アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

目次

2.2 緒言 2

2.2 緒言

膀胱癌は膀胱の尿路上皮（移行上皮）粘膜より発生する悪性腫瘍であり、尿路上皮癌の 90%以上を占める。診断時では、約 70%の症例は癌が粘膜及び粘膜下層までにしか及んでいない筋層非浸潤性膀胱癌であり、膀胱鏡下で腫瘍部分を切除する手術である経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）の適応となる。

筋層非浸潤性膀胱癌は、31%～78%の症例が術後 5 年以内に再発することが知られている。その再発の原因として、従来の白色光源下での TURBT 施行では視認困難な微小な癌や平坦な癌などの病変が残存することが大きく関与するとされている。さらに、膀胱癌は再発を繰り返すうちに、より高異型度又は浸潤性の癌に進展し、生命予後が不良となるため、癌の根治を目指して膀胱全摘除術を行うことになる。これらのことから、初期治療時に腫瘍病変をより完全に除去することは、術後の再発リスクを抑え、その治療負担や患者の QOL 維持や生命予後にとって非常に重要である。したがって、筋層非浸潤性膀胱癌に対して TURBT 施行時に可能な限り残存腫瘍を無くし、以後の再発を防ぐためには、現在の白色光源下での膀胱鏡検査を超える腫瘍同定能力をもつ診断方法の開発が望まれる。

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（図 2.2-1 参照）。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 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。
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、本剤の膀胱癌に対する診断能及び安全性の評価を行う第 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）を行った。今回、これらの試験での成績を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。

【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。

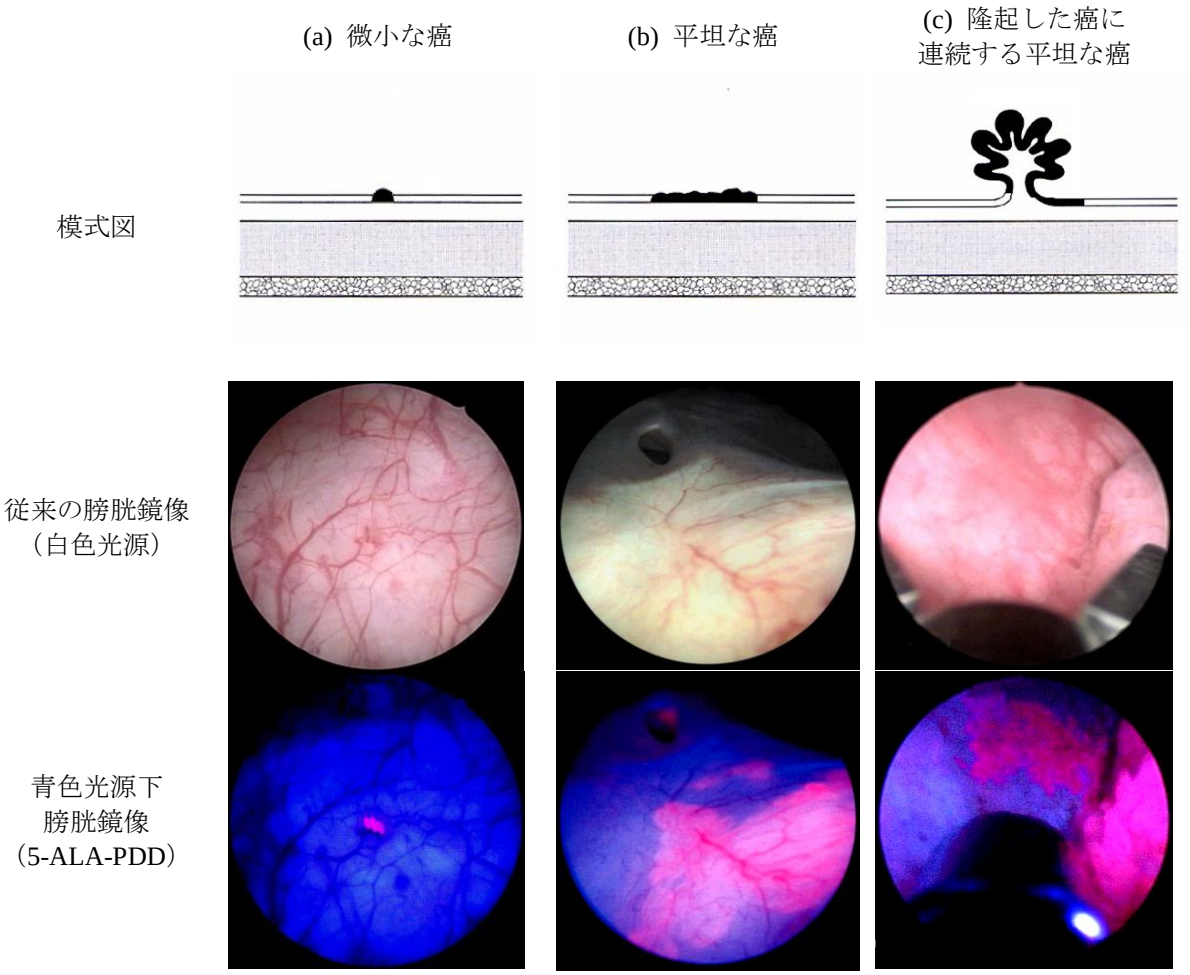


図 2.2-1　5-アミノレブリン酸を用いた筋層非浸潤性膀胱癌の可視化 (a) 微小な癌、(b) 平坦な癌、(c) 隆起した癌に連続する平坦な癌の模式図、従来の膀胱鏡像、本剤を用いた青色光源下の膀胱鏡像を示す。（高知大学泌尿器科　井上　啓史教授提供）