アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1　目次

2.7.1　目次 1
2.7.1　生物薬剤学の概括評価 2
2.7.1.1　背景及び概観 2
2.7.1.1.1. ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4　特別な試験 8

2.7.1　生物薬剤学の概括評価

2.7.1.1 背景及び概観

アミノレブリン酸塩酸塩の「凍結乾燥製剤」及び「顆粒剤」の体内診断薬としての使用状況を表 2.7.1- 1 に示す。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。

表 2.7.1- 1　アミノレブリン酸塩酸塩の「凍結乾燥製剤」及び「顆粒剤」の使用状況

<table>
<tr><td colspan="3" rowspan="2"></td><td>既承認</td><td>開発中</td></tr>
<tr><td>凍結乾燥製剤
(化学合成品)</td><td>顆粒剤
（クラシカル発酵品）</td></tr>
<tr><td>既承認</td><td colspan="2">悪性神経膠腫</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="2">開発中</td><td rowspan="2">膀胱癌</td><td>第 II/III 相</td><td>○</td><td></td></tr>
<tr><td>第 III 相</td><td></td><td>○</td></tr>
</table>

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、下記の理由により生物学的同等性試験は実施しなかった。

① 凍結乾燥製剤の有効成分アミノレブリン酸塩酸塩は、[redacted]社（[redacted]）製の化学合成品であり、一方剤形追加する製剤（顆粒剤）の有効成分アミノレブリン酸塩酸塩は、クラシカル発酵品（国内）と製造方法が異なっている。そこで、それぞれの原薬の物理化学的特性等品質が同等か検証するため、これまでに実施し得られたバッチデータ及び品質等を比較した（表 2.7.1- 3 及び表 2.7.1- 4）。

表 2.7.1- 2 に示すように、一部変更規格（案）には、国内既承認規格をもとに、原薬製法の違いに起因する追加規格を別法として示した。これらの規格に対して[redacted]社製（化学合成品）の 3 バッチ及び、国内品（クラシカル発酵品）の 3 バッチの品質試験データが適合するか確認したところ、それぞれの製法による品質の差はいずれも既承認規格に適合し、かつ導入する別法及び規格にも適合すると判断できる結果が得られた。したがって、これらの結果から、凍結乾燥製剤と顆粒剤の原薬は、製造方法（化学合成、発酵）は異なるが同等であることが示唆された。

② 「凍結乾燥製剤」及び「顆粒剤」は、いずれも主成分である原薬以外に、添加剤を含まない。凍結乾燥製剤は、原薬のみを凍結乾燥させたものであり、顆粒剤は、原薬のみから製造される。なお、顆粒製造工程では[redacted]を用いるが、工程中に除かれる。残留[redacted]については、残留溶媒の項に規格を設定する。

凍結乾燥製剤と顆粒剤の製剤特性から生物学的同等性について考察すると、両製剤は、崩壊溶出後吸収される通常の経口固形剤とは異なり、いずれも用時溶解後、経口投与されるため、製剤の違いによる吸収速度に違いはなく、治療効果に対する影響はないと考えられた。また、「溶解時間確認試験」において、両製剤ともに 1.5g 製剤が[redacted]分以内に 50 mL 水に完全に溶解することが確認できた。さらに「溶解後の安定性試験」においても、両製剤の溶解液は、試験開始時と比べて、室温・室内散乱光下で[redacted]時間保存後も共に変化を認めず、結果に差は認められなかった。これらの結果から、両製剤は、溶解時間と溶解後[redacted]時間の安定性において同等であることが示唆された。

以上より、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（表 2.7.1- 2）、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。

表 2.7.1- 2　国内既承認規格及び一部変更規格（案）の比較の要約

試験項目	国内既承認規格 (凍結乾燥製剤)	一部変更規格（案） （顆粒剤）
性状	[redacted]	
性状　追加規格		
確認試験(1) [redacted]		
確認試験(2) [redacted]		
[redacted]		
純度試験(1) [redacted]		
純度試験(2) [redacted]		
純度試験(3) [redacted]		
純度試験(4) 類縁物質		
純度試験(4) 類縁物質 [redacted]		
純度試験(5) [redacted]		
純度試験(5) [redacted]		

乾燥減量	[redacted]
強熱残分	
含量	

[redacted]

表 2.7.1- 3　凍結乾燥製剤の原薬（化学合成品）の 3 バッチ品質試験結果

試験項目	国内既承認規格	変更規格(案)	Batch No. [redacted]		Batch No. [redacted]		Batch No. [redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性状 規格追加	[redacted]							
確認試験(1) [redacted]								
確認試験(2) [redacted]								
[redacted]								
純度試験(1) [redacted]								
純度試験(2) [redacted]								
純度試験(3) [redacted]								
純度試験(4) 類縁物質								
純度試験(4) 類縁物質 [redacted]								
純度試験(5) 残留溶媒 [redacted]								-

試験項目	国内既承認規格	変更規格(案)	Batch No. [redacted]		Batch No. [redacted]		Batch No. [redacted]	
			[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
乾燥減量	[redacted]							
強熱残分								
含量								

表 2.7.1- 4　顆粒剤の原薬（クラシカル発酵品）の 3 バッチ品質試験結果

試験項目	国内既承認規格	変更規格(案)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
性状 規格追加	白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末	白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶又は結晶性の粉末	[redacted]		
確認試験(1) [redacted]	[redacted]				
確認試験(2) [redacted]					
[redacted]					
純度試験(1) [redacted]					
純度試験(2) [redacted]					
純度試験(3) [redacted]					
純度試験(4)　類縁物質					
純度試験(4)　類縁物質 [redacted]					
純度試験(5)　残留溶媒 [redacted]					
[redacted]					
[redacted]					
[redacted]					

2.7.1.1.1.　ヒト生体試料を用いた試験

該当なし

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4 特別な試験

該当なし

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7.2　臨床薬理の概要

目次

目次 1
2.7.2 生物薬剤学の概括評価 2
2.7.2.1 背景及び概観 2
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験 2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 2
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 2
2.7.2.4 特別な試験 2

2.7.2. 生物薬剤学の概括評価

2.7.2.1 背景及び概観

今回の申請のアミノレブリン酸塩酸塩の有効性を検討する 2 つの臨床試験において、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。

M2.7.1 で述べたように、凍結乾燥製剤と顆粒剤は、原薬の製造方法が異なるが、どちらもアミノレブリン酸塩酸塩のみを含み、①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に同等であると考えられた。

アミノレブリン酸塩酸塩の凍結乾燥製剤に関するヒト生体試料を用いた試験、及び臨床薬理に関する試験データは、前回の申請において報告済みである。

今回の申請における薬剤の有効性と安全性に関する臨床試験は、凍結乾燥製剤及び生物学的に同等と考えられる顆粒剤で実施したため、新規な臨床薬理試験は実施しなかった。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

該当なし

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

略語及び用語	英語	日本語
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	5-アミノレブリン酸
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
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
Hb		
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
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
PUNLMP	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential	低悪性度乳頭状尿路上皮腫瘍
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

2.7.3.1 背景及び外観....3
2.7.3.1.1 有効性評価の計画....3
2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン....3
2.7.3.1.2.1 ALA-BC-1 試験....3
2.7.3.1.2.2 SPP2C101 試験....5
2.7.3.1.2.3 試験デザインの比較....7
2.7.3.1.2.4 主要及び副次評価項目の評価及び解析方法....7
2.7.3.1.2.4.1 生検組織検体の採取方法....8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....8
2.7.3.2.1 ALA-BC-1 試験....8
2.7.3.2.2 SPP2C101 試験....9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....9
2.7.3.3.1 試験対象集団....9
2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準....9
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳....11
2.7.3.3.1.2.1ALA-BC-1 試験....11
2.7.3.3.1.2.2SPP2C101 試験....12
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性....12
2.7.3.3.1.3.1ALA-BC-1 試験....12
2.7.3.3.1.3.2SPP2C101 試験....13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討....15
2.7.3.3.2.1 主要評価項目....15
2.7.3.3.2.1.1感度....15
2.7.3.3.2.2 副次評価項目....17
2.7.3.3.2.2.1陰性的中率（度）....17
2.7.3.3.2.2.2特異度....19
2.7.3.3.2.2.3陽性的中率（度）....21
2.7.3.3.2.3 部分集団解析の結果....23
ALA-BC-1 試験：....23
SPP2C101 試験：....24
2.7.3.3.2.4 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）....27
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....30
2.7.3.5 効果の持続・耐薬性....30
2.7.3.6 付録....30

2.7.3.1 背景及び外観

2.7.3.1.1 有効性評価の計画

SPP-005（以下、本剤）の臨床的有効性を評価した臨床試験の概要を表 2.7.3- 1 に示した。

本剤の有効性評価では、医師主導治験 1 試験（ALA-BC-1 試験）及び企業治験 1 試験（SPP2C101 試験）を評価資料とした。ALA-BC-1 試験は、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 試験の結果から得られた推奨用量における再現性を確認するため、企業治験として SPP2C101 試験を実施した。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経尿道的膀胱腫瘍切除術（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。

臨床開発計画の背景及び開発の経緯の詳細については 2.5.4.1 に示した。

表 2.7.3- 1　臨床試験の概要

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

2.7.3.1.2 臨床試験のデザイン

2.7.3.1.2.1　ALA-BC-1 試験

（添付資料 5.3.5.2−1）

ALA-BC-1 試験は、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て、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するとともに、臨床推奨用量及び安全性の検討を行う、二重盲検、多施設共同、第 II/III 相試験（医師主導治験）であった。計画被験者数は本剤 10 mg/kg 投与で 30 例、20 mg/kg 投与で 30 例とした。本試験に登録された被験者は Electronic Data Capture（EDC）上で 10 mg/kg 群又は 20 mg/kg 群のいずれかに無作為に割り付けられた。蛍光膀胱鏡施行前 3 時間（範囲：2～4 時間）に割り付けられた治験薬を投与した。主要評価項目は感度（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）、有効性副次評価項目は陰性的中度（Negative Predictability）、特異度（Specificity）及び陽性的中度（Positive Predictability）とした。

本試験の試験方法を表 2.7.3- 2 に要約した。

表 2.7.3- 2　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） 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。

項目	内容
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

2.7.3.1.2.2　SPP2C101 試験

（添付資料 5.3.5.2-2）

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て、TURBT 施行時の本剤単回経口投与（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、非盲検、多施設共同、第 III 相試験（企業治験）であった。先行した ALA-BC-1 試験の結果の再現性を確認する目的から、同様の試験デザインを採択した。計画被験者数は 60 例とした。本試験は非盲検のため被験者及び治験責任（分担）医師の盲検化は実施しなかった。生検組織検体の病理判定は盲検下で中央判定機関にて行い、病理判定の結果は全ての症例のフォローアップ期間が終了するまで中央判定機関で保管し、他の治験関係者には開示しなかった。本試験は単一投与群（20 mg/kg 投与）のため割付けは実施せず、中央登録方式で登録された被験者のスクリーニング期の体重に基づき治験薬の投与量を決定した。主要評価項目は感度（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）、有効性に関する副次評価項目は特異度（Specificity）、陽性的中率（Positive Predictive Value）及び陰性的中率（Negative Predictive Value）とした。

本試験の試験方法を表 2.7.3- 3 に要約した。

表 2.7.3- 3　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
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：

項目	内容
	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。 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

2.7.3.1.2.3 試験デザインの比較

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、2.3.S.7.1.3.5 に記載した。

2.7.3.1.2.4 主要及び副次評価項目の評価及び解析方法

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験では、主要評価項目はいずれも感度（Sensitivity）を設定し、同じ評価方法を用いて評価した。また、副次評価項目についても、両試験で同じ項目（特異度、陽性的中率［度］及び陰性的中率［度］）を設定し、同じ評価方法を用いて評価した。

主要評価項目とした感度（Sensitivity）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。

副次評価項目とした特異度、陽性的中率（度）及び陰性的中率（度）についても、両試験で同様の方法で評価した。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（度）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（度）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。

赤色蛍光及び白色光源における各評価項目の算出方法について表 2.7.3- 4 及び表 2.7.3- 5 に示した。

表 2.7.3- 4 赤色蛍光における感度、特異度、陽性的中率（度）及び陰性的中率（度）

		病理判定（検体数）		陽性及び陰性的中率（度）
		腫瘍陽性	腫瘍陰性	
赤色蛍光（検体数）	検査陽性	A	B	陽性的中率＝A/（A+B）
	検査陰性	C	D	陰性的中率＝D/（C+D）
感度及び特異度		感度＝A/（A+C）	特異度＝D/（B+D）	

表 2.7.3- 5 白色光源における感度、特異度、陽性的中率（度）及び陰性的中率（度）

		病理判定（検体数）		陽性及び陰性的中率（度）
		腫瘍陽性	腫瘍陰性	
白色光源（検体数）	病変陽性	a	b	陽性的中率＝a/（a+b）
	病変陰性	c	d	陰性的中率＝d/（c+d）
感度及び特異度		感度＝a/（a+c）	特異度＝d/（b+d）	

陽性所見の定義についても両試験で同じであった。腫瘍陽性の定義は、両試験とも、病理判定にて「正常粘膜」以外と判断されたものとした。白色光源での陽性所見（病変陽性）は、日本

泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版（2011 年 4 月）」による異常所見を認めたものとした。また、赤色蛍光での陽性所見（検査陽性）は、両試験とも、青色光源の照射により赤色蛍光したものとした。

主要評価項目（感度）の解析は、ALA-BC-1 試験ではχ^2検定、SPP2C101 試験では McNemar 検定を用いて行った。SPP2C101 試験では、副次評価項目の解析として、病理所見と赤色蛍光及び白色光源での病理検体数の全体像（赤色蛍光における感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率、並びに白色光源における感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率を算出）を設定していたが、本解析は対応のある比率の差の検定となり、本条件に合致する検定方法は McNemar 検定であるためであった。また、副次評価項目の「特異度」についても同様に、対応のある比率の差の検定となることから、SPP2C101 試験では McNemar 検定を用いて行った。なお、その他の副次評価項目である「陰性的中率」及び「陽性的中率」については、対応のない比率の検定のため、ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験ともにχ^2検定（カイ二乗検定）を用いて解析を行った。

2.7.3.1.2.4.1 生検組織検体の採取方法

両試験とも、治験責任（分担）医師は、蛍光観察用ロングパスフィルターを内蔵する蛍光観察用内視鏡、フットスイッチ・カメラヘッドボタン・光源装置本体の各スイッチで白色光と励起光に切り替え可能な光源装置、液体ライトガイドケーブル及び蛍光観察用高感度 CCD カメラシステムを用いて、赤色蛍光励起（λ=600～750 nm）を観察し、生検組織検体を採取した。

生検組織検体の採取は、膀胱内の標準的な分類方法に準じ、膀胱内を 8 領域に分けて、各領域から 1～2 検体を採取した。生検組織検体の採取部位を図 2.7.3- 1 に示した。

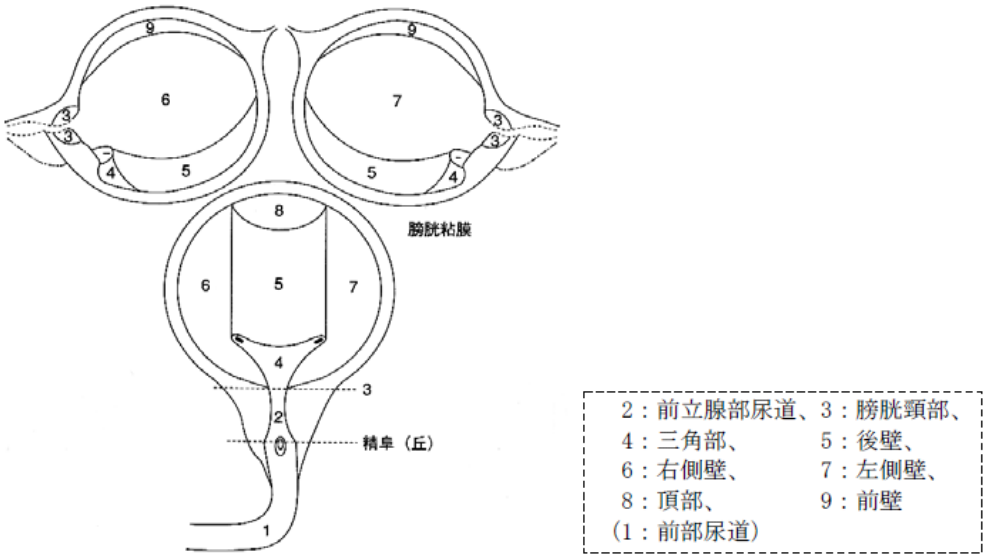


図 2.7.3- 1　生検組織検体の採取部位（ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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度は、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度は、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）

2.7.3.2.2 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）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 選択基準及び除外基準

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3- 6 及び表 2.7.3- 7 に示し

た。

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、「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。

表 2.7.3- 6　選択基準

ALA-BC-1 試験	SPP2C101 試験
1. TURBT の適応のある患者 2. 同意取得時年齢 20～85 歳未満の患者 3. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 の患者 4. 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力があり、文書同意が得られた患者 5. 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能な患者	1. TURBT の適応のある患者 2. 同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により文書同意が得られる患者 3. 20 歳以上 85 歳未満（同意書の署名時点）の患者 4. 登録時に判定された ECOG Performance Status が 0～1 の患者 5. 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（投与前 14 日以内の検査） 腎機能： BUN：施設基準値上限の 1.5 倍未満 血清クレアチニン：施設基準値上限の 1.5 倍未満 肝機能： AST（GOT）：施設基準値上限の 1.5 倍未満 ALT（GPT）：施設基準値上限の 1.5 倍未満 血清ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍未満 血液： 好中球数：1,500 /mm^3 以上 血小板数：100,000 /mm^3 以上 Hb：8.5 g/dL 以上 6. 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者

表 2.7.3- 7　除外基準

ALA-BC-1 試験	SPP2C101 試験
1. コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者 2. 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の肝不全、3 ヵ月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者 3. 同種骨髄移植後の患者 4. 重症の精神障害を有する患者 5. 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）を有する患者 6. 臨床検査値が以下の条件のいずれかに該当する患者 a. 腎機能：BUN≧施設正常上限値の 1.5 倍、血清クレアチニン値≧施設正常上限値の 1.5 倍 b. 肝機能：AST（GOT）≧施設正常上限値の 1.5 倍、ALT（GPT）≧施設正常上限値の 1.5 倍、血清総ビリルビン値≧施設正常上限値の 1.5 倍 c. 血液：好中球 1,500/mm^3 未満、血小板 100,000/mm^3 未満、Hb 8.5 g/dL 未満 d. 心機能・心電図：重篤な異常を認める e. 肺機能：重篤な異常を認める 7. ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者 8. 本治験への同意前 6 ヵ月以内に膀胱癌治療が行われた患者 9. 本治験への同意前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 10. 妊娠中/妊娠予定/授乳中の女性 11. その他、医学的、心理学的又は他の要因により治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者	1. 同意前 3 ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者、活動性の狭心症、治療を要する不整脈又は鬱血性心不全の既往のある患者 2. 重篤な合併症（コントロール不良な高血圧症、糖尿病等）を有する患者 3. 間質性肺炎又は肺線維症を有する患者 4. 重大な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者 5. 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者 6. 避妊する意思のない患者 7. 活動性の重複癌を有する患者 8. ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者 9. 同意前 6 ヵ月以内に膀胱癌治療が行われた患者 10. 同意前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 11. その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者

