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

略語一覧

略語及び用語	英語	日本語
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	アミノレブリン酸塩酸塩
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT（GPT）	Alanine transaminase	アラニントランスアミナーゼ
AST（GOT）	Aspartate transaminase	アスパラギン酸トランスアミナーゼ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CIS	Urothelial carcinoma in situ	尿路上皮内癌
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器学会
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EDC	Electronic data capture	電子的データ収集
EORTC	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州がん研究治療機関
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
HAL	Hexaminolevulinate	-
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
K	Potassium	カリウム
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NIPUCH	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade	高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌
NIPUCL	Non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade	低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌
PDD	Photodynamic diagnosis	光線力学診断
PPIX	Protoporphyrine IX	プロトポルフィリン IX
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	基本語
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍
SOC	System organ class	器官別大分類
TURBT	Transurethral resection of the bladder tumor	経尿道的膀胱腫瘍切除術
UD	Urothelial dysplasia	尿路上皮異形成

目次

2.5.1　製品開発の根拠 4
2.5.1.1　薬理学的分類 5
2.5.1.2　膀胱癌の疫学及び診断 5
2.5.1.3　臨床試験に関する科学的背景 7
2.5.1.3.1　アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA）を用いた光線力学診断（PDD）（ALA-PDD）開発の経緯及び臨床研究報告 7
2.5.1.3.2　ALA-PDD の臨床的意義に関する考察 10
2.5.1.3.2.1 筋層非浸潤性膀胱癌の再発及び進展リスク 10
2.5.1.3.2.2 TURBT 後のリスク分類別の治療法 11
2.5.1.3.2.3 TURBT による腫瘍病変除去の重要性 13
2.5.1.3.2.4 ALA-PDD による CIS 検出の意義 14
2.5.1.3.3　PDD と無再発生存率の関連性 16
2.5.1.4　臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ 18
2.5.2　生物薬剤学の概括評価 21
2.5.3　臨床薬理の概括評価 21
2.5.4　有効性の概括評価 21
2.5.4.1　臨床試験の試験方法 22
2.5.4.2　対象となった患者集団の特性及び評価項目 25
2.5.4.2.1　選択基準及び除外基準、人口統計学的及び他の基準値の特性 25
2.5.4.2.1.1 選択基準及び除外基準 25
2.5.4.2.1.2 解析対象集団 25
2.5.4.2.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 25
2.5.4.3　有効性の結果 26
2.5.4.3.1　主要評価項目（感度） 26
2.5.4.3.2　副次評価項目 29
2.5.4.3.2.1 陰性的中率（度）（Negative Predictability） 29
2.5.4.3.2.2 特異度（Specificity） 31
2.5.4.3.2.3 陽性的中率（度）（Positive Predictability） 33
2.5.4.3.3　部分集団解析の結果 35
2.5.4.3.4　白色光源及び赤色蛍光で検出可能であった腫瘍病変による診断結果について（SPP2C101 試験） 39
2.5.4.3.5　用法用量について 42
2.5.5　安全性の概括評価 42
2.5.5.1　安全性評価の計画 42
2.5.5.2　本剤投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度 43
2.5.5.2.1　患者集団の特徴 43
2.5.5.2.2　曝露の程度 43
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象及び副作用 43
2.5.5.3.1　有害事象 43
2.5.5.3.2　副作用 44
2.5.5.3.3　重症度別の有害事象 46
2.5.5.4　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象 46
2.5.5.4.1　死亡 46
2.5.5.4.2　重篤な有害事象 46
2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象 49
2.5.5.5　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 49
2.5.5.5.1　過量投与 49
2.5.5.5.2　反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性 49
2.5.5.6　世界における市販後使用経験 49
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 49
2.5.6.1　ベネフィット 49

2.5.6.2　リスク 50
2.5.7　参考文献 51

2.5.1　製品開発の根拠

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[1]。また膀胱癌は、無症候性肉眼的血尿などの自覚症状を主訴として受診することによって発見されることが多く、診断は膀胱鏡下生検で採取された組織の病理学診断にて行われる。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[2]。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[3]-[6]。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。

日本泌尿器科学会の膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版[7]では、TURBT の目標は、正確な Stage 診断を得るとともに、全ての可視的病変の切除であるとされている。また、その診断結果に基づいて、TURBT 後の推奨される治療方針が決定されている。

以上のことから、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。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。

5-ALA を用いて膀胱腫瘍を可視化する PDD は 1994 年に海外において最初に検討され[8]、欧米における臨床研究により、白色光源を用いた膀胱鏡検査と比べて感度（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）が高く、視認困難な腫瘍病変（特に CIS などの平坦病変）において優れていることが明らかになった[9]-[14]。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[15]。また、2010 年 5 月には先進医療（旧高度医療）の承認が得られている。この先進医療での経験を踏まえ、[redacted]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 PDD に関する医師主導治験（ALA-BC-1 試験、後述）が計画され、実施された（日本医師会が実施する厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究［治験推進研究事業］の平成 22 年度［2010 年度］研究課題として採択された）。
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）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。

2.5.1.1　薬理学的分類

アミノレブリン酸（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Ⅲ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。腫瘍細胞に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。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（$-CH_2-$）がメチン橋（-CH=）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 に PPIX 及びヘムの生成経路を示す。

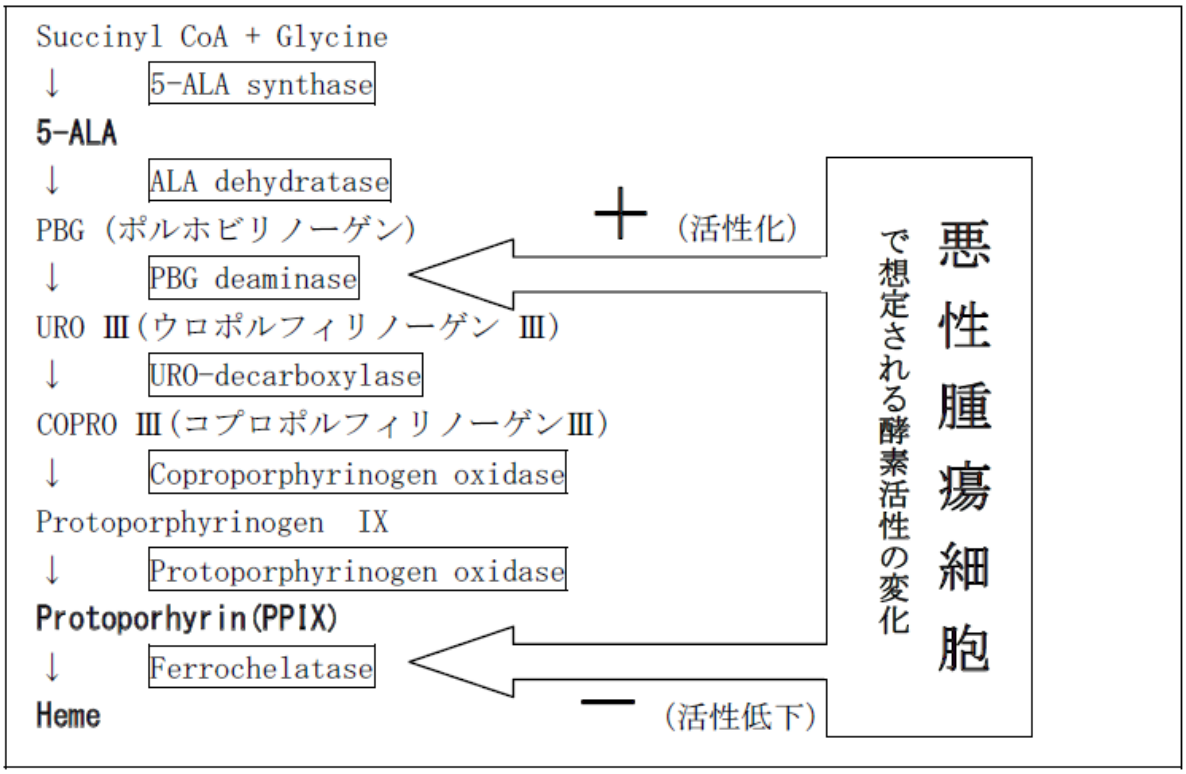


図 2.5- 1　PPIX 及びヘムの生成経路

2.5.1.2　膀胱癌の疫学及び診断

膀胱癌は、米国及び欧州では泌尿器癌としては 2 番目に多い癌であり、米国では 2016 年には

76,960 人が新規に診断されると推計されている[16]。日本では、2015 年の集計で罹患数が 21,300 人（男：16,300 人、女：5,000 人）、死亡数が 8,100 人（男：5,600 人、女：2,500 人）報告されている[17]。膀胱発癌の危険因子としては、喫煙や職業性発癌物質（化学染料である benzidine、2-naphtylamine 等）が挙げられている[7]。

膀胱癌の主な臨床症状は、血尿（無症候性肉眼的血尿、顕微鏡的血尿）及び膀胱刺激症状（頻尿、排尿時痛、残尿感等）であり、特に無症候性肉眼的血尿は最も頻度の高い症状である[7]。

膀胱癌が疑われた場合には、膀胱鏡検査により腫瘍を確認し、肉眼的形態も合わせて確認される。膀胱腫瘍は腫瘍表面の形態により乳頭型・結節型・平坦型・潰瘍型・混合型に分類され、その頻度は乳頭型で約 70%、結節型で約 20%、平坦型で約 4%と報告されている[7]。

乳頭型又は平坦型の場合、最初に TURBT を施行して可視的腫瘍を切除するとともに、浸潤の有無を評価するために筋層組織を採取する。筋層組織の採取は、粘膜下層までの浸潤にとどまる筋層非浸潤性膀胱癌と筋層以上までに進展した筋層浸潤性膀胱癌では治療方針が大きく異なるために重要である。

前述のとおり、未治療の膀胱癌の約 70%を占める筋層非浸潤性膀胱癌の組織型分類は、「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版（2011 年 4 月）」に基づいて行われている（表 2.5- 1）。

表 2.5- 1　筋層非浸潤性膀胱癌の組織型分類

組織型分類		T 分類	異型度
筋層非浸潤性膀胱癌	非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍		
	尿路上皮異形成（UD）	―	―
	尿路上皮内癌（CIS）	pTis	
	非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍		
	低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍（PUNLMP）	pTa	G1
	低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌（NIPUCL）	pTa	G1, G2
	高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌（NIPUCH）	pTa	G2, G3
	浸潤性尿路上皮癌	pT1	G1～G3

膀胱鏡検査は膀胱癌診断の gold standard であり、筋層非浸潤性膀胱癌の標準治療は TURBT である。しかしながら、従来の膀胱鏡検査における白色光源下での観察では、微小腫瘍や CIS などの平坦型腫瘍、さらには隆起病変に付随する平坦病変の広がりの同定は困難であることが明らかになっている。そのため、2 回目の TURBT（second TURBT）における残存腫瘍は白色光源下では 25.2%～53.1%と報告されている[18]。また、Herr らの報告[19]では、710 例（G1：23%［163 例］、G3：77%［547 例］、Ta 又は T1 に併存した CIS：67%［473 例］）の re-staging TURBT（second TURBT）における残存腫瘍（TaG1、CIS、TaG3 及び T1 の合計）は 61%（432/710 例）であり、病期別では TaG1 が 56%（76/136 例）、TaG3 が 67%（218/327 例）、T1G1 が 33%（9/27 例）、T1G3 が 59%（129/220 例）であった（表 2.5- 2）。

表 2.5- 2　初回病理診断別の re-staging TURBT（second TURBT）の病理診断結果
（Herr and Donat [19]）

腫瘍タイプ／異型度	症例数	re-staging TURBT における腫瘍タイプと異型度：n（%）				
		T0	TaG1	CIS	TaG3	T1
TaG1	136	60 (44)	69 (51)	0	7 (5)	0
TaG3	327	109 (33)	9 (3)	105 (32)	76 (23)	28 (9)
T1G1	27	18 (67)	0	2 (7)	5 (19)	2 (7)
T1G3	220	91 (41)	0	62 (28)	17 (8)	50 (23)
Totals	710	278(39)	78 (11)	169 (24)	105 (15)	80 (11)

以上のように、白色光源下の膀胱鏡による初回 TURBT は残存腫瘍が多いために的確な確定診断は難しく、白色光源下の膀胱鏡検査を補う診断法の開発が求められていた。
今回、本剤の経口投与により膀胱腫瘍が赤色蛍光を発することを利用した、白色光源下では視認困難な腫瘍を可視化する診断法の一つである PDD について検討した。

2.5.1.3　臨床試験に関する科学的背景

2.5.1.3.1　アミノレブリン酸塩酸塩（5-ALA）を用いた光線力学診断（PDD）（ALA-PDD）開発の経緯及び臨床研究報告

海外では、従来の白色光源下の膀胱鏡による診断と比べてより優れた診断方法として、5-ALA を用いて腫瘍を赤色蛍光として可視化する PDD が 1994 年に開発された[8]。

5-ALA を用いた PDD（以下、ALA-PDD）の有用性については、表 2.5-3 に示したように多くの臨床研究が実施された結果、赤色蛍光の感度（87%～96.9%）は白色光源下の膀胱鏡による感度（67.5%～84.0%）と比べて優れていることが明らかとなった[9]-[14]。

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、Hungerhuber らの報告[14]では赤色蛍光のみで検出できた CIS の割合は 43.4%と高い割合であった（表 2.5- 4）。

表 2.5- 3　5-ALA を用いた赤色蛍光（PDD）と白色光源下の膀胱鏡検査の診断精度の比較（海外）

報告者	検体数 (症例数)	感度		赤色蛍光のみで検出できた腫瘍陽性の割合	赤色蛍光のみで検出できた CIS の割合	特異度	
		赤色蛍光	白色光源			赤色蛍光	白色光源
Kriegmair M, 1996[9]	433 (104)	96.9%	72.7%	－	－	66.6%	68.5%
Koenig F, 1999[10]	130 (49)	87%	84.0 %	18%	－	59%	－
Riedl CR, 1999[11]	123 (52)	94.6%	76.0%	－	－	43.0%	－
Filbeck T, 1999[12]	347 (120)	96.0%	67.5%	30.3%	42.9%	35.0%	66.4%
Grimbergen MC, 2003[13]	917 (160)	97%	69%	30.0%	69.0%	49%	78%
Hungerhuber E, 2007[14]	4630 (875)	92.0%	76.3%	23.7%	43.4%	－	－

