

調査結果報告書

令和3年11月5日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [一般名] アミノレブリン酸塩酸塩
- [販売名] ①アラベル内用剤 1.5 g、②アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g
- [承認取得者] ①ノーベルファーマ株式会社、②SBIファーマ株式会社
- [効能・効果] ①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
②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
- [用法・用量] ①通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/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。
②通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として 20 mg/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。
- [調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

アミノレブリン酸塩酸塩（以下「ALA」という。）内用剤（販売名「アラベル内用剤 1.5 g」、「アラグリオ内用剤 1.5 g」）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た光線力学診断用剤である。同顆粒剤（販売名「アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g」）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た光線力学診断用剤である。なお、アラグリオ内用剤 1.5 g については、アラグリオ顆粒剤分包 1.5 g の承認後、同ブランド名であるが剤形により効能・効果が異なる 2 剤が流通することによる医療現場の混乱を避けるため平成 31 年 4 月 1 日に承認整理されている。

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（以下「PPIX」という。）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 PPIX の性質を利用し術野で腫瘍部位を可視化する。副作用として光線過敏症が知られていることから、ALA 内用剤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なされている。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。) 含有食品が禁忌及び併用禁忌に設定されている。

ALA 顆粒剤の承認取得者より、ALA を経口投与後、皮膚への PPIX の蓄積は少なく、併用禁忌に該当する重篤かつ重度な光線過敏症の報告は認められていないこと、海外において併用禁忌の

設定はないこと等を理由として、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から削除したい旨の相談が独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部（以下「機構」という。）に申し込まれ、機構は ALA 製剤の添付文書改訂の必要性の検討を平成 30 年 9 月に開始した。更に、令和 3 年 6 月 7 日に日本泌尿器科学会及び泌尿器光力学研究会より要望書「アミノレブリン酸塩酸塩製剤の「禁忌」に係る「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」の解除について」が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課（以下「医薬安全対策課」という。）に提出された。続いて、令和 3 年 7 月 1 日に日本脳神経外科光線力学学会より同様の内容の要望書が医薬安全対策課に提出された。これらの要望は、以下の理由等によるものであった。

- 「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（PDD-TURBT：Photodynamic diagnosis—Transurethral resection of the bladder tumor、以下「PDD-TURBT」という。）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、PPIX 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いた。

上記学会・研究会からの要望を受け、令和 3 年 7 月 28 日付けで医薬安全対策課から機構に対し、「アミノレブリン酸塩酸塩製剤投与患者における光線過敏症を起こすことが知られている薬剤の併用又はセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品の摂取に係る安全性」に関する調査が依頼された。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

III. 機構における調査の概要

ALA 製剤との併用が禁忌である「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は、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）等とされていることから、本調査においては、令和3年7月31日時点の国内添付文書の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「併用禁忌」、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項で光線過敏症に関連した注意喚起がされている 234 薬剤を「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」として取り扱うこととした（別紙1）。

1 ALA 製剤の国内外の添付文書の記載状況

1.1 国内添付文書の記載状況

ALA 製剤の国内添付文書における光線過敏症関連の記載状況は、別紙2のとおりである。

光線過敏症のリスク最小化策として、重要な基本的注意の項に「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 ルクス以下の室内で過ごさせること。」が記載されている。また、併用による光線過敏症の増強が懸念されることから、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤及び SJW 含有食品は禁忌及び併用禁忌とされ、併用禁忌の項において「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。」と記載されている。

1.2 海外添付文書の記載状況

ALA（ALA 外用剤を除く）の海外添付文書における光線過敏症関連の記載状況は、別紙3のとおりである。なお、海外の適応は悪性神経膠腫の腫瘍組織の可視化に対するもののみであり膀胱癌の可視化に対する適応は有していない（令和3年7月31日現在）。

各国・地域の添付文書における「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係る注意事項の記載状況を以下に示す。

1.2.1 英国、EU 添付文書（2007年9月承認）

Contraindications の項に「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は設定されていない。Special warnings and precautions for use の項には、光毒性を有する薬剤（例：テトラサイクリン、スルホンアミド、フルオロキノロン、ヒペリシン抽出物）は避けるべき（should be avoided）である旨が記載されている。また、Interaction with other medicinal products and other forms of interaction の項には、光感受性を増強する薬剤は投与後 2 週間は投与すべきでない（should not be exposed）旨が記載されている。

1.2.2 米国添付文書（2017年6月承認）

Contraindications の項に「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は設定されていない。Warnings and Precautions の項には、光毒性を有する薬剤（例：SJW、griseofulvin、チアジド系利尿薬、スルフォニル尿素、フェノチアジン、スルホンアミド、キノロン、テトラサイクリン）及び

ALA 外用剤は周術期 24 時間は投与しない (do not administer) 旨が記載されている。また、Drug Interactions の項には、光感受性を増強する薬剤を投与された患者は光毒性反応 (重篤な日焼け) を経験する可能性がある旨、SJW、griseofulvin、チアジド系利尿薬、スルフォニル尿素、フェノチアジン、スルフォンアミド、キノロン、テトラサイクリンの光毒性を有する薬剤や ALA 外用剤の投与は、ALA 投与前後 24 時間は避ける (avoid) 旨が記載されている。

1.2.3 カナダ添付文書 (2020 年 9 月承認)

Contraindications の項に「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」は設定されていない。Warnings and Precautions の項には、光毒性を有する薬剤 (例: 抗生物質 [テトラサイクリン、スルフォンアミド、フルオロキノロン]、ヒペリシン抽出物) は、医学的に正当な理由がなければ、ALA 投与後最大 24 時間は併用するべきではない (should not be used) 旨、光感受性を増強する薬剤との併用は避けるべきである (should be avoided) 旨、ヒペリシン抽出物と ALA 40mg/kg の併用後、光毒性反応 (5 日間続く重度の日焼け) が増強した乳癌患者の症例 1 例が報告されている旨が記載されている。また、Drug Interactions の項には、ALA は PPIX に体内で代謝され、皮膚では光毒性反応を引き起こすことがある旨、光感受性を増強する薬剤を投与された患者は光毒性反応 (重篤な日焼け) を経験する可能性がある旨、光毒性を有する薬剤 (例: 抗生物質 [テトラサイクリン、スルフォンアミド、フルオロキノロン]、チアジド系利尿薬、スルフォニル尿素、フェノチアジン、griseofulvin、ALA 外用剤、ヒペリシン抽出物) は、ALA 投与前後 24 時間は投与を避ける (avoid) 旨、SJW は光毒性があることが知られており、ALA 投与前後 24 時間は避けるべきである (should be avoided) 旨が記載されている。