試験間で明らかな相違がある点について下線で示した。

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳

2.7.3.3.1.2.1 ALA-BC-1 試験

被験者の内訳を図 2.7.3- 2 に示した。68 例の同意を取得し、そのうち 62 例が登録された（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。

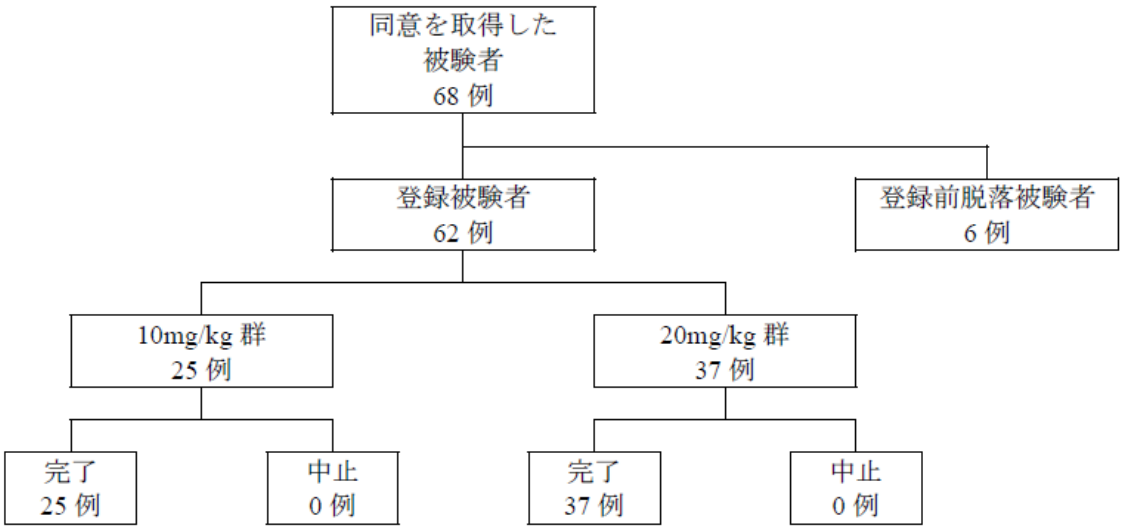


図 2.7.3- 2　被験者の内訳（ALA-BC-1 試験）

2.7.3.3.1.2.2 SPP2C101 試験

被験者の内訳を図 2.7.3- 3 に示した。同意取得した 70 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、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。

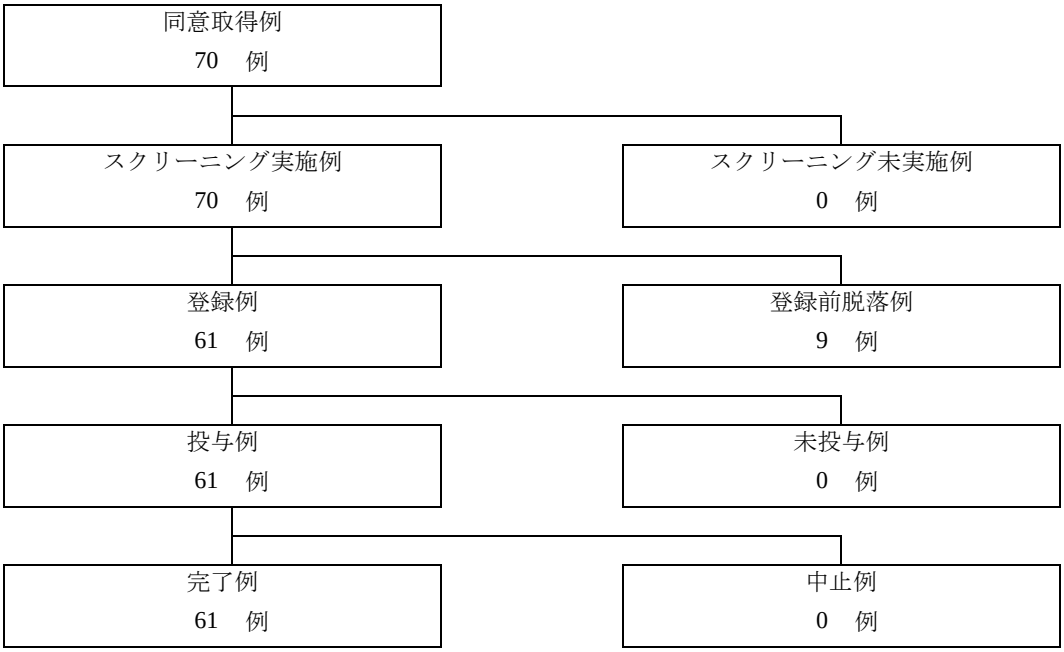


図 2.7.3- 3　被験者の内訳（SPP2C101 試験）

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

2.7.3.3.1.3.1 ALA-BC-1 試験

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3- 8 に示した。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。

表 2.7.3- 8 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（ALA-BC-1 試験）

	10 mg/kg 群 N=25	20 mg/kg 群 N=37	p 値
同意取得時の年齢 - 歳			
被験者数	25	35	0.358[A]
平均値	70.4	68.1	
標準偏差	9.5	9.5	
中央値、最小値、最大値	73.0、42、83	68.0、45、83	
性別 - n(%)			
男性	20 (80.0)	27 (73.0)	0.526[B]
女性	5 (20.0)	10 (27.0)	
筋層非浸潤性膀胱癌 - n(%)			
新鮮例	18 (72.0)	25 (67.6)	0.710[B]
術後再発例	7 (28.0)	11 (32.4)	
尿細胞診 - n(%)			
なし	22 (88.0)	32 (86.5)	0.862[C]
あり	3 (12.0)	5 (13.5)	
I	1 (33.3)[E]	2 (40.0)[E]	0.510[D]
II	0 (0.0)[E]	1 (20.0)[E]	
III	0 (0.0)[E]	1 (20.0)[E]	
IV	0 (0.0)[E]	0 (0.0)[E]	
V	2 (66.7)[E]	1 (20.0)[E]	
ECOG Performance Status - n(%)			
0	23 (92.0)	36 (97.3)	0.340[B]
1	2 (8.0)	1 (2.7)	
身長 - cm			
被験者数	25	37	0.907[A]
平均値	159.96	160.20	
標準偏差	7.31	8.09	
中央値、最小値、最大値	159.60、145.3、170.6	161.10、141.0、176.7	
体重 - kg			
被験者数	25	37	0.757[A]
平均値	59.4	58.6	
標準偏差	11.6	10.3	
中央値、最小値、最大値	58.0、36、78	58.0、39、74	
既往歴 - n(%)			
なし	10 (40.0)	16 (43.2)	0.800[B]
あり	15 (60.0)	21 (56.8)	
合併症 - n(%)			
なし	0 (0.0)	1 (2.7)	0.407[B]
あり	25 (100.0)	36 (97.3)	

A: 分散分析
B: χ^2検定
C: あり、なしのカテゴリについてのχ^2検定
D: Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴについてのχ^2検定
E: 尿細胞診ありの頻度を分母とした

2.7.3.3.1.3.2 SPP2C101 試験

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3- 9 に示した。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。

表 2.7.3- 9　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（SPP2C101 試験）

項目	統計量	FAS (N=60)
同意取得時年齢 (歳)	例数	60
	平均値(標準偏差)	70.1(7.9)
	中央値	70.5
	最小値:最大値	53:84
性別	男	51(85.0%)
	女	9(15.0%)
同意取得時年齢 (区分)	20～64 歳	18(30.0%)
	65～74 歳	22(36.7%)
	75～84 歳	20(33.3%)
筋層非浸潤性膀胱癌	新鮮例	42(70.0%)
	術後再発例	18(30.0%)
尿細胞診	なし	0(0.0%)
	あり	60(100.0%)
	I	10(16.7%)
	II	11(18.3%)
	III	19(31.7%)
	IV	4(6.7%)
	V	16(26.7%)
ECOG Performance Status	0	58(96.7%)
	1	2(3.3%)
身長 (cm)	例数	60
	平均値(標準偏差)	163.74(7.89)
	中央値	164.40
	最小値:最大値	143.0:183.2
体重 (kg)	例数	60
	平均値(標準偏差)	64.70(10.71)
	中央値	63.95
	最小値:最大値	46.0:100.0
体重 (区分)	50kg 未満	4(6.7%)
	50kg 以上 60kg 未満	16(26.7%)
	60kg 以上 70kg 未満	22(36.7%)
	70kg 以上	18(30.0%)
併用薬	なし	0(0.0%)
	あり	60(100.0%)
併用療法	なし	49(81.7%)
	あり	11(18.3%)
既往歴	なし	41(68.3%)
	あり	19(31.7%)
合併症	なし	5(8.3%)
	あり	55(91.7%)

項目	統計量	FAS (N=60)
胸部 X 線	正常	60(100.0%)
	異常	0(0.0%)
治験薬服用開始から施術開始までの時間(分)	例数	60
	平均値(標準偏差)	158.0(29.0)
	中央値	160.5
	最小値:最大値	112:236

2.7.3.3.2全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

2.7.3.3.2.1.1 感度

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 2.7.3- 10 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 2.7.3- 10 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）。

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 2.7.3- 11 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 2.7.3- 11　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			

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

2.7.3.3.2.2.1 陰性的中率（度）

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 2.7.3- 12 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 2.7.3- 12 白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較（FAS）（ALA-BC-1 試験）

	白色光源			赤色蛍光			
用量群	検体数	陰性的中度(%)	95%信頼区間	検体数	陰性的中度(%)	95%信頼区間	p 値 [A]
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

SPP2C101 試験:

赤色蛍光と白色光源の陰性的中率を表 2.7.3- 13 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の有意差がみられなかったが、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 2.7.3- 13　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

2.7.3.3.2.2.2 特異度

ALA-BC-1 試験:

白色光源と赤色蛍光の特異度の比較を表 2.7.3- 14 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 2.7.3- 14 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

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 2.7.3- 15 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 2.7.3- 15　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	-	-	-			

2.7.3.3.2.2.3 陽性的中率（度）

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 2.7.3- 16 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 2.7.3- 16　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

SPP2C101 試験:

赤色蛍光と白色光源の陽性的中率の比較を表 2.7.3- 17 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 2.7.3- 17　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

2.7.3.3.2.3 部分集団解析の結果

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 2.7.3- 18 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 2.7.3- 18 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							
10mg/kg 群	0	0.0	(-, -)	0	0.0	(-, -)	-
20mg/kg 群	0	0.0	(-, -)	0	0.0	(-, -)	-
非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍							
10mg/kg 群	21	28.6	(11.3, 52.2)	21	61.9	(38.4, 81.9)	0.030
20mg/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							
10mg/kg 群	51	84.3	(71.4, 93.0)	51	92.2	(81.1, 97.8)	0.219
20mg/kg 群	58	75.9	(62.8, 86.1)	58	94.8	(85.6, 98.9)	0.004
その他組織型							
10mg/kg 群	5	60.0	(14.7, 94.7)	5	100.0	(47.8, 100.0)	0.114
20mg/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）。

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 2.7.3- 19 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、有意に高かった。

表 2.7.3- 19　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

2.7.3.3.2.4　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 2.7.3- 20 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 2.7.3- 21）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症例は 9 例（37.5%）であった。これらの被験者（表 2.7.3- 20：①～⑨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 2.7.3- 22）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 2.7.3- 20　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]	－	－	－		－	－
	[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

	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]	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
	[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

表 2.7.3- 21 再発及び進展に関わる因子（EORTC[1]）

Factor	Recurrence	Progression
Number of tumors		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≧8	6	3
Tumor size		
<3cm	0	0
≧3cm	3	3
Prior recurrence rate		
Primary	0	0
≦1 rec/yr	2	2
> 1 rec/yr	4	2
T category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Min-Max	0-17	0-23

表 2.7.3- 22 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

Risk category	Definition	Treatment recommendation
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-years 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、或いは 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 から 3 年間）、或いは膀胱全摘除術
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

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、安全性はいずれの群でも忍容できるものであった。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 投与による本剤の評価を行った。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。

2.7.3.5 効果の持続・耐薬性

本剤は手術前の 1 回投与により蛍光本体であるプロトポルフィリン IX（PPIX）が腫瘍組織中に蓄積して手術中に蛍光を発することにより腫瘍組織の視覚化が得られるが、腫瘍組織中の PPIX 濃度は測定していない。なお、国内で実施された悪性神経膠腫患者を対象とした第 III 相試験における血漿中 PPIX 濃度の推移は、t_{max} 6.17 時間、$t_{1/2}$ 4.91 時間であったことから、蛍光膀胱鏡施行 3 時間前に本剤を投与することにより、手術時に腫瘍細胞中でも高濃度が維持されていると推定される。

また、本剤は 1 回投与であるために、効果の耐薬性に関する臨床試験成績はない。

2.7.3.6 付録

該当なし。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

略語及び用語	英語	日本語
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	5-アミノレブリン酸
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
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
γ-GTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
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
Na	Sodium	ナトリウム
PT	Preferred term	基本語
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

目次

2.7.4臨床的安全性の概要 3
2.7.4.1医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 3
2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.3 有害事象及び副作用の判定方法 4
2.7.4.1.1.4 臨床検査値の評価 4
2.7.4.1.1.5 安全性併合解析 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性 6
2.7.4.2有害事象 9
2.7.4.2.1 有害事象及び副作用の解析 9
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象及び副作用 9
2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象 16
2.7.4.2.1.3 性別の有害事象 20
2.7.4.2.1.4 体重別の有害事象 23
2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象 29
2.7.4.2.1.6 初発・再発別の有害事象 32
2.7.4.2.2 死亡 35
2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象 35
2.7.4.2.4 その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.5 器官又は症候群別有害事象の解析 39
2.7.4.2.6 膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況の解析（SPP2C101 試験） 39
2.7.4.3個別有害事象の文章による説明 40
2.7.4.4臨床検査値の評価 40
2.7.4.4.1 肝機能検査の評価 40
2.7.4.4.2 その他の臨床検査値の評価 42
2.7.4.4.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 45
2.7.4.5特別な患者集団及び状況下における安全性 45
2.7.4.5.1 内因性要因 45
2.7.4.5.2 外因性要因 45
2.7.4.5.3 薬物相互作用 45
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 45
2.7.4.5.5 過量投与 45
2.7.4.5.6 薬物乱用 45
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 45
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 45
2.7.4.6市販後データ 45
2.7.4.7付録 46

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

SPP-005（以下、本剤）に関する安全性データが得られ、評価対象とした臨床試験 2 試験を表 2.7.4- 1 に示した。

ALA-BC-1 試験は、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た、二重盲検、多施設共同、第 II/III 相試験であった。本試験結果を基に実施された医薬品医療機器総合機構との初回面談（2013 年 12 月 12 日）で、データの再現性を確認する必要性を求められたことを受け、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 試験を実施した。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経尿道的膀胱腫瘍切除術（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。

臨床開発計画の背景及び開発の経緯の詳細については 2.5.1 に示した。

表 2.7.4- 1 安全性評価に関わる臨床試験の概要

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

2.7.4.1.1.2 安全性試験の記述

1）有害事象及び副作用の定義

有害事象は、本剤投与から投与後 14 日までに生じた、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない医療上の徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状又は疾患とし、本剤との因果関係の有無は問わないものとした。このうち、治験薬との関連性が「関連あり」の有害事象を副作用とし、以下の基準を参考として判定した。

関連なし： 臨床検査値異常を含む臨床上の事象で、本剤投与後、これと関連づけられる時間経過がなく、明らかに発現時の疾病、他の医薬品若しくは環境因子等に起因していると考えられ、因果関係が否定できるもの

関連あり： 因果関係が「関連なし」以外のもの

2）重篤な有害事象の定義

本剤投与後に認められた有害事象のうち、以下に該当する有害事象を重篤な有害事象とした。
(1) 死亡
(2) 死亡につながるおそれのある症例
(3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
(4) 障害
(5) 障害につながるおそれのある症例
(6) （1）から（5）までに掲げる症例に準じて重篤である症例
(7) 後世代における先天性の疾病又は異常

2.7.4.1.1.3 有害事象及び副作用の判定方法

安全性評価に用いた臨床試験 2 試験の有害事象名は、MedDRA/J バージョン 15.1（ALA-BC-1 試験）及び 19.0（SPP2C101 試験）を用いた。

ALA-BC-1 試験の有害事象の重症度判定は、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v4.0-JCOG）2010 年 2 月 1 日版」を参考として判定した。なお、本規準で規定する「Grade 1」は「軽症」、「Grade 2」は「中等症」、「Grade 3」は「重症」の目安とした。当該規準より重症度を判定するのが困難な場合は、以下の基準を参考として判定した。

軽症	症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
中等症	最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
重症	ただちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。

SPP2C101 試験の有害事象の重症度判定は、CTCAE v4.0-JCOG（2014 年 9 月 20 日版）を参考として判定した。Grade は有害事象の重症度に応じて、1～5 の 5 段階に分類することとした。観察された有害事象が CTCAE に記載された複数の Grade の定義に該当する場合は、総合的に判断して Grade 1～5 の定義内容に最も近いものに Grading した。なお、CTCAE に記載のない有害事象の Grade は以下の基準を参考に分類した。

Grade 1	軽症；症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

*Grade 説明文中のセミコロン（；）は「又は」を意味する。

2.7.4.1.1.4 臨床検査値の評価

ALA-BC-1 試験では、臨床検査について、臨床的に異常変動と評価した場合は有害事象として追跡調査することとした。

SPP2C101 試験では、臨床検査の基準値は各実施医療機関の基準値を準用し、基準値から逸脱したものを異常値とした。治験責任（分担）医師は、投与日（投与前）を基準とし、各検査時の臨床検査値の推移より当該測定値が臨床的に異常変動かどうかを判定することとした。治験責任（分担）医師は、異常変動を有害事象として追跡調査することとした。

表 2.7.4- 2　安全性の観察・検査項目及び観察期間

試験番号	観察・検査項目	観察期間
ALA-BC-1 及び SPP2C101	有害事象	投与後 14 日目まで
	臨床検査 ・血液学的検査：白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（好中球数、リンパ球数、単球数、好酸球数、好塩基球数） ・血液生化学的検査：AST、ALT、ALP、γ-GTP、総蛋白、アルブミン、アミラーゼ、総ビリルビン、血糖、総コレステロール、HDL-コレステロール、トリグリセリド、CRP、LDH、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl ・尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血	投与前（14 日以内、投与日）、投与後 1、3（±1）、14（±3）日（又は中止時）

2.7.4.1.1.5　安全性併合解析

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（2.7.4.1.1.3 参照）。

- 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」（以下、20 mg/kg 群合計）、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

2.7.4.1.2全般的な曝露状況

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験での投与量別の被験者数の集計を表 2.7.4- 3 に示した。本剤 10 mg/kg を投与された被験者は 25 例（20.3%）、20 mg/kg 投与された被験者は 98 例（79.7%）であった。

