

(別添様式 1 - 2)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 一般社団法人 日本泌尿器科学会、一般社団法人 日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、泌尿器光力学研究会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>要望する品目</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アミノレブリン酸塩酸塩</p>
	<p>関連企業名 (ある場合)</p>	<p>SBI ファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等※で公表されているもの</p> <p><small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small></p> <p><input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、尿管鏡挿入 2~8 時間前に、水に溶解して経口投与する。</p>
	<p>備考</p>	<p>(特記事項等)</p>

	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 8,756 人 <推定方法> 令和2年全国がん登録罹患数・率報告2020(厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課)より、腎盂癌が4,616人、尿管癌が4,149人と報告されていることから、上部尿路上皮癌(腎盂癌・尿管癌)での患者数は約8,765人と推定した ¹⁾ 。
「医療上 の必要性 に係る基 準」への 該当性 (該当す るものに チェック し、該当 すると考 えた根拠 について記 載する。複 数の項目 に該当す る場合は、 最も適切 な1つに チェック する。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 上部尿路上皮癌(腎盂癌・尿管癌)による死亡数は2010年3,153人、2015年3,911人、2020年4,653人と増加傾向を示している ¹⁾ また、2012年がん診療連携拠点病院等院内がん登録3年生存率集計概要によると、腎盂尿管癌の3年生存率は50.2%であり予後不良である。そのため、「生命に重大な影響がある疾患(致命的な疾患)」に該当する ²⁾ 。 2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている (上記の基準に該当すると考えた根拠) 従来の白色光源下での尿管鏡検査での観察では、微小病変や平坦病変の検出が困難であり、これらの病変の可視化の適応は世界的にも皆無である。本要望提出時点において医師主導治験または企業治験が開始されているという情報は無い。
追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む)収	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)

集への協力	
備考	

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了	
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 I D	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	中間解析又は最終解析結果の概要	
備考		

優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕 ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線	
	根拠とする論文等の名称	Kata SG, Aboumarzouk OM, Zreik A, et al: Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Mar;13:255-260 ⁴⁾
	臨床試験登録ID	-
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	PDD FURS の3~4時間前に、1.5gの経口5-ALAを50mlの水に溶かし経口投与
試験成績の概要	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • PDD-FURSの感度(95.8% [95%信頼区間: 85.7-99.5])は、WL-FURSの感度(53.5% [95%信頼区間: 37.7-68.8])よりも有意に高かった(P<0.0001)。 • PDD-FURSのCISの感度(93.75%)は、WL-FURSの感度(18.75%)よりも有意に高かった(P=0.0006)。 • PDD-FURSはWL-FURSよりも有意に多くのUC病変を検出した(それぞれ96.9%(31/32)対62.5%(20/32)、P=0.007)。 • PDD-FURSの特異度は96.6%、陽性的中率は95.8%、陰性的中率は96.6%であった。 • WL-FURSの特異度は95.2%、陽性的中率は88.5%、陰性的中率は75.0%であった。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-ALA関連の術後合併症は93例中18例に発現した。 • 内訳は、低血圧が12例(うち、3例は両側性)、顔面紅斑が5例、肝機能障害が1例であった。 • その全てがClavien Grade1、軽度であるため安全性プロファイル上の大きな懸念は無かった。 	

特に優れた試験成績と判断した理由	PDD を使用した尿管鏡観察 (PDD-FURS) では、従来の観察方法である白色光源下での尿管鏡観察 (WL-FURS) と比較し、感度が有意に高いことが報告されている。また、悪性度が高い上皮内癌 (CIS) については、PDD-FURS の感度が WL-FURS よりも大きく上回っており、PDD-FURS の高い有効性が示されていると判断したため。
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合には記載する。)	従来の尿管鏡観察 (WL-FURS) と比較し、PDD を使用した尿管鏡観察 (PDD-FURS) では、悪性度が高い上皮内癌 (CIS) の感度が特に高く、高い有効性が示されていると考えられるため。
備考	

要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線

根拠とする論文等の名称	Fukuhara H, Kurabayashi A, Furihata M et al: 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence ureterorenoscopy for urinary upper tract urothelial carcinoma ~Preliminary prospective single centre trial~. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Mar;29:101617 ⁵⁾
臨床試験登録 ID	UMIN000031616
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	20mg/kg を手術の 3 時間前 (許容範囲: 2~4 時間) に経口投与
試験成績の概要	【有効性】 ・ 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を使用した光線力学診断 (ALA-PDD) による UTUC 検出の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 100%、50%、52.4%、100%であった。