1.2.4 その他の国における添付文書

オーストラリア (2013 年 11 月承認) 及びニュージーランド (2015 年 9 月承認) における悪性神経膠腫の腫瘍組織の可視化に適応を有する ALA の添付文書は、英国、EU の添付文書と同様の記載であった。

2 ALA 製剤での光線過敏症発現状況及び「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用状況

2.1 製造販売承認申請時までの臨床試験での状況

ALA 内用剤及び顆粒剤の国内外の臨床試験における遮光期間、併用禁止薬の設定状況及び光線過敏症関連症例¹の発現状況は、別紙 4 のとおりである。

ALA 内用剤の国内臨床試験 (1 試験、安全性解析対象症例 45 例) では、36 例が「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用例であった。安全性解析対象症例 45 例の中で、光線過敏症関連症例は認められなかった。海外臨床試験 (6 試験、安全性解析対象症例計 562 例) では、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」について、21 例が併用なし、541 例が併用状況が不明であり、SJW 含有食品については全例で併用状況が不明であった。安全性解析対象 562 例の中で、光線過敏症関連事象が 2 例で 3 件認められたが、いずれの事象も重症度は軽度であった。

¹ 光線過敏症関連症例の抽出条件: [HLT] 10072982/光過敏および光線性皮膚症状態/Photosensitivity and photodermatitis conditions および経過等から光線過敏症が疑われる症例

ALA 顆粒剤の国内臨床試験（2 試験、安全性解析対象症例計 123 例）では、75 例が「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用例であった。安全性解析対象症例 123 例の中で、光線過敏症関連症例は認められなかった。

製造販売承認申請時までの臨床試験において、SJW 含有食品との併用が確認できた症例はなかった。

2.2 製造販売承認後の状況

2.2.1 推定使用患者数

ALA 製剤の国内における市販後の累積使用患者数は、アラベル内用剤 26,294 例、アラグリオ内用剤² 98 例、アラグリオ顆粒剤 15,107 例と各承認取得者により推定されている（令和 3 年 7 月 31 日時点）。

また、ALA（悪性神経膠腫の可視化への使用）の世界での市販後の累積使用患者数は、128,943 例と ALA 顆粒剤の承認取得者により推定されている（令和 3 年 7 月 31 日時点）。

2.2.2 自発報告

副作用自発報告における光線過敏症関連症例¹の集積状況は、別紙 5 のとおりである。

国内副作用症例について、ALA 内用剤で 6 例³（重篤 1 例、非重篤 5 例）、ALA 顆粒剤で 20 例（重篤 1 例、非重篤 19 例）が集積している。「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品の併用状況については、ALA 内用剤の 6 例ではいずれも併用なしであり、ALA 顆粒剤の 20 例では併用あり 4 例（重篤 1 例、非重篤 3 例）、併用なし 4 例（非重篤 4 例）及び不明 12 例（非重篤 12 例）であった。

海外副作用症例について、ALA（悪性神経膠腫の可視化への使用）で 17 例（重篤 1 例、非重篤 13 例、重篤性不明 3 例）が集積している。「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品の併用状況については、併用あり 3 例（非重篤 3 例）及び不明 14 例（重篤 1 例、非重篤 10 例、重篤性不明 3 例）であった。

2.2.3 使用成績調査（製造販売後調査）

アラベル内用剤、アラグリオ内用剤² 及びアラグリオ顆粒剤については、国内において全例調査方式で使用成績調査が実施されている（別紙 6）。

アラベル内用剤の使用成績調査の登録症例 648 例中、91 例は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用例であった。併用された 91 例に光線過敏症関連事象の発現はなかった。なお、併用が確認されなかった症例 557 例中 1 例（非重篤）に光線過敏症関連事象が認められた。

アラグリオ内用剤の使用成績調査の登録症例 98 例中、43 例は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用例であった。98 例に、光線過敏症関連事象は認められなかった。

アラグリオ顆粒剤の使用成績調査の登録症例 794 例中、368 例は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の併用例であった。併用された 368 例のうち、光線過敏症関連事象は 3 例に認められた。当該症例の重篤性はいずれも非重篤であった。なお、併用が確認されなかった 426 例

² アラグリオ内用剤は平成 31 年 4 月に承認整理されている。

³ いずれもアラベル内用剤での集積である。

中 5 例に光線過敏症関連事象（いずれも非重篤）が認められた。

使用成績調査において、SJW 含有食品との併用が確認できた症例はなかった。

2.2.4 研究報告及び措置報告

ALA 内用剤又は ALA 顆粒剤の承認取得者より、令和 3 年 7 月 31 日までに機構に報告された研究報告のうち、光線過敏症に関する報告はなかった。また、外国措置報告のうち、光線過敏症に関する報告は 2 報であったが、いずれも「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する報告ではなかった。

3 ALA 投与後に発現する光線過敏症に関する公表文献等

3.1 公表文献等

PubMed、Google 検索、CiNii Articles（検索条件は別紙 7）を用いて、ALA の光線過敏症に関する公表情報のうち他の薬剤との併用について記載されている文献等について、経口投与以外の投与経路（膀胱内注入や経皮投与等）は除外し調査した結果、以下の海外の 2 報と、米国で広く臨床医に医薬品情報を確認する目的で利用されている PDR.net の記載が確認された。

- ① 文献 2 報はいずれも ALA 投与後に光線過敏症を発現し、SJW 抽出物を併用していた同一症例に関するものであった。

海外において実施された乳癌患者に光線力学診断を実施するために 40 mg/kg（国内承認用量の 2 倍量）の ALA を投与した試験で、16 例中 1 例に重篤な光線過敏症を発現し、この患者は SJW 抽出物を併用していたことが判明した⁴。本症例は 47 歳の女性で、ALA 投与 6 時間後に熱感を伴う紅斑性発疹が認められ、顔面、頸部及び上肢に重症の腫脹が日光曝露部のみで発生した。光線過敏症に対して経口コルチコステロイドを 3 日間投与し、10 日間で軽快した。また、ALA と SJW 抽出物の相互作用を検討するため、角化細胞の培養液に ALA と SJW 抽出物を同時添加し、光照射したときに、相乗的なコロニー形成阻害が認められた⁵。

- ② PDR.net⁶では、ALA の DRUG INTERACTIONS の項において、「SJW は光線力学療法で使用される光感受性を増強する薬剤に関連する光毒性を増加させると報告されている。相互作用は報告されていないが、理論的に光毒性が考えられる。」と記載されている。その他の製品については、「併用薬が光線過敏症を起こす可能性がある、光線過敏症を防ぐために紫外線から適切な保護をする又は皮膚を露出しない服を着る又は、日焼け止めを使用する」旨が記載されている。また、PDR.net の中では、ALA の光線過敏症は「Mild」の副作用に分類されている。

また、MEDLINE、JAPIC-Q（検索条件は別紙 8）を用いて調査した結果、海外の文献 5 報が確認された。いずれの文献も症例報告で、6 例の光線過敏症症例に関する報告であった。1 例は①2 報目と同じ報告、4 例は ALA 外用剤の報告、1 例は詳細不明であった。

⁴ Lander DP et al., Br J Cancer 2001; 84, 33-7.