表 2.5- 4　TNM 分類及び異型度分類別の赤色蛍光（PDD）と白色光源の感度（Hungerhuber, et al[14]）

分類	腫瘍陽性	赤色蛍光		白色光源	
		陽性 (%)	陰性 (%)	陽性 (%)	陰性 (%)
pTaG1	495	466(94.1)	29(5.9)	408(82.4)	87(17.6)
pTaG2	205	196(95.6)	9(4.4)	175(85.4)	30(14.6)
pTaG3	45	42(93.3)	3(6.7)	34(75.6)	11(24.4)
pTa Total	745	704(94.5)	41(5.5)	617(82.8)	128(17.2)
pT1G1	12	11(91.7)	1(8.3)	8(66.7)	4(33.3)
pT1G2	53	52(98.1)	1(1.9)	38(71.7)	15(28.3)
pT1G3	149	144(96.6)	5(3.4)	119(79.9)	30(20.1)
pT1 Total	214	207(96.7)	7(3.3)	165(77.1)	49(22.9)
CIS	274	254(92.7)	20(7.3)	155(56.6)	119(43.4)

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[8]を通じてその有用性が検討され、2010 年 5 月には先進医療（旧高度医療）の承認が得られている。筋層非浸潤性膀胱癌に対する臨床研究での成績は、表 2.5- 5 に示すとおり、海外での報告と同様に、白色光源による診断精度と比べて赤色蛍光による診断精度で感度が優れる結果が得られている。

表 2.5- 5　5-ALA を用いた赤色蛍光（PDD）と従来法である白色光源での診断精度の比較（国内[15]）

投与方法	症例数（検体数）	感度（%）		特異度（%）	
		赤色蛍光	白色光源	赤色蛍光	白色光源
膀胱内注入（1.5 g）	75（534）	92.0	54.9	53.8	89.1
経口投与（1.0 g）*	135（838）	89.7	38.6	66.1	97.4

* 単位体重当たりの投与量は 17.7 ± 3.6（11.9～29.1）mg/kg（平均値 ± 標準偏差［範囲］）

一方、欧米において膀胱癌の診断薬として唯一承認されている 5-ALA の誘導体：Hexaminolevulinate（HAL）の成績についても多数報告されている。Burger らは、6 試験の生データによるメタアナリシスの結果、赤色蛍光のみで検出された Ta 病変の割合は 9.7%～40.2%の範囲（全試験の集計は 14.7%：239/1621）、T1 病変は 3.6%～54.5%の範囲（全試験の集計は 10.8%：40/372）、特に CIS 病変では 31.9%～70.6%の範囲（全試験の集計は 40.8%：215/527）と高い割合で検出されたことを報告している[20]。

以上のことから、PDD は白色光源下の膀胱鏡の診断に比べて感度が高く、特に白色光源下では視認困難な CIS を含む平坦病変の検出に優れているといえる。すなわち、赤色蛍光の膀胱鏡による TURBT は、膀胱内の腫瘍病変をより完全に切除できる可能性が期待できる。

PDD は感度が高い一方、白色光源と比べて特異度が劣ることも報告されている。赤色蛍光において特異度が低いことにより生じる可能性のある臨床的デメリットとして、白色光源よりも偽陽性の正常組織を多く採取する結果、TURBT による検体採取が増加、膀胱局所症状に関連する有害事象が増加することが考えられる。

Stenzl らが 5-ALA を用いた筋層非浸潤性膀胱癌の TURBT による有害事象の発現を評価した結果（表 2.5- 6）、いずれかの有害事象を発現した被験者の割合、並びに最も頻度の高い有害事象である血尿、排尿困難、頻尿及び膀胱痙攣等を発現した被験者の割合は、ALA-PDD 群とプラセボ群では差はなかった[21]。

表 2.5- 6　5-ALA を用いた筋層非浸潤性膀胱癌の TURBT による有害事象（Stenzl, et al [21]）

有害事象	プラセボ群 n=183, No. (%)	ALA-PDD 群 n=187, No. (%)	合計 n=370, No. (%)
有害事象を発現した被験者数	62 (33.9)	61 (32.6)	123 (33.2)
泌尿生殖器系 Urogenital system	61 (33.3)	60 (32.1)	121 (32.7)
血尿 Hematuria	50 (27.3)	52 (27.8)	102 (27.6)
排尿困難 Dysuria	18 (9.8)	25 (13.4)	43 (11.6)
頻尿/尿意切迫 Urinary frequency/urgency	18 (9.8)	14 (7.5)	32 (8.6)
膀胱痙攣 Bladder spasms	19 (10.4)	10 (5.3)	29 (7.8)
尿閉 Urinary retention	4 (2.2)	7 (3.8)	11 (3.0)
尿管閉塞 Ureteral obstruction	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
出血性膀胱炎 Hemorrhagic cystitis	3 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.8)
尿失禁 Incontinence	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
消化管系 Gastrointestinal system	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
悪心 Nausea	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
嘔吐 Vomiting	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
胸部/呼吸器系 Pulmonary/respiratory system	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.5)
呼吸困難 Dyspnea	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
酸素分圧低下 Partial oxygen tension decreased	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
心血管系 Cardiovascular system	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
高血圧 Hypertension	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
神経系 Nervous system	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
不眠症 Insomnia	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚 Skin	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
アレルギーAllergy	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
発熱/感染/インフルエンザ様症状 Fever/infection/influenzalike symptoms	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
悪寒 Chills	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
発汗 Sweating	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)
一般状態 General conditions	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
不明 Not specified	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

TURBT における膀胱癌切除のマージン、及び pT1 膀胱癌の TURBT について図 2.5- 2 及び図 2.5- 3 に示す。

白色光源下での TURBT による膀胱癌の切除は、周辺の残存腫瘍の完全な除去のために腫瘍のマージンの正常粘膜を広く深く除去することが推奨されている[22]。乳頭型（広基性）の腫瘍の場合、腫瘍自体のマージンで切除した後、病変の除去と CIS の検出のためにマージンを平面方向に 2 cm 拡張し切除する。

pT1 の膀胱癌の場合は、浸潤の様式の違いが切除方法に影響する。腫瘍 A のような broad-front type の浸潤の場合、A のマージンで切除し、視認可能及び浸潤した腫瘍を完全に除去可能であり、マージン B での切除で顕微鏡的陰性なマージンが得られることにより完全な除去が確認できる。一方、腫瘍 B に示す触手状の浸潤の場合、マージン B での切除では、粘膜下の指状に浸潤した腫瘍が残るため、マージン C の外側 1～2 cm を余分に切除することが完全な除去のため

必要となる。また国内でも、日本泌尿器科学会の Audio-Visual Article にて TURBT による筋層非浸潤性膀胱癌の切除の基本技術として周辺の正常粘膜と筋層を広く切除する手法が紹介されている[23]。

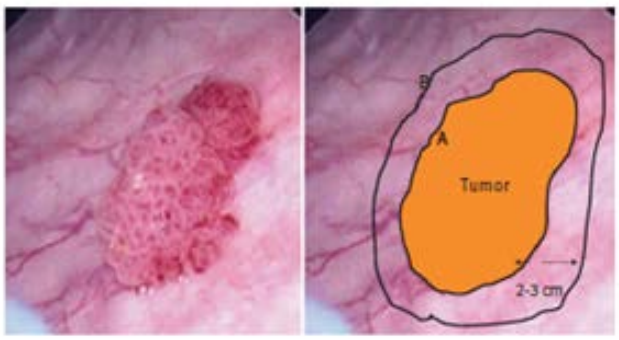


図 2.5- 2　TURBT における切除のマージン

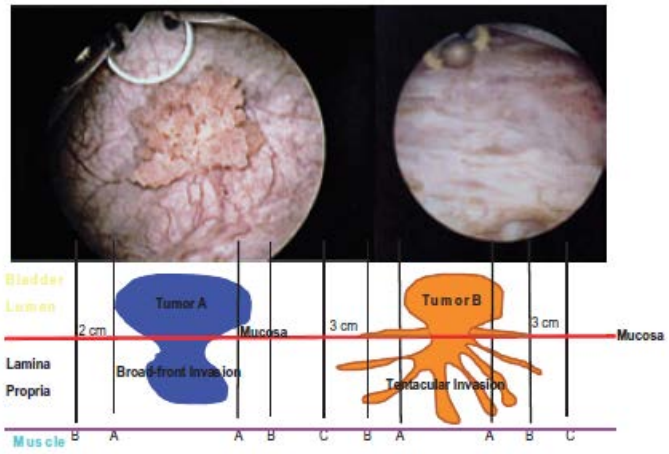


図 2.5- 3　pT1 膀胱癌の TURBT

2.5.1.3.2　ALA-PDD の臨床的意義に関する考察

2.5.1.3.2.1　筋層非浸潤性膀胱癌の再発及び進展リスク

EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）の 7 試験の症例の統合解析の結果から、筋層非浸潤性膀胱癌の予後因子が報告されている[2]。同報告における筋層非浸潤性膀胱癌の再発及び進展に関わる因子は、①腫瘍数、②腫瘍の大きさ、③再発歴（初発・再発と再発間隔）、④T 因子（病理学的深達度）、⑤異型度（グレード）、⑥併発 CIS の 6 項目である（表 2.5- 7）。これらのうち、再発に関しては、①腫瘍数、②腫瘍の大きさ、③再発歴が重要であり、進展に関しては、④T 因子、⑤異型度、⑥併発 CIS が重要であるとされている。

これらの因子別に設定されたスコアの合計により、症例ごとの再発スコア（0～17）と進展スコア（0～23）が設定される。これらの合計スコアを 4 群に分けて、それぞれ 1 年後及び 5 年後の再発率と進展率が報告されている（表 2.5- 8）。例えば、腫瘍数が 3 個、大きさが 3 cm 未満、年 1 回未満の再発、併発 CIS がない TaG1 の症例は、再発スコアは 5 で 1 年後及び 5 年後の再発率はそれぞれ 38%及び 62%、進展スコアは 5 で 1 年後及び 5 年後の進展率はそれぞれ 1%及び 6%となる。

表 2.5- 7　再発及び進展に関わる因子（EORTC[2]）

因子	再発スコア	進展スコア
腫瘍数		
単発	0	0
2 to 7	3	3
≧8	6	3
腫瘍サイズ		
<3cm	0	0
≧3cm	3	3
再発歴		
初発	0	0
年 1 回未満の再発	2	2
年 1 回以上の再発	4	2
T 分類		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
無	0	0
有	1	6
異型度		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
合計スコア（最小-最大）	0-17	0-23

表 2.5- 8　1 年後及び 5 年後の再発率と進展率（EORTC[2]）

再発スコア	1 年後の再発率 (95%CI)	5 年後の再発率(95%CI)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1-4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5-9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10-17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
進展スコア	1 年後の進展率 (95%CI)	5 年後の進展率 (95%CI)
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2-6	1.0% (0.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7-13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14-23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

2.5.1.3.2.2　TURBT 後のリスク分類別の治療法

EAU（European Association of Urology）のガイドラインでは、TURBT 後に推奨される治療法は、腫瘍タイプ、異型度、再発歴、腫瘍数、CIS 併発の有無等による 4 つのリスク分類（低リスク、中間リスク、高リスク、超高リスク）別に提示されている（表 2.5- 9）[24]。

- 低リスク群は TURBT 術後の抗癌剤の即時膀胱内単回注入療法
- 中間リスク群は TURBT 術後の抗癌剤の即時膀胱内単回注入療法及び抗癌剤維持膀胱内注入療法、又は BCG 膀胱内注入療法
- 高リスク群は BCG 膀胱内注入療法（1～3 年間）又は膀胱全摘除術
- 超高リスク群は即時的な膀胱全摘除術

表 2.5- 9　EAU ガイドラインにおけるリスク分類別に推奨される治療法

リスク分類	定義	推奨される治療法
Low-risk tumours 低リスク群	Primary, solitary, Ta, LG/G1,<3 cm, no CIS	One immediate instillation of chemotherapy. TURBT 術後の抗癌剤の即時膀胱内単回注入療法
Intermediate-risk tumours 中間リスク群	All cases between categories of low and high risk	One immediate instillation of chemotherapy followed by further instillations, either chemotherapy for a maximum of 1 year or 1-year full-dose BCG. TURBT 術後の抗癌剤の即時膀胱内単回注入療法及び抗癌剤維持膀胱内注入療法、又は BCG 膀胱内注入療法
High-risk tumours 高リスク群	Any of the following: ・T1 tumours; ・HG/G3 tumours; ・CIS; ・Multiple and recurrent and large(>3 cm) Ta G1G2 tumours(all these conditions must be present)	Intravesical full-dose BCG instillations for 1-3 years or cystectomy (in highest-risk tumours). BCG 膀胱内注入療法（1～3 年間）、又は膀胱全摘除術
Subgroup of highest-risk Tumours 超高リスク群	T1G3 associated with concurrent bladder CIS, multiple and/or recurrent T1G3, T1G3 with CIS in prostatic urethra, unusual histology of urothelial carcinoma, LVI	Radical cystectomy should be considered in those who refuse RC, intravesical full-dose BCG instillations for 1-3 years. 即時的な膀胱全摘除術
	BCG failures	Radical cystectomy is recommended.

