

2

抗結核薬の「使用上の注意」の改訂について

1. はじめに

米国にて、一部の抗結核薬の添付文書に薬剤逆説反応に関する注意喚起が追記されたことを契機に、抗結核薬について、本邦における電子化された添付文書（以下、「電子添文」という。）改訂の必要性を検討しました。

専門家の意見を含めた調査の結果、昨今の結核治療にかかる医療現場の状況等を踏まえ、厚生労働省は、製造販売業者に対して、令和5年3月23日に全ての抗結核薬を対象に使用上の注意の改訂を指示しましたので、その検討経緯等についてご紹介します。

2. 薬剤逆説反応について

結核の治療開始後、喀痰中の結核菌は減少又は陰性化しているにもかかわらず、胸部X線写真上陰影の増大、新しい陰影の出現、胸水の出現、縦隔又は頸部リンパ節の腫脹・増大等の所見が認められることがありますⁱ。本事象は初期悪化やparadoxical reactionとも言われていますが^{i,ii}、国内副作用報告症例においては、治療初期に限らず本事象が発現していることから、薬剤逆説反応という用語にて注意喚起することとしました。

本事象は、強力な化学療法により、急激に死滅した大量の結核菌の菌体に対する局所のアレルギーによるとの考えが支持されています^{ii,iii}。結核治療開始後に上記のような所見が認められても、分離された結核菌が感受性菌で、患者が規則的に薬剤を服用している場合には、化学療法を中止・変更する必要はなくⁱⁱ、通常、結核治療の継続で3～6カ月後に改善が認められるとされていますⁱ。

3. 検討内容について

本邦で製造販売されている抗結核薬について、薬剤逆説反応関連の国内副作用報告症例を評価した結果、一部の抗結核薬において、結核治療開始後に、既存の結核が悪化又は結核症状が新規発現した症例が認められましたが、いずれの症例も薬剤逆説反応として遅滞なく適切な対応がとられていました。

結核治療中の薬剤逆説反応は、本邦においては初期悪化として1970年代に提唱された^{iv}古くから知られている事象であり、評価した国内副作用報告症例においても本事象への対処に特段の問題は認められ

なかったものの、専門家の意見も聴取した結果、以下の点を踏まえ、全ての抗結核薬を対象とし、電子添文の「使用上の注意」に薬剤逆説反応に関する注意喚起を追記する必要があると判断しました。

- ・ 近年、結核の低蔓延化に伴い結核病床の廃止や減少が相次いでいること等^vから、結核治療経験の少ない医療従事者が増加傾向にあると予想されること。
- ・ 平成30年3月1日付け健感発0301第1号を踏まえ、結核指定医療機関以外においても結核治療を行う状況が予想されること。
- ・ 薬剤逆説反応の機序は、結核菌の菌体に対するアレルギーによるものと考えが支持されていることから、抗結核薬の有効成分による副作用という訳ではなく、治療中の経過として、上記2.で記載したような結核による既存の症状の悪化又は新規発現を認める可能性があること。

4. おわりに

医療関係者の皆様におかれましては、結核治療開始後に、上記2.で記載したような結核による既存の症状の悪化又は新規発現を認めた場合、薬剤逆説反応の発現の可能性があることをご考慮いただき、抗結核薬の投与継続の可否を判断されているものと考えていますが、本改訂内容について改めてご確認のうえ、抗結核薬の適正使用に引き続きご協力をお願いいたします。

(参考情報)

- ・ 米国食品医薬品局Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC) : RIFATER (2021/10/21, SUPPL-20)
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1034> (Accessed March 6, 2023)
- ・ 「使用上の注意」等の改訂について (令和5年3月23日付け薬生安発0323第1号)
<https://www.mhlw.go.jp/content/001077070.pdf>
- ・ 「平成29年の地方からの提案等に関する対応方針」に係る感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律等の規定に基づく事務の対応について (平成30年3月1日付け健感発0301第1号)

<参考文献>

- ⁱ 結核用語辞典「初期悪化」一般社団法人 日本結核病学会
<https://www.kekkaku.gr.jp/glossary/index.php>
- ⁱⁱ 結核症の基礎知識 改訂第5版 Ⅲ. 結核の治療 一般社団法人 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 教育・用語委員会
<https://www.kekkaku.gr.jp/books-basic/pdf/3.pdf>
- ⁱⁱⁱ 安藤達志,他: 化学療法早期に重症呼吸不全となった肺結核症例の検討.結核1989; 64: 519-27
- ^{iv} 浦上栄一,他: 肺結核強化化学療法にみられる興味ある所見について.日胸臨 1978; 37: 882-93.
- ^v 感染症病床における結核管理と地域医療連携のための指針 日本結核病学会エキスパート委員会
<https://www.kekkaku.gr.jp/pub/vol94%282019%29/vol94no7p425-429.pdf>