

処方せん医薬品^{注1}

アラグリオ[®]内用剤1.5g

ALAGLIO[®] Oral 1.5g
(アミノレブリン酸塩酸塩)

承認番号	22500AMX00884000
薬価収載	2013年8月
販売開始	2013年9月
国際誕生	2007年9月

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示の使用期限内に使用すること

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

注1：日本工業規格の照度基準（JIS Z 9110）では、病院の照度について、病室100～200ルクス、一般検査室・食堂200～500ルクス、診察室・薬局300～750ルクスと規定している。

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

3. 相互作用

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

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

【組成・性状】

販売名	アラグリオ内用剤1.5g
成分・含量	1バイアル中アミノレブリン酸塩酸塩1.5g
添加物	なし
性状	白色又はわずかに灰色を帯びた白色の塊で、水に溶かすとき、澄明で無色ないし微黄色の液

【効能・効果】

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】

通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として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する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤を用いた診断では、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こと。
- (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こと。
- (3) 本剤投与後少なくとも48時間は、強い光（手術室の照明、直射日光又は明るい集中的な屋内光等）への眼及び皮膚の曝露を避け、照度500ルクス以下^{注1}の室内で過ごさせること。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

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

4. 副作用

国内の患者を対象とした第Ⅲ相試験において、安全性を評価した45例中、副作用（臨床検査値異常を含む）発現例数は11例（24.4%）で、悪心3例（6.7%）、嘔吐2例（4.4%）、発熱2例（4.4%）、肝機能異常2例（4.4%）、LDH増加1例（2.2%）、 γ -GTP増加1例（2.2%）、リンパ球数減少1例（2.2%）、血小板数減少1例（2.2%）、血尿1例（2.2%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

肝機能障害： γ -GTP（6.7%）、AST（GOT）（4.4%）、ALT（GPT）（4.4%）、Al-P（2.2%）の増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、

定期的に肝機能検査を行うなど、十分に観察を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
 [「重要な基本的注意」の項参照]

(2) その他の副作用

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

頻度 分類	5%以上	2~5%未満	頻度不明 ^{注2}
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			低血圧、血栓塞栓症、深部静脈血栓症
呼吸器			呼吸不全
胃腸	悪心	嘔吐	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

注2：海外でのみ認められている副作用については頻度不明とした。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

小児等における安全性は確立していない。[使用経験がない。]

7. 過量投与

症例：外国の臨床試験において、1例で過量投与（38mg/kg）により、術中に呼吸不全が生じた。

処置：人工呼吸器による処置後、回復した。

8. 適用上の注意

- (1) 投与経路
本剤は経口投与のみに使用し、注射しないこと。
- (2) 調製方法
本剤1バイアルに水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。
- (3) 診断
 - 1) 本剤による診断の原理は、本剤投与後に体内で代謝されて生成したプロトポルフィリンIX（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。
 - 2) 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。
[「重要な基本的注意」の項参照]

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血漿中濃度¹⁾

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

表1 本剤20mg/kgを経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

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

(n=6、平均値±標準偏差)

2. 血漿蛋白結合率²⁾

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

3. 代謝¹⁾

本剤の投与後、体内でPPIXに代謝される。血漿中PPIX濃度は本剤投与後6.17時間に最高濃度351μg/Lを示し、消失半減期は4.91時間であった。

4. 排泄³⁾

外国健康成人において、本剤投与後12時間までに投与量の30.6%が尿中に排泄された。

【臨床成績】

国内における第Ⅲ相試験（非盲検試験）¹⁾

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、非盲検下で本剤20mg/kgを麻酔導入前3時間に経口投与した。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）であった。また、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）であった。

【薬効薬理】

In vitroにおける悪性腫瘍細胞及び正常細胞を用いた5-ALA添加時のPPIX生成量は、正常細胞に比べて悪性腫瘍細胞では顕著に増加し、高い蓄積が認められている⁴⁾。

また、担癌ウサギに5-ALAを耳静脈内投与した時の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⁵⁾。

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^{6,7)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

日本名：アミノレブリン酸塩酸塩

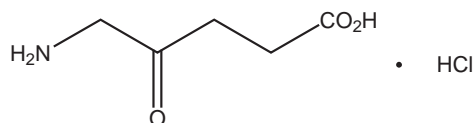
英名：Aminolevulinic Acid Hydrochloride

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

分子式：C₅H₉NO₃・HCl

分子量：167.59

構造式：



性状：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）

【承認条件】

本剤は希少疾病用医薬品であり、国内臨床試験における症例数が極めて少ないことから、製造販売後、一定症例数に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

アラグリオ内用剤1.5g：1バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：第Ⅲ相試験
- 2) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合率試験
- 3) 社内資料：バイオアベイラビリティ試験
- 4) Iinuma S, et al. : Br J Cancer. 1994; 70: 21-28
- 5) Lilge L, et al. : J Clin Laser Med Surg. 1998; 16: 81-91
- 6) Navone NM, et al. : Int J Biochem. 1990;22:1407-1411
- 7) Kondo M, et al. : Cell Biol Toxicol. 1993; 9: 95-105

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

SBIファーマ株式会社 [くすり相談室](#)

〒106-6020 東京都港区六本木一丁目6番1号

[☎ 0120-853-831](tel:0120-853-831) (9:00~18:00/土日祝、休業日を除く)

販売元 **ノーベルファーマ株式会社**
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町12番地10

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

®：SBIファーマ株式会社 登録商標