National Comprehensive Cancer Network（NCCN）のガイドラインでは、TURBT 後に推奨される治療法は病理学的因子によるリスク分類により決定される[1]（表 2.5- 10）。

Ta/low grade 群の場合、TURBT 後は経過観察のみ、又は術後の抗癌剤の即時的膀胱内単回注入療法が推奨される。Ta/high grade 群の場合、BCG 膀胱内注入療法又は抗癌剤膀胱内注入療法（マイトマイシン C を推奨）、若しくは経過観察が推奨される。

T1/low grade 群及び T1/high grade 群の場合は、second TURBT を推奨又は high grade 群では膀胱全摘除術が推奨される。second TURBT 後に残存腫瘍ありの場合には BCG 膀胱内注入療法又は膀胱全摘除術、残存腫瘍なしの場合には BCG 又はマイトマイシン C の膀胱内注入療法が推奨される。CIS が存在する場合には BCG 膀胱内注入療法が推奨される。

表 2.5- 10　NCCN ガイドラインにおけるリスク分類別に推奨される治療法

リスク分類	推奨される治療法
Ta/low grade 群	TURBT 後は経過観察のみ、又は術後の抗癌剤の即時的膀胱内単回注入療法
Ta/high grade 群	BCG 膀胱内注入療法又は抗癌剤膀胱内注入療法（マイトマイシン C を推奨）、若しくは経過観察
T1/low grade 群及び T1/high grade 群	second TURBT を推奨又は high grade 群では膀胱全摘除術
second TURBT 後に残存腫瘍ありの場合	BCG 膀胱内注入療法又は膀胱全摘除術
second TURBT 後に残存腫瘍なしの場合	BCG 又はマイトマイシン C の膀胱内注入療法 若しくは経過観察（粘膜固有層に限定した浸潤かつ CIS がない、腫瘍量が少ない症例の場合のみ）
CIS が存在する場合	BCG 膀胱内注入療法

本邦の膀胱癌診療ガイドライン（2015 年版）[7]における TURBT 後に推奨される治療法は、低リスク群（単発、初発、3 cm 未満、Ta、low grade、併発 CIS なしの全てを満たす）の場合は TURBT 後の抗癌剤即時単回膀胱内注入療法、中リスク群（Ta-1、low grade、併発 CIS なし、多発性又はサイズが 3 cm 以上）の場合は抗癌剤又は BCG の膀胱内注入療法、高リスク群（T1、high grade、CIS［併発 CIS を含む］、多発、再発のいずれかを含む）の場合は BCG 膀胱内注入療法又は膀胱全摘除術が推奨されている（表 2.5- 11）。

表 2.5- 11　膀胱癌診療ガイドライン（2015 年版）におけるリスク分類別に推奨される治療法

リスク分類	定義	推奨される治療法
低リスク群	単発、初発、3 cm 未満、Ta、low grade、併発 CIS なしの全てを満たす	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入療法のみ
中リスク群	Ta-1、low grade、併発 CIS なし、多発性又はサイズが 3 cm 以上	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入療法＋抗癌剤又は BCG の膀胱内注入療法
高リスク群	T1、high grade、CIS（併発 CIS を含む）、多発、再発のいずれかを含む	初回 TURBT 時の抗癌剤即時単回膀胱内注入療法＋BCG 膀胱内注入療法又は膀胱全摘除術

2.5.1.3.2.3　TURBT による腫瘍病変除去の重要性

初回 TURBT において、可能な限り全ての腫瘍病変を切除することの重要性は Herr ら（2006）により報告されている[19]。

この報告では、初回 TURBT の 2～4 週間後に re-staging TURBT（second TURBT）が実施された 710 例の初回 TURBT 後 5 年以内の再発率は 69%、進展率は 21%であった（表 2.5- 12）。これらの症例の初回 TURBT 後 5 年以内の再発率と進展率を、re-staging TURBT における残存腫瘍ごとに比較したところ、病理学的に腫瘍を認めなかった症例（T0）では再発率は 53%、進展率は 9%であったのに対し、CIS を認めた症例では再発率は 68%、進展率は 23%、またそれ以外の腫瘍病変（TaG1、TaG3、T1）を認めた症例では再発率（83%～90%）、進展率（9%～76%）であり、CIS を認めた症例及びそれ以外の腫瘍を認めた症例で再発率及び進展率ともに高い傾向がみられた。

表 2.5- 12　病理学的診断別の re-staging TURBT 後の 5 年以内の再発率又は進展率（Herr and Donat [19]）

Re-staging TURBT での病理学的診断	症例数	初回膀胱鏡検査での CR n (%)	再発率 n (%)	進展率 n (%)
T0	278	268 (96)	148 (53)	25 (9)
TaG1	78	70 (90)	65 (83)	7 (9)
CIS	169	124 (73)	115 (68)	39 (23)
TaG3	105	73 (70)	90 (86)	17 (16)
T1	80	36 (45)	72 (90)	61 (76)
total	710	571 (80)	490 (69)	149 (21)

CR：complete response

また、Herr らの報告[19]における多変量解析の結果、腫瘍再発のリスク因子として、①re-staging TURBT の病理所見（腫瘍の有無）、及び②re-staging TURBT 後の初回膀胱鏡検査での complete response（CR：腫瘍なし）が示されており、進展のリスク因子として、③初期の病理所見（Ta／T1）、④CIS の有無、⑤re-staging TURBT 後の初回膀胱鏡検査での CR、及び⑥re-staging TURBT の病理所見（腫瘍の有無）が示されている（表 2.5- 13）。

以上のことから、初回 TURBT において可能な限り腫瘍病変を切除することが、再発率及び進展率を低下させるために重要であるといえる。

表 2.5- 13　腫瘍再発及び進展のリスク因子（多変量解析）（Herr and Donat [19]）

変数	ハザード比（95%CI）	p 値
腫瘍再発		
年齢	1.0(0.99-1.0)	0.55
性別	1.1(0.91-1.4)	0.27
初期の病理所見（Ta vs T1）	0.97(0.80-1.2)	0.79
異型度（G1 vs G3）	1.1(0.83-1.5)	0.48
CIS（no vs yes）	1.0(0.78-1.3)	0.99
Re-staging TURBT の病理所見（T0 vs Tany）①	1.3(1.2-1.4)	<0.001
初回膀胱鏡検査での CR（yes vs no）②	5.2(4.1-6.6)	<0.001
進展		
年齢	1.0(0.99-1.1)	0.34
性別	0.76(0.45-1.0)	0.21
初期の病理所見（Ta vs T1）③	1.5(1.0-2.1)	0.02
異型度（G1 vs G3）	1.7(0.94-3.2)	0.08
CIS（no vs yes）④	2.7(1.5-4.9)	0.002
初回膀胱鏡検査での CR （yes vs no）⑤	3.7(2.6-5.3)	<0.001
Re-staging TURBT の病理所見⑥	6.9(4.7-8.8)	<0.001

CR：complete response（腫瘍なし）
※①～⑥は本文中の記載番号と対応

2.5.1.3.2.4　ALA-PDD による CIS 検出の意義

(1) ALA-PDD による残存腫瘍の減少

ALA-PDD により、白色光源下と比べて TURBT 時の残存腫瘍が減少したことが報告されている[25]。本報告での ALA-PDD 及び白色光源下 TURBT による症例あたりの残存腫瘍の割合を図 2.5-4 に示す。残存腫瘍症例数の割合は、白色光源下 TURBT では 25.2%であったのに対し、ALA-PDD では 4.5%と有意に減少していた。腫瘍タイプ別では、pTa と CIS の残存腫瘍症例数が ALA-PDD により有意に減少していた。特に CIS は、白色光源下での膀胱鏡診断では 80%の症例で残存したのに対し、ALA-PDD の場合では残存腫瘍が認められなかった（p=0.048）。

これらの結果から、ALA-PDD を用いた TURBT は、白色光源下の TURBT と比べて CIS 等の腫瘍が残存する症例数を顕著に減少させたことが示された。

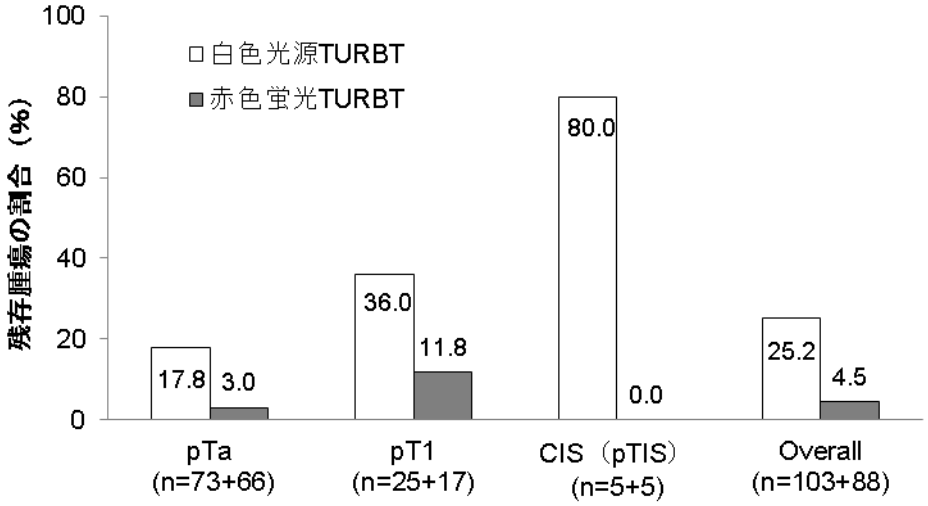


図 2.5- 4　ALA-PDD 及び白色光源下 TURBT による症例あたりの残存腫瘍の割合
（Filbeck, et al [25]より改変）

(2) PDD でのみ検出された腫瘍病変による的確な治療法の選択

①治療ガイドラインにおける記載：

膀胱癌の診断時に、従来の白色光源下の膀胱鏡で視認困難な腫瘍病変（CIS、微小病変など）を検出できることは、TURBT 後の正確な診断及び的確な治療法の選択にとって重要であると考えられている。

前述のとおり、CIS は従来の白色光源下の膀胱鏡では発見しにくく、予後において筋層まで進展する可能性が非常に高い腫瘍であるため、EORTC 及び EAU のガイドラインでは、CIS の筋層浸潤膀胱癌への進展リスクは最も高いスコアが設定されている（2.5.1.3.2.1）。また、CIS の併発によりリスク分類が変更となる場合には、推奨される治療方針が変更される。EAU のガイドライン（表 2.5- 9）では、例えば TaG1-G2 症例で CIS 病変が検出された場合、TURBT 後の標準的な治療法は膀胱内化学療法から BCG 膀注療法に変更される。T1（G3）のみの症例の治療法としては BCG 膀注療法が推奨されるが、CIS を併発すると膀胱摘出術を検討するとされているなど、TURBT 後の治療方針を決定するうえで大きな影響を与えるため、CIS に対する検出を高めることが臨床上重要であると報告されている[1]。

また、欧米の筋層非浸潤性膀胱癌の治療ガイドラインでは、PDD による診断が推奨されている。EAU のガイドライン（2015 年）では「PDD は CIS 又は高グレードの癌が疑われた場合にランダム生検の代わりとなる。（GR：B）」と記載されており[24]、NCCN ガイドライン（2016 年）でも「PDD は視認困難な腫瘍を検出できることが最も大きな利点であろう。」と記載されている[1]。このように、これらの欧米のガイドラインでは、PDD は CIS を含む高グレード又は視認困難な腫瘍の可視化及び検出率が高まる点で、その利用価値を認めて推奨している。

②文献情報における記載：

Filbeck らは、膀胱腫瘍が疑われた 279 例のうち白色光源下の膀胱鏡による診断で 168 例に腫瘍陽性が認められたが、ALA-PDD によって 27 例に追加情報（9 例：腫瘍陽性、10 例：複数病変、8 例：ステージ変更）が得られ、そのうちの 16 例に対して適切な治療方針を早期に選択できたと報告している[26]。また Jocham らは、膀胱鏡での診断時に腫瘍陽性であった 328 検体のうち

白色光源下では 77%であった検出感度が、HAL を用いた PDD（HAL-PDD）では 96%と高く、この検出感度の差は特に異形成（27 検体のうち白色光源では 48%、PDD では 93%）、及び CIS（62 検体のうち白色光源では 68%、PDD では 95%）で顕著に認められたこと、さらに検出感度が上昇したことで 25 例（17%）がより適切な治療法が選択できたことを報告した[27]。また Geavlete らは、非浸潤性膀胱腫瘍が疑われた患者 142 例のうち 35.2%に HAL-PDD により追加で腫瘍病変が検出され、さらに 19%の患者で再発又は進展リスクの高い情報が得られ、後治療が適切に選択されたことを報告している[28]。これらの報告は、筋層非浸潤性膀胱癌の治療法の選択において、5-ALA 及び HAL を用いた PDD により視認困難な病変を検出することの臨床上の重要性を示していると考えられる。

以上のガイドライン及び文献等の情報から、現時点での PDD の臨床上の役割は、白色光源では視認困難な CIS をはじめとする腫瘍を高い診断精度で可能な限り検出すること、及びその結果としてより正確な診断と的確な治療法が選択できることであると考える。

2.5.1.3.3　PDD と無再発生存率の関連性

膀胱癌の再発の原因は TURBT 後の残存腫瘍であると考えられているため、TURBT 時により完全に腫瘍を切除することにより無再発生存率の上昇が期待され、2000 年代から臨床試験が実施されてきた。

白色光源及び PDD による TURBT の無再発生存率の比較は、5-ALA 又は HAL を用いた臨床試験で欧州を中心に検討され、ALA-PDD は 2002 年から 2011 年までに 6 報、HAL-PDD は 2009 年から 2014 年までに 8 報の報告がある。

ALA-PDD で実施した臨床試験の報告：

ALA-PDD が実施された臨床試験における TURBT 後の無再発生存率は、4 試験（Filbeck、Babjuk、Daniltchenko 及び Denzinger）において、白色光源群と比較して赤色蛍光群が有意に高かった（Daniltchenko らの報告では、再発率が有意に低かった）ことが報告されている[25],[29]-[31]（表 2.5- 14）。特に Denzinger らの報告[31]では 8 年間にわたり経過観察が行われ、赤色蛍光群の方が有意に優れていたことが報告された。

