

【短報】

医薬品副作用被害救済制度からみた抗菌薬が関連した副作用被害の実態

佐藤 沙紀・松元 一明・黒田 裕子・木津 純子

慶應義塾大学薬学部実務薬学講座*

(平成 27 年 10 月 30 日受付・平成 28 年 2 月 25 日受理)

医薬品副作用被害救済制度は、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した重篤な健康被害の救済を目的とする公的制度であり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに救済給付の決定に関する情報が掲載されている。今回、抗菌薬による副作用被害の実態を明らかにするために、抗菌薬を原因薬剤に含む副作用被害救済事例を調査した。

対象は、2004 年 4 月から 2014 年 3 月の報告事例とし、抗菌薬の系統ごとに転帰や副作用症状等について集計・解析した。

副作用被害請求総件数 9,845 件のうち、抗菌薬を含む件数は 2,067 件であり、支給 1,940 件、不支給 157 件であった。不支給事例として、“使用目的または使用方法が適正とは認められない”が 61 件あった。支給対象事例の副作用器官別大分類においては、皮膚および皮下組織障害 1,010 件、肝胆道系障害 429 件、免疫系障害 312 件などが主であった。転帰は、死亡 225 件、障害 79 件、軽快 1,636 件であった。死亡および障害事例は中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群、アナフィラキシーショックが多くを占めていた。また、支給対象となった抗菌薬単独使用の死亡事例では、免疫系障害（アナフィラキシーショック）が 43 件と最も多く、セフェム系薬 15 件、 β -ラクタマーゼ阻害薬配合剤 16 件、カルバペネム系薬 6 件、グリコペプチド系薬 2 件、ホスホマイシン系薬 2 件、ペニシリン系薬 1 件、マクロライド系薬 1 件であった。

今回の調査において抗菌薬の不適正使用例も見受けられたことから、抗菌薬使用時の問診、患者への副作用の初期症状の説明および具体的な対処法等の情報提供に加えて、抗菌薬のさらなる適正使用の推進が重要である。

Key words: adverse drug reaction, antimicrobial drug, adverse event

医薬品は、医療上必要不可欠なものとして国民の生命、健康の保持増進に大きく貢献している。一方、医薬品は有効性と安全性のバランスのうえに成り立っているものであり、使用にあたって、万全の注意を払っても、発生する副作用を完全に防止することは困難である。また、これらの健康被害について、民法ではその賠償責任を追究することが難しく、たとえ追究することができたとしても多大な労力と時間を費やさなければならない。そこで、医薬品を適正に使用したにもかかわらず、発生した副作用により障害および死亡といった健康被害を受けた患者を迅速に救済することを目的として、1980 年に創設された公的制度が「医薬品副作用被害救済制度」である。独立行政法人医薬品医療機器総合機構（Pharmaceutical and Medical Devices Agency：以下、PMDA）のホームページには、本制度に基づいて報告をうけた 2004 年 4 月からの「救済給付の決定に関する情報」が掲載されて

いる。

抗菌薬は、軽症から重症まで感染症治療において幅広く臨床で使用されている一方で、種々の副作用を有している¹⁾。抗菌薬の使用により死亡や障害にいたる場合もあり、特に、急性の過敏反応であるアナフィラキシーショック、重症型の薬疹である中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群には注意が必要である。さらに、抗菌薬特有の副作用もある。例えば、ペニシリン系の出血性大腸炎、エタンブトールの眼障害などが挙げられるが、その被害実態に関する情報は少ないのが現状である。今回、抗菌薬による副作用被害の実態を明らかにするために、抗菌薬を原因薬剤に含む事例の医薬品副作用被害救済制度への申請および救済状況について抗菌薬の系統別に副作用名、給付の内容、転帰について調査・解析した。

