

重篤副作用

大阪医科薬科大学薬学部
臨床薬学教育研究センター
中村 敏明

今回の講演に関連して、開示すべき利益相反はありません。

重篤副作用疾患別対応マニュアル

平成17年度から厚生労働省が実施する「重篤副作用総合対策事業」の第一段階「**早期発見・早期対応**の整備」(4年計画)の一環として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者の方や臨床現場の医師、薬剤師等が活用する**治療法、判別法等を包括的にまとめたもの**

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「**警報発信型**」、「**事後対応型**」が中心であった。しかし、

- (1) 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- (2) 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては**副作用の発見が遅れ、重篤化することがある**。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「**予測・予防型**」の**安全対策への転換を図ることを目的**として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートした。

重篤な副作用

PMDA「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の内、下記に示す13項目、
ならびに「薬剤疫学の基礎と実践 改訂第3版」2章 薬剤疫学研究により明らか
にされた薬効と安全性の全項目とする。9-96ページ(① 薬剤疫学と重複)

皮膚	1	SJS
	2	TEN
肝臓	3	薬物性肝障害
血液	4	無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)
呼吸器	5	間質性肺炎
消化器	6	消化性潰瘍
神経・筋骨格系	7	薬剤性パーキンソンズム
	8	横紋筋融解症
精神	9	悪性症候群
代謝・内分泌	10	高血糖
過敏症	11	アナフィラキシー
	12	血管性浮腫 喉頭浮腫
がん	13	手足症候群

訪問者別ナビゲーション

おすすめのコンテンツをご案内します

製品種類別ナビへ切替

一般の方向け

医療従事者向け

アカデミア向け

企業向け

ホーム

審査関連業務

安全対策業務

健康被害救済業務

レギュラトリーサイエンス・
基準作成調査・日本薬局方

国際活動
(ICH-IMDRF等)

ホーム > 安全対策業務 > 情報提供業務 > 医薬品 > 副作用等情報 > 重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)

このページをよくみるページ一覧に追加する

本文のみ印刷する

安全対策業務

安全対策業務の概要

副作用・不具合等情報の収集・整理業務

安全対策の検討・実施に関する相談(企業向け)

調査・分析業務(疫学調査等)

MID-NET

情報提供業務

医薬品

品目基本情報

注意喚起情報

副作用等情報

重篤副作用疾患別対応マニュアル(患者・一般の方向け)

重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)

重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療関係者向け)

重篤副作用疾患別対応マニュアルは、平成17年度から厚生労働省が実施する「重篤副作用総合対策事業」の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)の一環として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者の方や臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものです。

また、厚生労働省は改定事業として、本マニュアルの一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を平成28年度から開始し、令和2年度末までに実施することとしています。

年月	部位領域	副作用名	症状
平成21年5月 (令和元年9月改定)	心臓・循環器	うっ血性心不全 	「動くと息が苦しい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」、「疲れやすい」
平成21年5月 (令和3年4月改定)	心臓・循環器	心室頻拍 	「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」、「体がだるい」、「食欲がない」、「なんとなくボーっとする」、「意識消失」、「失神」、「ふいれん」
平成23年3月 (令和3年4月改定)	泌尿器	出血性膀胱炎 	「尿が赤味を帯びる(血液が混ざる)」、「尿の回数が増える」、「排尿時に痛みがある」、「尿が残っている」

マニュアルの構成と記載内容

(青字の項目を中心に出題)

早期発見と早期対応のポイント

医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載。

副作用の概要

副作用の判別基準(判別方法)

臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別(鑑別)するための基準(方法)を記載。

判別が必要な疾患と判別方法

当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別(鑑別)方法について記載。

治療法

副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載。

典型的症例

本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載。

引用文献・参考資料

当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート1 副作用に気づく

早期に発現する症状:

医薬品服用後の発熱(38℃以上)、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

検査:

[早期発見に必要な検査項目]

- 血液検査(C反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害)
- 尿検査(尿蛋白、尿潜血)
- 便検査(便潜血)
- 皮膚の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

医薬品服用後の発熱(38℃以上)、眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。なお、眼病変は、皮膚または他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし1日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じる。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・ 肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗生物質、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

- ① 発熱(38℃以上)
- ② 粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)
- ③ 多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹

の3つが主要徴候である。全身の発疹が増えるにつれて、眼の炎症も高度となり、偽膜形成、眼表面(角膜、結膜)の上皮障害を伴うようになる。皮膚生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し、全身管理を行う。また、被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。なお、稀に粘膜症状のみを呈するスティーヴンス・ジョンソン症候群もある。

以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、眼科や呼吸器科などとのチーム医療を行う。特に、重篤な後遺症を残しやすい眼病変の管理を適切に行うことが重要である。

[早期発見に必要な検査項目]

- ・血液検査(C 反応性蛋白(CRP)増加、白血球増加、もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害)
- ・尿検査(尿蛋白、尿潜血)
- ・胸部レントゲン撮影

呼吸器障害をともなう場合、胸部X-P 写真、単純胸部CT で肺水腫、肺炎、間質性肺炎の像を呈することがある。

・皮膚の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)

真皮上層の浮腫と表皮への細胞浸潤、表皮細胞の個細胞壊死の多発と、好酸性壊死に陥った表皮細胞にリンパ球が接着するsatellite cell necrosis が認められる。