表 2.7.4- 3　投与量別の被験者数（安全性解析対象集団）

内訳	例数及び割合
10mg/kg群	25(20.3%)
20mg/kg群	98(79.7%)

2.7.4.1.3試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性

安全性解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値特性を表 2.7.4- 4 に示した。

安全性解析対象集団は、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特性は、両試験で同様であった。

表 2.7.4- 4　人口統計学的及び他の基準値特性（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）

項目	統計量	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)
同意取得時年齢 (歳)	例数	98	61	37	25	123
	平均値(標準偏差)	69.0(9.1)	69.6(8.9)	68.1(9.5)	70.4(9.5)	69.3(9.2)
	中央値	69.0	70.0	68.0	73.0	70.0
	最小値:最大値	37:84	37:84	45:83	42:83	37:84
性別	男	78(79.6%)	51(83.6%)	27(73.0%)	20(80.0%)	98(79.7%)
	女	20(20.4%)	10(16.4%)	10(27.0%)	5(20.0%)	25(20.3%)
同意取得時年齢 (区分)	20～64歳	32(32.7%)	19(31.1%)	13(35.1%)	3(12.0%)	35(28.5%)
	65～74歳	37(37.8%)	22(36.1%)	15(40.5%)	13(52.0%)	50(40.7%)
	75～84歳	29(29.6%)	20(32.8%)	9(24.3%)	9(36.0%)	38(30.9%)
筋層非浸潤性膀胱癌	新鮮例	67(68.4%)	42(68.9%)	25(67.6%)	18(72.0%)	85(69.1%)
	術後再発例	31(31.6%)	19(31.1%)	12(32.4%)	7(28.0%)	38(30.9%)
尿細胞診	なし	32(32.7%)	0(0.0%)	32(86.5%)	22(88.0%)	54(43.9%)
	あり	66(67.3%)	61(100.0%)	5(13.5%)	3(12.0%)	69(56.1%)
	I	12(12.2%)	10(16.4%)	2(5.4%)	1(4.0%)	13(10.6%)
	II	12(12.2%)	11(18.0%)	1(2.7%)	0(0.0%)	12(9.8%)
	III	20(20.4%)	19(31.1%)	1(2.7%)	0(0.0%)	20(16.3%)
	IV	5(5.1%)	5(8.2%)	0(0.0%)	0(0.0%)	5(4.1%)
	V	17(17.3%)	16(26.2%)	1(2.7%)	2(8.0%)	19(15.4%)
ECOG Performance Status	0	95(96.9%)	59(96.7%)	36(97.3%)	23(92.0%)	118(95.9%)
	1	3(3.1%)	2(3.3%)	1(2.7%)	2(8.0%)	5(4.1%)

項目	統計量	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)
身長 (cm)	例数	98	61	37	25	123
	平均値(標準偏差)	162.33(8.09)	163.62(7.88)	160.20(8.09)	159.96(7.31)	161.85(7.97)
	中央値	163.10	164.30	161.10	159.60	162.80
	最小値:最大値	141.0:183.2	143.0:183.2	141.0:176.7	145.3:170.6	141.0:183.2
体重 (kg)	例数	98	61	37	25	123
	平均値(標準偏差)	62.24(10.93)	64.46(10.79)	58.57(10.28)	59.44(11.64)	61.67(11.09)
	中央値	62.10	63.50	58.00	58.00	62.00
	最小値:最大値	39.0:100.0	46.0:100.0	39.0:74.0	36.0:78.0	36.0:100.0
体重 (区分)	50kg未満	14(14.3%)	5(8.2%)	9(24.3%)	5(20.0%)	19(15.4%)
	50kg以上60kg未満	26(26.5%)	16(26.2%)	10(27.0%)	8(32.0%)	34(27.6%)
	60kg以上70kg未満	34(34.7%)	22(36.1%)	12(32.4%)	6(24.0%)	40(32.5%)
	70kg以上	24(24.5%)	18(29.5%)	6(16.2%)	6(24.0%)	30(24.4%)
併用薬	なし	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
	あり	98(100.0%)	61(100.0%)	37(100.0%)	25(100.0%)	123(100.0%)
併用療法	なし	80(81.6%)	50(82.0%)	30(81.1%)	21(84.0%)	101(82.1%)
	あり	18(18.4%)	11(18.0%)	7(18.9%)	4(16.0%)	22(17.9%)
既往歴	なし	58(59.2%)	42(68.9%)	16(43.2%)	10(40.0%)	68(55.3%)
	あり	40(40.8%)	19(31.1%)	21(56.8%)	15(60.0%)	55(44.7%)
合併症	なし	6(6.1%)	5(8.2%)	1(2.7%)	0(0.0%)	6(4.9%)
	あり	92(93.9%)	56(91.8%)	36(97.3%)	25(100.0%)	117(95.1%)
胸部X線	正常	96(98.0%)	61(100.0%)	35(94.6%)	25(100.0%)	121(98.4%)
	異常	2(2.0%)	0(0.0%)	2(5.4%)	0(0.0%)	2(1.6%)
治験薬服用開始から施術開始までの時間 (分)	例数	97	60	37	25	122
	平均値(標準偏差)	168.1(31.5)	158.0(29.0)	184.6(28.6)	180.1(28.0)	170.6(31.1)
	中央値	166.0	160.5	180.0	184.0	170.0
	最小値:最大値	112:273	112:236	146:273	125:238	112:273

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象及び副作用の解析

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象及び副作用

1) 有害事象

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した有害事象を表 2.7.4- 5 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（2.7.4.2.1.2）。

表 2.7.4- 5　有害事象の発現状況（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	556	95(96.9%)	243	58(95.1%)	313	37(100.0%)	211	25(100.0%)	767	120(97.6%)
SOC　PT										
感染症および寄生虫症	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)	4	4(10.8%)	2	2(8.0%)	6	6(4.9%)
膀胱炎	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)	4	4(10.8%)	1	1(4.0%)	5	5(4.1%)
鼻咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
代謝および栄養障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
糖尿病	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
精神障害	11	11(11.2%)	6	6(9.8%)	5	5(13.5%)	2	2(8.0%)	13	13(10.6%)
不眠症	10	10(10.2%)	6	6(9.8%)	4	4(10.8%)	2	2(8.0%)	12	12(9.8%)
譫妄	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
神経系障害	12	12(12.2%)	3	3(4.9%)	9	9(24.3%)	8	7(28.0%)	20	19(15.4%)
感覚鈍麻	9	9(9.2%)	1	1(1.6%)	8	8(21.6%)	6	6(24.0%)	15	15(12.2%)
頭痛	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	1	1(4.0%)	3	3(2.4%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
感覚障害	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
耳鳴	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
心臓障害	4	3(3.1%)	1	1(1.6%)	3	2(5.4%)	0	0(0.0%)	4	3(2.4%)
心房細動	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
心不全	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	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	24	23(23.5%)	24	23(37.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	24	23(18.7%)
低血圧	22	22(22.4%)	22	22(36.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	22	22(17.9%)
高血圧	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
末梢冷感	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(2.0%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	3	3(2.4%)
無気肺	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
呼吸困難	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
しゃっくり	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
胃腸障害	54	41(41.8%)	31	24(39.3%)	23	17(45.9%)	14	12(48.0%)	68	53(43.1%)
嘔吐	20	20(20.4%)	14	14(23.0%)	6	6(16.2%)	6	6(24.0%)	26	26(21.1%)
悪心	13	13(13.3%)	6	6(9.8%)	7	7(18.9%)	4	4(16.0%)	17	17(13.8%)
便秘	15	14(14.3%)	9	9(14.8%)	6	5(13.5%)	1	1(4.0%)	16	15(12.2%)
腹部膨満	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	1	1(4.0%)	3	3(2.4%)
下痢	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	2	2(8.0%)	3	3(2.4%)
腹痛	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
口内炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

	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	556	95(96.9%)	243	58(95.1%)	313	37(100.0%)	211	25(100.0%)	767	120(97.6%)
SOC PT										
皮膚および皮下組織障害	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	2	2(8.0%)	4	4(3.3%)
水疱性皮膚炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
発疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	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	3	3(3.1%)	2	2(3.3%)	1	1(2.7%)	4	4(16.0%)	7	7(5.7%)
背部痛	2	2(2.0%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	3	3(12.0%)	5	5(4.1%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	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%)
腎および尿路障害	109	72(73.5%)	62	38(62.3%)	47	34(91.9%)	36	24(96.0%)	145	96(78.0%)
膀胱刺激症状	54	54(55.1%)	22	22(36.1%)	32	32(86.5%)	23	22(88.0%)	77	76(61.8%)
血尿	28	28(28.6%)	15	15(24.6%)	13	13(35.1%)	10	10(40.0%)	38	38(30.9%)
膀胱痛	8	8(8.2%)	8	8(13.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	8	8(6.5%)
排尿困難	6	6(6.1%)	6	6(9.8%)	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	8	8(6.5%)
尿閉	3	3(3.1%)	2	2(3.3%)	1	1(2.7%)	1	1(4.0%)	4	4(3.3%)
頻尿	3	3(3.1%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
尿路痛	2	2(2.0%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	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%)
水腎症	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
尿失禁	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
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%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
性器分泌物	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	20	17(17.3%)	15	12(19.7%)	5	5(13.5%)	6	6(24.0%)	26	23(18.7%)
発熱	10	9(9.2%)	5	4(6.6%)	5	5(13.5%)	2	2(8.0%)	12	11(8.9%)
疼痛	6	6(6.1%)	6	6(9.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	6	6(4.9%)
低体温	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	3	3(12.0%)	4	4(3.3%)
異常感	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
熱感	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
圧痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
口渇	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

	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	556	95(96.9%)	243	58(95.1%)	313	37(100.0%)	211	25(100.0%)	767	120(97.6%)
SOC PT										
臨床検査	308	61(62.2%)	94	24(39.3%)	214	37(100.0%)	134	25(100.0%)	442	86(69.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	48	48(49.0%)	12	12(19.7%)	36	36(97.3%)	23	23(92.0%)	71	71(57.7%)
尿中血陽性	34	34(34.7%)	11	11(18.0%)	23	23(62.2%)	18	18(72.0%)	52	52(42.3%)
尿中蛋白陽性	27	27(27.6%)	1	1(1.6%)	26	26(70.3%)	20	20(80.0%)	47	47(38.2%)
好中球数増加	26	26(26.5%)	9	9(14.8%)	17	17(45.9%)	12	11(44.0%)	38	37(30.1%)
白血球数増加	18	18(18.4%)	7	7(11.5%)	11	11(29.7%)	10	9(36.0%)	28	27(22.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	23	23(23.5%)	15	15(24.6%)	8	8(21.6%)	0	0(0.0%)	23	23(18.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19	19(19.4%)	11	11(18.0%)	8	8(21.6%)	0	0(0.0%)	19	19(15.4%)
リンパ球数減少	12	12(12.2%)	0	0(0.0%)	12	12(32.4%)	7	7(28.0%)	19	19(15.4%)
血中ビリルビン増加	14	14(14.3%)	10	10(16.4%)	4	4(10.8%)	4	4(16.0%)	18	18(14.6%)
アミラーゼ増加	12	12(12.2%)	0	0(0.0%)	12	12(32.4%)	4	4(16.0%)	16	16(13.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	10	10(10.2%)	3	3(4.9%)	7	7(18.9%)	6	6(24.0%)	16	16(13.0%)
血圧低下	11	11(11.2%)	2	2(3.3%)	9	9(24.3%)	4	4(16.0%)	15	15(12.2%)
尿中白血球陽性	8	8(8.2%)	0	0(0.0%)	8	8(21.6%)	7	7(28.0%)	15	15(12.2%)
血中ブドウ糖増加	7	7(7.1%)	0	0(0.0%)	7	7(18.9%)	5	5(20.0%)	12	12(9.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12(12.2%)	8	8(13.1%)	4	4(10.8%)	0	0(0.0%)	12	12(9.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	5(5.1%)	2	2(3.3%)	3	3(8.1%)	0	0(0.0%)	5	5(4.1%)
血中尿素減少	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	2	2(8.0%)	4	4(3.3%)
尿中ブドウ糖陽性	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	2	2(8.0%)	4	4(3.3%)
血中トリグリセリド増加	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	1	1(4.0%)	3	3(2.4%)
好酸球数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	2	2(8.0%)	3	3(2.4%)
ヘモグロビン減少	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)	3	3(8.1%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
酸素飽和度低下	3	3(3.1%)	1	1(1.6%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
血圧上昇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	2	2(1.6%)
血中尿酸増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)	2	2(1.6%)
ヘマトクリット減少	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
赤血球数減少	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	2	2(5.4%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
血中コレステロール増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
血中クレアチニン増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心拍数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
単球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)	1	1(0.8%)
血小板数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
尿量減少	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

	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	556	95(96.9%)	243	58(95.1%)	313	37(100.0%)	211	25(100.0%)	767	120(97.6%)
SOC　　PT										
傷害、中毒および処置合併症	2	2(2.0%)	1	1(1.6%)	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
創離開	1	1(1.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	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) 副作用

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した副作用を表 2.7.4- 6 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 2.7.4- 6　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%)

2.7.4.2.1.2 重症度別の有害事象

1) 有害事象

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した有害事象を重症度別に表 2.7.4- 7 に示した。

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。

表 2.7.4- 7　重症度別の有害事象（安全性解析対象集団：全投与群合計）

	全投与群合計 (N=123)					
	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	654	57(46.3%)	98	51(41.5%)	15	12(9.8%)
SOC　PT						
感染症および寄生虫症	6	6(4.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱炎	5	5(4.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
鼻咽頭炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
糖尿病	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
精神障害	12	12(9.8%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
不眠症	11	11(8.9%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
譫妄	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	20	19(15.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚鈍麻	15	15(12.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭痛	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頭部不快感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚障害	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳鳴	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	2	1(0.8%)
心房細動	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心不全	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心室性不整脈	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	3	3(2.4%)	20	20(16.3%)	1	1(0.8%)
低血圧	2	2(1.6%)	19	19(15.4%)	1	1(0.8%)
高血圧	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
末梢冷感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2(1.6%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
無気肺	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
しゃっくり	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	62	51(41.5%)	6	5(4.1%)	0	0(0.0%)
嘔吐	24	24(19.5%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
悪心	16	16(13.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
便秘	15	14(11.4%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
腹部膨満	2	2(1.6%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
下痢	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
水疱性皮膚炎	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
発疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	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	7	7(5.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
背部痛	5	5(4.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚部痛	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	91	69(56.1%)	51	37(30.1%)	3	3(2.4%)
膀胱刺激症状	54	53(43.1%)	23	23(18.7%)	0	0(0.0%)
血尿	20	20(16.3%)	16	16(13.0%)	2	2(1.6%)
膀胱痛	0	0(0.0%)	8	8(6.5%)	0	0(0.0%)
排尿困難	7	7(5.7%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
尿閉	3	3(2.4%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
頻尿	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿路痛	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱穿孔	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)
水腎症	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿失禁	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱タンポナーデ	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
性器分泌物	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計 (N=123)					
	Grade 1		Grade 2		Grade 3	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	23	20(16.3%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
発熱	12	11(8.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
疼痛	4	4(3.3%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
低体温	3	3(2.4%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
異常感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
熱感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
圧痛	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
口渇	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査	419	85(69.1%)	16	13(10.6%)	7	7(5.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	71	71(57.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿中血陽性	52	52(42.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿中蛋白陽性	46	46(37.4%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
好中球数増加	38	37(30.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
白血球数増加	28	27(22.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	20(16.3%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	14(11.4%)	1	1(0.8%)	4	4(3.3%)
リンパ球数減少	19	19(15.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ビリルビン増加	15	15(12.2%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
アミラーゼ増加	13	13(10.6%)	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	15	15(12.2%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
血圧低下	12	12(9.8%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
尿中白血球陽性	15	15(12.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中ブドウ糖増加	12	12(9.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12(9.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	5	5(4.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中尿素減少	4	4(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿中ブドウ糖陽性	4	4(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
好酸球数増加	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ヘモグロビン減少	2	2(1.6%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
酸素飽和度低下	1	1(0.8%)	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
血圧上昇	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中尿酸増加	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
ヘマトクリット減少	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
赤血球数減少	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中コレステロール増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心拍数増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
単球数増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿量減少	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
創離開	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
処置による嘔吐	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

2) 副作用

ALA-BC-1 試験では、安全性解析対象とした 62 例で発現した副作用の重症度はすべて軽症であり、中等症及び重症の発現はなかった（ALA-BC-1 試験 総括報告書 表 14-22）。

SPP2C101 試験で発現した副作用を重症度別に表 2.7.4- 8 に示した。安全性併合解析の対象とした 61 例で発現した副作用の重症度は、多くが Grade 1 又は Grade 2 であった。2 例以上に発現した Grade 3 の副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4/61 例、6.6%）のみであった。Grade 4 及び Grade 5 の副作用はみられなかった。

表 2.7.4- 8　重症度別の副作用（SPP2C101 試験）（安全性解析対象集団）

		安全性解析対象集団 (N=61)									
		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 5	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
すべての副作用		40	11(18.0%)	11	5(8.2%)	6	4(6.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
SOC	PT										
心臓障害		1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	心室性不整脈	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血管障害		0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	低血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害		2	1(1.6%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	嘔吐	1	1(1.6%)	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	腹痛	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	悪心	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害		0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
臨床検査		37	12(19.7%)	8	3(4.9%)	4	4(6.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	12(19.7%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	6(9.8%)	1	1(1.6%)	4	4(6.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ビリルビン増加	7	7(11.5%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8(13.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2	2(3.3%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(3.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

2.7.4.2.1.3 性別の有害事象

全投与群合計の性別の有害事象を表 2.7.4- 9 に示した。両集団で被験者数に偏りがみられたが、有害事象の発現率は男性で 99.0%（97/98 例）及び女性で 92.0%（23/25 例）と同様であった。両集団間で 10%以上差がみられた有害事象のうち、男性での発現が多かった有害事象は、血尿（男性 34.7%、女性 16.0%、以下同順）、好中球数増加（33.7%、16.0%）、及び白血球数増加（25.5%、8.0%）であった。また、両集団間で 10%以上差がみられた有害事象のうち、女性での発現が多かった有害事象は、尿中血陽性（男性 38.8%、女性 56.0%、以下同順）、悪心（10.2%、28.0%）、アミラーゼ増加（9.2%、28.0%）、及び背部痛（2.0%、12.0%）であった。