	<ul style="list-style-type: none"> 従来の検査方法である白色光源下による感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ36.4%、100%、100%、74%であった。 ALA-PDDによるUTUC検出の感度（100%）は、白色光源下による尿管内視鏡検査での感度（36.4%）よりも有意に高かった（$p < 0.05$）。 5例のCIS病変はALA-PDD尿管内視鏡でのみ検出された（$p < 0.05$）。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ALA-PDD中の有害事象は、10例中、1例（10%）に低血圧が発現したが、ハイグレードの事象では無かった。
特に優れた試験成績と判断した理由	ALA-PDDによるUTUC検出の感度が従来の白色光源下によるUTUC検出感度よりも有意に高く、悪性度が高い上皮内癌（CIS）については、ALA-PDDでのみ検出された。また、安全性プロファイルにも大きな懸念がないことから、UTUCに対するALA-PDDの有用性が示されていると判断できるため。
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由（該当する場合に記載する。）	従来の白色光源下での観察と比較し、ALA-PDDでの観察では、感度が有意に高いことに加え、悪性度が高い上皮内癌（CIS）の感度が特に高く、高い有効性が示されていると考えられるため。
備考	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
根拠とする論文等の名称	Yoshida T, Setsuda S, Ishizuka M, et al: Photodynamic Diagnosis with Oral 5-Aminolevulinic Acid for Upper Urinary Tract Carcinoma: A Prospective Clinical Trial. J Endourol. 2020 Apr;34(4):509-515. ⁶⁾
臨床試験登録ID	UMIN000035166
効能・効果（または効能・効果に関連	尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化

する事項)	
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	20mg/kg を尿管鏡検査 2～3 時間前に経口投与
試験成績の概要	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 青色光源下での感度 (93.8%) は白色光源下での感度 (62.5%) よりも有意に高かった ($p=0.0025$)。 特異度と陽性的中率については、青色光源下と白色光源下での差は認められなかった。 青色光源下の診断精度 (0.86) は白色光源下での診断精度 (0.75) よりも有意に高かった ($p=0.0297$)。 青色光源下での陰性的中率 (92.3%) は白色光源下での陰性的中率 (69.2%) よりも有意に高かった ($p=0.027$)。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 例のうち 8 例 (40.0%) で有害事象が発現したが Grade3 以上の事象は無かった。
特に優れた試験成績と判断した理由	青色光源下での感度は白色光源下での感度よりも有意に高く、診断精度についても青色光源下で有意に高かったことから 5-ALA 投与後の青色光源下での観察 (ALA-PDD) の有効性が示されたため。
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)	ALA-PDD による感度が従来白色光源下による感度よりも有意に高く、安全性プロファイルにも大きな懸念がないことから、UTUC に対する ALA-PDD の有用性が示されていると判断できるため。
備考	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
根拠とする論文等の名称	Yoshida T, Motoki Y, Rogers GC, et al: Photodynamic Diagnosis-Guided Ureteroscopic Laser Ablation of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Phase 2, Open-Label, Single-Arm Trial. Ann Surg Oncol.2024 Oct

	14. ⁷⁾
臨床試験登録 I D	jRCTs051200004
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	上部尿路尿路上皮癌の無増悪生存期間の延長
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	20mg/kg を手術の 1 時間前に経口投与
試験成績の概要	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ALA-PDD を使用した際の 2 年無増悪生存率は 93.8% (95%CI: 63.2-99.1%) であり、信頼区間の下限が閾値として設定した 58% を超えたことから有効性が確認した。 2 年無再発生存率、癌特異的生存率、全生存率はそれぞれ、75.0% (95%CI: 46.9-89.8%)、100.0% (95%CI: NA-NA)、94.1% (95CI: 65.0-99.1%) であった。 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象は 20 例中 10 例に認められたが、Grade3 以上の有害事象の発現は無かった。 Grade2 の低血圧に関しては、少量の昇圧剤で即座に軽快した。
特に優れた試験成績と判断した理由	ALA-PDD を上部尿路上皮癌におけるレーザーアブレーション実施時の術中ナビゲーションに使用することにより 2 年無増悪生存期間の改善が報告されており、ALA-PDD の臨床的意義が示されていると判断するため。
希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)	当該論文では、従来のレーザーアブレーションを実施した経験豊富な施設によって報告された 2 年間の UTUC-RFS 率が約 20~30% であったのに対して ALA-PDD を術中ナビゲーションとして使用した本研究では UTUC-RFS 率が 75% であったと報告されている。また、安全性プロファイル上も大きな懸念はない。このことから、ALA-PDD の有用性が示される可能性があるためと判断できるため。