表皮の壊死性変化が進行すると、表皮全層の壊死や表皮-真皮間の裂隙(表皮下水疱)形成がみられる。

SJSの判別基準

主要所見(必須)

- ① 皮膚粘膜移行部(眼、口唇、外陰部など)の広範囲で重篤な粘膜病変(出血・血痂を伴うびらん等)がみられる。
- ② 皮膚の汎発性の紅斑に伴って表皮の壊死性障害に基づくびらん・水疱を認め、軽快後には痂皮、膜様落屑がみられる。その面積は体表面積の10%未満である。但し、外力を加えると表皮が容易に剥離すると思われる部位はこの面積に含まれる。
- ③ 発熱がある。
- ④ 病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。
- ⑤ 多形紅斑重症型(erythema multiforme [EM] major)を除外できる。

副所見

- ① 紅斑は顔面、頸部、体幹優位に全身性に分布する。紅斑は隆起せず、中央が暗紅色のflat atypical targetsを示し、融合傾向を認める。
- ② 皮膚粘膜移行部の粘膜病変を伴う。眼病変では偽膜形成と眼表面上皮欠損のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の急性結膜炎がみられる。
- ③ 全身症状として他覚的に重症感、自覚的には倦怠感を伴う。口腔内の疼痛や咽頭痛のため、種々の程度に摂食障害を伴う。
- ④ 自己免疫性水疱症を除外できる。

診断

副所見を十分考慮の上、主要所見5項目を全て満たす場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群と診断する。初期のみの評価ではなく全経過の評価により診断する。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート2 原因薬剤の推測

好発時期:

原因医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。なお、眼病変は、皮膚または他の部位の粘膜病変とほぼ同時に、あるいは皮膚病変より半日ないし1日程度先行して認められ、両眼性の急性結膜炎を生じる。

薬剤:

推定原因医薬品は、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

参考資料1 副作用報告件数

平成 27 年度 (平成 29 年 3 月集計)	ステイブンス・ ジョンソン症候群	ラモトリギン	16
		アセトアミノフェン	12
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	11
		カルバマゼピン	10
		レボフロキサシン水和物	9
		セフトリアキソンナトリウム水和物	9
		総合感冒剤（一般薬）	8
		アロプリノール	8
		セレコキシブ	8
		サラゾスルファピリジン	7
		クロナゼパム	7
		その他	371
		合計	476
	皮膚粘膜眼症候群	アセトアミノフェン	8
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	5
		クラリスロマイシン	4
		アロプリノール	4
		アモキシシリン水和物	3
		ラモトリギン	3
		ランソプラゾール	3
		アンブロキシソール塩酸塩	3
		メロペネム水和物	3
		カルバマゼピン	3
		カルボシステイン	3
		レボフロキサシン水和物	3
		その他	74
		合計	119

間質性肺炎

(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

パート2 副作用の可能性判断、原因薬剤の推測

好発時期:

一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬(アミオダロン)、抗リウマチ薬(金製剤、メトトレキサート)、インターフェロン、漢方薬(小柴胡湯)などでは**1~2週間**、細胞障害性薬剤である抗悪性腫瘍薬、抗不整脈薬(アミオダロン)では**数週間から数年**で発症することが多いとされる。EGFR-TKIであるゲフィチニブでは**4週間(特に2週間)以内**に発症することが多い。

薬剤:

薬剤の種類としては、基本的には、すべての薬剤が薬剤性間質性肺炎を発症させる可能性があるが、本邦での原因薬剤の頻度を調べると、抗悪性腫瘍薬がほぼ半数を占め、続いて関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬の順であったと報告されている。

EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI)やレフルノミドなどは致死的な間質性肺炎を起こすことが知られている。薬剤の投与量に関しては、細胞障害性に本症を発症する薬剤には一般に量反応関係が認められるとされており、代表的な薬剤としてアミオダロン(1日量400 mg以上)、ブレオマイシン(総投与量400-500 mg/m²)などがある。一方、免疫学的な機序で本症を発症する薬剤には、投与量と発症リスクとの関連はない。

スティーヴンス・ジョンソン症候群 (皮膚粘膜眼症候群)

パート3 副作用への適切な対処

まず被疑薬の服用を中止する。皮疹部および口唇・外陰粘膜の局所処置、
嚴重な眼科的管理、補液・栄養管理、感染防止が重要である。

- ① ステロイドの全身投与
- ② 免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法
- ③ 血漿交換療法
- ④ 急性期の眼病変に対しては、眼表面の炎症、瞼球癒着を抑えて眼表面上皮を温存し、眼表面の二次感染を防止する。

5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

(1) ステロイド全身投与

急性期にはプレドニゾン換算で、中等症は0.5～1 mg/kg/日、重症例は1～2 mg/kg/日、最重症例はメチルプレドニゾン 500mg～1 g/日(3日間)から開始し、効果がみられたら症状に応じて4-7日後に適宜漸減する。

(2) 免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法

重篤な感染症の併発が危惧され十分なステロイドが投与されない場合、もしくは重症例でステロイド療法との併用療法として、ヒト免疫グロブリン製剤400mg/kg/日を5日間連続投与する。原則として1コースのみ施行する。

(3) 血漿交換療法

ステロイド療法で症状の進行がくい止められない重症例、もしくは重症感染症がある場合に施行する。週2～3回、連日または隔日で施行する。2回施行して回復傾向が見られない場合はさらに追加して、合計2週間施行することもある。