⁵ Lander DP et al., Br J Dermatol 2001; 144: 916-8.

⁶ PDR.net, Amino levulinic acid Drug summary（2021 年 10 月 12 日確認）<https://www.pdr.net/drug-summary/Ameluz-aminolevulinic-acid-hydrochloride-23964>

3.2 国内外の標準的教科書、診療ガイドライン等における記載状況

国内と欧米の悪性神経膠腫に関連する標準的な教科書、診療ガイドライン等⁷（検索条件は別紙9）において ALA の光線過敏症に関する記載を調査したところ、関連記載のあるガイドライン及びその記載内容は以下のとおりである。

- 脳神経外科疾患を対象としたレーザー治療の安全ガイドライン（2011年⁸）
脳神経外科領域における光線力学診断（PDD：Photodynamic diagnosis、以下「PDD」という。）の禁忌は、光過敏症あるいはポルフィリン症の既往のあるもの、ALA、レザフィリンに過敏症のあるものの記載がある。「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する記載はなかった。
- Fluorescence-Guided Neurosurgery–Neuro-oncology and Cerebrovascular Applications（2019年）
ALA の副作用として皮膚の光感受性を増強する。ALA を使用する際は、投与後 24 時間は強い光、特に直射日光を避けることが推奨される。まれに皮膚の発赤が見られており、重篤な熱傷は報告されていない旨の記載がある。「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する記載はなかった。

また、国内の膀胱癌に関連する診療ガイドライン（「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版」日本泌尿器科学会）において、ALA の光線過敏症に関する記載を調査したところ、光線過敏症に関する記載はなかった。（検索条件は別紙 9）

IV. 調査の結果を踏まえた機構の判断について

1. 「禁忌」及び「併用禁忌」の項の「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」を削除し、「併用注意」とすることについて

機構は、以上の調査を踏まえ、以下の理由から強い光の曝露を避ける等のリスク最小化が適切に実施されることを前提とすれば、ALA と「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品の併用禁忌の削除は可能と考える。

- 「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

⁷ 確認した標準的な教科書、診療ガイドライン等は以下のとおり。

- 「脳神経外科疾患を対象としたレーザー治療の安全ガイドライン」日本レーザー医学会誌 第 32 巻別冊（2011 年）
- 「脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版」日本脳腫瘍学会
- 「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌患者に対する光線力学的療法施行の安全ガイドライン」日本光線力学学会（2015 年）
- 「脳神経外科学 II 改訂 12 版」太田富雄（編）（2016 年）. 金芳堂
- 「Fluorescence-Guided Neurosurgery; Neuro-oncology and Cerebrovascular Applications」Constantinos G. Hadjipanayis and Walter Stummer 編集（2019 年）Thiem Medical Publishers, Inc.（出版社）
- 「NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Central Nervous System Cancers, Version 3.2020」J Natl Compr Canc Netw 2020; 18: 1537–70.
- Brain tumours (primary) and brain metastases in adults」NICE guideline Published: 11 July 2018
- 「European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas」Lancet Oncology, 2017; 18: e315–e329.
- 「Clinical Practice Guidelines: High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up」Annals of Oncology 2014; 25 (Supplement 3): iii93–iii101.
- 「Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions」Neuro-Oncology 2020; 22: 1073–113.
- 「Intracranial gliomas Part I Surgery」MF Chernov, Y Muragaki, S Kesari and IE McCutcheon (Eds)（2018 年）. Intracranial gliomas Part I Surgery. Karger

⁸ ALA の国内承認は 2013 年である。

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薬剤や、ニューキノロン系抗菌剤、ST 合剤等の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、これら薬剤が併用禁忌の状況下では ALA の使用が制限され、実臨床上支障を来していること。

- ALA は手術時の腫瘍の可視化に使用されるため基本的に患者は入院下で管理されており、強い光に曝露される状況ではなく光線過敏症の予防が可能であること。なお、現行「重要な基本的注意」の項において ALA 投与後少なくとも 48 時間は強い光を避けるよう注意喚起されている。
- 併用により光線過敏症が増強する可能性はあるものの、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、臨床上的特段の懸念がある内容は確認できなかったこと。
- 海外において、ALA 製剤の添付文書で「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品の併用が禁忌とされていない国・地域があること。
 - なお、SJW の抽出成分であるヒペリシンについては、本邦では医薬品としての承認はないことから「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」の例示から削除することは差し支えないと考える。

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注意する期間について

ALA 製剤の現行国内添付文書では、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用を避ける期間は ALA 投与後 2 週間とされており、その設定理由は英国添付文書において 2 週間に設定されていたためであると ALA 内用剤、ALA 顆粒剤の承認取得者は、説明している。

今般の添付文書改訂の検討にあたり、併用注意の期間について、日本脳神経外科光線力学学会は、ALA 及び PPIX の血漿中最高濃度及び半減期を踏まえて、米国と同様に投与前後 24 時間とすることを要望している。

また、ALA 顆粒剤承認取得者は、以下の理由等から併用を注意する期間について投与後は日本脳神経外科光線力学学会同様 24 時間が適切であり、投与前 24 時間の併用注意は設定不要と説明している。

- ALA 顆粒剤は海外の ALA の適応と異なるものの用法・用量は同じであること
- 欧州で実施された ALA 20 mg/kg を経口投与した臨床薬理試験において、血漿中 PPIX 濃度は投与後 24 時間でほぼ消失した結果が得られていること、また光感受性の亢進を示す最小紅斑量の低下は投与後 48 時間には回復したとの報告⁹があること
- 米国は、光毒性を示す薬剤との併用を避ける期間を投与前後 24 時間、強い光を避ける期間を投与後 48 時間で承認されたが、米国での光線過敏症関連症例の報告は 2020 年 7 月までに 1 例（非重篤）であったこと。

⁹ アラベル内用剤アラグリオ内用剤の申請資料概要 2.5.3.2 国内外の血漿中薬物動態の比較 2.5.3.3 薬力学的評価

- 国内では強い光を避ける期間を米国と同様に「投与後 48 時間」が設定されていることを勘案すると、併用注意する期間を ALA 投与後 2 週間ではなく、米国と同様に「本剤投与後 24 時間」で管理しても安全性を損なうことはないものと考えること。なお、本剤投与前 24 時間については、国内及び欧州で設定されていないが光線過敏症の発現に対する大きな影響が認められていないこと。

