



2022年4月21日放送

## 最近の副作用情報から 医薬品・医療機器等安全性情報 No.390

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課

山本 響子

390号の1番目は「アミノレブリン酸塩酸塩の使用上の注意の改訂について」です。アミノレブリン酸塩酸塩（販売名：「アラベル内用剤 1.5g」、「アラグリオ顆粒剤分包 1.5g」。以下、「ALA」という。）は光線力学診断用剤であり、ALA内用剤（販売名「アラベル内用剤 1.5g」）は平成25年3月25日に「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」を効能・効果として製造販売承認され、ALA顆粒剤（販売名「アラグリオ顆粒剤分包 1.5g」）は平成29年9月27日に「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」を効能・効果として製造販売承認されています。ALAは、副作用として光線過敏症が知られていることから、ALAの製造販売承認時から、ALA内用剤及び同顆粒剤（以下「ALA製剤」という。）の国内添付文書では光線過敏症に関する注意喚起がされるとともに、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品が禁忌及び併用禁忌に設定されておりました。

今般、令和3年12月20日に開催された令和3年度第24回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下、「安全対策調査会」という。）での審議を踏まえて、本剤の禁忌及び併用禁忌等の見直しが行なわれましたので、その内容を紹介します。

ALAは、生体内で光感受性物質であるプロトポルフィリンIXに代謝され、腫瘍特異的に蓄積し、青色光で励起されると赤色蛍光を発するプロトポルフィリンIXの性質を利用して術野で腫瘍部位を可視化します。副作用として光線過敏症が知られていることから、ALAの製造販売承認時から、ALA製剤の国内添付文書では光線過敏症に関する注意喚起がなされておりました。また、併用により光線過敏症を増強することが懸念されるため、光線過敏

症を起こすことが知られている薬剤及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品が禁忌及び併用禁忌に設定されておりました。

令和 3 年 6 月 7 日、日本泌尿器科学会及び日本泌尿器光力学研究会より ALA 顆粒剤の「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用禁忌を併用注意に変更することについて、同年 7 月 1 日に日本脳神経外科光線力学学会より ALA 内用剤の「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用禁忌を併用注意に変更すること及び投与後 2 週間併用禁忌から投与前後 24 時間併用注意に変更することについて、要望書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課に提出されました。これらの要望は、以下の理由等によるものでした。

- ・「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」には、向精神薬（ジアゼパム、カルバマゼピン等）、NSAIDs（ケトプロフェン等）、降圧剤（ニフェジピン等）等の脳神経外科術後に頻用される医薬品や、ニューキノロン系抗菌剤、ST 合剤等の経尿道的手術後感染予防として一般臨床で使用される医薬品が含まれていること。
- ・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、ヒペリシンを使用せざるを得なくなった場合に禁忌の状況下では最善の治療法が制限されていること。
- ・「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は 228 成分（令和元年 8 月 21 日時点）と多岐にわたるため、入院時の持参薬確認は実臨床上非常に困難であること。
- ・術後、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」が 2 週間併用禁忌となっているため、代替薬への変更ができない場合には併存症の治療に重大な影響を及ぼす可能性があり、また、入院時の持参薬確認の結果、併用禁忌薬があったため光線力学診断を用いた経尿道的膀胱腫瘍切除術を断念した事例が報告されていること。

なお、日本脳神経外科光線力学学会からの要望書には、ALA の血漿中最高濃度到達時間が投与後 0.83 時間、消失半減期は 2.27 時間、プロトポルフィリン IX の血漿中最高濃度到達時間が投与後 6.17 時間、半減期は 4.91 時間であり、併用禁忌期間が 2 週間必要であるということは考え難いことから、併用禁忌を併用注意へ改訂することに加え、併用に注意する期間を ALA 投与前後 24 時間へ改訂する要望も含まれておりました。

厚生労働省ではこれら学会からの要望を踏まえ、禁忌及び併用禁忌等の見直しを検討することとしました。

今回、国内外のガイドラインの記載状況、海外添付文書の記載状況、使用成績調査結果、副作用報告・研究報告・措置報告の状況等を調査した結果は以下のとおりでした。

(1) 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品を「禁忌」及び「併用禁忌」の項から削除し、「併用注意」の項とすることについて・「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」には、脳神経外科術後に頻用される薬剤や、経尿道的手術後に感染予防として一般臨床で使用される薬剤が含まれており、実臨床上支障

を来していること。

- ・ 現行「重要な基本的注意」の項において、併用薬等がある場合も含め ALA 投与後少なくとも 48 時間は強い光を避けるよう注意喚起されており、光線過敏症のリスク低減が図られていること。
- ・ 国内外の副作用報告、公表文献、教科書、診療ガイドライン等の情報からは、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品との併用に関して、臨床上の特段の懸念がある内容は確認できないこと。

(2) 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品との併用を特に注意を要するべき期間について

- ・ 国内外の副作用報告、公表文献、教科書、診療ガイドライン等の情報からは、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品との併用に関して、臨床上の特段の懸念がある内容は確認できないこと。
- ・ 要望書では投与後 24 時間までとされていたが、「重要な基本的注意」の項において ALA 投与後少なくとも 48 時間の遮光が設定されていることから、この間は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品との併用にも注意を行うことが適切と考えること。なお、遮光期間の設定は、光感受性の亢進を示す最小紅斑量 (MED) は投与後 48 時間でベースラインに回復したこと、海外臨床試験において発現した光線過敏症に関連した有害事象のうち本剤投与 2 日後に発現した症例も認められたこと等を踏まえたものである。

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、ALA 製剤の添付文書については「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及びセント・ジョーンズ・ワート含有食品を併用禁忌から併用注意とし、特に併用について注意を要する期間を ALA 投与後 48 時間とする改訂を行って差し支えないと判断いたしました。

医療関係者の皆様におかれましては、今回の改訂の趣旨をご理解いただき、アミノレブリン酸塩酸塩と「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又はセイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品の併用を行う際には、電子化された添付文書をよくご確認の上、慎重にご判断いただくとともに、引き続き、本剤の適正使用に御協力をお願いいたします。

2 番目以降には「使用上の注意の改訂について (その 330)」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 390 号をご覧ください。冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。