

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解 (募集対象 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	SBI ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-32
	成分名 (一般名)	アミノレブリン酸塩酸塩
	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。)	<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 <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 ※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。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/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。
	備考	(特記事項等) <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 25,000 人 <推定方法> 令和 5 年患者調査 (厚生労働省) によると、令和 5 年 10 月時点における本邦の腎盂・尿管癌 (上部尿路上皮癌)	

	<p>の総患者数は 25,000 人（腎盂癌：15,000 人、尿管癌：10,000 人）と推定されている。そのため、本邦において 5 万人未満の患者数という基準に該当するものと考えられる。</p>
<p>現在の国内開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし] (特記事項等) </p>
<p>企業としての開発意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) </p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」の該当性（該当するものにチェックし、分類した根拠について記載</p>	<p> 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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 上部尿路上皮癌における 5 年生存率は、全体で 39.3%、I 期で 69.0%、II 期で 56.8%、III 期で 47.0%、IV 期で 11.0%であり特に IV 期での予後が悪い¹⁾。 また、厚生労働省人口動態統計によると上部尿路上皮癌による死亡数は 2010 年 3,151 人、2015 年 3,911 人、2020 年 4,653 人と増加傾向を示していることから「生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。 </p> <p> 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 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 上部尿路上皮癌の存在診断および深達度診断として、CT urography、軟性尿管 </p>

る。)	鏡検査、選択的尿細胞診および、MRIなどが広く施行されている ²⁾ 。Takaoらは、画像検査、尿細胞診両方陰性の症例でも尿管鏡下腫瘍生検にて6.5%に腫瘍を認めたと報告しており尿管鏡検査の重要性を述べている ³⁾ 。しかし、Yamanyらは尿管鏡下腫瘍生検において27%の患者で腫瘍病変が見逃され、11.8%でCISが見逃されており、65%の患者は最終病理でアップステージングしたこと報告しており従来の尿管鏡検査の検出の限界を示している ⁴⁾ 。尿管鏡検査時における腫瘍の可視化の適応を持つ医薬品は世界でも無く、本企業見解を提出時点においても医師主導治験または企業治験が開始されるという情報が無いことから、「既存の療法が国内にない」に該当すると考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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を下線	
	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に下線	
	根拠とする論文等の名称	
	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)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	試験成績の概要	
	特に優れた試験成績と判断した理由	
	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。)	
備考		

先進医療 B での実績	<input type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B 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）	
	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>

「Photodynamic Diagnosis」、「Urinary Upper Tract Urothelial Carcinoma」、「5-aminolevulinic acid」及びこれらの類義語をキーワードに PubMed を用いて 2025 年 8 月 1 日までの公表文献を検索した。

上記により抽出した公表文献のうち、要望された用法・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 20 mg/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。」に当てはまり、有効性及び安全性が報告された文献を特定した。なお、要望書に既に記載されている文献については除外した。

<海外における臨床試験等>

- 1) Aboumarzouk OM, et al: Diagnosis of upper urinary tract tumours: Is photodynamic diagnosis assisted ureterorenoscopy required as an addition to modern imaging and ureterorenoscopy? Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 May;10(2):127-33⁵⁾.

上部尿路移行上皮癌（UUT-TCC）の疑いがある患者を対象に、UUT-TCC の検出における光線力学的診断軟性腎盂尿管鏡検査（PDD-FURS）の診断精度に

ついて、CT 尿路造影 (CTU) および白色光軟性腎盂尿管鏡検査 (WL-FURS) と比較して評価することを目的して実施され、30 例が組み入れられた。組み入れられた患者属性は表 1 の通りである。

表 1_Patient demographics

Age (+-SD)	69±11
Sex (M:F)	24:6
Laterality (Rt:Lt)	13:17
Pathology (N):	
Malignancy	17
G2pTa	11
G3pTa	2
CIS	3
G3pT2	1
Follow up (months)	15±8.7
Time interval between CTU and PDD (months)	2.7±1.8

PDD-FURS、CTU および WL-FURS の感度はそれぞれ、94%(95%CI: 71-99%)、82% (95%CI: 57-96%) および 81% (95%CI: 54-96%) であった。PDD-FURS の感度は CTU および WL-FURS と比較して有意差はなかったものの、PDD-FURS は CTU および WL-FURS よりも多くの UUT-TCC を検出した。特異度は、PDD-FURS と WL-FURS の間に有意差は無かったが(いずれも 100%(95%CI: 75-100%) ; P =1)、PDD-FURS は CTU よりも有意に高い特異度を示した (CTU: 21% (95%CI: 5-51%) ; P<0.001)。

表 2_Diagnostic accuracy tests.