PMDA のホームページ上で公開されている 2004 年 4 月から 2014 年 3 月の 10 年間における「副作用救済給付

の決定に関する情報」をもとに、原因薬剤に抗菌薬が含まれる事例を抽出した。なお、1つの事例において、薬剤によって支給と不支給の事例があった場合には、それぞれ別々に集計した。さらに、支給された事例1件につき複数の副作用を発現している場合にはそれぞれを1件として集計した。

調査項目は、性別、請求時年齢(または享年)、医薬品販売名、一般名、副作用名称、給付の内容、不支給の理由とした。

医薬品は「今日の治療薬 2015」(南江堂)に基づき薬効分類をした。副作用は International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 国際医療用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 16.0 に準じ、器官別大分類に準じて分類した。

2004年4月から2014年3月における副作用被害請求総件数は9,845件であった。年次別に見ると、2004年度から2013年度まで、それぞれ632, 1,031, 845, 853, 918, 1,000, 1,022, 1,087, 1,213, 1,244件であった。そのうち抗菌薬を含む事例は、142(全報告中で抗菌薬の報告が占める割合22.5%), 216(21.0%), 194(23.0%), 162(19.0%), 220(24.0%), 212(21.2%), 236(23.1%), 222(20.4%), 233(19.2%), 230件(18.5%)で、合計2,067件であった。副作用被害請求総件数9,845件のうち、支給された事例は8,256件、不支給事例は1,762件であった。抗菌薬を含む事例の総件数は2,067件であり、支給事例は1,940件、不支給事例は157件であった。抗菌薬の不支給事例157件の理由に関しては、“入院を要する程度または政令で定める程度の障害の等級に該当しない”63件、“使用目的または使用方法が適正とは認められない”61件、“医薬品により発現したとは認められない”20件、“対象除外医薬品”10件、“判定不能”2件、“その他”1件であった。支給対象1,940件の併用薬の有無については、抗菌薬単独事例は523件であり、2剤併用395件(うち抗菌薬の併用は91件)、3剤併用405件(132件)、4剤併用264件(96件)、5剤併用139件(70件)、6剤以上の併用214件(139件)であった。1件につき平均併用薬剤数は3.0剤であり、最大で20剤併用されている事例もあった。併用薬に抗菌薬以外を含む事例もあり、多い順に、炎症・免疫・アレルギーに作用する薬剤が1,940件中884件、消化器系に作用する薬剤が380件、呼吸器系に作用する薬剤が266件などであった。

支給対象となった抗菌薬使用を含む事例を抗菌薬の系統別に分類した結果、セフェム系薬788件、ニューキノロン系薬483件、マクロライド系薬313件、ペニシリン系薬305件、抗結核薬233件、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤132件、テトラサイクリン系薬108件、カルバペネム系薬74件、サルファ剤66件、その他231件であった。副作用の器官別大分類においては、皮膚および皮下組織

障害1,010件、肝胆道系障害429件、免疫系障害312件などが主であった。系統別には抗結核薬以外の抗菌薬においては皮膚および皮下組織障害が最も多かった。抗結核薬は肝胆道系障害が111件と最も多く、次いで、眼障害が50件であった。

抗菌薬の単独使用事例では、セフェム系薬118件、ペニシリン系薬84件、ニューキノロン系薬77件、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤51件、サルファ剤46件、抗結核薬37件、テトラサイクリン系薬28件、マクロライド系薬25件、カルバペネム系薬7件、その他50件であった。最も多かった免疫系障害(すべてアナフィラキシーショック)169件は、セフェム系薬64件(セフトリアキソン32件、セファクロル10件、セフォチアム5件、セフォゾプラン4件等)、β-ラクタマーゼ阻害薬配合剤38件(スルバクタム・セフォペラゾン33件、スルバクタム・アンピシリン4件等)、ニューキノロン系薬30件(レボフロキサシン16件、ガレノキサシン5件等)、ピペラシリン10件、ホスホマイシン5件等であった。次に多かった皮膚および皮下組織障害157件は、サルファ剤41件(スルファメトキサゾール・トリメトプリム15件等)、ペニシリン系薬25件(アモキシシリン20件等)、レボフロキサシン8件、ミノサイクリン7件、クラリスロマイシン、スルバクタム・アンピシリン、セフカペンピポキシシル各5件、バンコマイシン4件、セフジニル3件であった。アモキシシリンは20件中10件が多形紅斑であり、スルファメトキサゾール・トリメトプリムは15件中8件が薬剤性過敏症候群であった。肝胆道系障害69件においては、抗結核薬24件(イソニアジド21件等)、セフェム系薬12件(セフジニル3件等)、ニューキノロン系薬10件(レボフロキサシン6件等)、マクロライド系薬7件(クラリスロマイシン4件等)であった。その他、テトラサイクリン系薬においては呼吸器系障害が10件(ミノサイクリン10件)と多かった。