一方、直近の 2 試験（Schumacher 及び Stenzl）の報告[32],[21]では、無再発生存率に有意差が認められなかった。この差が認められなかった理由として、TURBT 後の後治療が影響した可能性が言及されている。なおその後、現在まで（2016 年 8 月 15 日検索）に該当する報告はない。

表 2.5- 14　白色光源下の TURBT 施行後（白色光源）と 5-ALA を用いた TURBT 施行後（赤色蛍光）の再発率又は無再発生存率を比較した試験のまとめ

報告者	観察期間(ヶ月)	白色光源			赤色蛍光			Log-rank 検定
		症例数	再発率	無再発生存率	症例数	再発率	無再発生存率	p 値
Filbeck, 2002[25]	12	103	－	73.8%	88	－	89.6%	0.004
	24		－	65.9%		－	89.6%	
Babjuk, 2005[29]	12	62	－	39%	60	－	66%	0.008
	24		－	28%		－	40%	
Daniltchenko, 2005[30]	2	51	41%	－	51	16%	－	0.02
	12		61%	－		43%	－	
	36		73%	－		59%	－	
	60		75%	－		59%	－	
Denzinger, 2007[31]	24	103	－	73%	88	－	88%	0.0003
	48		－	64%		－	84%	
	72		－	54%		－	79%	
	96		－	45%		－	71%	
Schumacher, 2010[32]	12	138	－	55.9%	141	－	55.1%	0.689
Stenzl, 2011[21]	12	176	－	72.8%	183	－	64.0%	0.2216

HAL-PDD で実施した臨床試験の報告：

HAL を用いた PDD では 6 試験（Burger、Stenzl、Hermann、Dragoescu、Geavlete 及び Grossman）で赤色蛍光群の無再発生存率が有意に高かった（再発率が有意に低かった）ことが報告されている[33]-[37],[28]（表 2.5- 15）。しかしながら、最近報告された O'Brien らの試験では、TURBT の 12 ヵ月後の再発率は赤色蛍光群が 63 例のうち 16%、白色光源群が 67 例のうち 22%であり、有意差は認められなかった[38]。また Gkritsios らも、TURBT の 40 ヵ月後の再発率は赤色蛍光群では 48 例のうち 37.5%、白色光源群では 37 例のうち 45.9%であり、有意差は認められなかったことを報告している[39]。

表 2.5- 15　白色光源下-TURBT 施行後（白色光源）と HAL-TURBT 施行後（赤色蛍光）の再発率又は無再発生存率を比較した試験のまとめ

報告者	観察期間(ヵ月)	白色光源			赤色蛍光			p 値
		症例数	再発率	無再発生存率	症例数	再発率	無再発生存率	
Burger, 2009[33]	12	142	－	78%	135	－	92%	＜0.01※
	24		－	71%		－	84%	
	36		－	67%		－	82%	
Stenzl, 2010[34]	9	280	56%	－	271	47%	－	0.026#
Hermann, 2011[35]	12	74	47.3%	－	59	30.5%	－	0.05#
Dragoescu, 2011[36]	12	22	45.45%	－	22	18.18%	－	0.0461
Geavlete, 2012[28]	3	114	15.8%	－	125	7.2%	－	0.003#
	12		32.5%	－		21.6%	－	0.005#
	24		45.6%	－		31.2%	－	0.001#
Grossman, 2012[37]	Median follow-up: 白色光源:53.0 赤色蛍光:55.1	261	－	31.8%	255	－	38%	再発期間（中央値）赤色蛍光: 16.4 ヵ月 白色光源: 9.6 ヵ月 p=0.04$
O'Brien, 2013[38]	3	82	17%	－	86	20%	－	0.7*
	12	67	22%	－	63	16%	－	0.38*
Gkritsios, 2014[39]	40	37	45.9%	－	48	37.5%	－	0.507#

※：Log-rank 検定／$：Wilcoxon test／#：chi-square test or binomial test／*：Fisher's exact test

無再発生存率の差についての検討：

これらの試験で赤色蛍光群と白色光源群での無再発生存率（又は再発率）の成績が異なる原因として、①TURBT の病変切除時に筋層まで切除しているかどうか、②TURBT の経験が十分にある術者による成績であるか否かなどが考えられており、これらについて以下の報告がある。

Mariappan らは、TURBT 時に腫瘍病変を筋層まで採取した 144 例のうち早期に再発した被験者は 21.7%で、腫瘍病変を筋層まで採取しなかった 90 例のうち早期に再発した被験者は 44.4%であった結果から、腫瘍病変を筋層まで採取することにより早期再発を低減できることを報告している[40]。また、TURBT における術者の経験の差による影響についても検討を行い、junior（TURBT の経験 5 年以下）が実施した 89 例のうち早期に再発した被験者は 39.3%、senior が実施した 145 例のうち 24.8%であったことから、TURBT の経験豊富な術者に施術された被験者では有意に早期再発率が低かったことを報告している。

さらに Mariappan らは、TURBT の手法を統一（腫瘍病変を筋層まで採取）して赤色蛍光群と白色光源群の早期再発率を比較したところ、赤色蛍光群の早期再発率は 191 例中 13.6%、白色光源群は 155 例中 30.9%であり、赤色蛍光群の早期再発率が有意に低かったことを報告している[41]。

これまでの報告から TURBT の手技や術者の経験度等が再発率に影響を与え得る可能性が示唆され、TURBT 後の再発率を指標とする比較試験では腫瘍病変切除時に必ず筋層まで採取を行う TURBT 手法の均一化が必要であると考えられる。

2.5.1.4　臨床開発の経緯及び臨床データパッケージ

（1）本剤の臨床開発の経緯

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 試験を「非対照、多施設共同試験」として計画した妥当性に関して、2011 年 5 月 23 日に「治験成分記号：NPC-07、医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談」において医薬品医療機器総合機構に相談し、下記の意見を頂いた。

- 本剤（5-ALA）に対する適切な実対照薬は存在しないが、現在実臨床では白色光源のみで診断がなされていることを踏まえると、白色光源のみの診断を対照として、本剤の診断能を検討する必要がある。

- 個体内比較によっても、本剤を用いたときの診断能と既存の白色光源のみでの診断能を適切に比較できるような試験デザインが提案可能な場合においては、本治験において別途白色光源のみの診断を対照群として設定しない試験デザインを選択することは可能と考える。

これらの意見を踏まえ、ALA-BC-1 試験では、5-ALA 10 mg/kg 又は 20 mg/kg 経口投与の 2 用量群で、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。その結果、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。

本剤の推奨用量の 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、第 III 相企業治験として SPP2C101 試験を計画した。
第 III 相試験のデザインとして、白色光源のみの診断を対照群とした被験者単位の試験として実施することも検討したが、診断能の評価に関連する被験者の患者背景（腫瘍の種類・形態や個数等）は、治験薬投与後、TURBT 実施時まで把握できない。そのため、患者背景を均一化した無作為割付を行うには ALA-BC-1 試験よりも大幅に症例数を増やす必要があると考えられる。国内において当該治験実施可能な施設や光線力学診断用医療機器の数が十分確保できず、被検者単位の盲検化対照試験が実施不可能であることから、個体内の生検組織検体単位での比較試験として実施することが妥当と判断した。

なお、海外の文献報告では、米国の HAL による PDD の専門家委員会は、「被験者内比較は、腫瘍の検出のために行われ、被験者間比較は、腫瘍再発リスクの評価のために行われた」と表明している[42]。同表明を考慮しても、今回の試験の目的は白色光源下の膀胱鏡診断と ALA-PDD による腫瘍検出の感度及び特異度の比較であることから、個体内比較がより妥当であると言える。

さらに、腫瘍検出の感度及び特異度の比較は、患者内の同一の生検組織検体を白色光源下の膀胱鏡検査と赤色蛍光による検査の両者で行えば、腫瘍の種類や数が完全に同じ条件での比較となることから、個体内の生検組織検体単位の比較試験がより妥当である。

以上の理由から SPP2C101 試験は、個体内の生検組織検体単位での白色光源下の膀胱鏡診断と赤色蛍光による腫瘍検出の診断能を比較することとした。

上記の背景により計画された SPP2C101 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。生検組織単位の評価において、赤色蛍光による所見が白色光源下での腫瘍病変の評価に影響するバイアスを回避する必要があるため、検体の評価と採取の方法に関して 2014 年 12 月 11

日の「医薬品第Ⅱ相試験終了後相談」にて相談し、まず白色光源下で腫瘍病変の有無を確認後、赤色蛍光の有無の評価を行い、組織検体を採取する「診断と組織検体採取の手順」を規定することとした。なお SPP2C101 試験は、単一投与群のオープンラベル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担保した。

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。

上記 2 試験の結果を基に、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を行い、申請時データパッケージに関する助言を得た。また、本剤の臨床的意義に関する妥当性、及び実施した試験結果の妥当性について適切に説明がなされる場合には、本剤 20 mg/kg の用量で膀胱癌に係る効能による承認申請を行うことは受け入れ可能である、との見解を得た。

（2）臨床データパッケージ

前項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 2.5- 16 のとおりとした。

本製造承認申請の評価資料とした臨床試験 2 試験（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験）では、主要評価項目として感度（Sensitivity）を設定した。感度は両試験とも、腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陽性（白色光源の場合は病変陽性）とされた生検組織検体の割合と定義した。本診断法の目的は、白色光源では視認困難である微小病変、上皮内癌及び異形成等の平坦な病変を見逃さないことであり、感度は診断能の評価指標として最も適切であると考えられることから主要評価項目として設定した。

主要評価項目に加えて副次評価項目として、一般に診断精度の評価として用いられることから、特異度、陰性的中率、及び陽性的中率を設定した。特異度は、両試験とも、腫瘍陰性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陰性（白色光源の場合は病変陰性）とされた生検組織検体の割合と定義した。陽性的中率は、両試験とも、赤色蛍光で検査陽性（白色光源の場合は病変陽性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陽性と診断された生検組織検体の割合と定義した。陰性的中率は、両試験とも、赤色蛍光で検査陰性（白色光源の場合は病変陰性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陰性と診断された生検組織検体の割合と定義した。

下記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 2.5- 16　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	SPP2C101	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線力学診断の有効性（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

2.5.2　生物薬剤学の概括評価

本剤の有効性を検討する 2 つの臨床試験は、「悪性神経膠腫体内診断用医薬品」として承認取得済のアミノレブリン酸塩酸塩【アミノレブリン酸塩酸塩凍結乾燥製剤／化学合成（以下、凍結乾燥製剤と表記)】への【アミノレブリン酸塩酸塩顆粒剤／クラシカル発酵品（以下顆粒剤と表記)】の剤形追加、及び追加された顆粒剤の「筋層非浸潤性膀胱癌の診断薬」に対する効能効果の承認を目的として実施した。第 II/III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）では凍結乾燥製剤、第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）では顆粒剤と、異なる剤形で試験を実施した。

凍結乾燥製剤と顆粒剤は、どちらもアミノレブリン酸塩酸塩のみを 1.5 g 含み、用量、用法も同様であるが、原薬の製造方法（化学合成及びクラシカル発酵）が異なっている。しかしながら、下記の理由（詳細は 2.7.1）により生物学的同等性試験は実施しなかった。

凍結乾燥製剤と顆粒剤は、①原薬のみから製造されており、成分及び組成の同等性が証明できること、②凍結乾燥製剤及び顆粒剤は原薬のみから製造されること、③原薬のみで構成されている両製剤は、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。

また、今回の申請では、既承認の凍結乾燥製剤及び同等と考えられる顆粒剤を同様の用量及び用法で使用したため、新規のバイオアベイラビリティー試験は実施しなかった。

2.5.3　臨床薬理の概括評価

（該当なし）

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性を検討する臨床試験は、国内で実施した 2 試験（医師主導治験 1 試験、企業治験 1 試験）であり、表 2.5- 17 に概要を示した。

表 2.5- 17　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	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	10 mg/kg 又は 20 mg/kg 経口投与	10 mg/kg 群：25 例 20 mg/kg 群：37 例	14 日
国内	SPP2C101	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	20 mg/kg 経口投与	61 例	14 日

2.5.4.1　臨床試験の試験方法

各試験の試験方法の要約を表 2.5- 18 及び表 2.5- 19 に示した。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験の試験デザインは概ね同様であった。試験間で主な相違があった点は、用量群の設定、盲検化の有無、中央病理判定の実施有無及び使用製剤であった。

用量群は、ALA-BC-1 試験では 2 用量（10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群）を設定した。一方、SPP2C101 試験では、先行して実施された ALA-BC-1 試験で臨床推奨用量と考えられた 1 用量群（20 mg/kg）のみを設定した。また、ALA-BC-1 試験では、2 用量群を設定したため、盲検化を行った。一方、SPP2C101 試験では、1 用量群のみであったため、盲検化は行わなかった。

病理判定は、ALA-BC-1 試験では各実施医療機関の病理検査部門において予め指名された者が盲検下で行った。SPP2C101 試験では盲検下で中央判定機関にて行った。

使用製剤は、ALA-BC-1 試験では凍結乾燥製剤、SPP2C101 試験では顆粒剤であった。いずれの製剤も、1 バイアル及び 1 包中アミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する製剤であり、いずれも規定用量を水に溶解して経口投与した。なお、溶解時の製剤の同等性については、2.5.2（詳細は 2.7.1）に記載した。

表 2.5- 18　第 II/III 相医師主導治験（ALA-BC-1 試験）の試験方法の要約

項目	内容
試験番号（フェーズ）	ALA-BC-1（第 II/III 相）
試験標題名	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
試験の目的	5-ALA 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するとともに、臨床推奨用量並びに安全性の検討を行う。
試験デザイン	同意を取得後、選択・除外基準を確認し仮登録を行った。その後、再度、選択・除外基準を確認し本登録を行い、二重盲検下にて 5-ALA 10 mg/kg 群（以下、10 mg/kg 群）又は 5-ALA 20 mg/kg 群（以下、20 mg/kg 群）のいずれかに割り付けた。蛍光膀胱鏡施行前 3 時間に本剤を経口投与した。投与後 14 日までを観察期間とした。
被験者数	計画時：60 例（10 mg/kg 群 30 例、20 mg/kg 群 30 例）

