

aminolevulinic acid hydrochloride (JAN)
アミノレブリン酸塩酸塩
光線力学診断用剤

729

【基本電子添文】 アラグリオ顆粒剤・内用剤2024年9月改訂, アラベル内用剤2023年4月改訂

【製品】 規制等：[処方] 《アラベル内用剤1.5g 2013.03.25承認》
アラグリオ Alaglio 顆粒剤分包1.5g 内用剤1.5g (SBI—日本化薬)
アラベル Alabel 内用剤1.5g (ノーベルファーマ)

【組成】 [顆粒剤]：1包中1.5g
[内用剤]：1バイアル中1.5g

【効能・効果】 [アラグリオ]：経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化。**効能関連注意**：炎症部位では偽陽性を生じることがあり、BCG又は抗癌剤の膀胱内投与や膀胱生検等により膀胱内に炎症が生じている場合があるため、本剤を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）施行の適否を慎重に判断する
[アラベル]：悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化

【用法・用量】 アミノレブリン酸塩酸塩として
[アラグリオ]：20mg/kgを、膀胱鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与。**用法関連注意** ①投与後に体内で生成されたプロトポルフィリンIX（PPIX）は、400～410nmの波長域を含む青色励起光により励起され、635nmをピークとする赤色蛍光を発する。前記の青色励起光を発する光源装置を用いて膀胱内壁を照射し、膀胱鏡によりPPIXの赤色蛍光の有無を観察する ②PPIXの赤色蛍光は、青色励起光の照射により退色が生じ、偽陰性となる場合があるため、次の点に留意して、本剤を用いたTURBT施行時の観察を行う ③青色光源下による観察は白色光源下による観察と併用し、可能な限り短時間とする ④白色光源下にも、赤色蛍光の退色の原因となるPPIXの励起波長が含まれている可能性があるため、本剤使用時には、必要以上の時間の曝露は避ける

[アラベル]：20mg/kgを、手術時の麻酔導入前3時間（範囲：2～4時間）に、水に溶解して経口投与。**用法関連注意** ①本剤を用いた診断では、神経機能に関する情報は得られないことを考慮して切除範囲の決定の参考とする ②本剤を用いた診断において偽陰性及び偽陽性を示す部位が生じる可能性があることを考慮し、他の方法による診断や残すべき神経機能も踏まえて切除範囲を決定する（適用上の注意②参照）

【禁忌】 ①本剤又はポルフィリンに対し過敏症の既往歴のある患者 ②ポルフィリン症の患者〔症状を増悪させるおそれがある〕 ③妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④，その他の注意②参照）

【重要な基本的注意】 ①投与後少なくとも48時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度500ルクス以下※の室内で過ごさせる（その他の注意③参照）。※：日本産業規格の照明基準総則（JIS Z 9110：2010）では、病院の照度について、病室100ルクス、食堂300ルクス、一般検査室・診察室・薬局500ルクスと規定している ②肝機能障害が現れることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用④，その他の注意①参照） ③〔アラベル〕脳の機能的構造に関する深い知識があり、本剤の使用についての十分な知識と悪性神経膠腫の手術の豊富な経験を持つ医師の管理のもとに使用する 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 心血管系疾患のある患者：収縮期及び拡張期血圧、肺動脈圧並びに肺血管抵抗が低下するおそれがある ②腎機能障害患者：腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ③肝機能障害患者：肝機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない ④妊婦：妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しない。妊娠ラットに投与した場合、胎児の発育遅延が、また、マウス、ラットの妊娠子宮及び胎児に直接光照射した場合、胎児毒性が生じるとの報告がある（禁忌③，その他の注意②参照） ⑤授乳婦：診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する ⑥小児等：小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない

【相互作用】 併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
光線過敏症を起こすことが知られている薬剤 ・テトラサイクリン系抗生物質 ・スルホンアミド系製剤 ・ニューキノロン系抗菌剤等	光線過敏症を起こすおそれがあるので注意する。特に本剤投与後48時間は、左記薬剤の投与又は食品の摂取を可能な限り避けることが望ましい	本剤は体内で光感受性物質に代謝されるので、左記薬剤との併用又は食品の摂取により光線過敏症が増強されることが考えられる
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品		
バルビツール酸系全身麻酔剤 ・チオペンタール	ポルフィリン合成が促進され、肝障害が現れるおそれがある	アミノレブリン酸 (5-ALA) 合成酵素を誘導し、ヘム合成を増強する