支給の対象となった抗菌薬を含む事例および抗菌薬単独使用事例について、転帰ごとに、抗菌薬の系統別に副作用事例数を示した。Table 1aに死亡事例、Table 1bに障害事例、Table 1cに軽快事例を示した。抗菌薬を含む事例において、死亡は225件、障害79件、軽快1,636件であり、単独使用は、死亡62件、障害25件、軽快436件であった。さらに、主な副作用の名称と発現件数について、Table 2aに抗菌薬を含む事例、Table 2bに抗菌薬単独使用事例を示した。

死亡事例が最も多かったセフェム系薬は、皮膚および皮下組織障害49件のうち、43件が中毒性表皮壊死症、5件が皮膚粘膜眼症候群、1件が多形紅斑型薬疹であり、免疫系障害は23件すべてアナフィラキシーショックであった(Tables 1a, 2a)。障害事例は、皮膚および皮下組織障害21件すべて中毒性表皮壊死症または皮膚粘膜眼症候群であった(Tables 1b, 2a)。軽快事例は多い順に、

Table 1a. The course of injury based on the type of antimicrobials covered by the relief system (Death)

	Skin and subcutaneous tissue disorders	Hepatobiliary disorders	Immune system disorder	Blood and lymphatic system disorders	Kidney and urinary tract disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Gastrointestinal disturbance	Eye disorder	Infectious and parasitic diseases	Neuropathy	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Total
Cephems	49 (1)	13 (1)	23 (15)	5	3	17 (2)	0	0	1 (1)	0	1	112 (20)
Quinolones	19	6	4	1	1	2	2	0	1	0	3	39
Macrolides	6	5 (2)	3 (1)	1	2 (2)	2	1	0	0	0	1	21 (5)
Penicillins	12	2	1 (1)	2	0	0	0	0	0	0	0	17 (1)
Antituberculous agents	2 (1)	16 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	19 (3)
β -lactamase inhibitors	16 (2)	0	18 (16)	2	2	3	0	0	0	0	2	43 (18)
Tetracyclines	6 (1)	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	12 (1)
Carbapenems	20	4	6 (6)	5	0	6	0	0	1	0	0	42 (6)
Sulfa drugs	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Other	22	3	4 (4)	5 (1)	0	1	1	0	1	0	0	37 (9)
Total	153 (9)	51 (5)	61 (43)	22 (1)	8 (2)	33 (2)	4	0	4 (1)	0	7	343 (63)

The numbers in brackets show the claims for adverse events after a single administration of antimicrobials.

Table 1b. The course of injury based on the type of antimicrobials covered by the relief system (Disability)