項目	内容
	解析時：62 例（10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例）
対象	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
使用薬剤	1 バイアル中に 5-アミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する凍結乾燥製剤 ロット番号：[redacted]
投与方法	本剤を水に溶解し、蛍光膀胱鏡施行前 3 時間（範囲：2～4 時間）に 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を経口投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目： 感度（Sensitivity）：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） 副次評価項目： • 陰性的中度（Negative Predictability）： 検査陰性とされた生検組織検体のうち、腫瘍陰性と診断された生検組織検体の割合 • 特異度（Specificity）： 腫瘍陰性と診断された生検組織検体のうち、検査陰性とされた生検組織検体の割合 • 陽性的中度（Positive Predictability）： 検査陽性とされた生検組織検体のうち、腫瘍陽性と診断された生検組織検体の割合 安全性：有害事象、副作用、臨床検査／尿検査（血液学的検査、血液生化学的検査／尿定性検査）、12 誘導心電図及びバイタルサイン（体温、脈拍、血圧）
解析方法（有効性）	最大の解析対象集団（FAS）を主たる解析対象集団とし、Per protocol set（PPS）による解析も感度分析のために実施することとした。 1. 主要評価項目：感度 用量群別に、赤色蛍光と白色光源下の感度とその 95%信頼区間を求めるとともに、赤色蛍光と白色光源下の感度の比較を χ^2 検定で行った。 2. 副次評価項目 • 陰性的中度： 用量群別に、赤色蛍光と白色光源下の陰性的中度とその 95%信頼区間を求めるとともに、赤色蛍光と白色光源下の陰性的中度の比較を χ^2 検定で行った。 • 特異度： 陰性的中度と同様の解析を行った。 • 陽性的中度： 陰性的中度と同様の解析を行った。
観察期間	同意取得時から本剤投与後 14 日までとした。
試験期間	（最初の被験者の組入れ日）：2012 年 2 月[redacted]日 （最後の被験者の観察完了日）：2012 年 12 月[redacted]日

表 2.5- 19　第 III 相企業治験（SPP2C101 試験）の試験方法の要約

項目	内容
試験番号（フェーズ）	SPP2C101（第 III 相）
試験標題名	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

項目	内容
試験の目的	TURBT 施行時の SPP-005 単回経口投与（20 mg/kg）による筋層非浸潤性膀胱癌の光線力学診断能及び安全性を検討する。
試験デザイン	本治験は、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第 III 相試験であり、SPP-005 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するとともに、安全性の検討を非盲検、多施設共同試験で実施した。
被験者数	計画時：60 例 解析時： 治験薬投与例数：61 例 有効性解析対象例数：60 例 安全性解析対象例数：61 例
対象	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
使用薬剤	被験薬（SPP-005）：1 包中にアミノレブリン酸塩酸塩を 1.5 g 含有する顆粒剤 製造番号：[redacted]
投与方法	本剤 1.5 g/包を 50 mL の水に溶解し、蛍光膀胱鏡施行前 3 時間（範囲：2～4 時間）に、被験者の体重に応じた必要量（20 mg/kg）を経口投与した。
評価項目	有効性： 主要評価項目： 感度（Sensitivity）：腫瘍陽性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陽性（白色光源の場合は病変陽性）とされた生検組織検体の割合 副次評価項目： • 特異度（Specificity）： 腫瘍陰性と診断された生検組織検体のうち、赤色蛍光で検査陰性（白色光源の場合は病変陰性）とされた生検組織検体の割合 • 陽性的中率（Positive Predictive Value）： 赤色蛍光で検査陽性（白色光源の場合は病変陽性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陽性と診断された生検組織検体の割合 • 陰性的中率（Negative Predictive Value）： 赤色蛍光で検査陰性（白色光源の場合は病変陰性）とされた生検組織検体のうち、腫瘍陰性と診断された生検組織検体の割合 安全性：有害事象、副作用、臨床検査／尿検査（血液学的検査、血液生化学的検査／尿定性検査）、12 誘導心電図及びバイタルサイン（体温、脈拍、血圧）
解析方法（有効性）	FAS を主たる解析対象集団とし、PPS による解析も感度分析のために実施することとした。 1. 主要評価項目 主要評価項目である感度について、赤色蛍光と白色光源の比較を McNemar 検定により行った。また、赤色蛍光と白色光源について、各々の感度及びその 95%信頼区間を算出した。また、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合及びその 95%信頼区間と、白色光源でのみ検出できた腫瘍陽性の割合及びその 95%信頼区間を算出した。

項目	内容
	2.　副次評価項目 • 特異度 赤色蛍光と白色光源について、各々の特異度及びその 95%信頼区間を算出した。また、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陰性の割合及びその 95%信頼区間と、白色光源でのみ検出できた腫瘍陰性の割合及びその 95%信頼区間を算出した。さらに、赤色蛍光と白色光源の比較を McNemar 検定により行った。 • 陽性的中率 赤色蛍光と白色光源について、各々の陽性的中率及びその 95%信頼区間を算出した。また、赤色蛍光と白色光源の比較をカイ二乗検定により行った。 • 陰性的中率 赤色蛍光と白色光源について、各々の陰性的中率及びその 95%信頼区間を算出した。また、赤色蛍光と白色光源の比較をカイ二乗検定により行った。
観察期間	同意取得時から本剤投与後 14 日までとした。
試験期間	（最初の被験者の組入れ日）：2015 年 5 月[redacted]日 （最後の被験者の観察終了日）：2016 年 4 月[redacted]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、人口統計学的及び他の基準値の特性

2.5.4.2.1.1　選択基準及び除外基準

選択基準は両試験で同様であった。SPP2C101 試験で選択基準として設定されていた臨床検査値（腎機能、肝機能及び血液）に関する基準は、ALA-BC-1 試験では除外基準として設定されており、基準に相違はなかった。

除外基準も両試験で概ね同様であった。ALA-BC-1 試験では、除外基準として「同種骨髄移植後の患者」及び「重症の精神障害を有する患者」が設定されていたが、SPP2C101 試験では設定しなかった。

2.5.4.2.1.2　解析対象集団

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験では、解析対象集団として、「FAS」、「PPS」及び「安全性解析対象集団」を設定した。有効性の主たる解析対象集団とした FAS は、両試験とも「本剤が投与された症例から、重大な GCP 逸脱症例及び本剤投与後の有効性に関する情報が全く得られなかった症例（及び 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ではなかった症例）を除いた集団」と定義した。

2.5.4.2.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）ALA-BC-1 試験

ALA-BC-1 試験には 62 例が登録され（10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例）、10 mg/kg 群の 25 例及び 20 mg/kg 群の 37 例が治験を完了した。治験を中止した被験者は認められなかった。

FAS の平均年齢は、10 mg/kg 群で 70.4 歳（最小値～最大値：42～83 歳）、20 mg/kg 群で 68.1 歳（最小値～最大値：45～83 歳）であった。男性及び女性被験者の割合は、10 mg/kg 群でそれぞれ 80.0%（20/25 例）及び 20.0%（5/25 例）、20 mg/kg 群で 73.0%（27/37 例）及び 27.0%（10/37 例）であり、いずれの用量群でも男性被験者が多かった。平均体重は、10 mg/kg 群で 59.4 kg（最小値～最大値 : 36～78 kg）、及び 20 mg/kg 群で 58.6 kg（最小値～最大値 : 39～74 kg）であった。新鮮例／術後再発例の割合は、10 mg/kg 群でそれぞれ 72.0%（18/25 例）及び 28.0%（7/25 例）、

20 mg/kg 群で 67.6%（25/37 例）及び 32.4%（11/37 例）であり、いずれの用量群でも新鮮例が多かった。

人口統計学的及び他の基準値の特性（被験者背景）を因子として用量群別に集計し、データの性質に応じた検定（χ^2 分析、分散分析）を用い、用量群間の不均衡について有意水準（両側 15%）を目安として検討した結果、いずれの項目でも用量群間に偏りはみられなかった。

（2）SPP2C101 試験

SPP2C101 試験には 61 例が登録された。登録された 61 例全ての被験者に治験薬が投与され、治験薬を投与された全ての被験者が治験を完了した。治験を中止した被験者は認められなかった。

FAS の平均年齢は 70.1 歳（最小値～最大値：53～84 歳）で、65 歳以上の区分に過半数が分布していたが、20～64 歳、65～74 歳、75～84 歳の分布に大きな違いはなかった。女性被験者は 15.0%（9/60 例）、男性被験者は 85.0%（51/60 例）で、男性が女性より 5 倍以上多かった。平均体重は 64.70 kg（最小値～最大値：46.0～100.0 kg）で体重の分布に特有の傾向はみられなかった。また、新鮮例は 70.0%（42/60 例）、術後再発例は 30.0%（18/60 例）であった。

本試験に登録された被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、ALA-BC-1 試験と比較し明らかな違いはなかった。

2.5.4.3　有効性の結果

2.5.4.3.1　主要評価項目（感度）

（1）ALA-BC-1 試験

ALA-BC-1 試験での白色光源と赤色蛍光の感度の比較を表 2.5- 20 に示した。主要評価項目である感度は、白色光源の 10 mg/kg 群で 67.5%（95%信頼区間：55.9～77.8%）、20 mg/kg 群で 47.6%（95%信頼区間：38.5～56.7%）、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 84.4%（95%信頼区間：74.4～91.7%）、20 mg/kg 群で 75.8%（95%信頼区間：67.3～83.0%）であった。白色光源と赤色蛍光の感度の比較を 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比較して赤色蛍光で有意に高かった（10 mg/kg 群：p=0.014、20 mg/kg 群：p<0.001、χ^2 検定）。

表 2.5- 20　白色光源と赤色蛍光の感度の比較（FAS）（ALA-BC-1 試験）

用量群	白色光源			赤色蛍光			p 値 [A]
	検体数	感度(%)	95%信頼区間	検体数	感度(%)	95%信頼区間	
10 mg/kg 群	77	67.5	(55.9, 77.8)	77	84.4	(74.4, 91.7)	0.014
20 mg/kg 群	124	47.6	(38.5, 56.7)	124	75.8	(67.3, 83.0)	<.001

A：χ^2 検定

また、白色光源又は赤色蛍光のいずれかの検査方法のみで検出できた腫瘍について探索的解析を行った。腫瘍陽性と判定された検体のうち、白色光源でのみ検出された腫瘍の割合は、10 mg/kg 群で 5.2%、20 mg/kg 群で 1.6%であり、赤色蛍光でのみ検出された腫瘍の割合は 10 mg/kg 群で 22.1%、20 mg/kg 群で 29.8%であった。いずれの群でも、白色光源でのみ検出された腫瘍の割合と比較して赤色蛍光でのみ検出された腫瘍の割合が有意に高かった（それぞれ、p=0.002、p<0.001、χ^2 検定）。

（2）SPP2C101 試験

赤色蛍光と白色光源の感度及び特定の検査方法（赤色蛍光又は白色光源）でのみ検出できた腫瘍陽性の割合を表 2.5- 21 に示した。腫瘍陽性と病理判定された生検組織 181 検体に対して、赤色蛍光では、144 検体（79.6%、95%信頼区間：72.9～85.2%）を検査陽性と判定し、白色光源では 98 検体（54.1%、95%信頼区間：46.6～61.6%）を病変陽性と判定した。また、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性は 181 検体中 46 検体（25.4%、95%信頼区間 : 19.2～32.4%）であったが、白色光源でのみ検出できた腫瘍陽性の検体数は 0 であった。腫瘍陽性と病理判定された生検組織検体に対して、赤色蛍光の感度及び赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は、白色光源における感度及び白色光源でのみ検出できた腫瘍陽性の割合と比較し McNemar 検定で有意に高かった（p<0.001）。

本試験で得られた白色光源と赤色蛍光の感度の結果は、ALA-BC-1 試験で得られた結果と概ね同様であった。

表 2.5- 21　白色光源と赤色蛍光の感度の比較（FAS）（SPP2C101 試験）

	腫瘍陽性(検体数)	白色光源				赤色蛍光				群間比較（McNemar 検定）		
		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
				下限	上限			下限	上限			
感度	181	98	54.1	46.6	61.6	144	79.6	72.9	85.2	1	46.000	p<0.001
特定の検査方法のみで検出できた腫瘍陽性の割合		0	-	-	-	46	25.4	19.2	32.4			

2.5.4.3.2　副次評価項目

2.5.4.3.2.1　陰性的中率（度）（Negative Predictability）

（1）ALA-BC-1 試験

白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較を表 2.5- 22 に示した。副次評価項目である陰性的中度は、白色光源の 10 mg/kg 群で 84.2%（95%信頼区間：77.5～89.5%）、20 mg/kg 群で 74.2%（95%信頼区間:68.3～79.5%）、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 89.8%（95%信頼区間:82.9～94.6%）、20 mg/kg 群で 81.6%（95%信頼区間：74.8～87.2%）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）。

表 2.5- 22　白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較（FAS）（ALA-BC-1 試験）

用量群	白色光源			赤色蛍光			p 値 [A]
	検体数	陰性的中度(%)	95%信頼区間	検体数	陰性的中度(%)	95%信頼区間	
10 mg/kg 群	158	84.2	(77.5, 89.5)	118	89.8	(82.9, 94.6)	0.173
20 mg/kg 群	252	74.2	(68.3, 79.5)	163	81.6	(74.8, 87.2)	0.080

A：χ^2検定

（2）SPP2C101 試験

赤色蛍光と白色光源の陰性的中率を表 2.5- 23 に示した。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、有意差が認められた（p＝0.004）。

ALA-BC-1 試験では白色光源と比較した赤色蛍光での陰性的中度に有意差はみられなかったが、本試験では有意差がみられ、白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高かった。

