.1
3.3-5	Kikuchi G, Kumar A, Talmage P, Shemin D.	The Enzymatic Synthesis of δ -Aminolevulinic Acid.	J Biol Chem 1958; 233: 1214-1249.	3.2.S.2.3
3.3-6	Mayer S M, Beale S I.	Light Regulation of δ -Aminolevulinic Acid Biosynthetic Enzymes and tRNA in <i>Euglena gracilis</i> .	Plant Physiol 1990; 94: 1365-1375.	3.2.S.2.3
3.3-7	上山宏輝, 堀田康司, 田中徹, 西川 誠司, 佐々木健.	光合成細菌変異株による 5-アミノレ ブリン酸の工業的生産.	生物工学 2000; 78: 48-55.	3.2.S.2.3

3.3-8	Evans D A, Sidebottom P J.	A Simple Route to δ -Aminoketones and Related Derivatives by Dianion Acylation Reactions; an Improved Preparation of δ -Aminolevulinic Acid.	J Chem Soc Chem Commun 1978; 17: 753-754.	3.2.S.2.3
3.3-9	Benedikt E, Köst H P.	Synthesis of 5-Aminolevulinic Acid.	Z Naturforsch 1986; 41b: 1593-1594.	3.2.S.2.3
3.3-10	竹矢晴彦, 清水俊夫.	5-アミノレブリン酸の製造方法.	特 2997979 1993.	3.2.S.2.3
3.3-11	Takeya H, Ueki H, Miyanari S, Shimizu T, Kojima M.	A new synthesis of 5-aminolevulinic acid via dye-sensitized oxygenation of N-furfurylphthalimide.	J Photochem Photobiol A: Chemistry 1996; 94: 167-171.	3.2.S.2.3
3.3-12	Sasaki K, Ikeda S, Nishizawa Y, Hayashi M.	Production of 5-Aminolevulinic Acid by Photosynthetic Bacteria.	J Ferment Technol. 1987; 65: 511-515.	3.2.S.2.3
3.3-13	Sasaki K, Tanaka T, Nishizawa Y, Hayashi M.	Production of a herbicide, 5-aminolevulinic acid, by <i>Rhodobacter sphaeroides</i> using the effluent of swine waste from an anaerobic digester.	Appl Microbiol Biotechnol 1990; 32: 727-731.	3.2.S.2.3
3.3-14	Tuboi S, Kim H J, Kikuchi G.	Differential Induction of Fraction I and Fraction II of δ -Aminolevulinate Synthetase in <i>Rhodospseudomonas sphaeroides</i> under Various Incubation Conditions.	Arch Biochem. Biophys. 1970; 138: 155-159.	3.2.S.2.3
3.3-15	Sasaki K, Tanaka T, Nishizawa Y, Hayashi M.	Enhanced Production of 5-Aminolevulinic Acid by Repeated Addition of Levulinic Acid and	J. Ferment. Bioeng. 1991; 71: 403-406	3.2.S.2.3

		Supplement of Precursors in Photoheterotrophic Culture of <i>Rhodobacter sphaeroides</i> .		
3.3-16	田中徹, 渡辺圭太郎, 西川誠司, 堀田康司, 佐々木健, 室岡義勝, 他.	<i>Rhodobacter sphaeroides</i> からの酵母エキス不感受性 5-アミノレブリン酸高生産変異株の取得.	生物工学 1994; 72: 461-467.	3.2.S.2.3
3.3-17	Mauzerall D, Granick S.	The Occurrence And Determination Of δ -Aminolevulinic Acid And Porphobilinogen in Urine.	J Biol Chem. 1956; 219: 435-446.	3.2.S.2.3
3.3-18	Nishikawa S, Watanabe K, Tanaka T, Miyachi N, Hotta Y Murooka Y.	<i>Rhodobacter sphaeroides</i> Mutants Which Accumulate 5-Aminolevulinic Acid under Aerobic and Dark Conditions.	J Biosci Bioeng. 1999; 87: 798-804.	3.2.S.2.3
3.3-19	田中享, 西川誠司, 渡辺圭太郎, 田中徹, 佐々木健.	光合成細菌変異株を用いたレブリン酸濃度,pH の最適化,および酸化還元電位の制御による 5-アミノレブリン酸の大量生産.	生物工学 2010; 88: 455-462.	3.2.S.2.3
3.3-20	田中享, 西川誠司, 渡辺圭太郎, 田中徹, 新川英典, 佐々木健.	光合成細菌変異株を用いた 5-アミノレブリン酸生産における副産物の生成と培養温度の制御による 5-アミノレブリン酸の大量生産.	生物工学 2015; 93: 48-55.	3.2.S.2.3
3.3-21	Bunke A, Zerbe O, Schmid H, Burmeister G, Merkle H P, Gander	Degradation Mechanism and Stability of	J Pharm Sci. 2000; 89: 1335-1341.	3.2.S.2.3