	備考														
<p>先進医療 B での実績</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中</p> <p>〔先進医療 B の概要〕</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2" data-bbox="395 1196 1273 1240">要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線</td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1240 603 1339">臨床試験登録 I D</td> <td data-bbox="603 1240 1273 1339"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1339 603 1480"> 効能・効果 (または効能・効果に関連する事項) </td> <td data-bbox="603 1339 1273 1480"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1480 603 1621"> 用法・用量 (または用法・用量に関連する事項) </td> <td data-bbox="603 1480 1273 1621"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1621 603 1762"> 実績の概要 (結果が得られている場合) </td> <td data-bbox="603 1621 1273 1762"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="395 1762 603 1881">備考</td> <td data-bbox="603 1762 1273 1881"></td> </tr> </table>			要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線		臨床試験登録 I D		効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)		用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		実績の概要 (結果が得られている場合)		備考	
要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線															
臨床試験登録 I D															
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)															
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)															
実績の概要 (結果が得られている場合)															
備考															

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

代表的医学文献データベースである米国 PubMed で、検索式 [("photodynamic") AND ("UTUC")], [("photodynamic ") AND ("urinary upper tract urothelial carcinoma")]や[("photodynamic") AND ("urinary tract transitional carcinoma")AND ("ALA")]で検索した（検索日：2024年12月12日）。その他、各文献の参考文献をもとに作成した。

上記より、上部尿路上皮癌に対する5-アミノレブリン酸（5-ALA）を使用した光線力学診断（ALA-PDD）の有効性及び安全性に関する論文5報を抽出した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Ahmad S, Aboumarzouk O, Somani B, et al: Oral 5-aminolevulinic acid in simultaneous photodynamic diagnosis of upper and lower urinary tract transitional cell carcinoma – a prospective audit. BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt B):E596-600³⁾.

上部尿路上皮癌の患者のうち、上部尿路内視鏡検査での診断、治療およびフォローアップが必要とされる患者を対象にALA-PDDの診断精度評価を目的に前向き監査を実施した。

本前向き監査では、26症例（男性22例／女性4例、平均年齢70.3±11歳）が登録され20mg/kgの5-ALAを内視鏡観察3～4時間前に経口投与した後に白色光源下及び青色光源下での観察（ALA-PDDによる観察）をした。白色光源下または青色光源下、またはその両方で検出された病変を記録し、上部尿路上皮癌（UTUC）が疑われるすべての領域から生検組織検体を採取し26検体が採取された。

採取された26検体のうち、11検体は白色光源下と青色光源下の両方で観察され、その全てが腫瘍病変であった。また、10検体については、青色光源下でのみ観察され、その70%が腫瘍病変であった。残りの5検体はランダム生検された検体で全て病理陰性であった。

有害事象としては、2症例は内視鏡検査前に一過性の無症候性低血圧、4症例は顔面皮膚の光線過敏反応が認められたが、いずれも対症療法後に長期的または深刻な転帰は無かった。

- 2) Kata SG, Aboumarzouk OM, Zreik A, et al: Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Mar;13:255-260⁴⁾

UTUC 病変の定期的な内視鏡管理下での推奨基準を満たした患者、CT ウログラフィーで異常所見が認められた患者、尿細胞診にて異常所見かつ軟性膀胱鏡検査で正常と判断された患者、尿細胞診陰性にも関わらず持続的な肉眼的血尿を有する患者、または原因不明の水腎症を有する患者を対象に尿管鏡検査時の ALA-PDD の有用性を検討することを目的に前向きコホート研究を実施した。対象となった被験者の平均年齢は 72.6 ± 9.5 歳であった。

本研究は、2009 年 7 月から 2013 年 6 月までの間に Ninewells 病院（単一施設）で実施され、106 症例が対象となり 48 検体の病理陽性検体が採取された。本研究では、①UTUC の定期的な内視鏡観察が必要とされた患者、②CTU で異常所見が認められた患者、③尿細胞診で異常所見があったものの軟性膀胱鏡検査において正常と判断された患者、④尿細胞診が陰性にも関わらず持続的な肉眼的血尿を認めている患者、⑤原因不明の水腎症を認めた患者のいずれかを満たす患者が対象とされた。