表 2.5- 23　白色光源と赤色蛍光の陰性的中率の比較（FAS）（SPP2C101 試験）

	白色光源					赤色蛍光					群間比較（カイ二乗検定）		
	病変陰性		点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検査陰性		点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
	検体数	腫瘍陰性(検体数)		下限	上限	検体数	腫瘍陰性(検体数)		下限	上限			
陰性的中率	398	315	79.1	74.8	83.0	303	266	87.8	83.6	91.3	1	8.459	p=0.004

2.5.4.3.2.2　特異度（Specificity）

（1）ALA-BC-1 試験

白色光源と赤色蛍光の特異度の比較を表 2.5- 24 に示した。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%（95%信頼区間 : 93.7～99.5%）、20 mg/kg 群で 95.9%（95%信頼区間：92.1～98.2%）、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 77.9%（95%信頼区間：70.0～84.6%）、20 mg/kg 群で 68.2%（95%信頼区間：61.2～74.7%）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）。

表 2.5- 24　白色光源と赤色蛍光の特異度の比較（FAS）（ALA-BC-1 試験）

	白色光源			赤色蛍光			
用量群	検体数	特異度(%)	95%信頼区間	検体数	特異度(%)	95%信頼区間	p 値 [A]
10 mg/kg 群	136	97.8	(93.7, 99.5)	136	77.9	(70.0, 84.6)	<.001
20 mg/kg 群	195	95.9	(92.1, 98.2)	195	68.2	(61.2, 74.7)	<.001

A：χ^2 検定

（2）SPP2C101 試験

赤色蛍光と白色光源の特異度及び特定の検査方法（赤色蛍光又は白色光源）でのみ検出できた腫瘍陰性の割合を表 2.5- 25 に示した。腫瘍陰性と病理判定された生検組織 330 検体に対して、赤色蛍光では 266 検体（80.6%、95%信頼区間：75.9～84.7%）を検査陰性と判定し、白色光源では 315 検体（95.5%、95%信頼区間：92.6～97.4%）を病変陰性と判定した。また、白色光源でのみ正しく判定できた腫瘍陰性は 330 検体中 49 検体（14.8%、95%信頼区間：11.2～19.2%）であったが、赤色蛍光で正しく判定できた腫瘍陰性の検体数は 0 であった。腫瘍陰性と判定された生検組織検体に対して、白色光源における特異度及び白色光源でのみ正しく判定できた腫瘍陰性の割合は、赤色蛍光の特異度及び赤色蛍光でのみ正しく判定できた腫瘍陰性の割合と比較し McNemar 検定で有意に高かった（p<0.001）。

本試験で得られた白色光源と赤色蛍光の特異度の結果は、ALA-BC-1 試験で得られた結果と概ね同様であった。

表 2.5- 25　白色光源と赤色蛍光の特異度の比較（FAS）（SPP2C101 試験）

	腫瘍陰性(検体数)	白色光源				赤色蛍光				群間比較（McNemar 検定）		
		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
				下限	上限			下限	上限			
特異度	330	315	95.5	92.6	97.4	266	80.6	75.9	84.7	1	49.000	p<0.001
特定の検査方法のみで正しく判定できた腫瘍陰性の割合		49	14.8	11.2	19.2	0	-	-	-			

2.5.4.3.2.3　陽性的中率（度）（Positive Predictability）

（1）ALA-BC-1 試験

白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の比較を表 2.5- 26 に示した。副次評価項目である陽性的中度は、白色光源の 10 mg/kg 群で 94.5%（95%信頼区間：84.9～98.9%）、20 mg/kg 群で 88.1%（95%信頼区間：77.8～94.7%）であり、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 68.4%（95%信頼区間：58.1～77.6%）、20 mg/kg 群で 60.3%（95%信頼区間：52.1～68.0%）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）。

表 2.5- 26　白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の比較（FAS）（ALA-BC-1 試験）

	白色光源			赤色蛍光			
用量群	検体数	陽性的中度(%)	95%信頼区間	検体数	陽性的中度(%)	95%信頼区間	p 値 [A]
10 mg/kg 群	55	94.5	(84.9, 98.9)	95	68.4	(58.1, 77.6)	<.001
20 mg/kg 群	67	88.1	(77.8, 94.7)	156	60.3	(52.1, 68.0)	<.001

A：χ^2 検定

（2）SPP2C101 試験

赤色蛍光と白色光源の陽性的中率の比較を表 2.5- 27 に示した。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）。

本試験で得られた白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の結果は、ALA-BC-1 試験で得られた結果と概ね同様であった。

表 2.5- 27　　白色光源と赤色蛍光の陽性的中率の比較（FAS）（SPP2C101 試験）

	白色光源					赤色蛍光					群間比較（カイ二乗検定）		
	病変陽性		点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検査陽性		点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
	検体数	腫瘍陽性(検体数)		下限	上限	検体数	腫瘍陽性(検体数)		下限	上限			
陽性的中率	113	98	86.7	79.1	92.4	208	144	69.2	62.5	75.4	1	11.154	p<0.001

2.5.4.3.3　部分集団解析の結果

（1）ALA-BC-1 試験

異形成を腫瘍陽性から除外して感度を解析した場合の白色光源と赤色蛍光の感度の比較をχ^2検定で行った結果（有意水準両側 5%）、20 mg/kg 群では白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高かったものの、10 mg/kg 群では有意差はみられなかった（10 mg/kg 群 : p=0.168、20 mg/kg 群 : p<0.001、χ^2検定）。

新鮮例及び術後再発例別の感度の比較をχ^2検定で行った結果（有意水準両側 5%）、20 mg/kg 群の感度は、新鮮例及び術後再発例のいずれでも白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高かったが（それぞれ、p<0.001、p=0.020、χ^2検定）、10 mg/kg 群では、新鮮例及び術後再発例のいずれでも有意差はみられなかった。

腫瘍タイプ別の FAS での感度を表 2.5- 28 に示した。腫瘍タイプ別の白色光源と赤色蛍光の感度の比較をχ^2検定で行った結果（有意水準両側 5%）、非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍の 10 mg/kg 群、その他組織型の 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群では有意差はみられなかったが、非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍の 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群、非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍の 20 mg/kg 群では白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高かった（それぞれ、p=0.030、p<0.001、p=0.004、χ^2検定）。

表 2.5- 28　　腫瘍タイプ別の感度の解析結果（FAS）（ALA-BC-1 試験）

腫瘍タイプ/用量群	白色光源			赤色蛍光			p 値 A
	検体数	感度(%)	95%信頼区間	検体数	感度(%)	95%信頼区間	
正常粘膜							
10 mg/kg 群	0	0.0	(-, -)	0	0.0	(-, -)	-
20 mg/kg 群	0	0.0	(-, -)	0	0.0	(-, -)	-
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍							
10 mg/kg 群	21	28.6	(11.3, 52.2)	21	61.9	(38.4, 81.9)	0.030
20 mg/kg 群	56	17.9	(8.9, 30.4)	56	55.4	(41.5, 68.7)	<.001
非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍							
10 mg/kg 群	51	84.3	(71.4, 93.0)	51	92.2	(81.1, 97.8)	0.219
20 mg/kg 群	58	75.9	(62.8, 86.1)	58	94.8	(85.6, 98.9)	0.004
その他組織型							
10 mg/kg 群	5	60.0	(14.7, 94.7)	5	100.0	(47.8, 100.0)	0.114
20 mg/kg 群	10	50.0	(18.7, 81.3)	10	80.0	(44.4, 97.5)	0.160

A：χ^2検定

採取領域別の白色光源と赤色蛍光の感度の比較をχ^2検定で行った結果（有意水準両側 5%）、後壁の 10 mg/kg 群、右側壁の 20 mg/kg 群、左側壁の 20 mg/kg 群、頂部の 20 mg/kg 群では白色光源と比較して赤色蛍光で有意に高かったものの（それぞれ、p=0.026、p=0.014、p=0.023、p=0.012、χ^2検定）、これら以外では有意差はみられなかった。

施設別に感度、陰性的中度、特異度、陽性的中度を算出した結果、いずれの施設でも同様の傾向が認められた。

診断精度の用量群間比較をχ^2検定で行った結果（有意水準両側 5%）、白色光源では 20 mg/kg 群と比較して 10 mg/kg 群で有意に高かったものの（p=0.006、χ^2検定）、赤色蛍光では有意差はみられなかった。

腫瘍陽性と判定された検体のうち、白色光源でのみ検出された腫瘍の割合は 10 mg/kg 群で 5.2%、20 mg/kg 群で 1.6%であり、赤色蛍光でのみ検出された腫瘍の割合は 10 mg/kg 群で 22.1%、20 mg/kg 群で 29.8%であった。いずれの群でも、白色光源でのみ検出された腫瘍の割合と比較して赤色蛍光でのみ検出された腫瘍の割合が有意に高かった（それぞれ、p=0.002、p<0.001、χ

[2]検定）。

（2）SPP2C101 試験

新鮮例及び術後再発例の FAS での感度について、McNemar 検定の結果、新鮮例では、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 30.8%（95%信頼区間：23.3～39.0%）と有意に高かった（p<0.001）が、術後再発例では赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 5.3%（95%信頼区間：0.6～17.7%）であり有意な差はなかった（p=0.157）。

腫瘍タイプ別の FAS での感度を表 2.5- 29 に示した。筋層非浸潤性膀胱癌の赤色蛍光と白色光源の感度はそれぞれ 79.3%（95%信頼区間：72.7～85.0%）、53.6%（95%信頼区間：46.0～61.1%）であった。赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 25.7%（95%信頼区間：19.5～32.8%）で、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった（p<0.001）。

非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍（尿路上皮異形成［UD］、尿路上皮内癌［CIS］）の赤色蛍光と白色光源の感度はそれぞれ 61.3%（95%信頼区間：50.6～71.2%）、20.4%（95%信頼区間：12.8～30.1%）であった。赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 40.9%（95%信頼区間：30.8～51.5%）で、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった（p<0.001）。

UD の赤色蛍光と白色光源の感度はそれぞれ 43.5%（95%信頼区間：23.2～65.5%）、8.7%（95%信頼区間：1.1～28.0%）であった。赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 34.8%（95%信頼区間：16.4～57.3%）で、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった（p=0.005）。

CIS の赤色蛍光と白色光源の感度はそれぞれ 67.1%（95%信頼区間：54.9～77.9%）、24.3%（95%信頼区間：14.8～36.0%）であった。赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 42.9%（95%信頼区間：31.1～55.3%）で、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった（p<0.001）。

非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍のうち低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍（PUNLMP）の赤色蛍光と白色光源の感度はそれぞれ 100.0%（95%信頼区間：89.7～100.0%）、88.2%（95%信頼区間：72.5～96.7%）であった。赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 11.8%（95%信頼区間：3.3～27.5%）で、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった（p=0.046）。

採取領域別の FAS での感度について、前立腺部尿道及び膀胱頸部以外の領域で赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 20.0～30.8%であり、McNemar 検定の結果、有意に高かった（三角部： p=0.014、後壁：p<0.001、右側壁：p=0.014、左側壁：p<0.001、頂部：p=0.046、前壁：p=0.046）。

施設別の FAS での感度について、各施設の赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は 13.8～38.5%であり、McNemar 検定の結果、白色光源に比べて有意に高かった。

表 2.5- 29　部分集団解析（腫瘍タイプ別）（FAS）（SPP2C101 試験）

腫瘍タイプ		腫瘍陽性(検体数)	白色光源				赤色蛍光				群間比較（McNemar 検定）		
			検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
					下限	上限			下限	上限			
筋層非浸潤性膀胱癌	感度	179	96	53.6	46.0	61.1	142	79.3	72.7	85.0	1	46.000	p<0.001
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	46	25.7	19.5	32.8			
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍	感度	93	19	20.4	12.8	30.1	57	61.3	50.6	71.2	1	38.000	p<0.001
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	38	40.9	30.8	51.5			
UD	感度	23	2	8.7	1.1	28.0	10	43.5	23.2	65.5	1	8.000	p=0.005
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	8	34.8	16.4	57.3			
CIS	感度	70	17	24.3	14.8	36.0	47	67.1	54.9	77.9	1	30.000	p<0.001
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	30	42.9	31.1	55.3			
非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍	感度	74	70	94.6	86.7	98.5	74	100.0	95.1	100.0	1	4.000	p=0.046
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	4	5.4	1.5	13.3			
NIPUCL	感度	5	5	100.0	47.8	100.0	5	100.0	47.8	100.0	-	-	-
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	0	-	-	-			
PUNLMP	感度	34	30	88.2	72.5	96.7	34	100.0	89.7	100.0	1	4.000	p=0.046
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	4	11.8	3.3	27.5			
NIPUCH	感度	35	35	100.0	90.0	100.0	35	100.0	90.0	100.0	-	-	-
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	0	-	-	-			
pT1	感度	9	6	66.7	29.9	92.5	8	88.9	51.8	99.7	1	2.000	p=0.157
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	2	22.2	2.8	60.0			

腫瘍タイプ		腫瘍陽性(検体数)	白色光源				赤色蛍光				群間比較（McNemar 検定）		
			検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		検体数	点推定値(%)	両側 95%信頼区間(%)		自由度	検定統計量	P 値
					下限	上限			下限	上限			
その他組織型	感度	3	1	33.3	0.8	90.6	3	100.0	29.2	100.0	1	2.000	p=0.157
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	2	66.7	9.4	99.2			
CIS+NIPUCH（合算）	感度	105	52	49.5	39.6	59.5	82	78.1	69.0	85.6	1	30.000	p<0.001
	特定の検査方法のみ※		0	-	-	-	30	28.6	20.2	38.2			

pT1:浸潤性膀胱癌のうち、浸潤範囲が粘膜固有層までの腫瘍
※特定の検査方法のみで検出できた腫瘍陽性の割合

2.5.4.3.4　白色光源及び赤色蛍光で検出可能であった腫瘍病変による診断結果について（SPP2C101 試験）

SPP2C101 試験の追加データとして、各被験者の白色光源及び赤色蛍光で検出可能であった腫瘍病変による診断結果（TNM 分類、異型度分類及び再発スコア・進展スコア）を表 2.5- 30 に示した。なお、再発リスク分類及び進展リスク分類の各スコアは、EORTC が定める基準（表 2.5- 7）を参考に、本試験のデータとして得られている再発及び進展に関わる因子（T 分類、CIS 併発の有無及び異型度に限定）をもとに算出した。

