

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

令和3年度第24回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和4年3月11日

医薬安全対策課

1. 背景

アミノレブリン酸塩酸塩（以下、「ALA」という。）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イヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート、以下「SJW」という。）含有食品の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、当該薬剤又は食品を投与・摂取中の患者へのALAの投与は禁忌である旨、並びにALA投与後2週間は当該薬剤又は食品の投与・摂取を避ける旨が「禁忌」及び「併用禁忌」の項に記載されている。

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提出された。

○ 両学会からの主な要望理由等は以下のとおり。

- 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は多岐にわたるため、入院時の持参薬確認は実臨床上非常に困難であり、診療に大きな支障をきたしていること。
- 併存疾患治療目的で投与されていた薬剤が術後2週間禁忌であることにより、併存症の治療に重大な影響を及ぼす可能性があること。
- 「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いること。
- ALAを用いた光力学診断併用経尿道的膀胱腫瘍切除術（以下、「PDD-TURBT」という。）は、日本泌尿器科学会の「膀胱癌診療ガイドライン 2019年版」

でも高いエビデンスレベルと強い推奨度が示されているが、当該注意喚起により PDD-TURBT を断念した事例も複数報告されていること。

- 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。
- 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 (以下「PPIX」という。) 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。

PPIX とは、生体内で ALA が代謝されることで生成する光感受性物質。

2 . 調査会での検討結果

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。

- (1) 光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及び SJW 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 SJW 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 SJW 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 SJW 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 SJW 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 SJW 含有食品を併用禁忌から併用注意とし、特に併用についてを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した。

3 . 調査会での結果を受けて実施した措置 (別紙)

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、本剤について添付文書の改訂指示通知を令和 4 年 1 月 6 日に発出した。

薬生安発 0106 第 1 号
令和 4 年 1 月 6 日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長
(公 印 省 略)

「使用上の注意」の改訂について

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（令和 3 年 12 月 20 日開催）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」等の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう貴会会員に周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙のとおり、速やかに使用上の注意を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「法」という。）第 68 条の 2 の 3 第 1 項に規定する届出が必要な医薬品の注意事項等情報を改訂する場合には、法第 68 条の 2 の 4 第 2 項に基づき独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て届出を行うこと。

別紙

【薬効分類】 729 その他の診断用薬

【医薬品名】 アミノレブリン酸塩酸塩

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行			改訂案
禁忌 <u>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、スルフォナムイド系製剤、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</u>			禁忌 （削除）
相互作用 併用禁忌			相互作用 （削除）
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
<u>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、スルフォナムイド系製剤、ニューキノロン系</u>	<u>光線過敏症を起こすおそれがある。</u> <u>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</u>	<u>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</u>	

<u>抗菌剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等</u>	と。	<u>取により光線過敏症が増強されることが考えられる。</u>												
<u>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</u>														
併用注意 （新設）			併用注意 <table border="1" data-bbox="1128 635 1995 1136"> <thead> <tr> <th data-bbox="1128 635 1480 683">薬剤名等</th> <th data-bbox="1480 635 1776 683">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1776 635 1995 683">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1128 683 1480 954"> <u>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</u> </td> <td data-bbox="1480 683 1776 954"> <u>光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。</u> <u>特に本剤投与後48時間、左記薬剤の投与又は食品の摂取を</u> </td> <td data-bbox="1776 683 1995 954"> <u>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</u> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1128 954 1480 1136"> <u>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</u> </td> <td data-bbox="1480 954 1776 1136"> <u>可能な限り避けることが望ましい。</u> </td> <td data-bbox="1776 954 1995 1136"> <u>敏症が増強されることが考えられる。</u> </td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	<u>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</u>	<u>光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。</u> <u>特に本剤投与後48時間、左記薬剤の投与又は食品の摂取を</u>	<u>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</u>	<u>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</u>	<u>可能な限り避けることが望ましい。</u>	<u>敏症が増強されることが考えられる。</u>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
<u>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</u>	<u>光線過敏症を起こすおそれがあるので注意すること。</u> <u>特に本剤投与後48時間、左記薬剤の投与又は食品の摂取を</u>	<u>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</u>												
<u>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</u>	<u>可能な限り避けることが望ましい。</u>	<u>敏症が増強されることが考えられる。</u>												