表 2.7.4- 9　性別の有害事象（安全性解析対象集団：全投与群合計）

	全投与群合計(N=123)			
	男 (N=98)		女 (N=25)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	611	97(99.0%)	156	23(92.0%)
SOC　PT				
感染症および寄生虫症	5	5(5.1%)	1	1(4.0%)
膀胱炎	4	4(4.1%)	1	1(4.0%)
鼻咽頭炎	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	10	10(10.2%)	3	3(12.0%)
不眠症	9	9(9.2%)	3	3(12.0%)
譫妄	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	16	15(15.3%)	4	4(16.0%)
感覚鈍麻	12	12(12.2%)	3	3(12.0%)
頭痛	2	2(2.0%)	1	1(4.0%)
頭部不快感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
感覚障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
耳鳴	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	4	3(3.1%)	0	0(0.0%)
心房細動	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
心不全	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
心室性不整脈	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血管障害	18	17(17.3%)	6	6(24.0%)
低血圧	16	16(16.3%)	6	6(24.0%)
高血圧	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
末梢冷感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
無気肺	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
しゃっくり	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	48	39(39.8%)	20	14(56.0%)
嘔吐	19	19(19.4%)	7	7(28.0%)
悪心	10	10(10.2%)	7	7(28.0%)
便秘	14	13(13.3%)	2	2(8.0%)
腹部膨満	2	2(2.0%)	1	1(4.0%)
下痢	2	2(2.0%)	1	1(4.0%)
腹痛	1	1(1.0%)	1	1(4.0%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
皮膚および皮下組織障害	3	3(3.1%)	1	1(4.0%)
水疱性皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
湿疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
発疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3	3(3.1%)	4	4(16.0%)
背部痛	2	2(2.0%)	3	3(12.0%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
頚部痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計(N=123)			
	男 (N=98)		女 (N=25)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	611	97(99.0%)	156	23(92.0%)
SOC　PT				
腎および尿路障害	121	77(78.6%)	24	19(76.0%)
膀胱刺激症状	62	62(63.3%)	15	14(56.0%)
血尿	34	34(34.7%)	4	4(16.0%)
膀胱痛	8	8(8.2%)	0	0(0.0%)
排尿困難	7	7(7.1%)	1	1(4.0%)
尿閉	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)
頻尿	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
尿路痛	1	1(1.0%)	1	1(4.0%)
膀胱穿孔	1	1(1.0%)	1	1(4.0%)
水腎症	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
尿失禁	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
膀胱タンポナーデ	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
性器分泌物	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	22	19(19.4%)	4	4(16.0%)
発熱	9	8(8.2%)	3	3(12.0%)
疼痛	6	6(6.1%)	0	0(0.0%)
低体温	3	3(3.1%)	1	1(4.0%)
異常感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
熱感	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
圧痛	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
口渇	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計(N=123)			
	男 (N=98)		女 (N=25)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	611	97(99.0%)	156	23(92.0%)
SOC PT				
臨床検査	356	67(68.4%)	86	19(76.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	58	58(59.2%)	13	13(52.0%)
尿中血陽性	38	38(38.8%)	14	14(56.0%)
尿中蛋白陽性	39	39(39.8%)	8	8(32.0%)
好中球数増加	34	33(33.7%)	4	4(16.0%)
白血球数増加	26	25(25.5%)	2	2(8.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	18(18.4%)	5	5(20.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	16(16.3%)	3	3(12.0%)
リンパ球数減少	16	16(16.3%)	3	3(12.0%)
血中ビリルビン増加	16	16(16.3%)	2	2(8.0%)
アミラーゼ増加	9	9(9.2%)	7	7(28.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	11	11(11.2%)	5	5(20.0%)
血圧低下	10	10(10.2%)	5	5(20.0%)
尿中白血球陽性	11	11(11.2%)	4	4(16.0%)
血中ブドウ糖増加	10	10(10.2%)	2	2(8.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10(10.2%)	2	2(8.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	4(4.1%)	1	1(4.0%)
血中尿素減少	3	3(3.1%)	1	1(4.0%)
尿中ブドウ糖陽性	4	4(4.1%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
好酸球数増加	2	2(2.0%)	1	1(4.0%)
ヘモグロビン減少	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)
酸素飽和度低下	2	2(2.0%)	1	1(4.0%)
血圧上昇	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
血中尿酸増加	1	1(1.0%)	1	1(4.0%)
ヘマトクリット減少	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
赤血球数減少	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	1(1.0%)	1	1(4.0%)
血中コレステロール増加	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
血中クレアチニン増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
心拍数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
単球数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
尿量減少	1	1(1.0%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0(0.0%)	2	2(8.0%)
創離開	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)
処置による嘔吐	0	0(0.0%)	1	1(4.0%)

2.7.4.2.1.4 体重別の有害事象

全投与群合計の体重別の有害事象を表 2.7.4- 10 に示した。各集団での有害事象の発現率は、50 kg 未満の集団で 100.0%（19/19 例）、50 kg 以上 60 kg 未満の集団で 94.1%（32/34 例）、60 kg 以上 70 kg 未満の集団で 97.5%（39/40 例）、及び 70 kg 以上の集団で 100.0%（30/30 例）であった。体重ごとの有害事象の発現に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.4- 10　体重別の有害事象（安全性解析対象集団：全投与群合計）

	全投与群合計（N=123）							
	50kg未満 (N=19)		50kg以上60kg未満 (N=34)		60kg以上70kg未満 (N=40)		70kg以上 (N=30)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	124	19(100.0%)	205	32(94.1%)	254	39(97.5%)	184	30(100.0%)
SOC　PT								
感染症および寄生虫症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(12.5%)	1	1(3.3%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	5	5(12.5%)	0	0(0.0%)
鼻咽頭炎	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
精神障害	2	2(10.5%)	6	6(17.6%)	2	2(5.0%)	3	3(10.0%)
不眠症	2	2(10.5%)	5	5(14.7%)	2	2(5.0%)	3	3(10.0%)
譫妄	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
神経系障害	5	4(21.1%)	5	5(14.7%)	8	8(20.0%)	2	2(6.7%)
感覚鈍麻	3	3(15.8%)	3	3(8.8%)	8	8(20.0%)	1	1(3.3%)
頭痛	1	1(5.3%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
頭部不快感	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
感覚障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
耳鳴	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心臓障害	0	0(0.0%)	3	2(5.9%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
心房細動	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心不全	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心室性不整脈	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
血管障害	2	2(10.5%)	8	8(23.5%)	7	6(15.0%)	7	7(23.3%)
低血圧	2	2(10.5%)	8	8(23.5%)	6	6(15.0%)	6	6(20.0%)
高血圧	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
末梢冷感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	2	2(6.7%)
無気肺	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
呼吸困難	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
しゃっくり	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)

	全投与群合計（N=123）							
	50kg未満 (N=19)		50kg以上60kg未満 (N=34)		60kg以上70kg未満 (N=40)		70kg以上 (N=30)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	124	19(100.0%)	205	32(94.1%)	254	39(97.5%)	184	30(100.0%)
SOC　PT								
胃腸障害	12	9(47.4%)	21	16(47.1%)	23	17(42.5%)	12	11(36.7%)
嘔吐	3	3(15.8%)	9	9(26.5%)	10	10(25.0%)	4	4(13.3%)
悪心	4	4(21.1%)	4	4(11.8%)	4	4(10.0%)	5	5(16.7%)
便秘	0	0(0.0%)	6	6(17.6%)	8	7(17.5%)	2	2(6.7%)
腹部膨満	1	1(5.3%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
下痢	2	2(10.5%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
腹痛	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
口内炎	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	2	2(6.7%)
水疱性皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
湿疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
発疹	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	2	2(10.5%)	3	3(8.8%)	1	1(2.5%)	1	1(3.3%)
背部痛	2	2(10.5%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	1	1(3.3%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
腎および尿路障害	23	17(89.5%)	36	27(79.4%)	52	32(80.0%)	34	20(66.7%)
膀胱刺激症状	15	15(78.9%)	23	22(64.7%)	25	25(62.5%)	14	14(46.7%)
血尿	5	5(26.3%)	9	9(26.5%)	14	14(35.0%)	10	10(33.3%)
膀胱痛	0	0(0.0%)	2	2(5.9%)	3	3(7.5%)	3	3(10.0%)
排尿困難	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	3	3(7.5%)	4	4(13.3%)
尿閉	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	2	2(6.7%)
頻尿	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(7.5%)	0	0(0.0%)
尿路痛	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
膀胱穿孔	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	1	1(3.3%)
水腎症	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
尿失禁	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
膀胱タンポナーデ	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
性器分泌物	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計（N=123）							
	50kg未満 (N=19)		50kg以上60kg未満 (N=34)		60kg以上70kg未満 (N=40)		70kg以上 (N=30)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	124	19(100.0%)	205	32(94.1%)	254	39(97.5%)	184	30(100.0%)
SOC　PT								
一般・全身障害および投与部位の状態	3	3(15.8%)	4	4(11.8%)	12	11(27.5%)	7	5(16.7%)
発熱	3	3(15.8%)	2	2(5.9%)	3	3(7.5%)	4	3(10.0%)
疼痛	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	2	2(5.0%)	3	3(10.0%)
低体温	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	3	3(7.5%)	0	0(0.0%)
異常感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
熱感	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
圧痛	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計（N=123）							
	50kg未満 (N=19)		50kg以上60kg未満 (N=34)		60kg以上70kg未満 (N=40)		70kg以上 (N=30)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	124	19(100.0%)	205	32(94.1%)	254	39(97.5%)	184	30(100.0%)
SOC　PT								
臨床検査	74	17(89.5%)	113	22(64.7%)	143	26(65.0%)	112	21(70.0%)
Ｃ－反応性蛋白増加	13	13(68.4%)	19	19(55.9%)	21	21(52.5%)	18	18(60.0%)
尿中血陽性	10	10(52.6%)	15	15(44.1%)	14	14(35.0%)	13	13(43.3%)
尿中蛋白陽性	9	9(47.4%)	14	14(41.2%)	14	14(35.0%)	10	10(33.3%)
好中球数増加	6	6(31.6%)	10	10(29.4%)	10	10(25.0%)	12	11(36.7%)
白血球数増加	5	5(26.3%)	8	8(23.5%)	7	7(17.5%)	8	7(23.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2(10.5%)	6	6(17.6%)	7	7(17.5%)	8	8(26.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1(5.3%)	4	4(11.8%)	7	7(17.5%)	7	7(23.3%)
リンパ球数減少	2	2(10.5%)	4	4(11.8%)	6	6(15.0%)	7	7(23.3%)
血中ビリルビン増加	2	2(10.5%)	3	3(8.8%)	9	9(22.5%)	4	4(13.3%)
アミラーゼ増加	5	5(26.3%)	6	6(17.6%)	4	4(10.0%)	1	1(3.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	3(15.8%)	3	3(8.8%)	7	7(17.5%)	3	3(10.0%)
血圧低下	4	4(21.1%)	4	4(11.8%)	3	3(7.5%)	4	4(13.3%)
尿中白血球陽性	3	3(15.8%)	3	3(8.8%)	6	6(15.0%)	3	3(10.0%)
血中ブドウ糖増加	1	1(5.3%)	3	3(8.8%)	4	4(10.0%)	4	4(13.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	7	7(17.5%)	4	4(13.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1(5.3%)	1	1(2.9%)	3	3(7.5%)	0	0(0.0%)
血中尿素減少	2	2(10.5%)	2	2(5.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿中ブドウ糖陽性	1	1(5.3%)	1	1(2.9%)	2	2(5.0%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	2	2(5.0%)	0	0(0.0%)
好酸球数増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	2	2(5.0%)	0	0(0.0%)
ヘモグロビン減少	1	1(5.3%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
酸素飽和度低下	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	3	3(7.5%)	0	0(0.0%)
血圧上昇	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	1	1(3.3%)
血中尿酸増加	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
ヘマトクリット減少	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
赤血球数減少	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	1	1(3.3%)
血中コレステロール増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
心拍数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
単球数増加	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)
血小板数増加	1	1(5.3%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
尿量減少	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(3.3%)

	全投与群合計（N=123）							
	50kg未満 (N=19)		50kg以上60kg未満 (N=34)		60kg以上70kg未満 (N=40)		70kg以上 (N=30)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	124	19(100.0%)	205	32(94.1%)	254	39(97.5%)	184	30(100.0%)
SOC　PT								
傷害、中毒および処置合併症	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
創離開	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(2.5%)	0	0(0.0%)
処置による嘔吐	0	0(0.0%)	1	1(2.9%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

2.7.4.2.1.5 発現時期別の有害事象

全投与群合計の発現時期別の有害事象を表 2.7.4- 11 に示した。各発現時期の有害事象の発現率は、投与日 80.5%（99/123 例）、観察期間（本剤投与 14 日後まで）81.3%（100/123 例）であった。投与日及び観察期間で 10%以上の差がみられた有害事象のうち、投与日に発現が多かった有害事象は、膀胱刺激症状（投与日 38.2%、観察期間 24.4%、以下同順）、嘔吐（21.1%、0.0%）、低血圧（17.9%、0.0%）、悪心（13.8%、0.0%）、感覚鈍麻（12.2%、0.0%）、及び血圧低下（11.4%、0.8%）であった。また、投与日及び観察期間で 10%以上の差がみられた有害事象のうち、観察期間に発現が多かった有害事象は、C-反応性蛋白増加（投与日 0.0%、観察期間 57.7%、以下同順）、尿中血陽性（0.0%、42.3%）、尿中蛋白陽性（0.8%、37.4%）、好中球数増加（0.0%、30.1%）、白血球数増加（0.0%、22.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.0%、18.7%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0.0%、15.4%）、リンパ球数減少（0.0%、15.4%）、血中ビリルビン増加（0.0%、14.6%）、アミラーゼ増加（0.0%、13.0%）、血中尿酸脱水素酵素増加（0.0%、13.0%）、尿中白血球陽性（0.0%、12.2%）、及び便秘（0.0%、12.2%）であった。

追跡期間（本剤投与 15 日後以降）では有害事象はみられなかった。

表 2.7.4- 11　発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団：全投与群合計）

	全投与群合計(N=123)			
	投与日 (N=123)		観察期間 (N=123)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	213	99(80.5%)	554	100(81.3%)
SOC　PT				
感染症および寄生虫症	0	0(0.0%)	6	6(4.9%)
膀胱炎	0	0(0.0%)	5	5(4.1%)
鼻咽頭炎	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
代謝および栄養障害	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
糖尿病	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
精神障害	5	5(4.1%)	8	8(6.5%)
不眠症	5	5(4.1%)	7	7(5.7%)
譫妄	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
神経系障害	16	16(13.0%)	4	4(3.3%)
感覚鈍麻	15	15(12.2%)	0	0(0.0%)
頭痛	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
頭部不快感	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
感覚障害	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心臓障害	3	2(1.6%)	1	1(0.8%)
心房細動	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
心不全	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
心室性不整脈	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血管障害	24	23(18.7%)	0	0(0.0%)
低血圧	22	22(17.9%)	0	0(0.0%)
高血圧	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
末梢冷感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
無気肺	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
しゃっくり	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	46	39(31.7%)	22	21(17.1%)
嘔吐	26	26(21.1%)	0	0(0.0%)
悪心	17	17(13.8%)	0	0(0.0%)
便秘	0	0(0.0%)	16	15(12.2%)
腹部膨満	2	2(1.6%)	1	1(0.8%)
下痢	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
腹痛	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)
口内炎	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
皮膚および皮下組織障害	2	2(1.6%)	2	2(1.6%)
水疱性皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
湿疹	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
発疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
蕁麻疹	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	3	3(2.4%)	4	4(3.3%)
背部痛	3	3(2.4%)	2	2(1.6%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
頚部痛	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)

	全投与群合計（N=123）			
	投与日 (N=123)		観察期間 (N=123)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	213	99(80.5%)	554	100(81.3%)
SOC　PT				
腎および尿路障害	79	60(48.8%)	66	52(42.3%)
膀胱刺激症状	47	47(38.2%)	30	30(24.4%)
血尿	16	16(13.0%)	22	22(17.9%)
膀胱痛	7	7(5.7%)	1	1(0.8%)
排尿困難	4	4(3.3%)	4	4(3.3%)
尿閉	1	1(0.8%)	3	3(2.4%)
頻尿	2	2(1.6%)	1	1(0.8%)
尿路痛	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)
膀胱穿孔	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)
水腎症	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
尿失禁	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
膀胱タンポナーデ	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
生殖系および乳房障害	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
性器分泌物	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	9	8(6.5%)	17	15(12.2%)
発熱	1	1(0.8%)	11	10(8.1%)
疼痛	2	2(1.6%)	4	4(3.3%)
低体温	4	4(3.3%)	0	0(0.0%)
異常感	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
熱感	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
圧痛	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
口渇	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
臨床検査	22	19(15.4%)	420	85(69.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0(0.0%)	71	71(57.7%)
尿中血陽性	0	0(0.0%)	52	52(42.3%)
尿中蛋白陽性	1	1(0.8%)	46	46(37.4%)
好中球数増加	0	0(0.0%)	38	37(30.1%)
白血球数増加	0	0(0.0%)	28	27(22.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	23	23(18.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	19	19(15.4%)
リンパ球数減少	0	0(0.0%)	19	19(15.4%)
血中ビリルビン増加	0	0(0.0%)	18	18(14.6%)
アミラーゼ増加	0	0(0.0%)	16	16(13.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0(0.0%)	16	16(13.0%)
血圧低下	14	14(11.4%)	1	1(0.8%)
尿中白血球陽性	0	0(0.0%)	15	15(12.2%)
血中ブドウ糖増加	0	0(0.0%)	12	12(9.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0(0.0%)	12	12(9.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0(0.0%)	5	5(4.1%)
血中尿素減少	0	0(0.0%)	4	4(3.3%)
尿中ブドウ糖陽性	0	0(0.0%)	4	4(3.3%)
血中トリグリセリド増加	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
好酸球数増加	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
ヘモグロビン減少	0	0(0.0%)	3	3(2.4%)
酸素飽和度低下	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
血圧上昇	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)
血中尿酸増加	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
ヘマトクリット減少	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
赤血球数減少	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0(0.0%)	2	2(1.6%)
血中コレステロール増加	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血中クレアチニン増加	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
心拍数増加	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
単球数増加	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
血小板数増加	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
尿量減少	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)
傷害、中毒および処置合併症	1	1(0.8%)	1	1(0.8%)
創離開	0	0(0.0%)	1	1(0.8%)
処置による嘔吐	1	1(0.8%)	0	0(0.0%)

2.7.4.2.1.6 初発・再発別の有害事象

全投与群合計の初発・再発別の有害事象を表 2.7.4- 12 に示した。両集団で被験者数に偏りがみられたが、有害事象の発現率は初発の集団で 97.6%（83/85 例）及び再発の集団で 97.4%（37/38 例）と同様であった。両集団間で 10%以上差がみられた有害事象のうち、初発の集団での発現が多かった有害事象は、膀胱刺激症状（初発の集団 67.1%、再発の集団 50.0%、以下同順）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（22.4%、10.5%）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.8%、7.9%）であった。また、両集団間で 10%以上差がみられた有害事象のうち、再発の集団での発現が多かった有害事象は、尿中血陽性（初発の集団 38.8%、再発の集団 50.0%、以下同順）、及び嘔吐（17.6%、28.9%）であった。

