

1

注射用抗生物質製剤等による ショック等に対する安全対策について

1. はじめに

注射用抗生物質製剤及び合成抗菌剤（以下、「注射用抗生物質製剤等」）については、副作用としてショック、アナフィラキシー様症状（以下、「ショック等」）を起こすことが知られている。従前は、ショック等の発生の予知を目的として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に、「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」旨が記載され、注射用抗生物質製剤等の使用に際しては、事前に皮膚反応の一種である皮内反応が実施されてきた。

しかし、平成16年9月に薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討が行われ、（社）日本化学療法学会の提言及び（財）日本抗生物質学術協議会からの要望に加え、国内及び海外の添付文書の記載状況、ショック等の副作用発生報告状況などについて検討を行った。その結果、皮内反応ではショック等を十分には予知することができない¹⁾こと、皮膚反応では真にアレルギーを有する者より偽陽性を生ずる者が圧倒的に多く、適切な治療を受ける機会を失っていることから一般的に実施されている皮内反応について実施する意義が乏しいこと、及び、ショック等に対する安全対策としては、一律に皮膚反応に頼ることよりも、既往歴等について十分に問診を行うとともに、ショック等を早期に発見し適切な対応をとることがより重要であること等の結論に至った。

これらの検討を踏まえ、平成16年9月29日に、添付文書の重要な基本的注意の項に記載のあった皮膚反応の推奨に関する記載を削除し、十分な問診の実施、ショック等の早期発見及び早期治療に関する注意喚起を追記するとともに、当面3年間は、ショック等の副作用報告件数等について調査し、厚生労働省医薬食品局安全対策課（以下、「安全対策課」）あてに報告するよう、製造販売業者に指示がなされた²⁾。

今般、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、皮膚反応の推奨を中止した平成16年以降、製造販売業者から安全対策課あてに報告されたショック等の副作用報告状況等について調査を行い、平成16年に実施した皮膚反応の推奨中止の妥当性、及びショック等に対する更なる安全対策の要否について、専門家を含めて検討を行ったので、その内容等について紹介する。

2. ショック等の副作用報告状況と安全対策の要否に関する検討結果について

機構は、平成11年10月1日から平成20年9月30日までに報告された注射用抗生物質製剤等によるショック等の副作用報告状況について、皮膚反応の推奨中止前後での変化に関する調査を行った。

なお、本調査においては、10月1日から翌年9月30日の1年間を各年の期間と定義し、各年の推移を検討した。また、検討に当たっては、副作用報告件数の推移に加え、各期間の出荷数量、平均投与期間及び平均1日投与量より算出した各期間の推定使用患者数、及び発生割合（副作用報告件数を分子として、推定使用患者数を分母として算出）の推移についても確認したが、出荷数量から算出した推定使用患者数を用いた検討には限界があることから³⁾、本調査では参考値として扱った。

副作用報告の推移について調査したところ、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフメタゾールナトリウムについては、皮膚反応の推奨中止直前の1年間と比較して、推奨中止以降のいずれの期間においても、副作用報告件数、発生割合の増加が見られたが、それ以外の成分については、副作用報告の推移に変化が認められなかった。

上述のように、出荷数量から算出した推定使用患者数に基づく発生割合は、発生動向を検討するには限界がある。一方で、本調査の全期間にわたって、学会の指針の変更に伴い経年に投与期間が短縮される等、抗生物質製剤の使用状況が変化している可能性が示唆されており^{4~9)}、特に皮膚反応の推奨中止後の最近の推定使用患者数は、本調査で参考とした推定値よりも実際には多くなる可能性がある。よって、機構は、本調査結果における皮膚反応の推奨中止前後での発生割合の比較のみをもって、ショック等の発生動向の変化を検討することは困難なもの、皮膚反応の推奨中止以降、必ずしもショック等の発生割合が明らかに増加したとはいえないと判断した。

注射用抗生物質製剤等によるショック等の副作用報告について、アレルギー歴の有無、皮膚反応実施状況、皮膚反応結果を調査したところ、皮膚反応陰性例でのショック等の発生が報告され、皮内反応による予知が十分でないことを示す例も見られた。また、皮膚反応の推奨中止以降においても、皮内反応用製剤によるショック等の副作用も報告されていた。更に、症例経過を精査したところ、十分な問診が行われないまま投与が開始されショックに至った症例や、ショック等の早期発見及び早期治療への準備が不十分な状況で投与が開始され、ショック等の発生から重篤な転帰に至った報告も見られた。

これらのことから、機構及び安全対策課は、皮膚反応陰性例でもショック等の発生が報告されていること、皮膚反応の推奨中止以降、ショック等の発生状況が明らかに増加したとはいえないこと等から、注射用抗生物質製剤等の投与前の一律な皮膚反応の推奨を中止した対応について、現時点で見直す必要はないと判断した。

一方、皮膚反応の推奨中止と同時に注意喚起がなされた「十分な問診の実施、ショック等の早期発見及び早期治療」が適切に実施されなかった結果、ショック等が発生したり、ショック等への対処が遅れた報告があったこと、注射用抗生物質製剤等によるショック等は一定の割合で起こりうる副作用であり、不断の注意が必要であること等から、再度「十分な問診の実施、ショック等の早期発見及び早期治療」に対する注意喚起を徹底する必要があると判断した。また、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セフメタゾールナトリウム等について、今後も引き続き、ショック等の副作用報告状況を注視していくこととした。

3. 今後の安全対策について

医療関係者におかれては、注射用抗生物質製剤等の使用に際して、添付文書及び（社）日本化学療法学会が作成した「抗菌薬投与に関するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）」¹⁰⁾に従い、以下のとおり、十分な問診や、早期発見及び早期治療への準備を徹底されたい。

添付文書におけるショック等に対する注意事項

本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ・事前に既往歴について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ・投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ・投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

〈参考文献〉

- 1) 日本化学療法学会雑誌. 2003; 51 (8): 497-506
- 2) 医薬品・医療用具等安全性情報No.206. 厚生労働省医薬食品局
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI206.pdf
- 3) GUIDELINE ON RISK MANAGEMENT SYSTEMS FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. EMEA
2005
- 4) 日本化学療法学会雑誌. 2004; 52 (9): 474-485
- 5) 九州薬学会会報. 2006; 60: 35-40
- 6) 化学療法の領域. 2005; 21 (11): 1639-1645
- 7) 日本外科感染症学会雑誌. 2006; 3 (3): 267-271
- 8) 日本外科感染症学会雑誌. 2008; 5 (2): 133-138
- 9) 泌尿器科紀要. 2008; 54 (9): 587-591
- 10) 抗菌薬投与に関するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）. (社)日本化学療法学会
http://www.chemotherapy.or.jp/journal/reports/hinai_anaphylaxis_gaiyo.pdf