PDD を使用した尿管鏡観察（PDD-FURS）と白色光源下での尿管鏡観察（WL-FURS）の結果は以下の通りであった。

PDD-FURS の感度（95.8% [95%信頼区間：85.7-99.5]）は、WL-FURS の感度（53.5% [95%信頼区間：37.7-68.8]）よりも有意に高かった（ $P < 0.0001$ ）。また、PDD-FURS の CIS の感度（93.75%）は、WL-FURS の感度（18.75%）よりも有意に高かった（ $P = 0.0006$ ）。尿路上皮癌（UC）についても、PDD-FURS の感度（96.9%）は、WL-FURS の感度（62.5%）よりも有意に高かった（ $P = 0.007$ ）。なお、PDD-FURS の特異度（96.6% [95%信頼区間：88.1-99.6]）は、WL-FURS の特異度（95.2% [95%信頼区間：86.7-99.0]）との差は無かった。また、5-ALA 関連の術後合併症は 93 例中 18 例に発現し、低血圧が 12 例（うち、3 例は両側性）、顔面紅斑が 5 例、肝機能障害が 1 例であった。その全てが Clavien Grade1 であり軽度であった。

<日本における臨床試験等* >

- 1) Fukuhara H, Kurabayashi A, Furihata M et al: 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence ureterorenoscopy for urinary upper tract urothelial carcinoma ~Preliminary prospective single centre trial~. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Mar;29:101617⁵⁾

尿管鏡検査を実施予定である患者を対象に上部尿路上皮癌の軟性蛍光尿管鏡観察時における ALA-PDD の診断精度を検証することを目的に前方視的に臨床試験を実施した。

本臨床試験では GCP に準拠して同意取得し 10 症例（男性 6 例／女性 4 例、平均年齢 71.1 歳／中央値 59.4 歳）が登録された。5-ALA は、20mg/kg を手術の 3 時間前（許容範囲：2～4 時間）に経口投与した。白色光源下及び青色光

源下で観察後にいずれかまたは両方で UTUC と疑われる病変を生検した後にネガティブ生検も行なった。その結果、10 症例から 31 検体が採取された。

ALA-PDD による UTUC 検出の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 100%、50%、52.4%、100%であった。また、白色光源下による感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 36.4%、100%、100%、74%であった。

PDD による UTUC 検出の感度 (100%) は、白色光源下による尿管内視鏡検査での感度 (36.4%) よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。特に 5 例の CIS 病変は ALA-PDD 尿管内視鏡でのみ検出された ($p < 0.05$)。ALA-PDD 中の有害事象は、10 例中、1 例 (10%) に低血圧が発現したが、ハイグレードの事象では無かった。

- 2) Yoshida T, Setsuda S, Ishizuka M, et al: Photodynamic Diagnosis with Oral 5-Aminolevulinic Acid for Upper Urinary Tract Carcinoma: A Prospective Clinical Trial. J Endourol. 2020 Apr;34(4):509-515. ⁶⁾

画像診断および尿細胞診の所見に基づいて UTUC が疑われる成人患者を対象に 5-ALA を使用した UTUC の光線力学診断の有効性と安全性を評価することを目的に前方視的に臨床試験を実施した。

本試験では、研究計画書の基準に合致し適格と判定された 20 症例が登録された。5-ALA は、20mg/kg を尿管鏡検査 2~3 時間前に経口投与した。20 症例から 63 検体の生検組織検体が採取され解析された。

本研究の主要評価項目は感度であり、青色光源下での感度 (93.8%) は白色光源下での感度 (62.5%) よりも有意に高かった ($p=0.0025$)。また、副次評価項目として設定された特異度と陽性的中率については、青色光源下と白色光源下での差は認められなかったが、青色光源下の診断精度 (0.86) は白色光源下での診断精度 (0.75) よりも有意に高く ($p=0.0297$)、青色光源下での陰性的中率 (92.3%) も白色光源下での陰性的中率 (69.2%) よりも有意に高かった ($p=0.027$)。なお、20 例のうち 8 例 (40.0%) で有害事象が発現したが Grade3 以上の事象は無かった。