表 2.7.4- 12　初発・再発別の有害事象（安全性解析対象集団：全投与群合計）

	全投与群合計(N=123)			
	初発 (N=85)		再発 (N=38)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	546	83(97.6%)	221	37(97.4%)
SOC　PT				
感染症および寄生虫症	4	4(4.7%)	2	2(5.3%)
膀胱炎	3	3(3.5%)	2	2(5.3%)
鼻咽頭炎	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
代謝および栄養障害	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
糖尿病	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
精神障害	9	9(10.6%)	4	4(10.5%)
不眠症	8	8(9.4%)	4	4(10.5%)
譫妄	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
神経系障害	12	11(12.9%)	8	8(21.1%)
感覚鈍麻	10	10(11.8%)	5	5(13.2%)
頭痛	0	0(0.0%)	3	3(7.9%)
頭部不快感	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
感覚障害	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
耳および迷路障害	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
耳鳴	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
心臓障害	4	3(3.5%)	0	0(0.0%)
心房細動	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
心不全	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
心室性不整脈	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
血管障害	17	17(20.0%)	7	6(15.8%)
低血圧	16	16(18.8%)	6	6(15.8%)
高血圧	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
末梢冷感	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3(3.5%)	0	0(0.0%)
無気肺	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
呼吸困難	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
しゃっくり	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
胃腸障害	45	34(40.0%)	23	19(50.0%)
嘔吐	15	15(17.6%)	11	11(28.9%)
悪心	11	11(12.9%)	6	6(15.8%)
便秘	11	10(11.8%)	5	5(13.2%)
腹部膨満	2	2(2.4%)	1	1(2.6%)
下痢	3	3(3.5%)	0	0(0.0%)
腹痛	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
口内炎	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
皮膚および皮下組織障害	1	1(1.2%)	3	3(7.9%)
水疱性皮膚炎	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
湿疹	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
発疹	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
蕁麻疹	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
筋骨格系および結合組織障害	5	5(5.9%)	2	2(5.3%)
背部痛	4	4(4.7%)	1	1(2.6%)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
頚部痛	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)

	全投与群合計(N=123)			
	初発 (N=85)		再発 (N=38)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	546	83(97.6%)	221	37(97.4%)
SOC　PT				
腎および尿路障害	104	70(82.4%)	41	26(68.4%)
膀胱刺激症状	58	57(67.1%)	19	19(50.0%)
血尿	26	26(30.6%)	12	12(31.6%)
膀胱痛	5	5(5.9%)	3	3(7.9%)
排尿困難	5	5(5.9%)	3	3(7.9%)
尿閉	3	3(3.5%)	1	1(2.6%)
頻尿	1	1(1.2%)	2	2(5.3%)
尿路痛	1	1(1.2%)	1	1(2.6%)
膀胱穿孔	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
水腎症	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
尿失禁	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
膀胱タンポナーデ	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
生殖系および乳房障害	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
性器分泌物	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	19(22.4%)	5	4(10.5%)
発熱	11	10(11.8%)	1	1(2.6%)
疼痛	6	6(7.1%)	0	0(0.0%)
低体温	3	3(3.5%)	1	1(2.6%)
異常感	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
熱感	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
圧痛	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
口渇	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)
臨床検査	318	62(72.9%)	124	24(63.2%)
Ｃ－反応性蛋白増加	49	49(57.6%)	22	22(57.9%)
尿中血陽性	33	33(38.8%)	19	19(50.0%)
尿中蛋白陽性	31	31(36.5%)	16	16(42.1%)
好中球数増加	28	27(31.8%)	10	10(26.3%)
白血球数増加	21	20(23.5%)	7	7(18.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19	19(22.4%)	4	4(10.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16	16(18.8%)	3	3(7.9%)
リンパ球数減少	14	14(16.5%)	5	5(13.2%)
血中ビリルビン増加	14	14(16.5%)	4	4(10.5%)
アミラーゼ増加	10	10(11.8%)	6	6(15.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	11	11(12.9%)	5	5(13.2%)
血圧低下	8	8(9.4%)	7	7(18.4%)
尿中白血球陽性	11	11(12.9%)	4	4(10.5%)
血中ブドウ糖増加	9	9(10.6%)	3	3(7.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10(11.8%)	2	2(5.3%)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	4(4.7%)	1	1(2.6%)
血中尿素減少	4	4(4.7%)	0	0(0.0%)
尿中ブドウ糖陽性	4	4(4.7%)	0	0(0.0%)
血中トリグリセリド増加	2	2(2.4%)	1	1(2.6%)
好酸球数増加	0	0(0.0%)	3	3(7.9%)
ヘモグロビン減少	3	3(3.5%)	0	0(0.0%)
酸素飽和度低下	2	2(2.4%)	1	1(2.6%)
血圧上昇	1	1(1.2%)	1	1(2.6%)
血中尿酸増加	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
ヘマトクリット減少	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
赤血球数減少	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
尿中ウロビリノーゲン増加	2	2(2.4%)	0	0(0.0%)
血中コレステロール増加	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
血中クレアチニン増加	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
心拍数増加	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
単球数増加	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
血小板数増加	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
尿量減少	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)

	全投与群合計(N=123)			
	初発 (N=85)		再発 (N=38)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体	546	83(97.6%)	221	37(97.4%)
SOC PT				
傷害、中毒および処置合併症	1	1(1.2%)	1	1(2.6%)
創離開	1	1(1.2%)	0	0(0.0%)
処置による嘔吐	0	0(0.0%)	1	1(2.6%)

2.7.4.2.2 死亡

いずれの試験でも死亡はみられなかった。

2.7.4.2.3 その他の重篤な有害事象

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 2.7.4- 13 及び表 2.7.4- 14 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。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4- 15 に示した。また、重篤な副作用の詳細は表 2.7.4- 16 に記載した。

表 2.7.4- 13　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 2.7.4- 14　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 2.7.4- 15　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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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] 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

表 2.7.4- 16　重篤な副作用の詳細

被験者番号	[redacted]
発現した重篤な副作用	低血圧
年齢・性別	6[redacted]歳（同意取得時）、[redacted]
原疾患・合併症・既往歴	高血圧症
重篤な有害事象発現時の併用薬	アゼルニジピン錠 16 mg、センノシド錠 12 mg、エスラックス静注 50 mg/5 mL、プロポフォール注、アセリオ静注液 1000 mg、アルチバ静注用 2 mg、インジゴカルミン注 20 mg、プリディオン静注 200 mg
治験薬の投与期間	[redacted]
治験薬の用法・用量	20 mg/kg 経口投与
発現日	本剤投与当日*
重篤と判断した理由	上記に準じて重篤
転帰	回復（転帰日：本剤投与当日*）
治験薬との因果関係	否定できない
重篤な有害事象の発現から転帰確認までの経過	本剤投与 10 日前*：本治験の同意取得。 本剤投与前日*：経尿道的膀胱腫瘍切除術及び治験薬投与の目的で入院。 入院時の収縮期/拡張期血圧（以下、血圧）136/83 mmHg。 夜、センノシド錠 12 mg（2 錠）及びアゼルニジピン錠 16 mg（1 錠）経口投与。 本剤投与当日*：6:00 アゼルニジピン錠 16 mg（1 錠）経口投与。 6:20 血圧 126/88 mmHg。 6:40 治験薬 SPP-005、1280 mg[20 mg/kg]を経口投与した。 8:31 手術室入室時、血圧 94/43 mmHg。 8:35 麻酔開始。 8:55 エフェドリン注射液 40 mg、4 mg 投与。 9:05 手術開始。 9:35 麻酔医より総監督麻酔医へコール。 9:44 ボスミン注 1 mg、0.1 mg 投与。 5 分程で収縮期血圧 200 mmHg 付近に上昇した後、5 分程で 70 mmHg 付近となった。 手術中の収縮期血圧 60～80 mmHg で推移。 手術中ネオシネジンコーワ注 1 mg、計 2.5 mg 投与。 10:39 手術終了。手術室退室時、血圧 99/57 mmHg 11:05 麻酔終了。 病棟管理にて経過観察。収縮期血圧 74～91 mmHg 程度で嘔気あったが、徐々に軽快の傾向を認めた。 15:30 血圧 110/76 mmHg を確認し転帰「軽快」と判断。 16:30 有害事象評価において「重篤」と判断。 19:30 血圧 122/67 mmHg。転帰、回復と判断した。
コメント	本剤投与当日* 治験薬内服前 AM6:20 血圧 126/88 mmHg、心拍数 73 回/分、内服後 2 時間（手術室入室時）で血圧 94/43 mmHg 心拍数 71 回/分と血圧低下している。その後、手術中の収縮期血圧は 60～80 mmHg と低く推移し、通常より多い量の昇圧剤（エフェドリン注射液 40 mg、ネオシネジンコーワ注 1 mg）の投与を要し、さらにボスミン注 1 mg の投与を要したため重篤な状態と判断した。手術後も収縮期血圧は 74～91 mmHg と低く推移し、内服 9 時間後に収縮期血圧 100 mmHg まで回復した。 全身麻酔での手術のため他の多くの薬剤が投与されており、また、朝

* 有害事象の発現、転帰等の日付は投与日からの相対的な日時と置き換えて表記した。

	AM6:00 に降圧薬を内服しているので、それらの影響も考えうるが、治験薬との因果関係も否定できないと判断した。 本剤投与 14 日後*、再考により CTCAE グレード 3 に変更した。

* 有害事象の発現、転帰等の日付は投与日からの相対的な日時と置き換えて表記した。

2.7.4.2.4 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 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。

2.7.4.2.5 器官又は症候群別有害事象の解析

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した器官又は症候群別の有害事象のうち、20 mg/kg 群合計又は全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した事象は、「腎および尿路障害」（20 mg/kg 群合計 73.5%、全投与群合計 78.0%、以下同順）、「臨床検査」（62.2%、69.9%）、「胃腸障害」（41.8%、43.1%）、「血管障害」（23.5%、18.7%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（17.3%、18.7%）、「神経系障害」（12.2%、15.4%）、及び「精神障害」（11.2%、10.6%）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器官又は症候群別の有害事象は、「臨床検査」（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 100%、SPP2C101 試験 39.3%、以下同順）、「腎および尿路障害」（91.9%、62.3%）、「神経系障害」（24.3%、4.9%）、「血管障害」（0%、37.7%）、及び「感染症および寄生虫症」（10.8%、0%）であった。また、両試験の 20 mg/kg 群間で 10%以上の差がみられた器官又は症候群別の副作用は「臨床検査」（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 43.2%、SPP2C101 試験 31.1%）のみであった。

2.7.4.2.6 膀胱局所症状に関連する有害事象の発現状況の解析（SPP2C101 試験）

2.7.3.3.2.2.2 に示したとおり、赤色蛍光では白色光源と比較して特異度が低く（赤色蛍光 80.6%、白色光源 95.5%）、偽陽性の検体の割合が高くなる可能性が考えられることから、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した。

偽陽性の検体を採取することにより生じる可能性のある臨床的デメリットは、白色光源に比べ赤色蛍光のほうが正常組織を多く採取することにより、TURBT の検体採取が増加し、膀胱局所症状に関連する有害事象［膀胱刺激症状、膀胱部違和感、膀胱痛、疼痛（膀胱）、疼痛及び膀胱穿孔］が発現するリスクが高まることが考えられる。

そこで、SPP2C101 試験の追加データとして、①：偽陽性の検体がなかった 31 例、②：白色光源又は赤色蛍光により偽陽性の検体があった 29 例、及び③：②のうち赤色蛍光の検体でのみ偽陽性があった 17 例で、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［膀胱刺激症状、膀胱部違和感、膀胱痛、疼痛（膀胱）、疼痛及び膀胱穿孔］の発現状況を比較した。なお、白色光源の検体でのみ偽陽性があった被験者はいなかったため、赤色蛍光の検体でのみ偽陽性があった 17 例（③）と偽陽性の検体が全くなかった 31 例（①）について比較を行った。

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（表 2.7.4- 17）。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。

なお、これらの被験者で発現した膀胱局所症状に関連する有害事象の一覧を 5.3.5.3.3 に示した。

表 2.7.4- 17　膀胱局所症状（※）に関連する有害事象の発現頻度（SPP2C101 試験）

	①：偽陽性の検体がなかった被験者	②：白色光源又は赤色蛍光により偽陽性の検体があった被験者	③：②のうち赤色蛍光の検体でのみ偽陽性があった被験者
症例数	31	29	17
発現例数 （発現率）	21 (67.7%)	19 (65.5%)	12 (70.6%)

※膀胱局所症状：膀胱刺激症状、膀胱部違和感、膀胱痛、疼痛（膀胱）、疼痛、膀胱穿孔のいずれかが認められた被験者

2.7.4.3　個別有害事象の文章による説明

重篤及び重要な有害事象に関する個々の記述の所在について、表 2.7.4- 18 に示した。

表 2.7.4- 18　重篤及び重要な有害事象に関する個々の記述の所在

試験番号	記述の所在（資料番号）
ALA-BC-1 試験	5.3.5.2-1
SPP2C101 試験	5.3.5.2-2

2.7.4.4　臨床検査値の評価

2.7.4.4.1肝機能検査の評価

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で発現した肝機能検査関連の有害事象について、CTCAE Grade 判定の集計を表 2.7.4- 19 に示した。各分類について、有害事象を MedDRA/J 高位語（High Level Term）:「肝機能検査」で抽出し、SOC 及び PT の区分を用いて発現件数、発現例数及び発現率を CTCAE Grade ごとに集計した。

発現した肝機能検査関連の有害事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の肝機能検査関連の有害事象は、SPP2C101 試験の 4 例（6.6%）で発現したアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみであった。

表 2.7.4- 19　有害事象における肝機能検査の CTCAE Grade 判定の集計（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 20mg/kg (N=98)						SPP2C101 20mg/kg (N=61)					
		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		59	24(24.5%)	7	3(3.1%)	4	4(4.1%)	34	11(18.0%)	7	3(4.9%)	4	4(6.6%)
SOC	PT												
臨床検査		59	30(30.6%)	7	7(7.1%)	4	4(4.1%)	34	17(27.9%)	7	7(11.5%)	4	4(6.6%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	20(20.4%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)	12	12(19.7%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	14(14.3%)	1	1(1.0%)	4	4(4.1%)	6	6(9.8%)	1	1(1.6%)	4	4(6.6%)
	血中ビリルビン増加	11	11(11.2%)	3	3(3.1%)	0	0(0.0%)	7	7(11.5%)	3	3(4.9%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12(12.2%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	8	8(13.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	尿中ウロビリノーゲン増加	2	2(2.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	1	1(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

		ALA-BC-1 ALA-BC-1 20mg/kg (N=37)						ALA-BC-1 ALA-BC-1 10mg/kg (N=25)					
		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		25	13(35.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(16.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
SOC	PT												
臨床検査		25	13(35.1%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(16.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	8(21.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	8(21.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	血中ビリルビン増加	4	4(10.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	4	4(16.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4(10.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	1(2.7%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

		全投与群合計 (N=123)					
		Grade 1		Grade 2		Grade 3	
		件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
全体		63	28(22.8%)	7	3(2.4%)	4	4(3.3%)
SOC	PT						
臨床検査		63	34(27.6%)	7	7(5.7%)	4	4(3.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20	20(16.3%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	14(11.4%)	1	1(0.8%)	4	4(3.3%)
	血中ビリルビン増加	15	15(12.2%)	3	3(2.4%)	0	0(0.0%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12(9.8%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)
	尿中ウロビリノーゲン増加	2	2(1.6%)	0	0(0.0%)	0	0(0.0%)

2.7.4.4.2 その他の臨床検査値の評価

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿定性検査値の各異常変動の集計結果を表 2.7.4- 20、表 2.7.4- 21 及び表 2.7.4- 22 に示した。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で、投与後 14 日又は中止時までに発現した血液学的検査値の異常変動のうち、20 mg/kg 群合計又は全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した異常変動は、好中球数（20 mg/kg 群合計 31.7%、全投与群合計 38.9%、以下同順）、白血球数（22.0%、28.4%）、及びリンパ球数（14.6%、20.0%）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血液学的検査値の異常変動は、好中球数（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 81.0%、SPP2C101 試験 14.8%、以下同順）、リンパ球数（57.1%、0%）、白血球数（52.4%、11.5%）、及びヘモグロビン量（14.3%、0%）であった。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で、投与後 14 日又は中止時までに発現した血液生化学的検査値の異常変動のうち、20 mg/kg 群合計又は全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した異常変動は、CRP（20 mg/kg 群合計 49.0%、全投与群合計 57.7%、以下同順）、AST（23.5%、18.7%）、ALT（19.4%、15.4%）、総ビリルビン（14.3%、14.6%）、γ-GTP（12.2%、9.8%）、アミラーゼ（12.2%、13.0%）、及び LDH（9.2%、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血液生化学的検査値の異常変動は、CRP（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 97.3%、SPP2C101 試験 19.7%、以下同順）、アミラーゼ（32.4%、0%）、LDH（16.2%、4.9%）、及び血糖（16.2%、0%）であった。

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で、投与後 14 日又は中止時までに発現した尿定性検査値の異常変動のうち、20 mg/kg 群合計又は全投与群合計のいずれかで 10%以上に発現した異常変動は、潜血（20 mg/kg 群合計 46.3%、全投与群合計 56.3%、以下同順）、及び蛋白（28.4%、39.5%）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尿定性検査値の異常変動は、潜血（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群 91.2%、SPP2C101 試験 21.3%、以下同順）、及び蛋白（76.5%、1.6%）であった。

表 2.7.4- 20　血液学的検査値の異常変動の集計（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）

検査項目		20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1		ALA-BC-1		全投与群合計	
		SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg		SPP2C101 20mg/kg		ALA-BC-1 20mg/kg		ALA-BC-1 10mg/kg			
		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動	
		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
白血球数		64(78.0%)	18(22.0%)	54(88.5%)	7(11.5%)	10(47.6%)	11(52.4%)	4(30.8%)	9(69.2%)	68(71.6%)	27(28.4%)
赤血球数		80(97.6%)	2(2.4%)	61(100.0%)	0(0.0%)	19(90.5%)	2(9.5%)	13(100.0%)	0(0.0%)	93(97.9%)	2(2.1%)
ヘモグロビン量		79(96.3%)	3(3.7%)	61(100.0%)	0(0.0%)	18(85.7%)	3(14.3%)	13(100.0%)	0(0.0%)	92(96.8%)	3(3.2%)
ヘマトクリット値		80(97.6%)	2(2.4%)	61(100.0%)	0(0.0%)	19(90.5%)	2(9.5%)	13(100.0%)	0(0.0%)	93(97.9%)	2(2.1%)
血小板数		81(98.8%)	1(1.2%)	61(100.0%)	0(0.0%)	20(95.2%)	1(4.8%)	13(100.0%)	0(0.0%)	94(98.9%)	1(1.1%)
白血球分画	好中球数	56(68.3%)	26(31.7%)	52(85.2%)	9(14.8%)	4(19.0%)	17(81.0%)	2(15.4%)	11(84.6%)	58(61.1%)	37(38.9%)
	リンパ球数	70(85.4%)	12(14.6%)	61(100.0%)	0(0.0%)	9(42.9%)	12(57.1%)	6(46.2%)	7(53.8%)	76(80.0%)	19(20.0%)
	単球数	82(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	21(100.0%)	0(0.0%)	12(92.3%)	1(7.7%)	94(98.9%)	1(1.1%)
	好酸球数	81(98.8%)	1(1.2%)	61(100.0%)	0(0.0%)	20(95.2%)	1(4.8%)	11(84.6%)	2(15.4%)	92(96.8%)	3(3.2%)
	好塩基球数	82(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	21(100.0%)	0(0.0%)	13(100.0%)	0(0.0%)	95(100.0%)	0(0.0%)

