副作用

大阪薬科大学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」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。27-111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	薬剤性パーキンソニズム
	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

PVと副作用

- 世界保健機関(WHO)

  「医薬品の有害な作用または医薬品に関連する諸問題の検出、評価、理解及び予防に関する科学と活動」
- 治験から得られる情報の限界
- 国際共同開発では、日本人症例数が少ない
- 市販後の安全性監視により、情報を集め、評価し、必要な対策を立てることが求められる
- 治験段階からリスク情報を整理し、市販後の安全対策につなげる（RMPの作成～実践）

重篤副作用疾患別対応マニュアル

重篤副作用疾患別対応マニュアル

はじめに

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものです。

本マニュアルについて

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」が中心です。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ります。

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」をスタートしたところです。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)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、患者及び臨床現場の医師、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。

重篤副作用疾患別対応マニュアル

はじめに

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

重篤副作用疾患別対応マニュアル

本マニュアルについて

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」が中心です。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ります。

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」をスタートしたところです。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)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、患者及び臨床現場の医師、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。

医療関係者の皆様へ

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しています。

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）を記載しています。

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）方法について記載しています。

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しています。ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものです。

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しています。

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しています。

重篤副作用疾患別対応マニュアル一覧

- 皮膚
- 肝臓
- 腎臓
- 血液
- 呼吸器
- 消化器
- 心臓・循環器
- 神経・筋骨格系
- 卵巣
- 精神
- 代謝・内分泌
- 過敏症
- 口腔
- 骨
- 泌尿器
- 感覚器(眼)
- 感覚器(耳)
- 感覚器(口)
- 癌

【皮膚】

○スティーブンス・ジョンソン症候群：全文(PDF:1,061KB)
・患者の皆様へ（PDF:138KB）
・医療関係者の皆様へ（PDF:999KB）

・引用文献及び参考資料等（PDF:159KB）

○中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）：全文(PDF:666KB)
・患者の皆様へ（PDF:140KB）
・医療関係者の皆様へ（PDF:433KB）

・引用文献及び参考資料等（PDF:158KB）

○薬剤性過敏症症候群：全文(PDF:456KB)
・患者の皆様へ（PDF:120KB）
・医療関係者の皆様へ（PDF:244KB）

・引用文献及び参考資料等（PDF:151KB）

○急性汎発性発疹性膿疱症：全文(PDF:564KB)
・患者の皆様へ（PDF:157KB）
・医療関係者の皆様へ（PDF:324KB）

・引用文献及び参考資料等（PDF:168KB）

○薬剤による接触皮膚炎：全文(PDF:822KB)
・患者の皆様へ（PDF:412KB）
・医療関係者の皆様へ（PDF:769KB）

・引用文献及び参考資料等（PDF:406KB）

（平成23年4月現在）

※以下のサイトにおいて、医薬品の販売名、成分名、副作用名等から各医薬品の添付文書を閲覧することができます。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ

重篤副作用疾患別対応マニュアル

Pmdaホームページ

重篤副作用疾患別対応マニュアル(医療従事者向け)

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。

年月日	部位 領域	副作用名	症状
平成21年5月25日	心臓・ 循環器	うっ血性心不全	「動くと息が苦しい」、「疲れやすい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」
平成21年5月25日	心臓・ 循環器	心室頻拍	「めまい」、「動悸」、「胸が痛む」、「胸部の不快感」、「意識消失」、「失神」、「けいれん」
平成23年4月28日	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」、「尿が残っている感じがする」
平成21年5月25日	泌尿器	尿閉・排尿困難	「おしっこがしたいのに出ない」、「おしっこの勢いが弱い」、「おしっこをしている間に何度もとぎれる」、「おしっこが出るまでに時間がかかる」、「おしっこ出すときにお腹に力を入れる必要がある」、「おしっこをしたあとにまだ残っている感じがある」などがみられ、これらの症状が急に強く自覚されたり、持続したりする。
平成23年4月28日	骨	特発性大腿骨頭壊死症	「大腿骨の付け根あたりに痛みがある」、「膝あるいは臀部あたりに痛みがある」