【副作用】 次の副作用が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う

①**重大な副作用**（頻度はアラグリオ、アラベルの順） ③**肝機能障害**（21.4%，6.7%）：AST（-，4.4%），ALT（-，4.4%），γ-GTP（-，6.7%），ALP（-，2.2%），（アラグリオは血中ビリルビンを含む）の増加等を伴う肝機能障害が現れることがある（重要な基本的注意②，その他の注意①参照） ⑥**低血圧**（15.6%，頻度不明）：手術後も、低血圧が遷延し、昇圧剤の持続投与が必要な症例が報告されている

②その他の副作用 ④〔アラグリオ〕

分類\頻度	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
一般・全身			悪寒、発熱
血液			貧血

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

⑥〔アラベル〕

分類\頻度	5%以上	2～5%未満	頻度不明
一般・全身		発熱	悪寒
血液			貧血
精神・神経			脳浮腫、感覚鈍麻、片麻痺、失語症、痙攣、半盲
心・血管			血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心	嘔吐	下痢
皮膚・皮下組織			光線過敏性反応、光線性皮膚症、紅斑
腎・尿路		血尿	
臨床検査		LDH増加、リンパ球数減少、血小板数減少	白血球数増加、血中ビリルビン増加、血中アミラーゼ増加

【過量投与】 症状：外国の臨床試験で過量投与（38mg/kg）された1例において、術中に呼吸不全が報告されている 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ①1バイアル又は1包に水50mLを加えて溶解後、24時間以内に使用する。24時間を過ぎた溶解液は廃棄する ⑥〔アラベル〕経口投与のみに使用し、注射しない ②〔アラベル〕診断上の注意：プロトポルフィリンIX（PPIX）が赤色蛍光を発することにより、通常での白色光では見分けられない腫瘍組織を認識し切除できるが、偽陰性及び偽陽性を示す場合がある（用法関連注意②参照） 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 ①動物試験（ラット、イヌ）で代謝物（PPIX）による肝臓障害が報告されている（重要な基本的注意②、重大な副作用③参照） ②動物細胞に5-ALAを曝露後、光照射すると遺伝毒性を示すことが報告されている（禁忌③、特定背景関連注意④参照） ③マウスへの静注後に紫外線照射すると光毒性（死亡、炎症性皮膚反応）を生ずることが報告されている（重要な基本的注意①参照） 【保存等】 室温保存。有効期間：〔顆粒剤〕5年、〔内用剤〕（アラグリオ）4年、（アラベル）3年 【承認条件】（アラグリオ）医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度：日本人患者6例に本剤20mg/kgを経口投与時の血漿中未変化体濃度は、投与後0.83時間に最高濃度34.0mg/Lを示し、消失半減期は2.27時間。未変化体の薬物動