表 2.7.4- 21　血液生化学的検査値の異常変動の集計（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）

検査項目	20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1		ALA-BC-1		全投与群合計	
	SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg		SPP2C101 20mg/kg		ALA-BC-1 20mg/kg		ALA-BC-1 10mg/kg			
	投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
AST	75(76.5%)	23(23.5%)	46(75.4%)	15(24.6%)	29(78.4%)	8(21.6%)	25(100.0%)	0(0.0%)	100(81.3%)	23(18.7%)
ALT	79(80.6%)	19(19.4%)	50(82.0%)	11(18.0%)	29(78.4%)	8(21.6%)	25(100.0%)	0(0.0%)	104(84.6%)	19(15.4%)
ALP	93(94.9%)	5(5.1%)	59(96.7%)	2(3.3%)	34(91.9%)	3(8.1%)	25(100.0%)	0(0.0%)	118(95.9%)	5(4.1%)
γ-GTP	86(87.8%)	12(12.2%)	53(86.9%)	8(13.1%)	33(89.2%)	4(10.8%)	25(100.0%)	0(0.0%)	111(90.2%)	12(9.8%)
総蛋白	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)
アルブミン	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)
アミラーゼ	86(87.8%)	12(12.2%)	61(100.0%)	0(0.0%)	25(67.6%)	12(32.4%)	21(84.0%)	4(16.0%)	107(87.0%)	16(13.0%)
総ビリルビン	84(85.7%)	14(14.3%)	51(83.6%)	10(16.4%)	33(89.2%)	4(10.8%)	21(84.0%)	4(16.0%)	105(85.4%)	18(14.6%)
血糖	92(93.9%)	6(6.1%)	61(100.0%)	0(0.0%)	31(83.8%)	6(16.2%)	20(80.0%)	5(20.0%)	112(91.1%)	11(8.9%)
総コレステロール	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	24(96.0%)	1(4.0%)	122(99.2%)	1(0.8%)
HDL-コレステロール	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)
トリグリセリド	96(98.0%)	2(2.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	35(94.6%)	2(5.4%)	24(96.0%)	1(4.0%)	120(97.6%)	3(2.4%)
CRP	50(51.0%)	48(49.0%)	49(80.3%)	12(19.7%)	1(2.7%)	36(97.3%)	2(8.0%)	23(92.0%)	52(42.3%)	71(57.7%)
LDH	89(90.8%)	9(9.2%)	58(95.1%)	3(4.9%)	31(83.8%)	6(16.2%)	19(76.0%)	6(24.0%)	108(87.8%)	15(12.2%)
BUN	96(98.0%)	2(2.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	35(94.6%)	2(5.4%)	23(92.0%)	2(8.0%)	119(96.7%)	4(3.3%)
クレアチニン	97(99.0%)	1(1.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	36(97.3%)	1(2.7%)	25(100.0%)	0(0.0%)	122(99.2%)	1(0.8%)
尿酸	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	23(92.0%)	2(8.0%)	121(98.4%)	2(1.6%)
Na	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)
K	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)
Cl	98(100.0%)	0(0.0%)	61(100.0%)	0(0.0%)	37(100.0%)	0(0.0%)	25(100.0%)	0(0.0%)	123(100.0%)	0(0.0%)

表 2.7.4- 22　尿定性検査値の異常変動の集計（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）

検査項目	20mg/kg群合計		SPP2C101		ALA-BC-1		ALA-BC-1		全投与群合計	
	SPP2C101 + ALA-BC-1 20mg/kg		SPP2C101 20mg/kg		ALA-BC-1 20mg/kg		ALA-BC-1 10mg/kg			
	投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動		投与後14日/中止時までの異常変動	
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
蛋白	68(71.6%)	27(28.4%)	60(98.4%)	1(1.6%)	8(23.5%)	26(76.5%)	4(16.7%)	20(83.3%)	72(60.5%)	47(39.5%)
糖	93(97.9%)	2(2.1%)	61(100.0%)	0(0.0%)	32(94.1%)	2(5.9%)	22(91.7%)	2(8.3%)	115(96.6%)	4(3.4%)
ウロビリノーゲン	93(97.9%)	2(2.1%)	60(98.4%)	1(1.6%)	33(97.1%)	1(2.9%)	24(100.0%)	0(0.0%)	117(98.3%)	2(1.7%)
潜血	51(53.7%)	44(46.3%)	48(78.7%)	13(21.3%)	3(8.8%)	31(91.2%)	1(4.2%)	23(95.8%)	52(43.7%)	67(56.3%)

2.7.4.4.3バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

ALA-BC-1 試験及び SPP2C101 試験で、バイタルサインに関連した有害事象は、低血圧（20 mg/kg 群合計 22.4%、全投与群合計 17.9%、以下同順）、血圧低下（11.2%、12.2%）、発熱（9.2%、8.9%）、低体温（1.0%、3.3%）、高血圧（1.0%、0.8%）、熱感（1.0%、0.8%）、血圧上昇（0%、1.6%）、及び心拍数増加（0%、0.8%）であった。これらのうち、副作用として報告された事象は低血圧 1 例（SPP2C101 試験：Grade 3）のみであった。

また、「心臓障害」に分類される有害事象は、心房細動（20 mg/kg 群合計 2.0%、全投与群合計 1.6%、以下同順）、心不全（1.0%、0.8%）、及び心室性不整脈（1.0%、0.8%）であった。これらの有害事象のうち、心房細動及び心不全の 1 例（ALA-BC-1 試験 20 mg/kg 群）は重篤な有害事象と判断された（2.7.4.2.3）。本被験者は従来より不整脈の素因があるため、因果関係は否定されており、軽快が確認された。また、1 例に発現した心室性不整脈（SPP2C101 試験）は、治験薬との因果関係「関連あり」であったが、重症度は Grade 1 であり、処置なしで消失又は回復した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1内因性要因

特異的な内因性要因を有する患者に関する特別な試験やサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.5.2外因性要因

特異的な外因性要因を有する患者に関する特別な試験やサブグループ解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3薬物相互作用

薬物相互作用試験は実施しなかった。いずれの臨床試験でも、光毒性があると思われる薬剤との併用は禁止した。

2.7.4.5.4妊娠及び授乳時の使用

情報はない。

2.7.4.5.5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、（1580 mg の代わりに）3000 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。

2.7.4.5.6薬物乱用

情報はない。

2.7.4.5.7離脱症状及び反跳現象

本剤は術前に 1 回のみの投与であるため、該当しない。

2.7.4.5.8自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

術前に本剤を投与した後、患者に麻酔をかけるため、該当しない。

2.7.4.6 市販後データ

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。国際誕生日（2007 年 9 月 7 日）以降に収集された安全性情報を本 PSUR で評価及び分析した結果、本剤の良好なベネフィット・リスクバランスに変化はないと結論づけられた。

2.7.4.7 付録

該当なし。

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7.5　参考文献

目次

2.7.5参考文献.....2

2.7.5 参考文献

[1] 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.

アミノレブリン酸塩酸塩（製剤）

第 2 部　CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

略語一覧

略語及び用語	英語	日本語
5-ALA	5-Aminolevulinic acid	5-アミノレブリン酸
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
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
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
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
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

2.7.6.1.　ALA-BC-1 試験 3
2.7.6.1.1　試験方法の概要 3
2.7.6.1.2　試験結果 5
2.7.6.1.2.1 被験者の内訳 5
2.7.6.1.2.2 解析対象集団 5
2.7.6.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 6
2.7.6.1.2.4 有効性の評価 6
2.7.6.1.2.4.1　主要評価項目：感度 6
2.7.6.1.2.4.2　副次評価項目 7
2.7.6.1.2.4.3　部分集団解析 8
2.7.6.1.2.5　安全性 8
2.7.6.1.2.5.1　治験薬の曝露状況 8
2.7.6.1.2.5.2　安全性の要約 8
2.7.6.1.2.5.3　有害事象 9
2.7.6.1.2.5.4　副作用 11
2.7.6.1.2.5.5　重症度別の有害事象及び副作用 12
2.7.6.1.2.5.6　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 12
2.7.6.1.2.5.7　臨床検査値 14
2.7.6.1.2.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 14
2.7.6.1.2.6 まとめ 14
2.7.6.2.　SPP2C101 試験 16
2.7.6.2.1　試験方法の概要 16
2.7.6.2.2　試験結果 19
2.7.6.2.2.1 被験者の内訳 19
2.7.6.2.2.2 解析対象集団 19
2.7.6.2.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 19
2.7.6.2.2.4 有効性の評価 21
2.7.6.2.2.4.1　主要評価項目：感度 21
2.7.6.2.2.4.2　副次評価項目 23
2.7.6.2.2.4.3　部分集団解析 25
2.7.6.2.2.5 安全性 25
2.7.6.2.2.5.1　治験薬の曝露状況 25
2.7.6.2.2.5.2　安全性の要約 25
2.7.6.2.2.5.3　有害事象 26
2.7.6.2.2.5.4　副作用 28
2.7.6.2.2.5.5　重症度別の有害事象及び副作用 29
2.7.6.2.2.5.6　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 29
2.7.6.2.2.5.7　臨床検査値 30
2.7.6.2.2.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 30
2.7.6.2.2.6 まとめ 30

2.7.6.1. ALA-BC-1 試験

（添付資料 5.3.5.2-1）

2.7.6.1.1 試験方法の概要

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） 解析時：62 例（10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例）
対象	【診断】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 【選択基準】 1. 経尿道的膀胱腫瘍摘除術（TURBT）の適応のある患者 2. 同意取得時年齢 20～85 歳未満の患者 3. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status が 0～1 の患者 4. 本人に病名・病態の告知がなされており、かつ本人に同意能力があり、文書同意が得られた患者 5. 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能な患者 【除外基準】 1. コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者 2. 重篤な合併症（悪性高血圧、重症のうっ血性心不全、重症の肝不全、3 ヵ月以内の心筋梗塞、末期肝硬変、コントロール不良な糖尿病、重症の肺線維症、活動性の間質性肺炎等）を有する患者 3. 同種骨髄移植後の患者 4. 重症の精神障害を有する患者 5. 他に活動性の重複癌（血液悪性腫瘍を含む）を有する患者 6. 臨床検査値が以下の条件のいずれかに該当する患者 a. 腎機能：BUN≧施設正常上限値の 1.5 倍、血清クレアチニン値≧施設正常上限値の 1.5 倍 b. 肝機能：AST（GOT）≧施設正常上限値の 1.5 倍、ALT（GPT）≧施設正常上限値の 1.5 倍、血清総ビリルビン値≧施設正常上限値の 1.5 倍 c. 血液：好中球 1,500/mm^3 未満、血小板 100,000/mm^3 未満、Hb 8.5 g/dL 未満 d. 心機能・心電図：重篤な異常を認める e. 肺機能：重篤な異常を認める 7. ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者 8. 本治験への同意前 6 ヵ月以内に膀胱癌治療が行われた患者

	9.　本治験への同意前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 10. 妊娠中/妊娠予定/授乳中の女性 11. その他、医学的、心理学的又は他の要因により治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した患者
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）
観察期間	同意取得時から本剤投与後 14 日までとした。
症例数	目標症例数：60 例（各用量群 30 例） 【設定根拠】 井上らが実施した臨床研究の成績（経口投与の感度として 89.7%）では本剤の単位体重当たり投与量が 17.7 mg/kg であったことを踏まえて本剤 10 mg/kg 及び 20 mg/kg の感度には大きな差がないと仮定し、他の臨床研究の成績も参考に、本剤 10 mg/kg 及び 20 mg/kg の期待される感度を 90%、白色光源での感度を 70%と設定した。それぞれの投与量について、有意水準 α=0.05、検出力 1-β=0.9 として、本剤と白色光源での感度の間に有意差を得るために必要な腫瘍陽性病理検体数は 92 検体となる。井上らが実施した臨床研究の経験を踏まえると、本治験で規定する手順で採取する検体のうち腫瘍陽性病理検体数の割合は 1/2～1/2.5 と想定されることから、投与量毎に 2～2.5 倍の計 184～230 検体の採取が必要と考えられた。1 症例から平均 8 検体を得るとして、投与量毎に 23～29 症例が必要となる。これに、若干の除外・脱落を考慮し、目標とする登録症例数（本登録された症例数）を 1 群 30 例、合計 60 例と設定した。
解析方法	＜有効性＞ Full analysis set（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。 ＜安全性＞ 安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。 有害事象の解析には、MedDRA/J ver.15.1 の器官別大分類及び基本語の分類を用いた。 有害事象の重症度判定は、有害事象共通用語規準（CTCAE）（ver. 4.0-JCOG 2010 年 2 月 1 日）を参考として判定した。なお、本規準で規定する「グレード 1」は「軽症」、「グレード 2」は「中等症」、「グレード 3」は「重症」の目安とした。 有害事象は用量群別発現例数の頻度集計及び用量群別解析対象例数に対する発現割合、並びに発現件数の頻度集計を行った。
治験実施施設名	[redacted]
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終了日）：2012 年 12 月[redacted]日

2.7.6.1.2　試験結果

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1- 1 に示した。68 例の同意を取得し、そのうち 62 例が登録された（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いなかった。

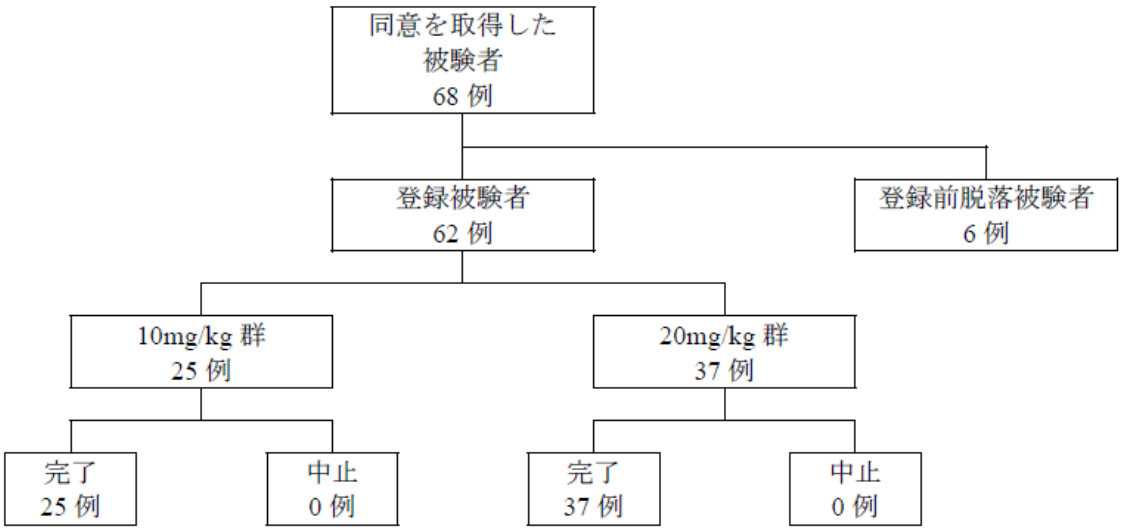


図 2.7.6.1- 1　被験者の内訳

2.7.6.1.2.2　解析対象集団

登録された 62 例全ての被験者が治験薬の投与を受け、安全性解析対象集団に含まれた（10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例）。FAS 及び PPS から除外された被験者はいなかったため、FAS 及び PPS の対象は 10 mg/kg 群 25 例、20 mg/kg 群 37 例であった。

2.7.6.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1- 1 に示した。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。

表 2.7.6.1- 1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

	10 mg/kg 群 N=25	20 mg/kg 群 N=37	p 値
同意取得時の年齢 - 歳			
被験者数	25	35	0.358[A]
平均値	70.4	68.1	
標準偏差	9.5	9.5	
中央値、最小値、最大値	73.0、42、83	68.0、45、83	
性別 - n(%)			
男性	20 (80.0)	27 (73.0)	0.526[B]
女性	5 (20.0)	10 (27.0)	
筋層非浸潤性膀胱癌 - n(%)			
新鮮例	18 (72.0)	25 (67.6)	0.710[B]
術後再発例	7 (28.0)	11 (32.4)	
尿細胞診 - n(%)			
なし	22 (88.0)	32 (86.5)	0.862[C]
あり	3 (12.0)	5 (13.5)	
I	1 (33.3)[E]	2 (40.0)[E]	0.510[D]
II	0 (0.0)[E]	1 (20.0)[E]	
III	0 (0.0)[E]	1 (20.0)[E]	
IV	0 (0.0)[E]	0 (0.0)[E]	
V	2 (66.7)[E]	1 (20.0)[E]	
ECOG Performance Status - n(%)			
0	23 (92.0)	36 (97.3)	0.340[B]
1	2 (8.0)	1 (2.7)	
身長 - cm			
被験者数	25	37	0.907[A]
平均値	159.96	160.20	
標準偏差	7.31	8.09	
中央値、最小値、最大値	159.60、145.3、170.6	161.10、141.0、176.7	
体重 - kg			
被験者数	25	37	0.757[A]
平均値	59.4	58.6	
標準偏差	11.6	10.3	
中央値、最小値、最大値	58.0、36、78	58.0、39、74	
既往歴 - n(%)			
なし	10 (40.0)	16 (43.2)	0.800[B]
あり	15 (60.0)	21 (56.8)	
合併症 - n(%)			
なし	0 (0.0)	1 (2.7)	0.407[B]
あり	25 (100.0)	36 (97.3)	

A: 分散分析
B: χ^2 検定
C: あり、なしのカテゴリについての χ^2 検定
D: Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴについての χ^2 検定
E: 尿細胞診ありの頻度を分母とする

2.7.6.1.2.4 有効性の評価

2.7.6.1.2.4.1 主要評価項目：感度

白色光源と赤色蛍光の感度の比較を表 2.7.6.1- 2 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 2.7.6.1- 2　白色光源と赤色蛍光の感度の比較（FAS）

	白色光源			赤色蛍光			
用量群	検体数	感度　(%)	95%信頼区間	検体数	感度(%)	95%信頼区間	p 値 [A]
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

2.7.6.1.2.4.2 副次評価項目

陰性的中度:

白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較を表 2.7.6.1- 3 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 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 2.7.6.1- 3　白色光源と赤色蛍光の陰性的中度の比較（FAS）

	白色光源			赤色蛍光			
用量群	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	p 値 [A]
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

特異度:

白色光源と赤色蛍光の特異度の比較を表 2.7.6.1- 4 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%）であり、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%）、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 2.7.6.1- 4　白色光源と赤色蛍光の特異度の比較（FAS）

	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

陽性的中度:

白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の比較を表 2.7.6.1- 5 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 2.7.6.1- 5　白色光源と赤色蛍光の陽性的中度の比較（FAS）

用量群	白色光源			赤色蛍光			p 値 [A]
	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	
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

2.7.6.1.2.4.3 部分集団解析

異形成を腫瘍陽性から除外して診断精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診断精度の感度の比較を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ものの（それぞれ、p=0.030、p<0.001、p=0.004、χ^2検定）、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。

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）。

2.7.6.1.2.5　安全性

2.7.6.1.2.5.1 治験薬の曝露状況

登録された 10 mg/kg 群の 25 例、20 mg/kg 群の 37 例全てが治験薬の投与を 1 回受け、安全性解析対象集団に含まれた。

2.7.6.1.2.5.2 安全性の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.1- 6 に示した。

