

医薬品・医療用具等 安全性情報

Pharmaceuticals
and
Medical Devices
Safety Information
No. 206

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) 背景

注射用抗生物質製剤及び合成抗菌剤については、まれにショック・アナフィラキシー様症状を起こすことが知られており、その安全対策として、添付文書の重要な基本的注意の項に、「①ショックがあらわれるおそれがあるので、問診を十分に行う。なお、事前に皮膚反応を実施することが望ましい。②ショック発生時には救急処置のとれる準備をしておく。また、投与後の患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行う。」旨が記載されている。これに従い、注射用抗生物質製剤等の使用に際しては、一般的に、事前の皮内反応が実施されている状況にある。

今般、社団法人日本化学療法学会において皮内反応の有用性に関する検証が行われ、皮内反応の中止及びそれに代わるショック等に対する安全対策に関する提言がまとめられたこと及びこれを受けて、財団法人日本抗生物質学術協議会からも皮内反応の廃止を求める要望書が提出されたことから、薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を行ったので、その結果等についてお知らせするとともに、注射用抗生物質製剤等の適正な使用についてお願いする。

(2) (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

1) (社)日本化学療法学会がとりまとめた提言の概要¹⁾

- ・本邦における注射用 β ラクタム系抗菌剤等の添付文書中に「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」等と記載されているが、皮内反応を実施する意義について十分な検証がなされていない。
- ・抗菌剤の静脈内投与時におけるアナフィラキシーショックの予知目的で行われる皮内反応実施の有用性に関するエビデンスは存在しない。

- ・皮内反応を通常行わない米国とわが国の β ラクタム系抗菌剤におけるアナフィラキシーショックの頻度は、米国の方が低い傾向にあり、皮内反応がアナフィラキシーショックを予知しているとは言い難い。

- ・皮内反応を実施している臨床現場で、皮内反応陽性例は真のアレルギー陽性例に比較して圧倒的に多く、治療に必要な抗菌剤の投与を受けられず不利益を被っている患者がいることが推測される。

以上のような検討事項と臨床現場の医師の意識調査を勘案して、アナフィラキシーショックの予知に用いられる注射用抗菌剤等の皮内反応は、可及的速やかに中止することを提言する。

ただし、極めて低頻度であるがアナフィラキシーショックが発現するので、事前に抗菌剤によるショックを含むアレルギー歴の問診を必ず行い、静脈内投与開始20～30分間における患者の観察とショック発現に対する対処の備えをしておくことが必要である。

2) (財)日本抗生物質学術協議会からの要望書の概要

- ・ β ラクタム系注射剤の皮内反応は、注射用製剤に含有されていた不純物に起因するアレルギー反応を予知するために設定された試験であり、製剤の純度が著しく向上した今日においては、皮内反応を実施する意義は薄れたと考えられる。

- ・「ペニシリンショック」という社会問題は既に沈静化しており、皮内反応の存続意義は薄れたと考える。また、ペニシリンショックが頻発した製剤は解明され、既に製造は中止されている。

- ・用量－反応が未だ確立していない皮内反応を実施することは、現在の医療倫理の観点から問題があると考えられる。

- ・現在臨床現場に供給されている皮内反应用バイアルには、製剤とは異なるロットの薬剤が充填されており、製剤に含有する添加物も添加されていない場合が多い。

以上より、今日においては、 β ラクタム系注射剤の皮内反応は科学的に根拠が乏しい試験であり、今後継続する意義はないものと結論付けられる。

(3) 薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討の概要

(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、海外の注射用抗生物質製剤等における添付文書の記載状況、国内の添付文書の記載状況及びショック等の副作用発生報告状況などについて検討し、以下のような結論に至った。

①皮内反応ではショック・アナフィラキシー様症状を予知することはできないこと、真にアレルギーを有する者より偽陽性の者が圧倒的に多く、適切な治療を受ける機会を失っていること及び皮内反応の実施がアレルギーを生じさせる可能性があることから皮内反応を実施することによる不利益もあること、などから、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。

②安全対策としては、皮内反応を含む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、早急な対応をとることがより大切である。

なお、今後、皮膚反応の実施を推奨しない理由は、注射用抗生物質製剤等によるショック等がなくなり安全となったためではなく、ショック等を予知する方法として皮膚反応を実施する意義が乏しいためであることについて、十分な情報を提供する必要がある。

③アレルギー歴を有する者については、当該医薬品の投与を原則として行うべきでないが、治療の上で他剤に変更できない場合などに、皮膚反応を事前に実施した後に投与する事例も存在すると考えられる。このような事例における皮膚反応の有用性を否定するものではない。ただし、このような場合の対応は、特殊な事例であり、一般的な添付文書への記載としては馴染まないと考えられ、むしろ実際の