	Skin and subcutaneous tissue disorders	Hepatobiliary disorders	Immune system disorder	Blood and lymphatic system disorders	Kidney and urinary tract disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Gastrointestinal disturbance	Eye disorder	Infectious and parasitic diseases	Neuropathy	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Total
Cephems	21 (1)	0	3 (1)	0	3	1	0	4	0	1 (1)	0	33 (3)
Quinolones	3	1	1 (1)	0	3	0	0	0	0	0	1	9 (1)
Macrolides	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Penicillins	7 (1)	1	4 (3)	1	0	1	0	0	0	0	0	14 (4)
Antituberculous agents	0	0	0	0	0	0	0	41 (8)	0	7	0	48 (8)
β -lactamase inhibitors	0	0	3 (3)	0	1 (1)	0	0	0	0	1	0	5 (4)
Tetracyclines	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	3
Carbapenems	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Sulfa drugs	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	4	0	0	0	0	3 (3)	0	7 (3)
Total	34 (2)	2	11 (8)	1	13 (1)	2	0	45 (8)	0	13 (4)	1	122 (23)

The numbers in brackets show the claims for adverse events after a single administration of antimicrobials.

Table 1c. The course of injury based on the type of antimicrobials covered by the relief system (Alleviation)

	Skin and subcutaneous tissue disorders	Hepatobiliary disorders	Immune system disorder	Blood and lymphatic system disorders	Kidney and urinary tract disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Gastrointestinal disturbance	Eye disorder	Infectious and parasitic diseases	Neuropathy	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Total
Cepheids	362 (21)	162 (11)	105 (48)	21 (1)	37 (2)	16 (1)	11 (6)	2	17 (5)	5	2 (2)	740 (97)
Quinolones	224 (20)	100 (10)	75 (29)	12 (1)	18 (3)	15 (1)	5 (2)	0	10 (2)	4 (2)	12 (6)	475 (76)
Macrolides	185 (6)	88 (5)	9 (1)	9	4 (1)	9	12 (3)	0	2	2	4 (3)	324 (19)
Penicillins	154 (24)	35 (1)	20 (10)	7 (1)	7	3	63 (44)	0	3	0	1	293 (80)
Antituberculous agents	50 (1)	95 (22)	0	17	4 (2)	4 (1)	1 (1)	9	0	3	1 (1)	184 (28)
β -lactamase inhibitors	44 (7)	10 (1)	25 (19)	3 (2)	4	3	2 (1)	1	3 (1)	2	0	97 (31)
Tetracyclines	44 (6)	21 (6)	5 (2)	1	3	19 (10)	0	0	0	4 (1)	0	97 (25)
Carbapenems	24	5	1 (1)	5	0	1	1	0	2	0	0	39 (1)
Sulfa drugs	54 (41)	10 (5)	0	6 (3)	0	1 (1)	0	0	3 (3)	0	0	74 (53)
Other	114 (20)	38 (3)	10 (8)	19	13 (2)	3 (1)	3 (1)	0	4 (2)	0	1 (1)	205 (38)
Total	1,255 (146)	564 (64)	250 (118)	100 (8)	90 (10)	74 (15)	98 (58)	12	44 (13)	20 (3)	21 (13)	2,528 (448)

The numbers in brackets show the claims for adverse events after a single administration of antimicrobials.

薬疹 170 件, 薬物性肝障害 159 件などであった (Tables 1c, 2a)。他の系統の抗菌薬においても死亡および障害事例は中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群, アナフィラキシーショックが多くを占めていた (Table 2)。一方, 抗結核薬の死亡事例は肝胆道系障害が 16 件と最も多く (Table 1a), 障害事例は眼障害が 41 件と最も多かった (Table 1b)。その他, ペニシリン系薬の軽快事例において, 胃腸障害が 63 件あり (Table 1c), そのうち, 44 件は出血性大腸炎であった (Table 2a)。また, 支給対象となった抗菌薬単独使用の死亡事例では, 免疫系障害 (アナフィラキシーショック) が 43 件と最も多く (Table 1a), セフェム系薬 15 件, β -ラクタマーゼ阻害薬配合剤 16 件, カルバペネム系薬 6 件, グリコペプチド系薬 2 件, ホスホマイシン系薬 2 件, ペニシリン系薬 1 件, マクロライド系薬 1 件であった (Table 2b)。