重篤副作用疾患別対応マニュアル

1. うっ血性心不全
2. 心室頻拍
3. 出血性膀胱炎
4. 尿閉・排尿困難
5. 特発性大腿骨頭壊死症
6. 骨粗鬆症
7. ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死
8. 薬物性口内炎
9. 抗がん剤による口内炎
10. 薬物性味覚障害
11. 角膜混濁
12. 網膜・視路障害
13. 緑内障
14. 難聴（アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤、サリチル酸剤、ループ利尿剤による）
15. アカシジア
16. セロトニン症候群
17. 新生児薬物離脱症候群
18. 薬剤惹起性うつ病
19. 悪性症候群
20. 薬物性肝障害
21. 重度の下痢
22. 急性膵炎（薬剤性膵炎）
23. 麻痺性イレウス
24. 消化性潰瘍
25. 偽膜性大腸炎
26. アナフィラキシー
27. 血管性浮腫
28. 喉頭浮腫
29. 非ステロイド性抗炎症薬による蕁麻疹/血管性浮腫
30. 接触皮膚炎
31. 急性汎発性発疹性膿疱症
32. スティーブンス・ジョンソン症候群
33. 中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）
34. 薬剤性過敏症症候群
35. 腫瘍崩壊症候群
36. 急性腎盂腎炎
37. 腎性尿崩症
38. ネフローゼ症候群
39. 急性腎不全
40. 間質性腎炎（尿細管間質性腎炎）
41. 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）
42. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）
43. 再生不良性貧血
44. 薬剤性貧血
45. 出血傾向
46. 無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）
47. 血小板減少症
48. 血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）
49. 播種性血管内凝固（全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害）
50. 急性好酸球性肺炎
51. 肺胞出血（肺出血、びまん性肺胞出血）
52. 肺水腫
53. 胸膜炎、胸水貯留
54. 間質性肺炎
55. 急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）
56. 非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作
57. 小児の急性脳症
58. 無菌性髄膜炎
59. 急性散在性脳脊髄炎
60. 運動失調
61. 頭痛
62. 末梢神経障害
63. ギラン・バレー症候群
64. ジスキネジア
65. 痙攣・てんかん
66. 横紋筋融解症
67. 白質脳症
68. 薬剤性パーキンソニズム
69. 低血糖
70. 甲状腺中毒症
71. 甲状腺機能低下症
72. 高血糖
73. 偽アルドステロン症
74. 卵巣過剰刺激症候群（OHSS）
75. 手足症候群

第1回PVS認定試験の範囲（副作用）

重篤副作用疾患別対応マニュアルの下記項目から出題する
（全75項目から13項目を抜粋）

スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群） H18.11
中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）（ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹） H18.11
アナフィラキシー H20.3
悪性症候群 H20.4
横紋筋融解症 H18.11
間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症） H18.11
血管性浮腫（血管神経性浮腫） H20.3、 喉頭浮腫 H20.3
高血糖 H21.5
手足症候群 H22.3
消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍） H20.3
無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症） H19.6
薬剤性パーキンソニズム H18.11
薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患） H20.4

各論

スティーブンス・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）

各論

スティーブンス・ジョンソン症候群
（皮膚粘膜眼症候群）

副作用の判別基準（判別方法）

主要所見（必須）

① 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変（出血性あるいは充血性）がみられること。
② しばしば認められるびらん若しくは水疱は、体表面積の10％未満であること。
③ 発熱。

主要項目の3項目を全てみたす場合SJS と診断する。

副所見

④ 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑である。
⑤ 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。
⑥ 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

ただし、ライエル症候群（Toxic epidermal necrolysis: TEN）への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極期に再評価を行う。

典型的症例概要

【症例】10歳代、男性
（初診）：1999年4月
（主訴）：発熱、口唇の発赤腫脹、体幹の紅斑 → 主要所見の3項目
（家族歴）：特記すべきことはない。
（既往歴）：てんかん
（現病歴）：1999年３月上旬より感冒症状あり。

投与開始	てんかん発作予防目的でゾニサミドの服用を開始。
投与20日目	眼球結膜充血、口唇の発赤腫脹が出現
投与22日目	38℃の発熱と体幹の紅斑が出現し、当科受診。SJSの診断で入院。ゾニサミドの服用中止。

（入院時現症）：口唇腫脹と口唇および口腔粘膜の発赤、びらん（図３参照）、眼結膜の充血、体幹および四肢の大豆大までの紅斑の多発（図４参照）を認めた。水疱の形成なし。

図３

図４

各論

スティーブンス・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。

薬剤:

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

参考資料1　副作用報告件数

平成 17 年度 （平成 18 年 10 月集計）	スティーブンス・ジョンソン症候群	カルバマゼピン	18
		アロプリノール	16
		リン酸オセルタミビル	12
		ロキソプロフェンナトリウム	9
		ゾニサミド	9
		ジクロフェナクナトリウム	9
		塩酸セフカペンピボキシル	7
		サラゾスルファピリジン	7
		非ピリン系感冒剤	6
		レボフロキサシン	5
		その他	181
		合計	279
	皮膚粘膜眼症候群	アセトアミノフェン	9
		非ピリン系感冒剤	6
		アロプリノール	6
		ジクロフェナクナトリウム	4
		フェニトイン	3
		ゾニサミド	3
		カルボシステイン	3
		解熱鎮痛薬（一般用）	2
		塩酸ミノサイクリン	2
		塩酸セフカペンピボキシル	2
		その他	36
		合計	76

各論

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、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬では数週間から数年で発症することが多い。

癌分子標的治療薬であるゲフィチニブでは4週間（特に2週間）以内にみられる事が多い。

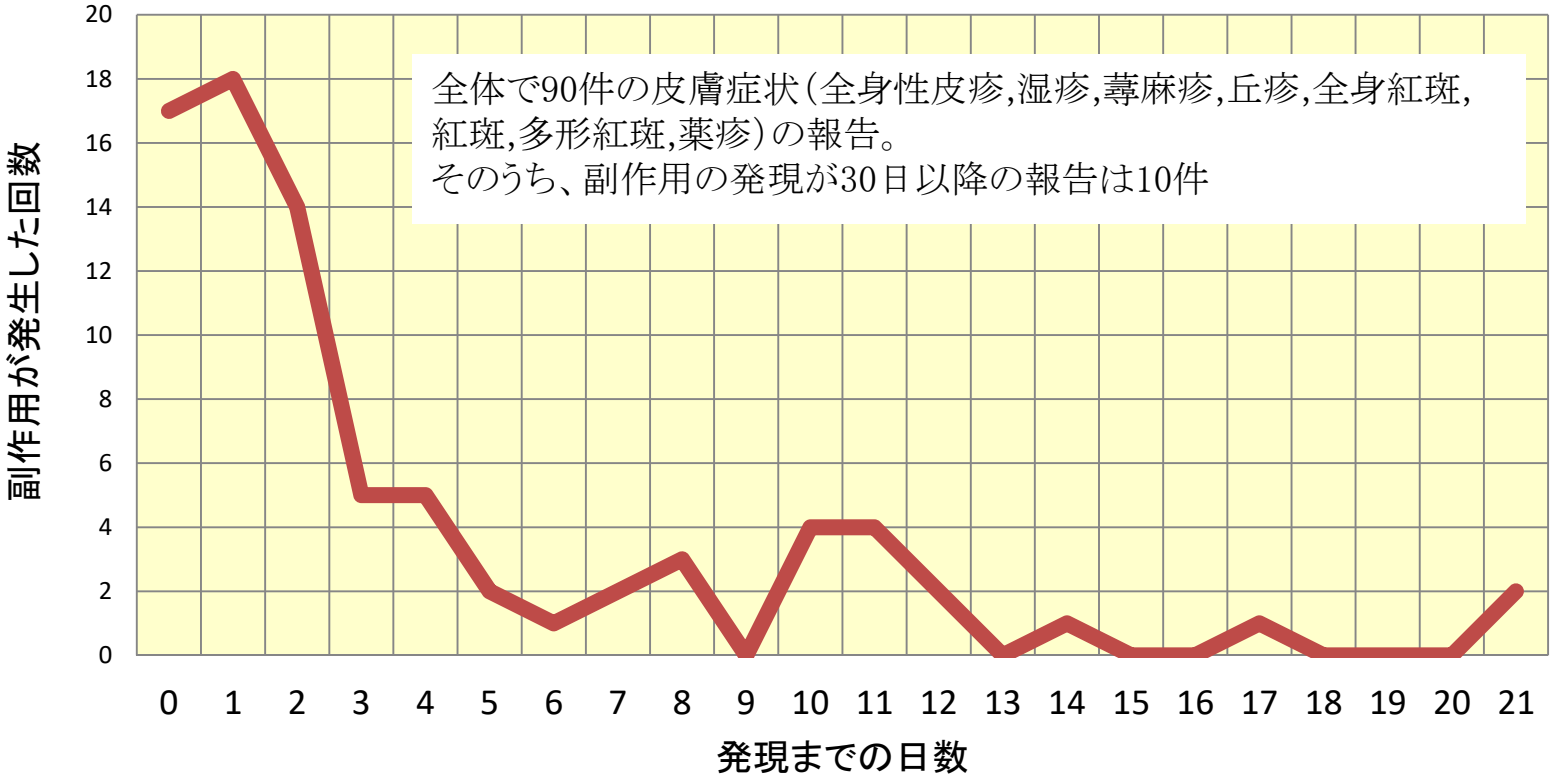
薬剤：

ブレオマイシンや金製剤、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、漢方薬、インターフェロン、各種抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬など多くの薬剤による報告がなされた。