機構は、「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品との併用を注意する期間については、以下のように考えるが、専門協議を踏まえて慎重に判断したい。

- 投与前後の併用により、ALA 投与後に光毒性が増強される場合であっても、ALA 投与後少なくとも 48 時間は強い光の曝露を避けさせることでリスク低減が図られること、また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ため、併用を注意する期間としては、ALA 投与後 2 週間である必要性は高くはないと考える。
- 現行の併用禁忌「投与後 2 週間」から併用注意「投与後 24 時間」と改めることの適切性については、ALA による光線過敏症発現リスクに対し、強い光を避ける期間を少なくとも 48 時間として設定していることから、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、ALA 投与後 48 時間は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品を可能な限り避けることが望ましいとする注意喚起が適切と考える。

3. 改訂案について

上記の 1 及び 2 項の議論を踏まえた機構改訂案は別紙 10.1、ALA 顆粒剤承認取得者の企業改訂案は別紙 10.2、ALA 内用剤承認取得者の企業改訂案は別紙 10.3 のとおりである。

V. 専門協議

1. 「禁忌」及び「併用禁忌」の項の「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」を削除し、「併用注意」とすることについて

強い光の曝露を避ける等のリスク最小化が適切に実施されることを前提とすれば、ALA と「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品の併用禁忌の削除は可能と考える機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員より、改訂後の情報提供及び安全性監視は重要であり、万が一、やはり併用のリスクは高いという可能性を示すデータが集積した場合には、設定内容を再検討することも必要である旨の意見が出された。当該意見も踏まえ、機構は、改訂後の情報提供及び安全性監視計画の具体的な内容について検討するよう指示し、承認取得者は光線過敏症が発現した症例には詳細調査を行い、必要に応じて遅滞なく安全対策を検討する旨回答した。

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注意する期間に

ついて

ALA 投与後 48 時間（ALA 投与開始時からの 48 時間）は「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品を可能な限り避けることが望ましいとする機構の判断について、専門委員より支持された。

ALA 投与前の併用に注意する期間について、現時点では不要とする機構の判断は概ね支持された。また、以下のような意見が出された。

- ALA 投与前に光線過敏症を起こすことが知られている薬剤を投与した場合にも当該薬剤の影響により ALA による光線過敏症を増強する可能性があるため、投与前から併用を避けることが望ましく、併用を注意する期間は、米国と同様に、ALA 投与 24 時間前からとすることが妥当と考える。なお、ALA 投与後の併用に注意する期間については、必要に応じ併用が可能になるため、48 時間とすることでも問題ないと考える。

当該意見に対し、機構は ALA 投与前の期間を追加設定することについて検討を行った。現状では、ALA 投与前の併用注意期間の追加設定を必要とする情報は現時点で得られておらず、ALA 投与後に光毒性が増強される場合であっても、ALA 投与後少なくとも 48 時間は強い光の曝露を避けさせることでリスク低減が図られることから ALA 投与前 24 時間の設定は不要と考える。ただし、ALA 投与 24 時間前に「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」及び SJW 含有食品を投与した場合に当該薬剤又は食品により理論上は光線過敏症が増強する可能性はあるため、今回の措置以降、光線過敏症の発現に係る情報（併用状況に関する情報を含む）の収集及び評価を行い、追加の安全対策措置の要否を検討することが必要であると考え、措置後の安全性監視計画の具体的な内容について検討するよう指示し、承認取得者は V.1 に記載したとおり回答した。

VI. 総合評価

機構は、以上の検討を踏まえ、別紙 10.1 に示すとおり添付文書の使用上の注意を改訂して差し支えないと判断した。

以上

別紙 1. 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」 234 薬剤一覧※（令和 3 年 7 月 31 日時点）

薬効分類番号	分類名	薬剤数	成分名
112	催眠鎮痛剤、抗不安剤	2 薬剤	アルプラゾラム、クロルジアゼポキシド
113	抗てんかん剤	2 薬剤	エトスクシミド、カルバマゼピン
114	解熱鎮痛消炎剤	12 薬剤	アンピロキシカム、エトドラク、ザルトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ジメトチアジンメシル酸塩、スリンダク、セレコキシブ、チアプロフェン酸、ナブメトン、ナプロキセン、ピロキシカム、メロキシカム
116	抗パーキンソン剤	4 薬剤	アマンタジン塩酸塩、サフィナミドメシル酸塩、プロメタジン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩
117	精神神経用剤	30 薬剤	アマンタジン塩酸塩、アリピプラゾール、アリピプラゾール水和物、イミプラミン塩酸塩、オランザピン、カルバマゼピン、クロミプラミン塩酸塩、クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、セルトラリン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、ハロペリドール、ハロペリドールデカン酸エステル、ピバンペロン塩酸塩、フルフェナジンデカン酸エステル、フルフェナジンマレイン酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、プロクロルペラジンマレイン酸塩、プロクロルペラジンメシル酸塩、プロペリシアジン、ペルフェナジン、ペルフェナジンフェンジゾ酸塩、ペルフェナジンマレイン酸塩、ベンラファキシン塩酸塩、マプロチリン塩酸塩、レボメプロマジンマレイン酸塩、レボメプロマジン塩酸塩、塩酸ペルフェナジン、ブロナンセリン
122	骨格筋弛緩剤	1 薬剤	ダントロレンナトリウム水和物
124	鎮けい剤	1 薬剤	アフロクアロン
131	眼科用剤	1 薬剤	ベルテポルフィン
133	鎮暈剤	1 薬剤	ジメンヒドリナート
212	不整脈用薬	3 薬剤	アミオダロン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、メトプロロール酒石酸塩
213	利尿剤	8 薬剤	アセタゾラミド、アセタゾラミドナトリウム、トリアムテレン、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、フロセミド、ベンチルヒドロクロロチアジド、メフルシド
214	血圧降下剤	34 薬剤	アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、アゼルニジピン、イミダプリル塩酸塩、イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合剤、インダパミド、エナラプリルマレイン酸塩、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン配合剤、カプトプリル、カンデサルタン シレキセチル、カンデサルタン シレキセチル・アムロジピンベシル酸塩配合剤、カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド配合剤、シルニジピン、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩・ヒドロクロロチアジド配合剤、テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、ドキサゾシンメシル酸塩、トリパミド、ニカルジピン塩酸塩、ニルバジピン、バルサルタン、バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩配合剤、バルサルタン・シルニジピン配合剤、バルサ