抗菌薬は, 軽症から重症まで感染症治療において幅広く臨床で使用され, 今日の治療において必要不可欠な存在である。しかし, 抗菌薬は種々の副作用を有しており¹⁾, 本研究においても, 副作用被害請求を行い支給となった事例のうち, 抗菌薬を使用していた事例は 10 年間で 1,940 件, 全体の 23% であった。2004 年度に比べ, 2005 年度は全体の報告件数が急激に増えているが, その要因は不明であった。ただし, 抗菌薬の報告が占める割合については, 18.5~24.0% と大きな変動は認められなかった。2004 年度から副作用被害救済制度が支給の対象となった抗菌薬の副作用器官別大分類では, 皮膚および皮下組織障害が 1,010 件と全体の 45% を占め, そのうち, 薬疹が 491 件と最も多かった。PMDA からの医薬品適正使用のお願い²⁾として, 2012 年 4 月に, 医薬品による重篤な皮膚障害の早期発見について注意喚起がなされており, 早期発見が最も重要である。中毒性表皮壊死症, 皮膚粘膜眼症候群は, その発生はまれではあるものの, いったん発症すると多臓器障害の合併症等により致命的な転帰をたどることがあり, さらに皮膚症状が軽快した後も眼や呼吸器官等に障害を残したりするなど, 重篤な副作用疾患である³⁾。そのため, 患者へ初期症状について説明を行い, 初期症状を認めた時には速やかに受診するよう適切に注意喚起することが重要である。

支給の対象となった抗菌薬単独使用例で死亡となった事例では, アナフィラキシーショックが 43 件と最も多かった (Table 2b)。アナフィラキシーショックの発現を確実に予知する方法はないため, 投与前の問診と投与時の観察, ショックおよびアナフィラキシー様症状が出現した際の対応が最も重要である。また, アナフィラキシーショックは, スルバクタム・セフォペラゾン, セフトリアキソンで多く報告されていた。Lin らは 1985~1990 年の調査でセフトリアキソンによるアナフィラキシーショックが 17 例で発現したことを報告している⁴⁾。一方, スルバクタム・セフォペラゾンによるアナフィラキシー

Table 2a. The concrete diagnoses of antimicrobials-induced adverse events covered by the relief system (All cases, n = 2,733)

	Death	Disability	Alleviation
Cephems	111 (toxic epidermal necrosis: 43, anaphylactic shock: 23)	31 (mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 21)	646 (drug eruption: 170, liver dysfunction: 159)
Quinolones	35 (mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 15)	9 (toxic epidermal necrosis: 3, acute renal failure: 3)	439 (drug eruption: 122, liver dysfunction: 99)
Macrolides	18 (toxic epidermal necrosis: 6, liver dysfunction or fulminant hepatitis: 5)	3 (toxic epidermal necrosis: 2)	292 (drug eruption: 132, liver dysfunction: 87)
Penicillins	17 (mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 12)	12 (mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 7, anaphylactic shock: 4)	276 (drug eruption: 120, hemorrhagic colitis: 44)
Antituberculous agents	19 (fulminant hepatitis: 16)	41 (toxic optic neuropathy: 41)	173 (liver dysfunction: 95)
β -lactamase inhibitors	41 (anaphylactic shock: 18, mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 16)	5 (anaphylactic shock: 3)	86 (anaphylactic shock: 25, drug eruption: 24)
Tetracyclines	12 (toxic epidermal necrosis: 5)	3 (mucocutaneous-ocular syndrome: 1)	93 (drug eruption: 24, interstitial pneumonia: 6)
Carbapenems	40 (mucocutaneous-ocular syndrome or toxic epidermal necrosis: 20)	1 (renal dysfunction: 1)	33 (toxic epidermal necrosis: 12, drug eruption: 9)
Sulfa drugs	1 (mucocutaneous-ocular syndrome: 1)	0	65 (drug-induced hypersensitivity syndrome: 23, drug eruption: 21)
Other	35	14	182

Table 2b. Cases of a single administration of antimicrobials (n = 523)