- 3) Yoshida T, Motoki Y, Rogers GC, et al: Photodynamic Diagnosis-Guided Ureteroscopic Laser Ablation of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Phase 2, Open-Label, Single-Arm Trial. Ann Surg Oncol.2024 Oct 14. ⁷⁾

上部尿路上皮癌でのレーザー焼灼術時の ALA-PDD の有用性を検討するオープンラベル単群第 II 相試験を実施した。

本試験では、20 歳以上で腎盂尿管鏡下腫瘍生検により腫瘍の悪性度が確認さ

れた患者のうち、以下に該当する患者が試験に組み入れられた。①単腎あるいは両側性に発生した局所限局性癌の症例、②腎機能障害あるいはPSが不良な症例に対して腎機能温存、透析導入回避を要する症例、③対側に健常腎を有する場合においては、腫瘍径1 cm以下の単発腫瘍で、low grade、low stageと診断された症例、④根治的腎尿管全摘除術を勧めたにも関わらず患者が拒否した症例（ただし、代替療法である尿路内視鏡治療を希望された場合のみに限る）。解析は18症例で行われた。

5-ALAは、20mg/kgを手術の1時間前に経口投与した。術中では、白色光源下及び青色光源下にて腫瘍を同定し、ツリウムおよびホルミウム：イットリウム-アルミニウム-ガーネットレーザーで腫瘍を切除した。術後は、Second-look URS/CTUを6週間後に行ない、2年間はフォローアップにより主要評価項目及び副次評価項目に設定した項目を評価した。

有効性の主要評価項目は2年無増悪生存期間が設定され、95%信頼区間の下限が閾値無増悪生存率58%を上回るとき、本プロトコル治療が有望であると設定された。結果として、2年無増悪生存率は93.8% (95%CI: 63.2-99.1%)であり、信頼区間の下限が58%を超えることが示され、良好な結果が得られた。また、2年無再発生存率、癌特異的生存率、全生存率はそれぞれ、75.0% (95%CI: 46.9-89.8%)、100.0% (95%CI: NA-NA)、94.1% (95%CI: 65.0-99.1%)であった。試験薬に関連する有害事象は20例中10例に発現したが、Grade3以上や死亡は認められなかった。胆肝系酵素（AST、ALT、ビリルビン、γGT）の上昇が5.6%から22.2%の範囲で認められたが、いずれもGrade1であった。Grade2の低血圧に関しては、少量の昇圧剤で即座に軽快した。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

PubMed で、検索式 ["PDD"] AND ["UTUC"]で検索した（検索日：2024年12月13日）。その他、各文献の参考文献をもとに作成した。

- 1) Osman E, Alnaib Z, Kumar N : Photodynamic diagnosis in upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Arab J Urol. 2017 Mar 6;15(2):100-109⁸⁾

上部尿路上皮癌の尿管鏡検査における光線力学的診断（PDD）の診断精度と安全性を評価することを目的に系統的レビューを実施した。

Medline、EMBASE、Google Scholar、Cochrane Collaboration の CENTRAL 試験登録、および抄録の検索から17件の研究が特定され、全文レビュー後に7件の研究と1件の抄録が組入れ対象となった。7件の研究のうち、無作為化されたものはなく、2件が前向き研究、4件が後ろ向き研究であった。組み入れられた患者の総数は194例であった。

7件の研究のうち、最も規模が大きかった研究では、106例の患者を対象とし、PDDと白色光(WL)尿管鏡検査(URS)の感度がそれぞれ95.8%と53.5%であり、統計的に有意な差があった。特異度はPDDで96.6%、WL-URSで95.2%であり、統計的有意差はなかった。中でも、PDDは上皮内癌および異形成の検出能力が優れていることが示された。また、他の研究では、PDDとコンピュータ断層撮影尿路造影(CTU)を比較し、感度及び特異度についてPDDが統計的に有意に高かったことが示された。5-ALA関連の有害事象は軽度であり、低血圧が最も一般的な事象であった。

- 2) Liu Q, Zhang X, Zhou F, et al: Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis for upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Dec;32:102067. ⁹⁾

上部尿路上皮癌の光線力学的診断(PDD)の有効性を評価することを目的に系統的レビューおよびメタ・アナリシスを実施した。

検索は、1963年1月から2019年7月までを対象にCochrane Library、PubMed、およびEmbaseの3つのデータベースで行われた。本系統的レビューおよびメタ・アナリシスには、289病変を含む6件の研究報告が含まれている。6件の研究のうち、2件は日本で4件が英国で実施されたものであった。