有害事象は 10 mg/kg 群、20 mg/kg 群のいずれの群でも全ての被験者で発現した。死亡例はみられなかった。重篤な有害事象が 20 mg/kg 群の 4 例 5 件に発現した。有害事象により治験を中止

した被験者はいなかった。

副作用の発現頻度は 10 mg/kg 群で 36.0%（9/25 例）、20 mg/kg 群で 45.9%（17/37 例）であった。重篤な副作用の発現はなく、いずれの副作用も軽症であった。

表 2.7.6.1- 6　有害事象及び副作用の要約（安全性解析対象集団）

	10 mg/kg 群 N=25		20 mg/kg 群 N=37		合計 N=62	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
すべての有害事象	25 (100.0)	211	37 (100.0)	313	62 (100.0)	524
重症度						
軽症	21 (84.0)	207	29 (78.4)	302	50 (80.6)	509
中等症	3 (12.0)	3	3 (8.1)	5	6 (9.7)	8
重症	1 (4.0)	1	5 (13.5)	6	6 (9.7)	7
治験薬との因果関係						
なし	16 (64.0)	198	20 (54.1)	278	36 (58.1)	476
あり	9 (36.0)	13	17 (45.9)	35	26 (41.9)	48
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重篤な有害事象	0 (0.0)	0	4 (10.8)	5	4 (6.5)	5
重要な有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
中止に至った有害事象	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
副作用						
すべての副作用	9 (36.0)	13	17 (45.9)	35	26 (41.9)	48
重症度						
軽症	9 (36.0)	13	17 (45.9)	35	26 (41.9)	48
中等症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重症	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
死亡に至った副作用	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重篤な副作用	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
重要な副作用	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
中止に至った副作用	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0

2.7.6.1.2.5.3 有害事象

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1- 7 に示した。有害事象は 10 mg/kg 群、20 mg/kg 群のいずれの群でも全ての被験者で発現した。

表 2.7.6.1- 7　いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	10 mg/kg 群 N=25		20 mg/kg 群 N=37		合計 N=62	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
すべての有害事象	25 (100.0)	211	37 (100.0)	313	62 (100.0)	524
臨床検査	25 (100.0)	134	37 (100.0)	214	62 (100.0)	348
C-反応性蛋白増加	23 (92.0)	23	36 (97.3)	36	59 (95.2)	59
尿中蛋白陽性	20 (80.0)	20	26 (70.3)	26	46 (74.2)	46
尿中血陽性	18 (72.0)	18	23 (62.2)	23	41 (66.1)	41
好中球数増加	11 (44.0)	12	17 (45.9)	17	28 (45.2)	29
白血球数増加	9 (36.0)	10	11 (29.7)	11	20 (32.3)	21
リンパ球数減少	7 (28.0)	7	12 (32.4)	12	19 (30.6)	19
アミラーゼ増加	4 (16.0)	4	12 (32.4)	12	16 (25.8)	16
尿中白血球陽性	7 (28.0)	7	8 (21.6)	8	15 (24.2)	15
血圧低下	4 (16.0)	4	9 (24.3)	9	13 (21.0)	13
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (24.0)	6	7 (18.9)	7	13 (21.0)	13
血中ブドウ糖増加	5 (20.0)	5	7 (18.9)	7	12 (19.4)	12
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	8 (21.6)	8	8 (12.9)	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	8 (21.6)	8	8 (12.9)	8
血中ビリルビン増加	4 (16.0)	4	4 (10.8)	4	8 (12.9)	8
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	4 (10.8)	4	4 (6.5)	4
血中尿素減少	2 (8.0)	2	2 (5.4)	2	4 (6.5)	4
尿中ブドウ糖陽性	2 (8.0)	2	2 (5.4)	2	4 (6.5)	4
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0	3 (8.1)	3	3 (4.8)	3
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0	3 (8.1)	3	3 (4.8)	3
血中トリグリセリド増加	1 (4.0)	1	2 (5.4)	2	3 (4.8)	3
好酸球数増加	2 (8.0)	2	1 (2.7)	1	3 (4.8)	3
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (3.2)	2
血圧上昇	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	2 (3.2)	2
血中尿酸増加	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	2 (3.2)	2
酸素飽和度低下	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (3.2)	2
赤血球数減少	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (3.2)	2
腎および尿路障害	24 (96.0)	36	34 (91.9)	47	58 (93.5)	83
膀胱刺激症状	22 (88.0)	23	32 (86.5)	32	54 (87.1)	55
血尿	10 (40.0)	10	13 (35.1)	13	23 (37.1)	23
排尿困難	2 (8.0)	2	0 (0.0)	0	2 (3.2)	2
胃腸障害	12 (48.0)	14	17 (45.9)	23	29 (46.8)	37
嘔吐	6 (24.0)	6	6 (16.2)	6	12 (19.4)	12
悪心	4 (16.0)	4	7 (18.9)	7	11 (17.7)	11
便秘	1 (4.0)	1	5 (13.5)	6	6 (9.7)	7
下痢	2 (8.0)	2	1 (2.7)	1	3 (4.8)	3
神経系障害	7 (28.0)	8	9 (24.3)	9	16 (25.8)	17
感覚鈍麻	6 (24.0)	6	8 (21.6)	8	14 (22.6)	14
頭痛	2 (8.0)	2	1 (2.7)	1	3 (4.8)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (24.0)	6	5 (13.5)	5	11 (17.7)	11
発熱	2 (8.0)	2	5 (13.5)	5	7 (11.3)	7
低体温	3 (12.0)	3	0 (0.0)	0	3 (4.8)	3
精神障害	2 (8.0)	2	5 (13.5)	5	7 (11.3)	7
不眠症	2 (8.0)	2	4 (10.8)	4	6 (9.7)	6
感染症および寄生虫症	2 (8.0)	2	4 (10.8)	4	6 (9.7)	6
膀胱炎	1 (4.0)	1	4 (10.8)	4	5 (8.1)	5
筋骨格系および結合組織障害	4 (16.0)	4	1 (2.7)	1	5 (8.1)	5

器官別大分類 基本語	10 mg/kg 群 N=25		20 mg/kg 群 N=37		合計 N=62	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
背部痛	3 (12.0)	3	0 (0.0)	0	3 (4.8)	3
心臓障害	0 (0.0)	0	2 (5.4)	3	2 (3.2)	3
心房細動	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (3.2)	2

器官別大分類及び基本語は、MedDRA/J Ver.15.1 を用いた。

2.7.6.1.2.5.4 副作用

副作用の発現頻度を表 2.7.6.1- 8 に示した。副作用の発現頻度は 10 mg/kg 群で 36.0%（9/25 例）、20 mg/kg 群で 45.9%（17/37 例）であった。

いずれかの群で 10%以上に発現した副作用は、血中乳酸脱水素酵素増加（10 mg/kg 群 12.0%［3/25 例］、20 mg/kg 群 16.2%［6/37 例］、以下同順）、悪心（16.0%［4/25 例］、10.8%［4/37 例］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0%、16.2%［6/37 例］）、アミラーゼ増加（8.0%［2/25 例］、10.8%［4/37 例］）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（0%、16.2%［6/37 例］）であった。

表 2.7.6.1- 8　副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	10 mg/kg 群 N=25		20 mg/kg 群 N=37		合計 N=62	
	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n	例数 n (%)	件数 n
すべての副作用	9 (36.0)	13	17 (45.9)	35	26 (41.9)	48
臨床検査	6 (24.0)	6	16 (43.2)	26	22 (35.5)	32
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (12.0)	3	6 (16.2)	6	9 (14.5)	9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	6 (16.2)	6	6 (9.7)	6
アミラーゼ増加	2 (8.0)	2	4 (10.8)	4	6 (9.7)	6
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	6 (16.2)	6	6 (9.7)	6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0	2 (5.4)	2	2 (3.2)	2
血中ビリルビン増加	1 (4.0)	1	1 (2.7)	1	2 (3.2)	2
好酸球数増加	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	1 (1.6)	1
胃腸障害	5 (20.0)	6	6 (16.2)	7	11 (17.7)	13
悪心	4 (16.0)	4	4 (10.8)	4	8 (12.9)	8
嘔吐	2 (8.0)	2	3 (8.1)	3	5 (8.1)	5
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1
頚部痛	1 (4.0)	1	0 (0.0)	0	1 (1.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	1 (1.6)	1
処置による嘔吐	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	1 (1.6)	1
神経系障害	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	1 (1.6)	1
頭痛	0 (0.0)	0	1 (2.7)	1	1 (1.6)	1

器官別大分類及び基本語は、MedDRA/J Ver.15.1 を用いた。
同一の被験者において同一の事象が複数発現した場合、重症度の最も重いものを採用した上で 1 例とカウントした。

2.7.6.1.2.5.5 重症度別の有害事象及び副作用

有害事象の重症度の内訳は、軽症が 10 mg/kg 群で 84.0%（21/25 例）、20 mg/kg 群で 78.4%（29/37 例）、中等症は 10 mg/kg 群で 12.0%（3/25 例）、20 mg/kg 群で 8.1%（3/37 例）、重症は 10 mg/kg 群で 4.0%（1/25 例）、20 mg/kg 群で 13.5%（5/37 例）であった。重症と判断された事象は、アミラーゼ増加が 10 mg/kg 群 1 例、20 mg/kg 群 2 例、血尿が 20 mg/kg 群 2 例、心房細動及び心不全が 20 mg/kg 群各 1 例であり、重症と判断された 6 例 7 件を除く 6 例が中等症、50 例が軽症であった。

副作用の重症度は全て軽症であった。

2.7.6.1.2.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象が 20 mg/kg 群 4 例に発現した。その内訳は、膀胱タンポナーデが 1 例 1 件、血尿が 2 例 2 件、心不全及び心房細動が 1 例各 1 件であった。いずれの事象も治験責任医師により治験薬との因果関係はないと判断された。重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1- 9 に示した。

本治験では肝機能検査値が CTCAE でグレード 3 以上に該当するもの、及び光線過敏症を重要な有害事象として集計することとしたが、いずれの事象も認められなかった。

本治験では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.1- 9　重篤な有害事象一覧

被験者識別コード	用量群	年齢 性別 身長(cm) 体重(kg)	有害事象名 医師記載語 (器官別大分類/ 基本語)	発現日（初回投与からの日数）	重篤度	重症度	治験継続の有無	治療の有無	転帰	転帰日	治験薬との因果関係
[redacted]	20 mg/kg	5[redacted]	膀胱タンポナーデ （腎および尿路障害/ 膀胱タンポナーデ）	2012/03/[redacted] (6)	重篤	中等症	継続	あり （薬剤治療） （併用療法）	消失又は回復	[redacted]発現後 7 日目	なし
[redacted]	20 mg/kg	6[redacted]	血尿 （腎および尿路障害 /血尿）	2012/05/[redacted] (0)	重篤	重症	継続	あり （薬剤治療） （併用療法）	消失せず又は未回復	[redacted]発現後 29 日目	なし
[redacted]	20 mg/kg	7[redacted]	心不全 （心臓障害/心不全）	2012/05/[redacted] (0)	重篤	重症	継続	あり （薬剤治療）	消失せず又は未回復	[redacted]発現後 64 日目	なし
			心房細動 （心臓障害/心房細動）	2012/05/[redacted] (0)	重篤	重症	継続	あり （薬剤治療）	消失せず又は未回復	[redacted]発現後 64 日目	なし
[redacted]	20 mg/kg	6[redacted]	血尿 （腎および尿路障害 /血尿）	2012/05/[redacted] (12)	重篤	重症	継続	あり （併用療法）	消失又は回復	[redacted]発現日 の翌日	なし

2.7.6.1.2.5.7 臨床検査値

臨床検査値の異常変動のうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニン増加は 20 mg/kg 群でのみ発現したが、いずれの事象も重症度は軽症であった。

2.7.6.1.2.5.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインに関連のある有害事象は血圧低下が 10 mg/kg 群 16.0%（4/25 例）、20 mg/kg 群 24.3%（9/37 例）、血圧上昇が 10 mg/kg 群 8.0%（2/25 例）、発熱が 10 mg/kg 群 8.0%（2/25 例）、20 mg/kg 群 13.5%（5/37 例）、低体温が 10 mg/kg 群 12.0%（3/25 例）に発現したものの、重症の事象はみられなかった。また、12 誘導心電図で、1 例に重篤な有害事象と判断された心房細動がみられたが、従来より不整脈の素因があるため、因果関係は否定されており、軽快が確認された。

2.7.6.1.2.6 まとめ

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、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、5-ALA 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度は、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 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%であり、赤色蛍光の 10 mg/kg 群で 77.9%、20 mg/kg 群で 68.2%、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度は、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 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）

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。

安全性評価では、有害事象は 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれの群でも全ての被験者で発現したが、死亡例はみられなかった。重篤な有害事象は 20 mg/kg 群の 4 例 5 件に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。副作用の発現頻度は 10 mg/kg 群と比較して 20 mg/kg 群で高い割合であったものの、いずれの事象も軽症であり、重篤な副作用はみられなかった。肝酵素であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の割合は、10 mg/kg 群（いずれも発現なし）と比較して 20 mg/kg 群（いずれも 6 例 6 件、16.2%）で高い割合であったものの、いずれの事象も重症度は軽症であった。また、治験期間中に光線過敏症の発現はいずれの群でもみられなかった。

以上より、5-ALA 経口投与後の蛍光膀胱鏡による筋層非浸潤性膀胱癌の光学診断能の有効性及び安全性が確認された。また、本剤 10 mg/kg と 20 mg/kg の用量間には、有効性及び安全性ともに差は認められなかったことから、いずれの用量においても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、本剤 20 mg/kg は有用な投与量であることが示された。

2.7.6.2. SPP2C101 試験

（添付資料 5.3.5.2-2）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

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
試験の目的	経尿道的膀胱腫瘍切除術（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、安全性の検討をオープンラベル、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	【診断】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 【選択基準】 1. TURBT の適応のある患者 2. 同意説明文書の内容を理解した上で、自由意思により文書同意が得られる患者 3. 20 歳以上 85 歳未満（同意書の署名時点）の患者 4. 登録時に判定された ECOG Performance Status（ECOG PS）が 0～1 の患者 5. 臨床検査値が以下の基準を満たす患者（投与前 14 日以内の検査） 腎機能： BUN：施設基準値上限の 1.5 倍未満 血清クレアチニン：施設基準値上限の 1.5 倍未満 肝機能： AST（GOT）：施設基準値上限の 1.5 倍未満 ALT（GPT）：施設基準値上限の 1.5 倍未満 血清ビリルビン 施設基準値上限の 1.5 倍未満 血液： 好中球数：1,500 /mm^3 以上 血小板数：100,000 /mm^3 以上 ヘモグロビン量：8.5 g/dL 以上 6. 来院日のスケジュール等、治験実施計画書の要件を遵守することが可能である患者 【除外基準】 1. 同意前 3 ヵ月以内に心筋梗塞を経験した患者、活動性の狭心症、治療を要する不整脈又は鬱血性心不全の既往のある患者 2. 重篤な合併症（コントロール不良な高血圧症、糖尿病等）を有する患者

	3. 間質性肺炎又は肺線維症を有する患者 4. 重大な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者 5. 妊婦、授乳中又は妊娠している可能性のある女性患者 6. 避妊する意思のない患者 7. 活動性の重複癌を有する患者 8. ポルフィリン類縁物質に対して過敏症又は既往のある患者 9. 同意前 6 ヵ月以内に膀胱癌治療が行われた患者 10. 同意前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 11. その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者
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）
観察期間	同意取得時から本剤投与後 14 日までとした。
症例数	目標症例数：60 例 【設定根拠】 本治験は、医師主導治験における 20 mg/kg 群の赤色蛍光及び白色光源における感度を再現し、白色光源に比べ赤色蛍光が有意に優れることを確認する検証的試験であった。医師主導治験における 20 mg/kg 群の赤色蛍光及び白色光源で検出できた腫瘍陽性検体数の組合せの結果をもとに、McNemar 検定による有意水準を両側 5%、検出力 90%として必要検体数を計算すると、37 検体と計算された。医師主導治験（ALA-BC-1 試験）における 20 mg/kg 群 37 症例の採取検体数は 319 検体であり、1 症例当たりの採取検体数は平均 8.6 検体であった。また、採取検体数 319 検体のうち腫瘍陽性であった検体数は 124 検体であり、38.9%（採取検体数の 1/2.6）であった。以上から、必要な症例数は、評価に必要な検体数を 2.6 倍し、1 症例当たりの採取検体数 8.6 で割ることで算出できる。したがって、必要採取検体数は 37 検体であるため、必要な症例数は 12 症例と推定された。

	集団が均質な場合には、上記の見積もった症例数で妥当と考えられるが、腫瘍タイプにより感度が大幅に異なるため、全体での感度評価に大きな影響を与える平坦状の腫瘍病変である尿路上皮異形成（UD）と尿路上皮内癌（CIS）の検体数をそれぞれ確保することが重要と考えられた。 UD 検体数の割合の 95%信頼下限値は、14.5%であることから、医師主導治験における UD 検体数 27 検体が下限値となる必要採取検体数は 187 検体と推定された。また、CIS 検体数の割合の 95%信頼下限値は、15.9%であることから、医師主導治験における CIS 検体数 29 検体が下限値となる必要採取検体数は 183 検体と推定された。これらの必要採取検体数に対し、上記と同様の手法で必要症例数を計算すると、UD、CIS それぞれにおいて 57 症例、56 症例と推定された。 以上の検討から、脱落等を考慮し、目標症例数を 60 例と設定した。
解析方法	＜有効性＞ Full analysis set（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 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、白色光源でのみ正しく判定できた腫瘍陽性の割合及びその 95%信頼区間を算出した。 2.　副次評価項目 1）　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、白色光源でのみ正しく判定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。 2）　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。 3）　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。 3.　部分集団解析 主要評価項目及び副次評価項目に影響を与える可能性のある腫瘍タイプ別等の背景因子について、必要に応じ検討を行った。 ＜安全性＞ 安全性解析対象集団を対象に解析を実施した。 1.　有害事象及び副作用 Electronic data capture（EDC）に入力された有害事象名は、「MedDRA／J」ver. 19.0 を基にした慣用語に読み替え、これを基に集計した。有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を算出した。 有害事象の重症度判定は、「有害事象共通用語規準 ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0-JCOG）2014 年 9 月 20 日版」を参考として判定した。 グレードは有害事象の重症度に応じて、1～5 の 5 段階に分類した。

	2.　臨床検査／尿検査 臨床検査／尿検査については、投与時並びに各観察期別の要約統計量を算出した。
治験実施施設名	[redacted]
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

2.7.6.2.2試験結果

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2- 1 に示した。同意取得した 70 例の被験者に対してスクリーニングが実施され、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。