薬効分類番号	分類名	薬剤数	成分名
			ルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、バルニジピン塩酸塩、ヒドロクロロチアジド、フェロジピン、ベナゼプリル塩酸塩、ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤、マニジピン塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、リシノプリル、ロサルタンカリウム、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤
217	血管拡張剤	8 薬剤	アムロジピンベシル酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、カンデサルタン シレキセチル、ジルチアゼム塩酸塩、ニトレンジピン、ニフェジピン、ベニジピン塩酸塩、リシノプリル
218	高脂血症用剤	7 薬剤	アトルバスタチンカルシウム、エゼチミブ・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤、シンバスタチン、フェノフィブラート、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウム、ベザフィブラート
219	その他の循環器官用剤	3 薬剤	アムロジピンベシル酸塩・アトルバスタチンカルシウム水和物配合剤、セレキシパグ、リマプロスト アルファデクス
229	その他の呼吸器官用薬	1 薬剤	オマリズマブ（遺伝子組換え）
232	消化性潰瘍用剤	3 薬剤	エソメプラゾールマグネシウム水和物、オメプラゾール、オメプラゾールナトリウム水和物
239	その他の消化器官用薬	4 薬剤	アプレピタント、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、オランザピン、ホスアプレピタントメグルミン
245	副腎ホルモン剤	1 薬剤	ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤
249	その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む)	1 薬剤	ダナゾール
259	その他の泌尿生殖器官用剤及び肛門用薬	1 薬剤	バルデナフィル塩酸塩水和物
263	化膿性疾患用剤	2 薬剤	スルファジアジン、スルファジアジン銀
264	鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	4 薬剤	ケトプロフェン、スプロフェン、デキサメタゾン・グリテール配合剤、脱脂大豆乾留タール
269	その他の外皮用薬	2 薬剤	クリンダマイシン・過酸化ベンゾイル配合剤、メトキサレン
313	ビタミン B 剤(ビタミン B1 剤を除く)	1 薬剤	ピリドキシリン塩酸塩
322	無機質製剤	1 薬剤	ピロリン酸第二鉄
339	その他の血液・体液用剤	3 薬剤	クロピドグレル硫酸塩、クロピドグレル硫酸塩・アスピリン配合剤、シロスタゾール
392	解毒剤	2 薬剤	ホリナートカルシウム、レボホリナートカルシウム水和物
394	痛風治療剤	1 薬剤	ベンズブロマロン
396	糖尿病用剤	9 薬剤	アセトヘキサミド、グリクラジド、グリクロピラミド、グリベンクラミド、グリメピリド、クロルプロパミド、ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド配合剤、ボグリボース、ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース配合剤

薬効分類番号	分類名	薬剤数	成分名
399	他に分類されないその他の代謝制医薬品	7 薬剤	アダリムマブ（遺伝子組換え）、イグラチモド、エタネルセプト（遺伝子組換え）、セルトリズマブ ペゴル（遺伝子組換え）、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ピルフェニドン、メトトレキサート
421	アルキル化剤	2 薬剤	ダカルバジン、テモゾロミド
422	代謝拮抗剤	6 薬剤	カペシタビン、テガフル、テガフル・ウラシル配合剤、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤、ドキシフルリジン、フルオロウラシル
424	抗腫瘍性植物成分製剤	2 薬剤	イリノテカン塩酸塩水和物、パクリタキセル
429	その他の腫瘍用剤	30 薬剤	アレクチニブ塩酸塩、イマチニブメシル酸塩、エヌトレクチニブ、エリブリンメシル酸塩、エルロチニブ塩酸塩、エンコラフェニブ、オシメルチニブメシル酸塩、クリゾチニブ、セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）、ダサチニブ、タゼメトスタット臭化水素酸塩、ダブラフェニブメシル酸塩、タラポルフィンナトリウム、チラブルチニブ塩酸塩、ツシジノスタット、トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物、ニラパリプトシル酸塩水和物、ニロチニブ塩酸塩水和物、バンデタニブ、ピカルタミド、ビニメチニブ、ブリグチニブ、フルタミド、ベキサロテン、ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）、ペムラフェニブ、ボスチニブ水和物、ポナチニブ塩酸塩、ポルフィマーナトリウム、シロリムス
441	抗ヒスタミン剤	6 薬剤	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ヒベンズ酸プロメタジン、プロメタジン、プロメタジン塩酸塩、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、メキタジン
442	刺激療法剤	2 薬剤	オーラノフィン、ブシラミン
449	その他のアレルギー用剤	1 薬剤	オマリズマブ（遺伝子組換え）
614	主としてグラム(+)菌、マイコプラズマに作用するもの	2 薬剤	アジスロマイシン水和物、クラリスロマイシン
615	主としてグラム(+)(-)菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	2 薬剤	ドキシサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩
617	主としてカビに作用するもの	1 薬剤	ボリコナゾール
621	サルファ剤	1 薬剤	サラゾスルファピリジン
623	治らい剤	1 薬剤	クロファジミン
624	合成抗菌剤	11 薬剤	オフロキサシン、シタフロキサシン水和物、シプロフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ノルフロキサシン、プルリフロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物、リネゾリド、レボフロキサシン水和物、塩酸ロメフロキサシン
625	抗ウイルス剤	9 薬剤	アシクロビル、アタザナビル硫酸塩、アマンタジン塩酸塩、エファビレンツ、エルビテグラビル・コビススタット・エムトリシタビン・テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩配合剤、ネビラピン、バラシクロビル塩酸塩、バルガンシクロビル塩酸塩、リバビリン

薬効分類番号	分類名	薬剤数	成分名
629	その他の化学療法剤	5 薬剤	イトラコナゾール、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、テルビナフィン塩酸塩、フルシトシン、イミキモド
639	その他の生物学的製剤	3 薬剤	インターフェロン アルファ (NAMALWA)、ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)、ペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)
729	その他の診断用薬(体外診断用医薬品を除く)	2 薬剤	アミノレブリン酸塩酸塩、フルオレセイン

※ 複数薬効群に分類されている 11 成分 (アマンタジン塩酸塩、エナラプリルマレイン酸塩、マリズマブ (遺伝子組換え)、オランザピン、カルバマゼピン、カンデサルタンシレキセチル、ヒドロクロチアジド、プロメタジン、プロメタジンメチレンジサリチル酸塩、メトプロロール酒石酸塩、リシノプリル) は 1 薬剤としてカウントした。

※ 「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」と医療機関へ説明を行っている薬剤として承認取得者から提出された薬剤の一覧である。

別紙 2. 国内添付文書の記載状況

【禁忌】

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

2. 重要な基本的注意

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。

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。

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 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	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。