	B.	5-Aminolevulinic Acid.		
3.3-22	Novo M, Httmann G, Diddens H.	Chemical instability of 5-aminolevulinic acid used in the fluorescence diagnosis of bladder tumours.	J Photochem Photobiol B .1996; 34: 143-148.	3.2.S.2.3
3.3-23		SIGMA-ALDRICH 社 Mesityl oxide の Safety Data Sheet	http://www.sigmaaldrich.com/united-states.html	3.2.S.7

第4部 非臨床試験報告書

該当資料なし（1.12.2 参照）

第5部 臨床試験報告書

5.1 第5部目次

資料番号	添付資料
5.1	第5部目次

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	添付資料
5.2	臨床試験一覧表

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

- 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書 (該当なし)
- 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 (該当なし)

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

- 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書 (該当なし)
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 (該当なし)
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書 (該当なし)

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

- 5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書 (該当なし)
- 5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書 (該当なし)
- 5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書 (該当なし)

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

- 5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 (該当なし)
- 5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書 (該当なし)

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

- 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 (該当なし)

5.3.5.2 非対照試験報告書

資料番号	添付資料	評価/ 参考の別
5.3.5.2-1	5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験 (試験番号: ALA-BC-1)	評価
5.3.5.2-2	SPP-005 (5-ALA) による膀胱癌の光線力学診断に関する第 III 相試験 (試験番号: SPP2C101)	評価

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	添付資料	評価/ 参考の別
5.3.5.3-1	SPP-005 (5-ALA) による膀胱癌の光線力学診断に関する第Ⅲ相試験及び5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学診断に関する多施設共同試験の安全性に関する併合解析 (ISS)	評価
5.3.5.3-2 参	各被験者の白色光源及び赤色蛍光での診断結果 (追加データ: SPP2C101 試験)	参考
5.3.5.3-3 参	膀胱局所症状に関連する有害事象の一覧(追加データ: SPP2C101 試験)	参考

5.3.5.4 その他の試験報告書（該当なし）

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	添付資料	評価/ 参考の別
5.3.6.1-1 参	PSUR (2011年3月8日～2012年3月7日)	参考
5.3.6.1-2 参	PSUR (2012年3月8日～2015年3月7日)	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	添付資料
5.3.7-1	国内患者データ一覧表 (ALA-BC-1 試験)
5.3.7-2	国内患者データ一覧表 (SPP2C101 試験)

5.4 参考文献

5.4.1 臨床に関する概括評価 (2.5) で引用した文献

資料番号	添付資料
5.4.1-1	Clark PE, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 5. 2017.
5.4.1-2	Sylvester RJ, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006;49:466-77.
5.4.1-3	Heney NM, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083-6.
5.4.1-4	Koss LG, et al. Mapping cancerous and precancerous bladder changes. A study of the urothelium in ten surgically removed bladders. JAMA 1974;227:281-6.
5.4.1-5	Brawn PN. The origin of invasive carcinoma of the bladder. Cancer 1982;50:515-9.
5.4.1-6	Zincke H, et al. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. Urology 1985;26:39-46.
5.4.1-7	「膀胱癌診療ガイドライン」2015年版（日本泌尿器科学会 編）
5.4.1-8	Kriegmair M, et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. Urology 1994;44(6):836-41.
5.4.1-9	Kriegmair M, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996;155:105-10.
5.4.1-10	Koenig F, et al. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. BJU Int 1999;83:129-35.
5.4.1-11	Riedl CR, et al. Fluorescence detection of bladder tumors with 5-amino-levulinic acid. J Endourol 1999;13(10): 755-9.
5.4.1-12	Filbeck T, et al. Clinical results of the transurethral resection and evaluation of superficial bladder carcinomas by means of fluorescence diagnosis after intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. J Endourol 1999;13:117-21.

資料番号	添付資料
5.4.1-13	Grimbergen MCM, et al. Reduced specificity of 5-ALA induced fluorescence in photodynamic diagnosis of transitional cell carcinoma after previous intravesical therapy. <i>Eur Urol</i> 2003;44:51-6.
5.4.1-14	Hungerhuber E, et al. Seven years' experience with 5-aminolevulinic acid in detection of transitional cell carcinoma of the bladder. <i>Urology</i> 2007;69(2):260-4.
5.4.1-15	Inoue K, et al. Comparison between intravesical and oral administration of 5-aminolevulinic acid in the clinical benefit of photodynamic diagnosis for nonmuscle invasive bladder cancer. <i>Cancer</i> 2012;118(4):1062-74.
5.4.1-16	National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html .
5.4.1-17	がんの統計' 15 http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2015_jp.html
5.4.1-18	Kausch I, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. <i>Eur Urol</i> 2010;57(4):595-606.
5.4.1-19	Herr HW and Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. <i>BJU Int</i> 2006 Jun;97(6):1194-8.
5.4.1-20	Burger M, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: A meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. <i>Eur Urol</i> 2013;64:846-54.
5.4.1-21	Stenzl A, et al. Detection and clinical outcome of urinary bladder cancer with 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Cancer</i> 2011;117(5):938-47.
5.4.1-22	Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. <i>BJU Int</i> 2008;102(9 Pt B):1242-6.
5.4.1-23	Furuse H and Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills. <i>Int J Urol</i> 2010;17:698-9.
5.4.1-24	Babjuk M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). <i>EAU Guidelines (2015)</i> ;1-42.
5.4.1-25	Filbeck T, et al. Clinically relevant improvement of recurrence-free survival with 5-aminolevulinic acid induced fluorescence diagnosis in patients with superficial bladder tumors. <i>J Urol</i> 2002;168:67-71.
5.4.1-26	Filbeck T, et al. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? <i>Urology</i> 2002;60(6):1025-8.
5.4.1-27	Jocham D, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. <i>The Journal of Urology</i> 2005;174:862-6.
5.4.1-28	Geavlete B, et al. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: dose it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? <i>BJU Int</i> 2011;109:549-56.
5.4.1-29	Babjuk M, et al. 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. <i>BJU Int</i> 2005;96:798-802.
5.4.1-30	Danilchenko DI, et al. Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. <i>J Urol</i> 2005;174:2129-33.