	TP	FP	FN	TN	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
PDD-FURS	16	0	1	13	0.94 [0.71, 0.99]	1.00 [0.75, 1.00]	1.00	0.93
WL-FURS	14	0	3	13	0.82 [0.57, 0.96]	1.00 [0.75, 1.00]	1.00	0.81
CTU	13	11	3	3	0.81 [0.54, 0.96]	0.21 [0.05, 0.51]	0.54	0.50

PDD-FURS: photodynamic diagnostic flexible ureterorenoscopy; CTU: computed tomography urography; WL-FURS: white light assisted flexible ureterorenoscopy; TP: true positive; FP: false positive; FN: false negative; TN: true negative; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

なお、PDD-FURS は WL-FURS および CTU では検出されなかった CIS を 3 例で検出した。

有意事象は、低血圧が 13% (4/30)、軽度の顔面紅斑が 6.7% (2/30) の発現が認められたが、いずれも処置に関連した有害事象ではなく、Clavien 分類のグレード I の事象であった。6 名の患者はいずれも保存的治療で対応され、長期的な後遺症はなく、処置から 24 時間以内に症状なく退院した。

<日本における臨床試験等※>

1)

※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

1)

(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)

(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>

上部尿路上皮癌の尿管鏡検査において、ALA-PDD の有効性及び安全性が複数の論文で報告されていることから、要望効能・効果である「尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化」は妥当であると考ええる。

<要望用法・用量について>

本邦において上部尿路上皮癌に対してアミノレブリン酸塩酸塩を使用した論文では、研究実施当時のアラグリオ®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）の用法用量を参照して設定されており、一定の有効性と安全性に大きな懸念が無かったことが報告されている。

現在の用法は膀胱鏡挿入 2～8 時間前に変更されており、上部尿路上皮癌は膀胱癌と組織学的には同一であることから、要望用法・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、尿管鏡挿入 2～8 時間前に、水に溶解して経口投与する。」については妥当であると考ええる。

<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、腎盂・尿管癌の治療方針選択においては、様々な診断結果から総合的に判断することが重要であると述べられている²⁾。その中でも、尿管鏡下腫瘍生検は癌の確定診断ができるが課題も残されている。

Yamany らの報告では、RNU が施行された上部尿路上皮癌患者を対象とした研究で尿管鏡検査時に 76 例中 19 例（25%）で病変が見落とされ、そのうち 9 例（11.8%）では CIS（上皮内癌）が見落とされていた⁴⁾。加えて、65%の症例で病理診断において病期がアップステージしていたことも報告されており、従来の尿管鏡検査での腎盂・尿管癌の検出における限界が示されている。特に CIS の存在については、システマティックレビューとメタアナリシスによって、

癌特異的生存率（CSS）と無再発生存率（RFS）の悪化の関連が報告されており、治療方針を決定するうえで重要性が高い^{6),7)}。そのため、上部尿路上皮癌の可視化の臨床的意義は大きい。

また本邦において、ALA-PDD を腎温存手術の部分切除時にガイダ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が報告されており⁸⁾、将来的に腎温存手術の治療成績向上に繋がることも期待できる。

以上より、本要望内容は臨床的意義からも妥当であると考ええる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

上部尿路上皮癌の患者を対象とし、尿管鏡観察時における上部尿路上皮癌の光線力学診断の有効性及び安全性を検討する非盲検・単群・多施設共同試験を実施する必要があると考える。

現在の尿管鏡検査は白色光源下で観察されていることから、アミノレブリン酸塩酸塩を使用した光線力学診断が白色光源下での観察と比較して感度が有意に高いかどうかを検証する方法が考えられる。なお、検証に際しては上部尿路上皮癌のグレード判定やリスク分類に重要な影響を及ぼす CIS の比較をする方法が適切であると考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「院内がん登録生存率集計」(<https://hbc-survival.ganjoho.jp/>)【企業-1】
- 2) 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023年版 p.58
- 3) Takao A, et al : Indications for ureteropyeloscopy based on radiographic findings and urine cytology in detection of upper urinary tract carcinoma. Jpn J Clin Oncol 40 : 1087-1091, 2010 【企業-2】
- 4) Yamany T, et al: Ureterorenoscopy for upper tract urothelial carcinoma: how often are we missing lesions? Urology. 2015 Feb;85(2):311-5. 【企業-3】
- 5) Aboumarzouk OM, et al: Diagnosis of upper urinary tract tumours: Is photodynamic diagnosis assisted ureterorenoscopy required as an addition to modern imaging and ureterorenoscopy? Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013 May;10(2):127-33 【企業-4】

- 6) Gao X, et al: Concomitant carcinoma in situ as a prognostic factor in the upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2020 Jun;38(6):574-581 【企業-5】
- 7) Sharma G, et al: Impact of pathological factors on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol.* 2022 May-Jun;48(3):406-455 【企業-6】
- 8) Yoshida T, 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