態パラメータは、 C_{max} 34.0 ± 12.7mg/L, AUC_{∞} 77.1 ± 40.7mg・h/L, t_{max} 0.83 ± 0.26時間, $t_{1/2}$ 2.27 ± 2.35時間 ②分布 血漿蛋白結合率：限外ろ過法により測定した5-ALAのヒト血漿蛋白結合率は、500～5,000 μg/Lの濃度で12%（*in vitro*） ③代謝：本剤は投与後、体内でPPIXに代謝される。日本人患者6例に本剤20mg/kgを経口投与時の血漿中PPIX濃度は投与後6.17時間に最高濃度351 μg/Lを示し、消失半減期は4.91時間 ④排泄：外国健康成人において、投与後12時間までに投与量の30.6%が尿中に排泄 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験：国内第Ⅲ相試験（非盲検試験） ①〔アラグリオ〕 ①SPP2C101試験：試験筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある症例を対象に、膀胱鏡挿入3時間前（範囲：2～4時間前）に20mg/kgを経口投与。その後のTURBT施行時における青色光源下での赤色蛍光の有無による腫瘍の可視化に関する有効性を、白色光源下での腫瘍の有無による観察結果と比較 ⑦本剤を投与した61症例のうち、評価可能な60症例の511検体に対して、主要評価項目である感度（病理診断で腫瘍ありとされた生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍ありとされた生検組織検体の割合）を比較した結果、青色光源下での感度は79.6%（144/181検体）で、白色光源下での感度54.1%（98/181検体）と比べて有意に高かった（McNemar検定の結果、 $p<0.001$ ）。副次評価項目である特異度（病理判断で腫瘍なしと判断された生検組織検体のうち、各光源下における観察で腫瘍なしとされた生検組織検体の割合）は、青色光源下では80.6%（266/330検体）、白色光源下では95.5%（315/330検体） ④副作用の発現割合は32.8%（20/61例）。発現割合が10%以上であった副作用は、AST増加24.6%（15/61例）、ALT増加18.0%（11/61例）、血中ビリルビン増加16.4%（10/61例）、 γ -GTP増加13.1%（8/61例） ⑥SPP2C102試験：筋層非浸潤性膀胱癌患者及びその疑いのある症例を対象に、TURBT施行時の膀胱鏡挿入4～8時間前に20mg/kgを経口投与時の有効性及び安全性を検討 ⑦本剤を投与した145症例のうち、評価可能な144症例の1,242検体に対して、主要評価項目である青色光源下での感度は、95.3%（321/337検体、95%信頼区間 92.4～97.3%）であり、95%信頼区間の下限値は閾値（70%）を上回った。青色光源下での特異度は52.7%（477/905検体）、白色光源下での感度は61.1%（206/337検体）、白色光源下での特異度は95.2%（862/905検体） ④副作用の発現割合は51.7%（75/145例）。発現割合が10%以上であった副作用は、低血圧17.9%（26/145例）、肝機能異常11.7%（17/145例） ②〔アラベル〕外科的腫瘍切除の適応である悪性神経膠腫患者を対象に、非盲検下で20mg/kgを麻酔導入前3時間に経口投与 ①本剤を投与した45例中、WHOグレードⅢ・Ⅳ以外の4例及び腫瘍本体に蛍光が認められなかった3例を除いた有効性評価症例38例において、主要評価項目である蛍光組織の陽性診断率（患者割合）は65.8%（25/38例）、蛍光の強/弱別での強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ94.4%（34/36例）及び65.8%（25/38例）。蛍光組織での生検組織ごとの陽性診断率は85.6%（190/222検体）、強蛍光領域及び弱蛍光領域では、それぞれ94.4%（102/108検体）及び77.2%（88/114検体） ⑥副作用は11例（24.4%）に認められ、悪心3例（6.7%）、嘔吐、発熱、肝機能異常は各2例（4.4%） 【薬効薬理】 ①〔アラグリオ〕 ①測定法：本剤による診断の原理は、投与後に体内で代謝されて生成したPPIXが腫瘍組織に集積し、青色光線（400～410nm）により励起されPPIXが赤色蛍光を発することを利用し

て、腫瘍組織を可視化することにある ⑥PPIXの腫瘍組織への蓄積 ⑦*in vitro*における悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いたアミノレブリン酸添加時のPPIX生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている ④膀胱への分布に関しては、本剤を経口又は静脈投与した正常ラットにおいてアミノレブリン酸とPPIXの膀胱への分布が確認されており、担癌マウスでは、正常な膀胱よりも腫瘍組織においてPPIXが多く蓄積することが示されている。この作用機序として、腫瘍細胞では正常細胞に比べてPPIX生成までの酵素活性が高いこと及びPPIXからヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くのPPIXが蓄積すると考えられている ②〔アラベル〕③測定法：本剤投与後に体内で代謝されて生成したPPIXが腫瘍組織に集積し、青色光線（400～410nm）により励起されPPIXが赤色蛍光を発すること

を利用して、腫瘍組織を可視化する。腫瘍細胞では正常細胞に比べてPPIX生成までの酵素活性が高いこと及びPPIXからヘムを触媒する酵素活性が低いことから、腫瘍細胞では正常細胞に比べてより多くのPPIXが蓄積すると考えられている ⑥腫瘍細胞への蓄積性 ⑦悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いた5-ALA添加時のPPIX生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている（*in vitro*）④担癌ウサギに5-ALAを耳静注時のPPIXの脳内分布を検討した試験では、白質、灰白質より腫瘍部で多く認められている

【性状】 アミノブレリン酸塩酸塩は、白色又はわずかに灰色を帯びた白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくい。融点：約153℃（分解）

【備考】 再審査期間中（アラグリオについて2027年9月26日まで）