また、上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害を機序とした分子標的薬ゲフィチニブなど新規抗悪性腫瘍薬による間質性肺炎が報告されている。薬剤性間質性肺炎は、直接的細胞傷害作用（医薬品自体、他の医薬品との相互作用、代謝の異常などによる医薬品の蓄積）や間接的細胞傷害作用（炎症やアレルギー）により発症すると考えられている。

JADERを用いた副作用発現時期の検討

ある薬剤群の皮膚症状に関する副作用の発現は、投与後から2週間、
特に1～2日で多い。

投与後の皮膚症状副作用発現までの日数



DRiFOsを用いて解析

各論

スティーブンス・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

対応（処置）:

（1）　被疑薬の中止

（2）　厳重な眼科的管理、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

（3）　ステロイド全身投与

（4）　高用量ヒト免疫グロブリン静注(IVIG)療法

（5）　血漿交換療法

（6）　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

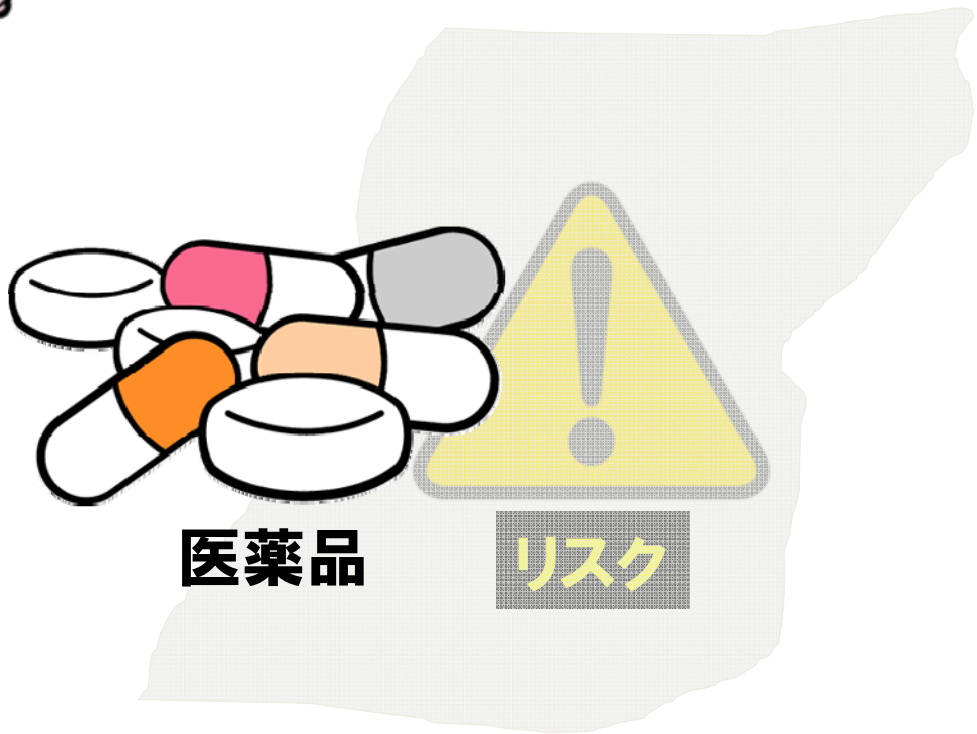
スティーブンス・ジョンソン症候群
（皮膚粘膜眼症候群）

（入院後経過及び治療）:

ベタメタゾン10 mg/日(体重50 kg)を入院日より4日間点滴静注した。

紅斑及び口唇口腔粘膜疹は、軽快傾向を示したため以後漸減し、入院14日目にはプレドニゾロン20 mg/日に切り替え、入院20日目にステロイド薬は中止となった。

紅斑はステロイド軟膏外用、口唇はアズレン含有軟膏を塗布した。

ステロイドの減量中に、両眼に高度の結膜炎を認め、次第に偽膜形成を伴うようになり、眼科医による偽膜除去とステロイドおよび抗菌薬の点眼で軽快した。

最後に･･･