	Death	Disability	Alleviation
Cephems	21 (anaphylactic shock: 15)	3 (mucocutaneous-ocular syndrome: 1, anaphylactic shock: 1)	94 (anaphylactic shock: 47)
Quinolones	0	1 (anaphylactic shock: 1)	76 (anaphylactic shock: 29)
Macrolides	3 (fulminant hepatitis: 2, renal failure: 2)	0	22 (liver dysfunction: 5, drug eruption: 4)
Penicillins	1 (anaphylactic shock: 1)	4 (anaphylactic shock: 3)	79 (hemorrhagic colitis: 44)
Antituberculous agents	3 (fulminant hepatitis: 2)	8 (toxic optic neuropathy: 8)	26 (liver dysfunction: 22)
β -lactamase inhibitors	18 (anaphylactic shock: 16, toxic epidermal necrosis: 2)	4 (anaphylactic shock: 3)	29 (anaphylactic shock: 19)
Tetracyclines	1 (drug-induced hypersensitivity syndrome: 1)	0	27 (interstitial pneumonia: 6)
Carbapenems	6 (anaphylactic shock: 6)	0	1 (anaphylactic shock: 1)
Sulfa drugs	0	0	46 (drug-induced hypersensitivity syndrome: 20)
Other	9	5	36

ショックに関する報告はほとんどなく⁵⁾, スルバクタム・セフォペラゾンを使用する際は、アナフィラキシーショックの発現に十分注意する必要があることが本調査から示された。セフォチアムは医療従事者の接触性皮膚炎によるアナフィラキシーショック症例が数多く報告されているが⁵⁾, 本調査においても5件報告されていた。

アナフィラキシーショックの次に多かった皮膚および

皮下組織障害については、アモキシシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムで多く報告されていた。医薬品副作用データベース (JADER) において、アモキシシリンは多形紅斑の報告数が157件あり、ROR (Reporting Odds Ratio) 値も18と他の薬剤に比べ、発現率がかなり高いことが報告されている⁶⁾。本調査においてもアモキシシリンによる多形紅斑は皮膚および皮下組織障

害のなかで10件と最も多かった。その他、JADERの調査において、薬剤性過敏症候群ではスルファメトキサゾール・トリメトプリム、皮膚粘膜眼症候群ではクラリスロマイシン、セフカペンピボキシル、中毒性表皮壊死症ではレボフロキサシンの報告件数が上位になっていた⁶⁾。本調査において、スルファメトキサゾール・トリメトプリムによる薬剤性過敏症候群の報告は8件と多かったが、皮膚粘膜眼症候群のクラリスロマイシン、セフカペンピボキシルはそれぞれ1, 3件、中毒性表皮壊死症ではレボフロキサシン1件であった。

抗菌薬単独使用例で障害事例が最も多かったのは、抗結核薬の眼障害(8件)であり(Tables 1b, 2b)、いずれの事例もエタンブトールによる中毒性視神経症であった。また、併用事例においても抗結核薬の障害事例(41件)は中毒性視神経症であり、すべてエタンブトールを含む事例であった(Tables 1b, 2a)。エタンブトールによる中毒性視神経症の発生には、重篤な症状にいたらない視神経症が見逃されている可能性が示唆されており⁷⁾、患者への中毒性視神経症に関する初期症状の説明と定期的な眼検査が必須である。他に、抗菌薬単独使用例の軽快事例における特徴的な副作用として、ペニシリン系の出血性大腸炎(44件)が挙げられる(Tables 1c, 2b)。抗菌薬起因性出血性大腸炎の原因抗菌薬の85%は合成ペニシリン剤であると報告されている⁸⁾。投与中止により軽快し、予後も良好であるため、軽快しない場合は、他の疾患を考えるべきである。