その結果、採取された検体中に白色光源で検出されなかった病理検査陽性の検体を有する被険者数（赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍病変を有する被験者数）は、病理検査陽性の検体を有する被験者数 56 例中 24 例（42.8%）であった。すなわち、赤色蛍光を用いることにより、TURBT 後に腫瘍病変が残存する被験者は 24 例減少したと考えられた。

また、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍病変を有する 24 例のうち、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍の病理判定により TURBT 後のより適切な治療法の選択の可能性が示唆される被験者は 9 例（37.5%）であった。これらの被験者（表 2.5- 30：①～⑨で示した被験者）では、赤色蛍光で新たに腫瘍が検出されたことによりリスク分類が変更される可能性が考えられ、EAU のガイドラインにおけるリスク分類別に推奨される治療法（表 2.5- 9）を参考に評価した結果、TURBT 後により適切な治療法が選択できる可能性が考えられた。

表 2.5- 30　各被験者の白色光源及び赤色蛍光での診断結果
（TNM 分類、異型度分類、再発スコア・進展スコア）

	被験者 No.	白色光源			赤色蛍光		
		TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク	追加された腫瘍の TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク
	[redacted]	CIS (pTis) , NIPUCH (pTaG3)	3	11	CIS (pTis)	3	11
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3)	2	5	UD	2	5
①	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**CIS (pTis)**	**2**	**6**
	[redacted]	pT1G3, CIS (pTis)	4	15	CIS (pTis)	4	15
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	UD	0	0		0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3)	2	5	UD	2	5
	[redacted]	CIS (pTis)	1	6		1	6
	[redacted]	NIPUCL (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	CIS (pTis)	1	6	CIS (pTis)	1	6
	[redacted]	―	―	―		―	―

	被験者 No.	白色光源			赤色蛍光		
		TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク	追加された腫瘍の TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0	その他組織型	0	0
	[redacted]	CIS (pTis)	1	6		1	6
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3)	2	5		2	5
	[redacted]	CIS (pTis)	1	6	CIS (pTis)	1	6
	[redacted]	CIS (pTis), NIPUCH (pTaG3)	3	11	CIS (pTis)	3	11
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCL (pTaG2), UD	1	0		1	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	pT1G2	2	4		2	4
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3)	2	5		2	5
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
	[redacted]	pT1G2	2	4		2	4
	[redacted]	NIPUCL (pTaG2), PUNLMP (pTaG1)	1	0		1	0
	[redacted]	—	—	—		—	—
②	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**pT1G2**	**2**	**4**
③	[redacted]	**pT1G3**	**3**	**9**	**CIS (pTis)**	**4**	**15**
	[redacted]	—	—	—		—	—
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3), PUNLMP (pTaG1)	2	5		2	5
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG3)	2	5	CIS (pTis)	3	11
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0

	被験者 No.	白色光源			赤色蛍光		
		TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク	追加された腫瘍の TNM 分類及び異型度分類	再発リスク	進展リスク
	[redacted]	－	－	－		－	－
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0		1	0
④	[redacted]	**－**	**－**	**－**	**CIS (pTis)**	**1**	**6**
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2), PUNLMP (pTaG1)	1	0		1	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0	UD	0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0		0	0
⑤	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**CIS (pTis), UD**	**2**	**6**
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0	PUNLMP (pTaG1)	0	0
	[redacted]	PUNLMP (pTaG1)	0	0	PUNLMP (pTaG1)	0	0
⑥	[redacted]	**pT1G3, NIPUCH (pTaG3)**	**3**	**9**	**CIS (pTis)**	**4**	**15**
⑦	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**CIS (pTis)**	**2**	**6**
	[redacted]	pT1G2	2	4	pT1G2	2	4
	[redacted]	NIPUCH (pTaG2)	1	0	UD	1	0
	[redacted]	－	－	－		－	－
⑧	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**CIS (pTis)**	**2**	**6**
⑨	[redacted]	**NIPUCH (pTaG2)**	**1**	**0**	**CIS (pTis)**	**2**	**6**
	[redacted]	NIPUCL (pTaG2)	1	0	UD	1	0
	[redacted]	CIS (pTis)	1	6		1	6

①～⑨：赤色蛍光により適切な治療法が選択できた可能性がある被験者
－：腫瘍陰性

2.5.4.3.5　用法用量について

ALA-BC-1 試験の結果、主要評価項目の感度において 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、χ^2 検定）、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された。また、白色光源又は赤色蛍光のいずれかの検査方法でのみ腫瘍陽性と判定された検体は、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かった（それぞれ p=0.002、p<0.001、χ^2 検定）。加えて、赤色蛍光でのみ腫瘍陽性と判定された検体の割合は、20 mg/kg 群で 10 mg/kg 群と比較して高かった（それぞれ 29.8%、22.1%）。また、後述する安全性評価では、いずれの群でも忍容できるものであった（2.5.5）。以上の本試験の結果から、本剤 20 mg/kg（単回経口投与）が臨床推奨用量であると考えられた。

その後実施した SPP2C101 試験では、先行して実施された ALA-BC-1 試験で臨床推奨用量と考えられた本剤 20 mg/kg 投与による評価を行った。この結果、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。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、McNemar 検定）。また、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、白色光源で有意に高かった（p<0.001、McNemar 検定）。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、白色光源で有意に高かった（p<0.001、カイ二乗検定）。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、赤色蛍光で有意に高かった（p=0.004、カイ二乗検定）。これらの結果から、SPP2C101 試験では、ALA-BC-1 試験で得られた赤色蛍光による有効性が再現されたと考えられた。

以上の結果から、膀胱癌における本剤の臨床推奨用量は、既に承認を取得している悪性神経膠腫の適応症と同様に 20 mg/kg（単回経口投与）と考えられた。

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性は、国内で実施された臨床試験 2 試験（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験）で評価した。

2.5.5.1　安全性評価の計画

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験 2 試験で得られた安全性データの併合解析を実施した。本解析対象集団は、ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で安全性解析対象集団とされた被験者集団とした。データの取り扱いは各試験でのデータの取扱いに準じて行い、併合解析での取り扱いの検討は行わなかった。

併合解析の有害事象名は、MedDRA/J バージョン 19.0 を用いた。有害事象の重症度（ALA-BC-1 試験で使用）と Grade（SPP2C101 試験で使用）の対応は以下とした。

- 軽症：Grade 1
- 中等症：Grade 2
- 重症：Grade 3

併合解析の投与群の分類は以下を設定した。各分類で発現状況について器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の区分を用いて発現件数、発現例数及び発現率を集計し、各結果を表示した。なお、本概要の結果の記述は、臨床試験 2 試験の臨床推奨用量と考えられた用量（20 mg/kg）の併合結果として「SPP2C101 試験＋ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群」、及び全投与群合計を中心に

記述した。個別試験の結果の詳細は 2.7.6 に示した。

（併合解析の投与群の分類）
- SPP2C101 試験＋ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群（20 mg/kg 群合計）
- SPP2C101 試験 20 mg/kg 群
- ALA-BC-1 試験 10 mg/kg 群
- ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群
- 全投与群合計

2.5.5.2　本剤投与の対象となった患者集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.2.1　患者集団の特徴

安全性解析対象集団は、SPP2C101 試験＋ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群（以下、20 mg/kg 群合計）で 98 例、全投与群合計で 123 例であった。同意取得時年齢（平均値 ± 標準偏差）は、20 mg/kg 群合計で 69.0 ± 9.1 歳、全投与群合計で 69.3 ± 9.2 歳であった。性別は、20 mg/kg 群合計で男性 79.6%（78/98 例）及び女性 20.4%（20/98 例）、全投与群合計で男性 79.7%（98/123 例）、女性 20.3%（25/123 例）であり、いずれも男性が多かった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、20 mg/kg 群合計で 62.24 ± 10.93 kg、全投与群で 61.67 ± 11.09 kg であった。新鮮例／術後再発例の割合は、20 mg/kg 群合計で新鮮例 68.4%（67/98 例）及び術後再発例 31.6%（31/98 例）、全投与群合計で新鮮例 69.1%（85/123 例）、術後再発例 30.9%（38/123 例）であり、いずれも新鮮例が多かった。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験の人口統計学的及び他の基準値の特性は、両試験で同様であった。

2.5.5.2.2　曝露の程度

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で、本剤 10 mg/kg を投与された被験者は 25 例（20.3%）、及び 20 mg/kg 投与された被験者は 98 例（79.7%）であった。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象及び副作用

2.5.5.3.1　有害事象

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した全ての有害事象を 2.7.4.2.1.1　1）に示した。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で本剤投与を受けた被験者 123 例中 120 例（97.6%）に有害事象が発現した。20 mg/kg 群合計及び全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した有害事象は、膀胱刺激症状（20 mg/kg 群合計 55.1%、全投与群合計 61.8%、以下同順）、C-反応性蛋白増加（49.0%、57.7%）、尿中血陽性（34.7%、42.3%）、血尿（28.6%、30.9%）、尿中蛋白陽性（27.6%、38.2%）、好中球数増加（26.5%、30.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（23.5%、18.7%）、低血圧（22.4%、17.9%）、嘔吐（20.4%、21.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（19.4%、15.4%）、白血球数増加（18.4%、22.0%）、便秘（14.3%、12.2%）、血中ビリルビン増加（14.3%、14.6%）、悪心（13.3%、13.8%）、リンパ球数減少（12.2%、15.4%）、アミラーゼ増加（12.2%、13.0%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（12.2%、9.8%）、血圧低下（11.2%、12.2%）、不眠症（10.2%、9.8%）、血中乳酸脱水素酵素増加（10.2%、13.0%）、感覚鈍麻（9.2%、12.2%）、及び尿中白血球陽性（8.2%、12.2%）であった。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験では、両試験の 20 mg/kg 群間で 10%以上の差がみられた有害事象は、C-反応性蛋白増加（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 97.3%、SPP2C101 試験 19.7%、以下同順）、膀胱刺激症状（86.5%、36.1%）、尿中蛋白陽性（70.3%、1.6%）、尿中血陽性（62.2%、18.0%）、好中球数増加（45.9%、14.8%）、血尿（35.1%、24.6%）、リンパ球数減少（32.4%、0%）、アミラーゼ増加（32.4%、0%）、白血球数増加（29.7%、11.5%）、血圧低下（24.3%、3.3%）、感覚鈍麻（21.6%、1.6%）、尿中白血球陽性（21.6%、0%）、血中乳酸脱水素酵素増加（18.9%、4.9%）、血中ブドウ糖増加（18.9%、0%）膀胱炎（10.8%、0%）、低血圧（0%、36.1%）、及び膀胱痛（0%、13.1%）であった。

両試験で発現した有害事象の重症度は、多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。

2.5.5.3.2　副作用

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した副作用を表 2.5- 31 に示した。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で本剤投与を受けた被験者 123 例中 46 例（37.4%）に副作用が発現した。20 mg/kg 群合計及び全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した副作用は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（20 mg/kg 群合計 21.4%、全投与群合計 17.1%、以下同順）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（17.3%、13.8%）、血中ビリルビン増加（11.2%、9.8%）、及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（10.2%、8.1%）であった。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験では、両試験の 20 mg/kg 群間で 10%以上の差がみられた副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 16.2%、SPP2C101 試験 4.9%、以下同順）、アミラーゼ増加（10.8%、0%）、及び血中ビリルビン増加（2.7%、16.4%）であった。

表 2.5- 31　副作用の発現状況（安全性解析対象集団：20 mg/kg 群合計、個別試験投与群別、全投与群合計）

	20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1				全投与群合計	
	SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg (N=98)		SPP2C101 20mg/kg (N=61)		ALA-BC-1 20mg/kg (N=37)		ALA-BC-1 10mg/kg (N=25)		(N=123)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	92	37(37.8%)	57	20(32.8%)	35	17(45.9%)	13	9(36.0%)	105	46(37.4%)
SOC　PT										
神経系障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
頭痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心臓障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心室性不整脈	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血管障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
低血圧	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
胃腸障害	12	10(10.2%)	5	4(6.6%)	7	6(16.2%)	6	5(20.0%)	18	15(12.2%)
悪心	5	5(5.1%)	1	1(1.6%)	4	4(10.8%)	4	4(16.0%)	9	9(7.3%)
嘔吐	6	6(6.1%)	3	3(4.9%)	3	3(8.1%)	2	2(8.0%)	8	8(6.5%)
腹痛	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
蕁麻疹	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
頚部痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
臨床検査	75	35(35.7%)	49	19(31.1%)	26	16(43.2%)	6	6(24.0%)	81	41(33.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21	21(21.4%)	15	15(24.6%)	6	6(16.2%)	0	0(0.0%)	21	21(17.1%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	17(17.3%)	11	11(18.0%)	6	6(16.2%)	0	0(0.0%)	17	17(13.8%)
血中ビリルビン増加	11	11(11.2%)	10	10(16.4%)	1	1(2.7%)	1	1(4.0%)	12	12(9.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9	9(9.2%)	3	3(4.9%)	6	6(16.2%)	3	3(12.0%)	12	12(9.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10(10.2%)	8	8(13.1%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	10	10(8.1%)
アミラーゼ増加	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)	4	4(10.8%)	2	2(8.0%)	6	6(4.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(2.0%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
好酸球数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
処置による嘔吐	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

2.5.5.3.3　重症度別の有害事象

安全性併合解析の対象とした 123 例で発現した有害事象の重症度は、多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。2 例以上に発現した Grade 3 の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4/123 例、3.3%）、アミラーゼ増加（3/123 例、2.4%）、及び血尿（2/123 例、1.6%）であった。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象はみられなかった。