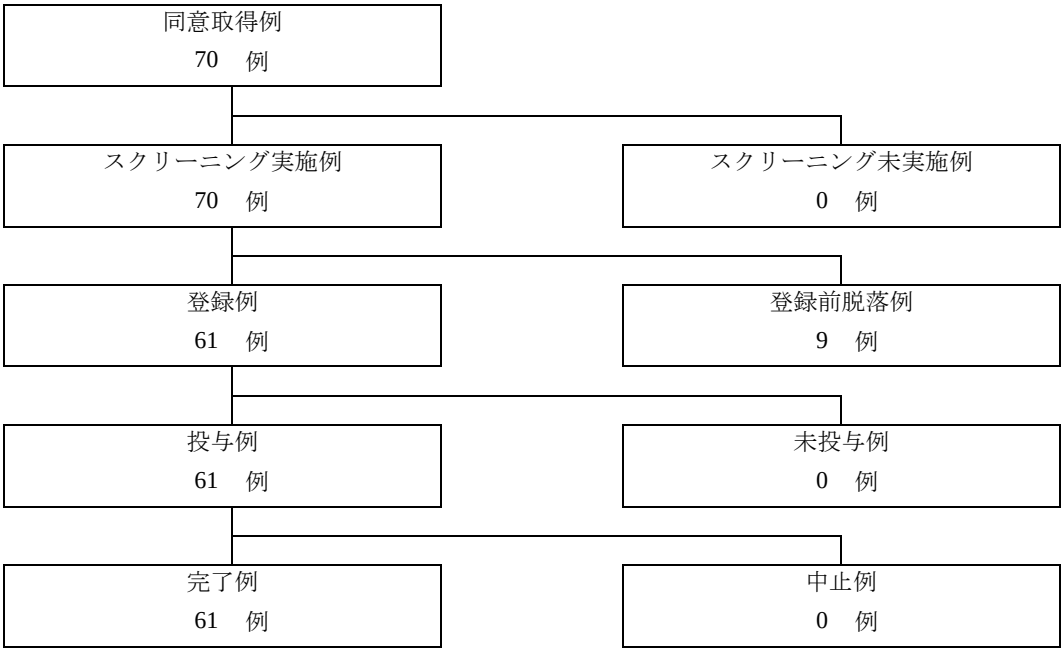


図 2.7.6.2- 1　被験者の内訳

2.7.6.2.2.2　解析対象集団

登録され、かつ治験薬を投与された 61 例のうち、安全性解析対象集団に 61 例、FAS に 60 例、PPS に 60 例が採用された。FAS 及び PPS 不採用となった 1 例（SPP005-05-02）は、機器の不具合により赤色蛍光での検体採取が全く実施できず、通常の TURBT を実施したものであった。

2.7.6.2.2.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2- 1 に示した。FAS の平均年齢は 70.1 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。

表 2.7.6.2- 1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

項目	統計量	FAS (N=60)
同意取得時年齢 (歳)	例数	60
	平均値(標準偏差)	70.1(7.9)
	中央値	70.5
	最小値:最大値	53:84
性別	男	51(85.0%)
	女	9(15.0%)
同意取得時年齢 (区分)	20～64 歳	18(30.0%)
	65～74 歳	22(36.7%)
	75～84 歳	20(33.3%)
筋層非浸潤性膀胱癌	新鮮例	42(70.0%)
	術後再発例	18(30.0%)
尿細胞診	なし	0(0.0%)
	あり	60(100.0%)
	I	10(16.7%)
	II	11(18.3%)
	III	19(31.7%)
	IV	4(6.7%)
	V	16(26.7%)
ECOG Performance Status	0	58(96.7%)
	1	2(3.3%)
身長 (cm)	例数	60
	平均値(標準偏差)	163.74(7.89)
	中央値	164.40
	最小値:最大値	143.0:183.2
体重 (kg)	例数	60
	平均値(標準偏差)	64.70(10.71)
	中央値	63.95
	最小値:最大値	46.0:100.0
体重 (区分)	50kg 未満	4(6.7%)
	50kg 以上 60kg 未満	16(26.7%)
	60kg 以上 70kg 未満	22(36.7%)
	70kg 以上	18(30.0%)
併用薬	なし	0(0.0%)
	あり	60(100.0%)
併用療法	なし	49(81.7%)
	あり	11(18.3%)
既往歴	なし	41(68.3%)
	あり	19(31.7%)
合併症	なし	5(8.3%)
	あり	55(91.7%)

項目	統計量	FAS (N=60)
胸部 X 線	正常	60(100.0%)
	異常	0(0.0%)
治験薬服用開始から 施術開始までの時間 (分)	例数	60
	平均値(標準偏差)	158.0(29.0)
	中央値	160.5
	最小値:最大値	112:236

2.7.6.2.2.4　有効性の評価

2.7.6.2.2.4.1 主要評価項目：感度

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 2.7.6.2- 2 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（$p<0.001$）。

表 2.7.6.2- 2　主要評価項目（感度）（FAS）

	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			

2.7.6.2.2.4.2 副次評価項目

特異度:

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）でのみ正しく判定できた腫瘍陰性の割合を表 2.7.6.2- 3 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）。

陽性的中率:

赤色蛍光と白色光源の陽性的中率を表 2.7.6.2- 4 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）。

陰性的中率:

赤色蛍光と白色光源の陰性的中率を表 2.7.6.2- 5 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）。

表 2.7.6.2- 3　副次評価項目（特異度）（FAS）

	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	-	-	-			

表 2.7.6.2- 4　副次評価項目（陽性的中率）（FAS）

	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

表 2.7.6.2- 5　副次評価項目（陰性的中率）（FAS）

	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

2.7.6.2.2.4.3 部分集団解析

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 での感度について、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（UD、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。

2.7.6.2.2.5　安全性

2.7.6.2.2.5.1 治験薬の曝露状況

登録された 61 例全ての被験者が体重に応じた必要量（20 mg/kg）の治験薬投与を蛍光膀胱鏡施行前に 1 回受けた。治験薬実投与量の平均は 1,289.8 mg であった。

2.7.6.2.2.5.2 安全性の要約

有害事象及び副作用の要約を表 2.7.6.2- 6 に示した。

有害事象は 95.1%（58/61 例 243 件）で、そのうち治験薬との因果関係「関連あり」が 32.8%（20/61 例 57 件）であった。

また、Grade 3 の有害事象 9.8%（6/61 例 8 件）、Grade 2 の有害事象 73.8%（45/61 例 90 件）、Grade 1 の有害事象 11.5%（7/61 例 145 件）で、重篤な有害事象 4.9%（3/61 例 3 件）、重要な有害事象 6.6%（4/61 例 4 件）であった。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 例 4 件）、糖尿病（1 例 1 件）、低血圧（1 例 1 件）、蕁麻疹（1 例 1 件）、膀胱穿孔（1 例 1 件）であった。重篤な有害事象は低血圧（1 例 1 件）、膀胱穿孔（2 例 2 件）の 3 例で、発現率は 4.9%（3/61 例 3 件）であり、そのうち治験薬との因果関係「関連あり」は 1.6%（1/61 例 1 件）であった。重要な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）であった。

Grade 4 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2- 6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

区分		SP (N=61)	
		件数	例数(%)
すべての有害事象		243	58(95.1%)
性別	男	208	50(82.0%)
	女	35	8(13.1%)
年齢	20～64 歳	63	18(29.5%)
	65～74 歳	98	22(36.1%)
	75～84 歳	82	18(29.5%)
Grade	Grade 1	145	7(11.5%)
	Grade 2	90	45(73.8%)
	Grade 3	8	6(9.8%)
	Grade 4	0	0(0.0%)
	Grade 5	0	0(0.0%)
治験薬との因果関係	関連なし	186	38(62.3%)
	関連あり	57	20(32.8%)
死亡に至った有害事象		0	0(0.0%)
重篤な有害事象		3	3(4.9%)
重要な有害事象		4	4(6.6%)
中止に至った有害事象		0	0(0.0%)

SP：安全性解析対象集団

2.7.6.2.2.5.3 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.2- 7 に示した。

発現率が 10%以上であった有害事象は、低血圧 36.1%（22/61 例 22 件）、嘔吐 23.0%（14/61 例 14 件）、便秘 14.8%（9/61 例 9 件）、膀胱刺激症状 36.1%（22/61 例 22 件）、血尿 24.6%（15/61 例 15 件）、膀胱痛 13.1%（8/61 例 8 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 24.6%（15/61 例 15 件）、C－反応性蛋白増加 19.7%（12/61 例 12 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 18.0%（11/61 例 11 件）、尿中血陽性 18.0%（11/61 例 11 件）、血中ビリルビン増加 16.4%（10/61 例 10 件）、好中球数増加 14.8%（9/61 例 9 件）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 13.1%（8/61 例 8 件）、白血球数増加 11.5%（7/61 例 7 件）であった。

表 2.7.6.2- 7　有害事象の発現頻度（安全性解析対象集団）

		SP (N=61)	
		件数	例数(%)
全体		243	58(95.1%)
SOC	PT		
代謝および栄養障害		1	1(1.6%)
	糖尿病	1	1(1.6%)
精神障害		6	6(9.8%)
	不眠症	6	6(9.8%)
神経系障害		3	3(4.9%)
	頭痛	1	1(1.6%)
	感覚鈍麻	1	1(1.6%)
	感覚障害	1	1(1.6%)
心臓障害		1	1(1.6%)
	心室性不整脈	1	1(1.6%)
血管障害		24	23(37.7%)
	低血圧	22	22(36.1%)
	高血圧	1	1(1.6%)
	末梢冷感	1	1(1.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	2(3.3%)
	呼吸困難	1	1(1.6%)
	しゃっくり	1	1(1.6%)
胃腸障害		31	24(39.3%)
	嘔吐	14	14(23.0%)
	便秘	9	9(14.8%)
	悪心	6	6(9.8%)
	腹部膨満	1	1(1.6%)
	腹痛	1	1(1.6%)
皮膚および皮下組織障害		1	1(1.6%)
	蕁麻疹	1	1(1.6%)
筋骨格系および結合組織障害		2	2(3.3%)
	背部痛	2	2(3.3%)
腎および尿路障害		62	38(62.3%)
	膀胱刺激症状	22	22(36.1%)
	血尿	15	15(24.6%)
	膀胱痛	8	8(13.1%)
	排尿困難	6	6(9.8%)
	頻尿	3	3(4.9%)
	尿閉	2	2(3.3%)
	尿路痛	2	2(3.3%)
	膀胱穿孔	2	2(3.3%)
	水腎症	1	1(1.6%)
	尿失禁	1	1(1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		15	12(19.7%)
	疼痛	6	6(9.8%)
	発熱	5	4(6.6%)
	異常感	1	1(1.6%)
	熱感	1	1(1.6%)
	低体温	1	1(1.6%)
	口渇	1	1(1.6%)
臨床検査		94	24(39.3%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	15(24.6%)
	Ｃ－反応性蛋白増加	12	12(19.7%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	11(18.0%)
	尿中血陽性	11	11(18.0%)

		SP (N=61)	
		件数	例数(%)
	血中ビリルビン増加	10	10(16.4%)
	好中球数増加	9	9(14.8%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8(13.1%)
	白血球数増加	7	7(11.5%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3(4.9%)
	血圧低下	2	2(3.3%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(3.3%)
	酸素飽和度低下	1	1(1.6%)
	尿中蛋白陽性	1	1(1.6%)
	尿量減少	1	1(1.6%)
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	1(1.6%)
傷害、中毒および処置合併症		1	1(1.6%)
	創離開	1	1(1.6%)

SP：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver.19.0

2.7.6.2.2.5.4 副作用

副作用の発現頻度を表 2.7.6.2- 8 に示した。有害事象のうち、副作用とした全ての発現件数は 57 件で、発現率は 32.8%（20/61 例）であった。Grade 3 の副作用は 6.6%（4/61 例 6 件）、Grade 2 の副作用は 8.2%（5/61 例 11 件）、Grade 1 の副作用は 18.0%（11/61 例 40 件）であった。重篤な副作用は 1.6%（1/61 例 1 件）、重要な副作用は 6.6%（4/61 例 4 件）であった。Grade 4 以上の副作用、死亡に至った副作用、中止に至った副作用は認められなかった。

発現率が 10%以上であった副作用は、臨床検査のみで、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 24.6%（15/61 例 15 件）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 18.0%（11/61 例 11 件）、血中ビリルビン増加 16.4%（10/61 例 10 件）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 13.1%（8/61 例 8 件）であった。

表 2.7.6.2- 8　副作用の発現頻度（安全性解析対象集団）

		SP (N=61)	
		件数	例数(%)
全体		57	20(32.8%)
SOC	PT		
心臓障害		1	1(1.6%)
	心室性不整脈	1	1(1.6%)
血管障害		1	1(1.6%)
	低血圧	1	1(1.6%)
胃腸障害		5	4(6.6%)
	嘔吐	3	3(4.9%)
	腹痛	1	1(1.6%)
	悪心	1	1(1.6%)
皮膚および皮下組織障害		1	1(1.6%)
	蕁麻疹	1	1(1.6%)
臨床検査		49	19(31.1%)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15	15(24.6%)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	11(18.0%)
	血中ビリルビン増加	10	10(16.4%)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8(13.1%)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	3(4.9%)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(3.3%)

SP：安全性解析対象集団
MedDRA/J Ver.19.0

2.7.6.2.2.5.5 重症度別の有害事象及び副作用

発現した全ての有害事象 95.1%（58/61 例 243 件）のうち Grade 3 は 9.8%（6/61 例 8 件）、Grade 2 は 73.8%（45/61 例 90 件）、Grade 1 は 11.5%（7/61 例 145 件）であった。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった。

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 例 4 件）、糖尿病（1 例 1 件）、低血圧（1 例 1 件）、蕁麻疹（1 例 1 件）、膀胱穿孔（1 例 1 件）であった。Grade 3 の有害事象のうち低血圧（1 例 1 件）及び膀胱穿孔（1 例 1 件）は重篤な有害事象で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）は重要な有害事象であった（2.7.6.2.2.5.6）。

発現した全ての副作用 32.8%（20/61 例 57 件）のうち Grade 3 の副作用が 6.6%（4/61 例 6 件）、Grade 2 の副作用が 8.2%（5/61 例 11 件）、及び Grade 1 の副作用が 18.0%（11/61 例 40 件）であった。Grade 4 以上の副作用は認められなかった。

Grade 3 の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）、低血圧（1 例 1 件）、蕁麻疹（1 例 1 件）であった。Grade 3 の副作用のうち低血圧（1 例 1 件）は重篤な副作用で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）は重要な副作用であった（2.7.6.2.2.5.6）。

2.7.6.2.2.5.6 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は低血圧 1.6%（1/61 例 1 件）、膀胱穿孔 3.3%（2/61 例 2 件）で、そのうち重篤な副作用は低血圧 1.6%（1/61 例 1 件）であった。膀胱穿孔の 2 例はいずれも治験責任医師により、治験薬との因果関係はないと判断された。

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 CTCAE で Grade 3 以上に該当するもの
- 肝機能異常で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

重要な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.6%（4/61 例 4 件）で、これらは全て重要な副作用であった。光線過敏性反応は認められなかった。

本治験では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2- 9 に示した。

表 2.7.6.2- 9　重篤な有害事象一覧

症例番号	有害事象名/ SOC/ PT/	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]	膀胱穿孔/ 腎および尿路障害/ 膀胱穿孔	2015/12/[redacted] 2015/12/[redacted] 1/ 14	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]	低血圧/ 血管障害/ 低血圧/	2015/11/[redacted] 2015/11/[redacted] 1/ 1	Grade 3/ 継続/ あり(薬剤治療)/ 消失又は回復/ 関連あり
[redacted]	膀胱穿孔/ 腎および尿路障害/ 膀胱穿孔/ 膀胱穿孔	2015/12/[redacted] 2015/12/[redacted] 6/ 17	Grade 2/ 継続/ あり(薬剤治療,併用療法)/ 消失又は回復/ 関連なし

2.7.6.2.2.5.7 臨床検査値

臨床検査値異常の発現率は 39.3%（24/61 例 94 件）で、そのうち Grade 1 が 21.3%（13/61 例 77 件）で、Grade 2 が 11.5%（7/61 例 13 件）、Grade 3 が 6.6%（4/61 例 4 件）であった。Grade 3 の異常変動はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の 4 例 4 件であった。

その他の臨床検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

2.7.6.2.2.5.8 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインでは、低血圧 36.1%（22/61 例 22 件）、高血圧 1.6%（1/61 例 1 件）、末梢冷感 1.6%（1/61 例 1 件）、発熱 6.6%（4/61 例 5 件）、熱感 1.6%（1/61 例 1 件）、低体温 1.6%（1/61 例 1 件）、血圧低下 3.3%（2/61 例 2 件）が認められた。Grade 3 の低血圧（1 例 1 件）を除き全て Grade 2 以下であった。12 誘導心電図検査で、Grade 1 の心室性不整脈 1.6%（1/61 例 1 件）が認められた。

その他のバイタルサイン及び 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認めなかった。

2.7.6.2.2.6　まとめ

本治験では、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、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した。また、SPP-005

の安全性を検討した。

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）。

腫瘍タイプ別の感度について、従来の白色光源の膀胱鏡下では視認困難な非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍（UD、CIS）の赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は、非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍で 40.9%（95%信頼区間：30.8～51.5%）、UD で 34.8%（95%信頼区間：16.4～57.3%）、CIS で 42.9%（95%信頼区間：31.1～55.3%）であり、白色光源に比べて有意に高かった（UD：p=0.005、CIS：p<0.001）。特に CIS での検出に優れている結果が示された。

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、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）。

安全性では、本治験実施期間中に認められた有害事象の発現率は 95.1%（58/61 例 243 件）で、副作用の発現率は 32.8%（20/61 例 57 件）であった。

有害事象の重症度は、Grade 3 が 9.8%（6/61 例 8 件）、Grade 2 が 73.8%（45/61 例 90 件）、Grade 1 が 11.5%（7/61 例 145 件）であった。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 例 4 件）、糖尿病（1 例 1 件）、低血圧（1 例 1 件）、蕁麻疹（1 例 1 件）、膀胱穿孔（1 例 1 件）であった。

副作用の重症度は、Grade 3 が 6.6%（4/61 例 6 件）、Grade 2 が 8.2%（5/61 例 11 件）、Grade 1 が 18.0%（11/61 例 40 件）であった。Grade 3 の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）、低血圧（1 例 1 件）、蕁麻疹（1 例 1 件）であった。

重篤な有害事象は低血圧（1 例 1 件）、膀胱穿孔（2 例 2 件）であった。また、重篤な副作用は低血圧（1 例 1 件）であった。

重要な有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）であった。重要な有害事象は肝機能検査値異常のみであり、光線過敏性反応に関する有害事象は認められなかった。また、重要な副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4 例 4 件）であった。

Grade 4 以上の有害事象及び副作用、死亡に至った有害事象及び副作用、中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

その他の臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査では、臨床上問題となる変化は認め

なかった。

以上より、有効性では、主要評価項目である感度について、赤色蛍光でのみ検出できた腫瘍陽性の割合は白色光源でのみ正しく判定できた腫瘍陽性の割合に比較して有意に高く、特に白色光源の膀胱鏡下では視認困難な非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍の CIS に対する高い検出力が認められた。安全性では、重篤な副作用として低血圧、及び重要な副作用として肝機能検査値異常が認められたが、いずれもアラグリオ®内用剤 1.5g の既知の事象であり、許容できるものであった。