解析結果より、PDDでは感度0.96(95%信頼区間:0.85-0.99)、特異度0.86(95%信頼区間:0.64-0.95、AUC:0.97)で鑑別できることが示された。また、尿管鏡検査時にPDDを実施した際には、白色光源下での観察時と比較して上部尿路上皮癌の追加検出力率が有意に改善していた(RR:0.16、95%信頼区間:0.07-0.34、P=0.000)。

- 3) Fukuhara H, Inoue K:上部尿路上皮癌に対する5-アミノレブリン酸を用いた光力学診断の展開 Japanese Journal of Endourology and Robotics (2023) 36:18-21 ¹⁰⁾

上部尿路上皮癌に対する5-ALAを用いた光力学診断(ALA-PDD)に関する総説である。

ALA-PDDは、微小病変や平坦型病変が赤色蛍光を示し可視化されるため、検出感度の改善を認め、白色光源下では検出できず、PDDのみで検出可能な病変の割合を示す追加腫瘍発見率は10-30%である。特に上皮内癌(CIS)の検出率においては著名な改善を認め、約38.3%改善するという報告がある¹¹⁾。上部尿路上皮癌に関する海外のALA-PDDの報告では、Kataらが従来の白色光源観察よりALA-PDDによる蛍光観察で著名な診断精度(特に感度:95.8%(vs 53.5%))の改善を認めたと報告した^{3),4)}。

(3) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) Miyake M, Yoshida T, Nishimura N, et al: A prospective, single-arm trial of fluorescent ureteroscopy-assisted thulium-holmium:YAG dual laser ablation for upper urinary tract cancer: Study protocol of the FLUAM trial. 2022 Mar 2;26:100902 ¹²⁾

5-ALA を介した光線力学診断（ALA-PDD）を補助とする尿管鏡レーザーアブレーション（ULA）の有効性と、腎温存治療後のモニタリングテストとしての UroVysion®アッセイ（多重プローブ蛍光 in situ ハイブリダイゼーション）の有用性を調査するための前向き、単施設、単群のパイロット試験（FLUAM 試験）のプロトコル論文である。実施予定被験者数は 20 症例であり、主要評価項目は無増悪生存期間が設定されている。副次評価項目としては、患者から報告されたアウトカム、腫瘍の再発を検出するための UroVysion®アッセイの診断精度、有害事象及び介入の安全性が設定されている。

論文検索時点（2024 年 12 月 12 日）においては臨床試験が継続中であり臨床成績は今後の発表が待たれる。

(4) 上記の（1）から（3）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

上部尿路上皮癌は組織学的に膀胱癌と同様であることに加え、ALA-PDD の有用性は国内外において複数の論文で確認されており有効性が認められると推測することができる。そのため、要望効能・効果については妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本邦において計画された前向きの臨床試験では、アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 及びアラグリオ®内用剤 1.5g（以下、アラグリオ）の用法用量である「通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20mg/kg を、膀胱鏡挿入 3 時間前（範囲：2～4 時間前）に、水に溶解して経口投与する。」を参考に設定されていた（表 1）。

表 1：本邦における臨床試験で設定された用法用量の一例

報告	用法	用量
Fukuhara H et al ⁵⁾	手術 3 時間前 (許容範囲：2～4 時間)	20mg/kg
Yoshida T et al ⁶⁾	尿管鏡検査 2～3 時間前	20mg/kg
Yoshida T et al ⁷⁾	手術 1 時間前	20mg/kg
Miyake M et al ¹²⁾	レーザーアブレーションの 3 時間前 (許容範囲：2～4 時間)	20mg/kg

アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 及びアラグリオ®内用剤 1.5g は、2024 年 9 月 24 日に医薬品製造販売承認事項一部変更承認を取得し、現在の用法は「膀胱鏡挿入 2～8 時間前に、水に溶解して経口投与」となっている ^{13),14)}。