2.5.5.4　死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象

2.5.5.4.1　死亡

いずれの試験でも死亡はみられなかった。

2.5.5.4.2　重篤な有害事象

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した重篤な有害事象及び副作用を表 2.5- 32 及び表 2.5- 33 に示した。また、重篤な有害事象の一覧を表 2.5- 34 に示した。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で本剤投与を受けた被験者 123 例中 7 例（5.7%）に重篤な有害事象が発現した。報告された重篤な有害事象は、心房細動、心不全、低血圧、血尿、膀胱穿孔及び膀胱タンポナーデであり、各事象の発現率は 20 mg/kg 群合計及び全投与群合計いずれでも 5%未満であった。これらの重篤な有害事象のうち、副作用は低血圧（1 例：SPP2C101 試験）のみであった。

重篤な副作用の詳細は 2.7.4.2.3 に記載した。

表 2.5- 32　重篤な有害事象（安全性解析対象集団：20 mg/kg 群合計、個別試験投与群別、全投与群合計）

	20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1				全投与群合計	
	SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg (N=98)		SPP2C101 20mg/kg (N=61)		ALA-BC-1 20mg/kg (N=37)		ALA-BC-1 10mg/kg (N=25)		(N=123)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	8	7(7.1%)	3	3(4.9%)	5	4(10.8%)	0	0(0.0%)	8	7(5.7%)
SOC　PT										
心臓障害	2	1(1.0%)	0	0(0.0%)	2	1(2.7%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)
心房細動	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心不全	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血管障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
低血圧	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
腎および尿路障害	5	5(5.1%)	2	2(3.3%)	3	3(8.1%)	0	0(0.0%)	5	5(4.1%)
血尿	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
膀胱穿孔	2	2(2.0%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
膀胱タンポナーデ	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

表 2.5- 33　重篤な副作用（安全性解析対象集団：20 mg/kg 群合計、個別試験投与群別、全投与群合計）

	20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1				全投与群合計	
	SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg (N=98)		SPP2C101 20mg/kg (N=61)		ALA-BC-1 20mg/kg (N=37)		ALA-BC-1 10mg/kg (N=25)		(N=123)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
SOC　PT										
血管障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
低血圧	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

表 2.5- 34　重篤な有害事象一覧

症例番号	試験名	投与群	有害事象名/ SOC/ PT/ LLT	発現日/ 転帰日/ 投与から発現までの期間(日)/ 発現から転帰までの日数(日)	重篤の詳細/ 重症度/ 治験継続の有無/ 治療の有無/ 転帰/ 治験薬との関連性
[redacted]	ALA-BC-1	20mg/kg	膀胱タンポナーデ/ 腎および尿路障害/ 膀胱タンポナーデ/ 膀胱タンポナーデ	[redacted] [redacted] 7/ 8	重篤(3)/ 中等症/ 継続/ あり(薬剤治療,併用療法)/ 消失又は回復/ 関連なし
[redacted]	ALA-BC-1	20mg/kg	血尿/ 腎および尿路障害/ 血尿/ 血尿	[redacted] [redacted] 1/ 30	重篤(3)/ 重症/ 継続/ あり(薬剤治療,併用療法)/ 消失せず又は未回復/ 関連なし
[redacted]	ALA-BC-1	20mg/kg	心房細動/ 心臓障害/ 心房細動/ 心房細動	[redacted] [redacted] 1/ 65	重篤(7)/ 重症/ 継続/ あり(薬剤治療)/ 消失せず又は未回復/ 関連なし
			心不全/ 心臓障害/ 心不全/ 心不全	[redacted] [redacted] 1/ 65	重篤(7)/ 重症/ 継続/ あり(薬剤治療)/ 消失せず又は未回復/ 関連なし
[redacted]	ALA-BC-1	20mg/kg	血尿/ 腎および尿路障害/ 血尿/ 血尿	[redacted] [redacted] 13/ 2	重篤(3)/ 重症/ 継続/ あり(併用療法)/ 消失又は回復/ 関連なし
[redacted]	SPP2C101	20mg/kg	膀胱穿孔/ 腎および尿路障害/ 膀胱穿孔/ 膀胱穿孔	[redacted] [redacted] 1/ 14	重篤(7)/ Grade 3/ 継続/ あり(薬剤治療,併用療法)/ 消失又は回復/ 関連なし
[redacted]	SPP2C101	20mg/kg	低血圧/ 血管障害/ 低血圧/ 低血圧	[redacted] [redacted] 1/ 1	重篤(7)/ Grade 3/ 継続/ あり(薬剤治療)/ 消失又は回復/ 関連あり
[redacted]	SPP2C101	20mg/kg	膀胱穿孔/ 腎および尿路障害/ 膀胱穿孔/ 膀胱穿孔	[redacted] [redacted] 6/ 17	重篤(3)/ Grade 2/ 継続/ あり(薬剤治療,併用療法)/ 消失又は回復/ 関連なし

重篤の詳細：1:死亡、2:死亡のおそれ、3:入院又は入院延長、4:障害、5:障害につながるおそれ、6:先天異常、7:医師の判断

2.5.5.4.3　その他の重要な有害事象

重要な有害事象は、アラグリオ®内用剤 1.5g で判明している禁忌及び重大な副作用事項を基に、下記の抽出基準を設定し重要な有害事象を抽出した。

- 肝機能検査値（AST、ALT、ALP、γ-GTP）が有害事象共通用語規準（CTCAE）で Grade 3 以上に該当するもの
- 肝機能異常で各治験実施計画書記載の Grade 3 以上に該当するもの
- 光線過敏性反応

重要な有害事象は、肝機能検査値異常のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で、4 例（4 件）で発現した（いずれも SPP2C101 試験）。1 例を除き、処置なく発現から 13～15 日で消失又は回復した。処置（強力ミノファーゲン C 及びウルソ錠）を必要とした 1 例も発現から 15 日で消失又は回復した。

重要な有害事象で光線過敏性反応は、ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験のいずれでも認められなかった。また、中止に至った有害事象も認められなかった。

2.5.5.5　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

2.5.5.5.1　過量投与

外国 MC-ALS.3/GLI 試験（悪性神経膠腫患者を対象とした試験）で、1 例で偶発的に計画よりも多い量が投与された。この男性患者は、（1,580 mg の代わりに）3,000 mg の本剤を投与されたが、これは約 40 mg/kg に相当する。手術中、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判定された。

特異的な解毒剤はない。

2.5.5.5.2　反跳現象、離脱症状、依存性、乱用を誘発する可能性

本剤は術前に 1 回のみの投与であるため、該当しない。

2.5.5.6　世界における市販後使用経験

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 ヵ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。

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) 膀胱癌に対して、本剤投与により腫瘍摘出術時に腫瘍組織を可視化することにより、腫瘍切除率の向上に寄与することが期待できる。

- 未治療の膀胱癌の約 70%を占める筋層非浸潤性膀胱癌に対する初期の標準治療は TURBT であるが、残存腫瘍による再発率が高いことが知られている。膀胱癌の初期治療では、この再発及び増悪を可能な限り抑制することが重要課題であり、そのためには、TURBT により腫瘍を可能な限り完全に切除／除去することが重要な点となる。

- 医師主導第 II/III 相試験（ALA-BC-1 試験）の結果、主要評価項目の感度において 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、χ^2 検定）、既存の白色光源下で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、この後、20 mg/kg 投与で実施した企業治験第 III 相試験（SPP2C101 試験）でも同様の結果が得られ、ALA-BC-1 試験の有効性に関する結果が再現された。

- SPP2C101 試験の部分集団解析の結果、通常の白色光源下の膀胱鏡では視認困難な CIS（進展・再発の重要なリスク因子でもある）病変の検出割合が有意に高かったことが示された（$p<0.001$）。

- 本剤投与による TURBT の臨床的有用性として、より完全な腫瘍病変の除去が可能となることが示唆される。また、赤色蛍光でのみ検出された検体によるより精度の高い診断と、TURBT 後のより的確な治療法の選択が期待される。

- 以上より、本剤の有効性を評価した臨床試験 2 試験のいずれでも、本剤投与により白色光源に比べて赤色蛍光で有意に感度が高かったことから、本剤投与による膀胱癌の腫瘍切除率の向上に寄与することが期待される。

2.5.6.2　リスク

(1) 本剤投与により肝機能異常などが認められたが、安全性に大きな問題はなく、臨床的有用性の高い体内診断用医薬品である。

- ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験では、本剤単回投与を受けた被験者の多くで有害事象が認められたが、多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 4 及び Grade 5 の有害事象はみられなかった。

- ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で本剤投与を受けた被験者 123 例中 7 例（5.7%）に重篤な有害事象が発現した。報告された重篤な有害事象は、心房細動、心不全、低血圧、血尿、膀胱穿孔及び膀胱タンポナーデであり、このうち重篤な副作用は 1 例（低血圧）のみであった。

- 重要な有害事象は、肝機能検査値異常のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で、4 例（4 件）で発現した（いずれも SPP2C101 試験）。1 例を除き、処置なく発現から 13～15 日で消失又は回復した。処置（強力ミノファーゲン C 及びウルソ錠）を必要とした 1 例も発現から 15 日で消失又は回復した。

- 重要な有害事象で光線過敏症は認められなかった。また、中止に至った有害事象は認められなかった。

- 以上より、膀胱癌における本剤 20 mg/kg の単回経口投与は、膀胱癌の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化を目的とする体内診断用医薬品として、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。

(2) 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には使用禁忌である。

- 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。

(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、スルフォンアミド系製剤、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には使用禁忌である。

(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である。

(5) 心血管系疾患のある患者には慎重に投与する（収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧及び肺血管抵抗が低下するおそれがある）。

(6) 肝機能又は腎機能障害のある患者には慎重に投与する（使用経験がない）。

(7) 赤色蛍光では白色光源と比較して特異度が低いことから、偽陽性の検体の割合が高くなる可能性が考えられる。

- 本剤投与後の赤色蛍光部位において TURBT により正常組織を多く切除してしまうことのリスクについて検討するため、SPP2C101 試験の追加データとして白色光源及び赤色蛍光での膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況を比較した（2.7.4.2.6）。その結果、膀胱局所症状に関連する有害事象は、偽陽性の検体がなかった被験者では 31 例中 21 例（67.7%）、赤色蛍光の検体でのみ偽陽性があった被験者では 17 例中 12 例（70.6%）であり、発現頻度は同様であった。このことから、本試験で示された特異度の結果が臨床上大きな問題となるものではなかったと考えられた。

(8) 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 ルクス以下の室内で過ごさせる必要がある。

- 今回実施した臨床試験 2 試験（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験）では、有害事象として光線過敏症は認められなかった。

- 外国の健康成人を対象に実施された[redacted]試験（[redacted]年[redacted]月実施）で、即時反応での最小紅斑量（MED）は投与前に比較して本剤投与後 12 時間及び 24 時間で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。

2.5.7　参考文献

[1] Clark PE, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer. Version 5. 2017.
[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.
[3] Heney NM, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083-6.
[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] Brawn PN. The origin of invasive carcinoma of the bladder. Cancer 1982;50:515-9.
[6] Zincke H, et al. Review of Mayo Clinic experience with carcinoma in situ. Urology 1985;26:39-46.
[7] 「膀胱癌診療ガイドライン」2015 年版（日本泌尿器科学会　編）
[8] Kriegmair M, et al. Fluorescence photodetection of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. Urology 1994;44(6):836-41.
[9] Kriegmair M, et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996;155:105-10.
[10] Koenig F, et al. Diagnosis of bladder carcinoma using protoporphyrin IX fluorescence induced by 5-aminolevulinic acid. BJU Int 1999;83:129-35.
[11] Riedl CR, et al. Fluorescence detection of bladder tumors with 5-amino-levulinic acid. J Endourol 1999;13(10): 755-9.
[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.
[13] 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.
[14] 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.
[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. Cancer 2012;118(4):1062-74.
[16] National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program. https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urinb.html.
[17] がんの統計'15　http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/brochure/backnumber/2015_jp.html
[18] Kausch I, et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. Eur Urol 2010;57(4):595-606.
[19] Herr HW and Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. BJU Int 2006 Jun;97(6):1194-8.
[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. Eur Urol 2013;64:846-54.
[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. Cancer 2011;117(5):938-47.
[22] Herr HW and Donat SM. Quality control in transurethral resection of bladder tumours. BJU Int 2008;102(9 Pt B):1242-6.
[23] Furuse H and Ozono S. Transurethral resection of the bladder tumour (TURBT) for non-muscle invasive bladder cancer: basic skills. Int J Urol 2010;17:698-9.
[24] Babjuk M, et al. Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta,T1 and CIS). EAU Guidelines (2015);1-42.
[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. J Urol 2002;168:67-71.
[26] Filbeck T, et al. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? Urology 2002;60(6):1025-8.
[27] Jocham D, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: A prospective, phase III multicenter study. The Journal of Urology 2005;174:862-6.
[28] Geavlete B, et al. Treatment changes and long-term recurrence rates after hexaminolevulinate (HAL) fluorescence cystoscopy: does it really make a difference in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC)? BJU Int 2011;109:549-56.
[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. BJU Int 2005;96:798-802.
[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. J Urol 2005;174:2129-33.
[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. Urology 2007;69(4):675-9.
[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. Eur Urol 2010;57:293-9.
[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. Urology 2009;74(6):1282-6.
[34] Stenzl A, et al. Hexaminolevulinate guided fluorescence cystoscopy reduces recurrence in patients with nonmuscle invasive bladder cancer. J Urol 2010;184:1907-14.
[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. BJU Int 2011;108:E297-303.
[36] Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscle invasive bladder cancer using hexaminolevulinic acid. Rom J Morphol Embryol 2011;52(1):123-7.
[37] Grossman HB, et al. Long-term reduction in bladder cancer recurrence with hexaminolevulinate

enabled fluorescence cystoscopy. J Urol 2012;188(1):58-62.
[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. BJU Int 2013;112:1096-104.
[39] Gkritsios 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. Int Urol Nephrol 2014;46:927-33.
[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. Eur Urol 2010;57:843-9.
[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. Urology 2015;86(2):327-31.
[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. Nat Rev Urol. 2014;10: 589-96.