不支給となった抗菌薬の事例は157件あり、そのうち61件は“使用目的または使用方法が適正とは認められない”という理由によるものであった。このような不適正

使用による副作用被害を回避するために、薬剤師は抗菌薬のさらなる適正使用に努めなければならないと考えられた^{9, 10)}。

今回の調査において抗菌薬の不適正使用例も見受けられたことから、抗菌薬使用時の問診、患者への副作用の初期症状の説明および具体的な対処法等の情報提供に加えて、抗菌薬のさらなる適正使用の推進が重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) 堀 誠治：安全性から見た抗菌薬。薬学雑誌 2011; 131: 1423-8
- 2) 厚生労働省：医薬品による重篤な皮膚障害について。医薬品医療機器等安全性情報 2012; (No. 290): 9-13
- 3) 渡辺秀晃：Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症。治療 2007; 89: 3273-8
- 4) Lin R Y: A perspective on penicillin allergy. Arch Intern Med 1992; 152: 930-7
- 5) 川島 綾, 高野浩章, 滝脇弘嗣, 荒瀬誠治：ピペラシリンとセフォペラゾンによる接触蕁麻疹症候群の1例。臨皮 2005; 59: 861-4
- 6) 澤田克彦, 広岡 禎：重篤な薬疹を引き起こす薬剤に共通点はあるのか。薬剤疫学 2014; 19: 31-7
- 7) 松本正孝, 濱川正光, 桜井稔泰, 多田公英, 池田顕彦, 加藤達雄, 他：エタンブトール視神経症の発生割合と定期的視力検査の有用性。日呼吸会誌 2013; 2: 187-92
- 8) 櫻井幸弘：薬剤起因性出血性消化器疾患。日本臨牀 1998; 56: 2382-6
- 9) 谷口亮央, 熊谷いづみ, 橋本義宏, 小林 龍, 柴波明男, 小林 均, 他：副作用被害救済制度への薬剤師のかかわり。日病薬師会誌 2007; 43: 1103-6
- 10) 門村将太：抗菌薬の副作用と、その対応に薬剤師がどう関わるか。薬局 2010; 61: 2640-7

Actual status of adverse reactions to antimicrobials covered/not covered by a public relief system

Saki Sato, Kazuaki Matsumoto, Yuko Kuroda and Junko Kizu

Division of Practical Pharmacy, Keio University Faculty of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo, Japan

The Adverse Drug Reaction Relief System is a public relief system for those suffering from serious injuries related to drugs despite their appropriate use, and information regarding the payment of relief benefits as part of it is published on the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency's website. To clarify the actual states of adverse reactions to antimicrobials, this study examined adverse events related to them as responsible drugs, which had been covered by this system.

Data such as the course of injury and symptoms, contained in reports which had been submitted within the period between April 2004 and March 2014, were collated and analyzed based on the type of antimicrobial.

Among the 9,845 claims for the payment of relief benefits, 2,067 were related to antimicrobials, 1,940 and 157 of which had been covered and not covered by the relief system, respectively; among the latter, 61 had not been covered for the reason that "the purpose or method of drug use could not be regarded as appropriate". The number of major injuries involving each organ system was as follows: skin and subcutaneous tissue disorders: 1,010; hepatobiliary system disorders: 429; and immune system disorders: 312. The course of injury was: death: 225; disability: 79; and alleviation: 1,636. The majority of deaths and disabilities were associated with toxic epidermal necrosis, Stevens-Johnson syndrome, or anaphylactic shock. Furthermore, the most frequent causes of death after a single administration of antimicrobials covered by the relief system were immune system disorders (anaphylactic shock), as observed in 43. Anaphylactic shock had occurred after the administration of: cepheems: 15; beta-lactamase inhibitors: 16; carbapenems: 6; glycopeptides: 2; fosfomycin: 2; penicillins: 1; or macrolides: 1.

Considering that antimicrobial use had been inappropriate in some cases, the further promotion of the appropriate use of these drugs, in addition to interviews prior to their use, explanations of initial symptoms to patients, and information regarding necessary items, such as appropriate measures against such symptoms, may be important.