このことから、上部尿路上皮癌に対しても膀胱癌と同一の現在の用法用量を参照して設定することは妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023 年版では、「外科治療の診断・治療アルゴリズム」において、**Low-risk** では腎温存手術、**High-risk** であっても年齢、PS、腎機能や単腎などの考慮される因子によっては腎温存手術をするというアルゴリズムが記載された ¹⁵⁾。しかし、残存病変に起因する再発については課題として残されている ^{7),12)}。ALA-PDD を部分切除時にガイドランス的に併用することで 2 年無増悪生存期間の延長に寄与した可能性も報告されており ⁷⁾、腎温存手術の治療成績向上に繋がることを期待できる。腎温存が可能となる患者が増え透析患者が減ることで医療経済的なメリットも期待でき臨床的な妥当性もあると考える。なお、上部尿路上皮癌における ALA-PDD の有用性を検討する治験は海外でも実施されておらず、世界に先駆け日本発となる点からも本医薬品開発は有用であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

尿管鏡観察時における ALA-PDD の有用性について検証をした前向き臨床試験のデータは少なく施設間のバイアスを排除するために多施設共同治験により質の高いデータによる検証が必要であると考えられる。

本邦における ALA-PDD の有用性を検討している多くの研究報告では、膀胱癌で用法用量が参考に設定されていることから治験でも同様に用法用量を検討した上で設定することが望ましい。

ALA-PDD の有効性を検証するためには、尿管鏡観察時における白色光源下及び青色光源下での観察をした後に検体を採取し、感度、特異度、陽性的中率及び陰性的中率を算出したうえでその差を比較する方法が考えられる。また、ALA-PDD では白色光源下に比較し CIS の検出感度が高いという報告が多数あ

ることから腫瘍タイプ別の感度を比較する必要もある。
安全性については、複数の論文で低血圧の有害事象が報告されていることから被験者スクリーニングの際には特に留意する必要がある^{3),5),7)}。

5. 備考

<その他>

1) 該当なし

6. 参考文献一覧

- 1) 令和2年全国がん登録罹患数・率報告2020（厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課）
[<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001231386.pdf>]
- 2) 2012年がん診療連携拠点病院等院内がん登録3年生存率集計概要
[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/0808_1/index.html]
- 3) Ahmad S, Aboumarzouk O, Somani B, et al: Oral 5-aminolevulinic acid in simultaneous photodynamic diagnosis of upper and lower urinary tract transitional cell carcinoma – a prospective audit. BJU Int. 2012 Dec;110(11 Pt B):E596-600.
- 4) Kata SG, Aboumarzouk OM, Zreik A, et al: Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Mar;13:255-260
- 5) Fukuhara H, Kurabayashi A, Furihata M et al: 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic diagnosis using fluorescence ureterorenoscopy for urinary upper tract urothelial carcinoma ~Preliminary prospective single centre trial~. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020 Mar;29:101617
- 6) Yoshida T, Setsuda S, Ishizuka M, et al: Photodynamic Diagnosis with Oral 5-Aminolevulinic Acid for Upper Urinary Tract Carcinoma: A Prospective Clinical Trial. J Endourol. 2020 Apr;34(4):509-515.
- 7) Yoshida T, Motoki Y, Rogers GC, et al: Photodynamic Diagnosis-Guided Ureteroscopic Laser Ablation of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Phase 2, Open-Label, Single-Arm Trial. Ann Surg Oncol. 2024 Oct 14.
- 8) Osman E, Alnaib Z, Kumar N: Photodynamic diagnosis in upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Arab J Urol. 2017 Mar 6;15(2):100-109
- 9) Liu Q, Zhang X, Zhou F, et al: Diagnostic accuracy of photodynamic diagnosis for upper urinary tract urothelial carcinoma: A systematic

- review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020 Dec;32:102067.
- 10) Fukuhara H, Inoue K:上部尿路上皮癌に対する 5-アミノレブリン酸を用いた光力学診断の展開 *Japanese Journal of Endourology and Robotics* (2023) 36:18-21
 - 11) Denzinger S, Burger M, Walter B, et al. (2007) Clinically relevant reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis: 8-year results of prospective randomized study. *Urology* 69: 675-679
 - 12) Miyake M, Yoshida T, Nishimura N, et al: A prospective, single-arm trial of fluorescent ureteroscopy-assisted thulium-holmium:YAG dual laser ablation for upper urinary tract cancer: Study protocol of the FLUAM trial. 2022 Mar 2;26:100902
 - 13) アラグリオ®顆粒剤分包 1.5g 添付文書 (第 2 版)
 - 14) アラグリオ®内用剤 1.5g 添付文書 (第 3 版)
 - 15) 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023 年版 p.47