4. 副作用

(2) その他の副作用

光線過敏性反応、光線性皮膚症

別紙 3. 海外添付文書の記載状況

	承認年月	記載状況
英国、EU 添付文書	2007 年 9 月	<p>4.3 Contraindications の項には関連記載なし</p> <p>4.4 Special warnings and precautions for use After administration of this medicinal product, exposure of eyes and skin to strong light sources (e.g. operating illumination, direct sunlight or brightly focused indoor light) should be avoided for 24 hours. Co-administration with other potentially phototoxic substances (e.g. tetracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones, hypericin extracts) should be avoided (see also section 5.3).</p> <p>4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Patients should not be exposed to any photosensitising agent up to 2 weeks after administration of Gliolan.</p> <p>4.8 Undesirable effects photosensitivity reaction, photodermatitis</p>
米国添付文書	2017 年 6 月	<p>4 CONTRAINDICATIONS の項には関連記載なし</p> <p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Risk of Phototoxic Reaction Due to the risk of phototoxic reactions, do not administer phototoxic drugs (St. John's wort, griseofulvin, thiazide diuretics, sulfonamides, phenothiazines, sulfonamides, quinolones and tetracyclines), and topical preparations containing ALA for 24 hours during the perioperative period [see Drug Interactions (7)]. Reduce exposure to sunlight or room lights for 48 hours after administration of Gleolan.</p> <p>7 DRUG INTERACTIONS Phototoxic Drugs Patients exposed to a photosensitizing agent may experience a phototoxic skin reaction (severe sunburn). Due to the risk of possible phototoxic reactions, avoid administering phototoxic drugs such as St. John's wort, griseofulvin, thiazide diuretics, sulfonamides, phenothiazines, sulfonamides, quinolones and tetracyclines, and topical preparations containing ALA for 24 hours before and after administration of Gleolan</p>
カナダ添付文書	2020 年 9 月	<p>2 CONTRAINDICATIONS の項には関連記載なし</p> <p>6 WARNINGS AND PRECAUTIONS Peri-Operative Considerations Aminolevulinic Acid induces a photosensitizing agent (PpIX). Patients are to avoid direct sunlight and postoperatively reduce exposure to room lights for 48 h after administration of Gleolan to avoid any skin sensitization. In addition, due to the risk of possible phototoxic reactions, phototoxic agents (e.g., certain antibiotics [tetracyclines,</p>

	承認年月	記載状況
		<p>sulfonamides, fluoroquinolones], hypericin extract) should not be used concurrently for up to 24 hours perioperatively after administration of Gleolan, unless medically justifiable (see DRUG INTERACTIONS). Concomitant exposure to any photosensitizing agent and Aminolevulinic Acid HCl should be avoided. One case of an increased phototoxic reaction (severe sunburn lasting for 5 days) has been reported in a breast cancer patient after coadministration of 40 mg/kg Aminolevulinic Acid HCl with a hypericin extract.</p> <p>8 DRUG INTERACTIONS</p> <p>8.1 Overview Aminolevulinic Acid is metabolized in the body into PpIX, which in the skin can lead to phototoxic reactions. Therefore, caution is advised for the administration of therapeutic agents that may also induce phototoxic reactions.</p> <p>8.2 Drug-Drug Interactions Patients exposed to a photosensitizing agent may experience a phototoxic skin reaction (severe sunburn). Due to the risk of possible phototoxic reactions, avoid administering phototoxic drugs (e.g. certain antibiotics [tetracyclines, sulfonamides, fluoroquinolones griseofulvin] thiazide diuretics, sulfonyleureas, phenothiazines, topical preparations containing ALA HCl, and hypericin extract) for 24 hours before and after administration of Gleolan. In vitro studies suggest that phenytoin and other anti-convulsants may decrease cellular PpIX accumulation following Gleolan dosing.</p> <p>8.3 Drug-Herb Interactions St. John's wort is considered phototoxic and should be avoided for 24 hours before and after administration of Gleolan.</p>
豪州添付文書	2013年11月	英国、EU 添付文書と同様の記載
ニュージーランド添付文書	2015年9月	英国、EU 添付文書と同様の記載

別紙 4. 臨床試験の要約と光線過敏症の発現状況

(1) ALA 内用剤の国内及び海外臨床試験の遮光期間、併用禁忌の設定状況は表 1 のとおりであった。

表 1 ALA 内用剤の国内及び海外臨床試験の要約

	試験番号・開発相・遮光期間	併用禁忌の設定状況
国内臨床試験 1 試験	NPC-07-1 第Ⅲ相試験 投与後 24 時間	試験期間中は、テトラサイクリン系抗生物質、スルホンアミド系製剤（テモゾロミド除く）、キノロン系抗菌剤、スルホニル尿素系、ヒペリシン（栄養補助食品を含む）を併用禁忌とした。
海外臨床試験 6 試験	MC-ALS.20/BV 第Ⅰ相試験 投与後 24 時間	試験期間中は、併用薬・併用治療は禁止とした。
	MC-ALS.8-I/GLI 第Ⅰ/Ⅱ相試験 投与後 24 時間	
	MC-ALS.28/GLI 第Ⅱ相試験 投与後 48 時間	
	MC-ALS.30/GLI 第Ⅱ相試験 投与後 24 時間	
	MC-ALS.3/GLI 第Ⅲ相試験 投与後 24 時間	
	MC-ALS.32/GLI 第Ⅲ相試験 投与後 24 時間	
		併用薬、食品の制限はない。光毒性を有する薬は、医学的に正当な場合において、ALA 投与後 24 時間までは投与中止とした。

海外臨床試験の光線過敏症関連事象の発現状況は表 2 のとおりであった。国内臨床試験では光線過敏症関連症例は認められなかった。

表 2 ALA 内用剤の海外臨床試験における光線過敏症関連事象の発現状況

No	発現年度	発現国	副作用名 (PT)	重症度	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」との併用
1	2000	ドイツ	光線性皮膚症	軽度	回復	不明	投与日	不明
	2000	ドイツ	光線過敏性反応	軽度	回復	不明	2 日	不明
2	2003	ドイツ	光線過敏性反応	軽度	不明	不明	48h	不明

(2) ALA 顆粒剤の国内臨床試験（2 試験）の遮光期間、併用禁忌の設定状況は表 3 のとおりであった。

表 3 ALA 顆粒剤の国内臨床試験の要約

試験番号・開発相	遮光期間	併用禁忌の設定状況
国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ALA-BC-1)	投与後 24 時間	下記薬剤の併用は、同意取得日から投与後 14 日間禁止した。 1) 抗菌薬：テトラサイクリン系、スルホンアミド系 血糖降下薬：スルホニル尿素系 その他：ヒペリシン抽出物（栄養補助食品を含む） 2) BCG、抗がん剤等の膀胱内注入療法、光線力学的治療薬等 3) 本剤以外の開発中の薬剤
国内第Ⅲ相試験 (SPP2C101)	投与後 48 時間	下記薬剤の併用は、投与日から投与後 14 日間禁止した。 1) 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、ニューキノロン系抗菌剤、スルホンアミド系製剤、ヒペリシン（セイヨウオトギリソウ抽出物）等、SJW 含有食品 2) 光線力学的治療薬等 3) BCG、抗がん剤等の膀胱内注入療法 4) 本剤以外の開発中の薬剤