資料番号	添付資料
5.4.1-31	Denzinger S, et al. Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. <i>Urology</i> 2007;69(4):675-9.
5.4.1-32	Schumacher MC, et al. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder transitional cell cancers with or without 5-aminolevulinic acid under visible and fluorescent light: results of a prospective, randomized, multicentre study. <i>Eur Urol</i> 2010;57:293-9.
5.4.1-33	Burger M, et al. Hexaminolevulinate is equal to 5-aminolevulinic acid concerning residual tumor and recurrence rate following photodynamic diagnostic assisted transurethral resection of bladder tumors. <i>Urology</i> 2009;74(6):1282-6.
5.4.1-34	Stenzl A, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. <i>J Urol</i> 2010;184:1907-14.
5.4.1-35	Hermann GG, et al. Fluorescence-guided transurethral resection of bladder tumours reduces bladder tumour recurrence due to less residual tissue in Ta/T1 patients: a randomized two-centre study. <i>BJU Int</i> 2011;108:E297-303.
5.4.1-36	Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. <i>Rom J Morphol Embryol</i> 2011;52(1):123-7.
5.4.1-37	Grossman HB, et al. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate enabled fluorescence cystoscopy. <i>J Urol</i> 2012;188(1):58-62.
5.4.1-38	O'Brien T, et al. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer. <i>BJU Int</i> 2013;112:1096-104.
5.4.1-39	Gkritisios P, et al. Hexaminolevulinate-guided transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer does not reduce the recurrence rates after a 2-year follow-up: a prospective randomized trial. <i>Int Urol Nephrol</i> 2014;46:927-33.
5.4.1-40	Mariappan P, et al. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. <i>Eur Urol</i> 2010;57:843-9.
5.4.1-41	Mariappan P, et al. Real-life experience: Early recurrence with Hexvix photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) vs good-quality white light TURBT in new non-muscle-invasive bladder cancer. <i>Urology</i> 2015;86(2):327-31.
5.4.1-42	Daneshmand S, et al. Hexaminolevulinate blue-light cystoscopy in non-muscle-invasive bladder cancer: review of the clinical evidence and consensus statement on appropriate use in the USA. <i>Nat Rev Urol.</i> 2014;10:589-96.

1.12.2 提出すべき資料がない項目リスト

資料番号	項目
第4部 非臨床試験報告書	
4.1	第4部目次
4.2	薬理試験
4.2.1	効力を裏付ける試験
4.2.2	副次的薬理試験
4.2.3	安全性薬理試験
4.2.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.3	薬物動態試験
4.3.1	分析法及びバリデーション報告書
4.3.2	吸収
4.3.3	分布
4.3.4	代謝
4.3.5	排泄
4.3.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
4.3.7	その他の薬物動態試験
4.4	毒性試験
4.4.1	単回投与毒性試験
4.4.2	反復投与毒性試験
4.4.3	遺伝毒性試験
4.4.3.1	In vitro 試験
4.4.3.2	In vivo 試験
4.4.4	がん原性試験
4.4.4.1	長期がん原性試験
4.4.4.2	短期又は中期がん原性試験
4.4.4.3	その他の試験
4.4.5	生殖発生毒性試験
4.4.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.4.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.4.5.3	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
4.4.5.4	新生児を用いた試験
4.4.6	局所刺激性試験
4.4.7	その他の毒性試験
4.4.7.1	抗原性試験
4.4.7.2	免疫毒性試験
4.4.7.2	毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）
4.4.7.4	依存性試験
4.4.7.5	代謝物の毒性試験
4.4.7.6	不純物の毒性試験
4.4.7.7	その他の試験
4.5	主な参考文献
第5部 臨床試験報告書	
5.3	試験報告書及び関連情報
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書

資料番号	項目
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態(PK)試験報告書
5.3.3.1	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.2	患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.4.1	健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.4.2	患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書
5.3.5.4	その他の試験報告書