光線過敏症関連症例は認められなかった。

別紙 5. 自発報告における光線過敏症の集積状況

(1) ALA 内用剤の国内自発報告における光線過敏症関連事象の発現状況は表 4 のとおりであった。

表 4 ALA 内用剤の国内自発副作用報告における光線過敏症関連事象の発現状況※1

No	発現年度	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間 時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用
1	2014 年	光線過敏性反応	重篤※2	回復	60 時間	3 日	無
2	2014 年	光線過敏性反応	非重篤	回復	2 日間	2 週間前後	無
3	2015 年	光線過敏性反応	非重篤	回復	2 日間	2 週間前後	無
4	2015 年	光線過敏性反応	非重篤	回復	2 日間	2 週間前後	無
5	2017 年	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	0 日	無
6	2018 年	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	0 日	無

※1 いずれもアラベル内用剤での集積である。

※2 重篤症例は、ステロイド塗布のみで回復した症例である。

(2) ALA 顆粒剤の国内自発報告における光線過敏症関連事象の発現状況は表 5 のとおりであった。

表 5 ALA 顆粒剤の国内自発副作用報告における光線過敏症関連事象の発現状況

No	発現年度	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現ま での期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用
1	2017	光線過敏性反応	重篤※1	軽快	120 時間	20 時間 15 分	テルミサルタン・アムロジピン配合剤、エソメプラゾール マグネシウム水和物、アムロジピンベシル酸塩
2	2020	多汗症	非重篤	回復	不明	1 時間 40 分	アムロジピンベシル酸塩
3	2019	発疹	非重篤	回復	不明	内服直後	無
4	2019	そう痒症	非重篤	回復	不明	当日	不明
5	2018	発疹	非重篤	回復	不明	当日	不明
6	不明	発疹	非重篤	回復	不明	2 日	レボフロキサシン水和物
7	2019	光線過敏性反応	非重篤	回復	48 時間	54 時間	無
8	2019	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	不明	無
9	2018	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	不明	不明
10	2019	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	不明	不明

No	発現年度	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用
11	2021	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	不明	不明
12	不明	発疹	非重篤	回復	不明	不明	不明
13	2018	光線過敏性反応	非重篤	軽快	不明	不明	無
14	2018	光線過敏性反応	非重篤	軽快	不明	不明	不明
15	不明	発疹	非重篤	軽快	不明	不明	不明
16	2019	接触皮膚炎	非重篤	不明	不明	1 時間	アムロジピンベシル酸塩
17	不明	光線過敏性反応	非重篤	不明	不明	2～3 日	不明
18	不明	光線過敏性反応	非重篤	不明	不明	2～3 日	不明
19	不明	光線過敏性反応	非重篤	不明	不明	2～3 日	不明
20	不明	光線過敏性反応	非重篤	不明	不明	2～3 日	不明

※1 重篤症例は、ステロイドと白色ワセリンの塗布により軽快した症例である。

(3) 海外で悪性神経膠腫の可視化に使用された ALA の光線過敏症関連事象の発現状況は表 6 のとおりであった。

表 6 ALA の海外副作用報告における光線過敏症関連事象の発現状況

No	発現年度	発現国	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用
1	2017	DE	光線過敏性反応	重篤※1	回復	不明	同日	不明
2	2018	US	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	投与直後	不明
3	2019	US	眼刺激、眼充血	非重篤	回復	不明	24-48 時間	不明
4	2019	US	紅斑、熱感	非重篤	回復	不明	不明	プロクロルペラジン
5	不明	US	光線過敏性反応	非重篤	回復	不明	不明	不明
6	2021	ES	光線過敏性反応	非重篤	軽快	不明	不明	不明
7	2015	ES	光線過敏性反応、蕁麻疹様皮疹	非重篤	軽快	不明	不明	オメプラゾール
8	2020	US	紅斑、皮膚剥脱、灼熱感、水疱	非重篤	軽快	不明	不明	不明
9	2012	FR	紅斑	非重篤	未回復	不明	24 時間以内	不明
10	2020	TW	発疹	非重篤	未回復	不明	不明	不明
11	2020	US	紅斑性皮疹、水疱	非重篤	不明	不明	24 時間以内	ヒドロクロロチアジド
12	2017	NL	紅斑性皮疹	非重篤	不明	不明	24 時間以内	不明

No	発現年度	発現国	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」又は SJW 含有食品との併用
13	2016	DK	サンバーン	非重篤	不明	不明	不明	不明
14	2021	US	紅斑	非重篤	不明	不明	不明	不明
15	2018	GB	紅斑	不明	回復	不明	不明	不明
16	2020	US	紅斑	不明	不明	不明	2 週間以降	不明
17	2013	SE	光線過敏性反応	不明	不明	光曝露あり	不明	不明

※1 重篤症例は、誤って静脈内投与され、同日光線過敏性の紅斑が上半身に発現し抗ヒスタミン薬の投与で回復した症例である。

別紙 6. 使用成績調査における光線過敏症の集積状況

(1) アラベル内用剤の使用成績調査における光線過敏症関連事象の発現状況は表 7 のとおりであった。

表 7 アラベル内用剤の使用成績調査における光線過敏症関連事象の発現状況

No	発現年度	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」との併用※ ¹
1	2013	光線過敏性反応	非重篤	軽快	48 時間	1 日	不明 ※ ²

※¹ 悪性神経膠腫に対する抗悪性腫瘍剤であって、光線過敏症を起こすことが知られている薬剤のみ。

※² 本剤以外の光線過敏性要因として「テープ剤によるアレルギー」の記載あるが詳細不明の症例であった。

(2) アラグリオ顆粒剤の使用成績調査における光線過敏症関連事象の発現状況は表 8 のとおりであった。

表 8 アラグリオ顆粒剤の使用成績調査における光線過敏症関連事象の発現状況

No	発現年度	副作用名 (PT)	重篤性	転帰	遮光期間	投与から発現までの期間時期	「光線過敏症を起こすことが知られている薬剤」との併用
1	2017	光線過敏性反応	非重篤	回復	18 時間	18 時間	フェノフィブラート、バルサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、アトルバスタチンカルシウム水和物、クロピドグレル硫酸塩
2	2018	そう痒症	非重篤	回復	48 時間	当日	ベニジピン塩酸塩、プラバスタチンナトリウム
3	2018	紅斑	非重篤	回復	48 時間	翌朝	無
4	2018	そう痒症	非重篤	回復	95 時間	翌日	無
5	2018	蕁麻疹	非重篤	回復	72 時間	3 日	無
6	2018	光線過敏性反応	非重篤	回復	無	無	クエン酸第一鉄ナトリウム
7	2017	光線過敏性反応	非重篤	軽快	72 時間	15 時間	無
8	2018	紅斑	非重篤	軽快	1 時間	翌日	無

別紙 7. ALA 投与後に発現する光線過敏症に関する公表文献の検索条件 (PubMed、Google 検索、CiNii Articles)

検索条件は以下のとおりとした。

- ・ 表 1 と表 2 に示された A、B、C に記載された検索語を and 検索で組み合わせて検索した。
- ・ 臨床文献では、経口以外の投与経路の文献は報告対象から除外した。
- ・ 非臨床文献では、ヒットした文献について 5-ALA と他剤との併用による光毒性への影響の有無を確認した。薬理試験では、*in vivo* 試験、*in vitro* 試験ともに、5-ALA を用いた様々な癌細胞への光力学治療の薬効評価を行っているものは光線過敏症に関する評価とはみなさず、報告対象から除外した。

表1 英語論文の検索条件

検索サイト：PubMed、Google 検索

臨床論文の検索語	非臨床論文の検索語
A: δ -aminolevulinic acid / 5-aminolevulinic acid / aminolevulinic acid / 5-ALA B: phototoxic / phototoxic reaction / photosens / photosensitivity / sunburn C: safety / side effect / adverse / adverse reaction / adverse event	A: δ -aminolevulinic acid / 5-aminolevulinic acid / aminolevulinic acid / 5-ALA B: phototoxic / phototoxic reaction / photosens / photosensitivity / sunburn C: animal / cell / <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> / pharmacology / pharmacologic

表 2 日本語論文の検索条件

検索サイト：CiNii Articles、Google 検索

臨床論文の検索語	非臨床論文の検索語
A: アミノレブリン酸 / 5-ALA B: 光線過敏 / 光感受性 / サンバーン C: 安全性 / 副作用	A: アミノレブリン酸 / 5-ALA B: 光毒性 / 光線過敏 / 光感受性 C: 動物 / 細胞 / <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> / 薬理

別紙 8. ALA 投与後に発現する光線過敏症に関する公表文献の検索条件 (MEDLINE、JAPIC-Q)

1. 海外文献

海外文献の検索条件は以下のとおりとした。

データベース：MEDLINE、検索期間：1900/1/1～2020/11/25

No	検索式	備考
1	FAV, DCOM (19000101-20201125) AND FDB(MEDLINEPROF)	期間指定及びデータベースの指定
S1	TI, AB ("5-ALA" OR "aminol [*1] evulinic acid*" OR "aminol [*1] evulinate*" OR "deltaaminol [*1] evulinic acid*" OR "Alabel" OR "Gliolan" OR "Alaglio")	5-ALA (TIAB)
S3	MESH.X("Aminolevulinic Acid")	5-ALA (MeSH)
S4	TI, AB ("photosensitivity" OR "photosensitive disorder [*1]" OR "p hotodermatoses" OR "photodermatoses" OR "photodermatitis" O R ("photo*" p/2 ("reaction [*1]" OR "dermatosis" OR "dermatoses " OR "dermatitis"))) OR TI, AB (("sun" OR "sunlight" OR "UV" OR "ultraviolet" OR "light") AND ("reaction [*1]" OR "dermatosis" OR "dermatoses" OR "dermatitis"))	光線過敏症 (TIAB)
S5	MESH. # ("Photosensitivity Disorders" LNK CI)	光線過敏症 (MeSH)
S6	TI, AB ("case" n/2 "report [*2]")	症例報告 (TIAB)
S7	DTYPE ("Case Reports")	症例報告 (MeSH／出版形式)
S8	S1 AND (S2 OR S3) AND (S4 OR S5) AND (S6 OR S7)	検索結果

2. 国内文献

国内文献の検索条件は以下のとおりとした。

検索期間：2013/3/25(承認日)～2020/11/30

データベース：JAPIC-Q

検索式：

CN07

アラベル (5-Ala,Aminolevulinic acid)

<("5 aminolevulinic acid*/DR/07" OR "5 aminolevulinic acid*/DR/09" OR "aminolevulinic acid*/DR/07" OR "aminolevulinic acid*/DR/ 09") LINK (副作用／FW/01 OR 感染症/FW/01 OR 有害事象/FW/01 OR 自殺企図/FW/01 OR 毒性等/FW/01 OR 相互作用/FW/01 OR 過量投与/FW/01 OR 誤用乱用/FW/01 OR 医療過誤/FW/01 OR 職業上の曝露/FW/01 OR 品質/FW/01 OR その他/FW/01 OR 副作用軽減/FW/01 OR 有効性欠如/FW/01 OR 無効/FW/01 OR 妊婦/FW/01 OR 授乳婦/FW/01 OR 18歳以下/FW/01 OR 適応外使用/FW/01 OR 偽造薬/FW/01 OR 予想外治療効果/FW/01)>

「光線過敏症の記載」がない文献は除外した。

別紙 9. 国内外の標準的教科書、診療ガイドラインにおける記載状況に関する検索条件

1. 膀胱癌の教科書等の調査

- 5-ALA 塩酸塩の経口投与による「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」に対する効能・効果が承認されているのは本邦のみのため、承認された 2017 年以降に発刊された教科書等を、下記 A と B と C に記載された検索語を and 検索で組み合わせて検索した。

検索サイト：国立国会図書館の検索サイト、Google検索

検索語：A: 泌尿器科/ 膀胱癌、B: アミノレブリン酸/ 5-ALA 、C: 図書/ 書籍/ 参考書/ 冊子/ ガイドライン

2. 悪性神経膠腫の教科書等の調査

- 国内の教科書等の検索

下記 A と B と C に記載された検索語を and 検索で組み合わせて検索し、ヒットした教科書等における 5-ALA に関する記載を調査した。

検索サイト：国立国会図書館の検索サイト、Google検索

検索語：A: 脳神経外科/ 脳腫瘍/ 悪性神経膠腫、B: アミノレブリン酸/ 5-ALA 、C: 図書/ 書籍/ 参考書/ 冊子/ ガイドライン

- 海外の教科書等の検索

検索サイト：Google検索

検索語：A: urology / bladder cancer / bladder tumor 、B: aminolevulinic acid / 5-ALA 、C: book / textbook / guideline