皮膚反応の実施方法も含め（社）日本化学療法学会でガイドラインを作成し、広く医薬関係者に周知することが適当である。

（４）薬事・食品衛生審議会の専門委員による検討を踏まえた安全対策

上記の検討を踏まえ、以下の安全対策をとることとした。

１）添付文書における「使用上の注意」の改訂

「重要な基本的注意」の項の記載を、次のように改める。

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。

- ①事前に既往歴等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。
- ②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。
- ③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。

２）適正使用情報の提供

①医薬品・医療用具等安全性情報への掲載

本誌に記事を掲載し、広く医薬関係者に本改訂に係る経緯、評価、対応について、お知らせする。

②抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドラインの作成

抗生物質等によるアナフィラキシーの防止策、発生後の対応策等の適正使用に関するガイドラインの作成を（社）日本化学療法学会に依頼し、以下の項目からなる「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004年版）」が作成された。本ガイドラインは、（社）日本化学療法学会のホームページ（<http://www.chemotherapy.or.jp/>）に掲載され、会員だけでなく広く医薬関係者への周知がなされている。

- １．緒言
- ２．抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項
- ３．アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと
- ４．投与時の観察
- ５．救急時の対応
- ６．抗菌薬の皮膚反応試験
- ７．結語

③抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のリーフレットの配布等

上記ガイドラインの概要をまとめたリーフレット「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について（2004年版概要）」（表１参照）を日本製薬団体連合会から全医療機関に配布するとともに、各製薬企業の医薬情報担当者が医薬関係者を訪問等して適正使用情報の周知徹底を図ることとした。

３）ショック・アナフィラキシー様症状の発生件数等の報告

今後、注射用抗生物質製剤等の一般的な皮膚反応は推奨しないこととしたことに伴うショック・アナフィラキシー様症状の発生状況の推移を確認するため、当面３年間は製剤毎の当該副作用の発生件数等について各企業から報告を求めることとした。

(5) 最後に

医薬関係者におかれては、添付文書及び学会作成のガイドラインに従い、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き十分に御留意いただくとともに、当該医薬品の副作用を入手した際には、薬事法第77条の4の2第2項の規定に基づき厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告をお願いする。

表 1

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策について（2004年版概要）

1. 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項

抗菌薬によるショック、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。

- 1) 事前に既往歴等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を必ず確認すること。
- 2) 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。
- 3) 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。

2. アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと

- 1) 患者の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行う。
- 2) 抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合
 - ① 抗菌薬にショックの既往がある患者については、以下のように判断する。
 - i) 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。
 - ii) 類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、同じ β -ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する。
 - ② 抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者については、次のように判断する。
 - i) 当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。
 - ii) 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。
 - ③ ①-i) および②-i) における皮膚反応試験は、プリックテストから始める必要があり、当該注射薬を用いることとする。なお、事前にアレルギー専門医に相談することが望ましい。

3. 投与時の観察

1) 投与方法：

- ① 投与開始後は注意深く観察する。
- ② 下記の症状が現れたら、速やかに投与中止し、適切な処置を行う。

即時型アレルギー反応を疑わせる症状

- ① 注射局所の反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感、
- ② 全身反応：しびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部異常感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹、

4. ショック等の発生時に必要な薬剤例（成人および小児）

- 1) エピネフリン（ボスミン[®]） → アナフィラキシー初期治療薬
- 2) ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ[®]、など） → 副腎皮質ステロイド薬
- 3) マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注[®]） → 抗ヒスタミン薬
- 4) アミノフィリン（ネオフィリン[®]） → 気管支拡張薬
- 5) ドパミン（イノバン[®]、など） → 昇圧薬
- 6) 輸液製剤（生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液）

5. ショックの症状と程度

1) ショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、症状に応じて対処する。

	血圧低下	意識障害	気道閉塞症状	症状の程度
軽症	(-)	(-)	(-)	軽度
中等症	(+)	(-)	(±)	中等度
重症	(+)	(+)	(+)	重度

2) 呼吸管理が十分に行えない医療施設において、中等症～重症のショックおよびアナフィラキシー様症状が発現した場合には、出来る限りの対応をしながら、対応可能な施設に速やかに移送する。

6. 救急処置の具体例

1) 自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに当該抗菌薬の静注を中止する。

2) バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。

3) 軽症の場合

①輸液投与：静脈ルートを確保して、必要な薬剤の使用に備える。

②酸素投与：必要に応じて行う。

③対症療法：必要に応じて行う。

a. マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®）

b. コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®）

④エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.2～0.5mgを皮下注：症状の改善がみられない場合に投与

4) 中等症～重症の場合

①エピネフリンの投与：

（成人）エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.2～1.0mgを皮下注あるいは筋注

あるいは、エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.25mgの10倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合、5～15分おきに追加投与する。

（小児）エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.01mg/kg（最大0.3mg）を皮下注射する。

あるいは、エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.01mg/kgの10倍希釈をゆっくり静注。

効果不十分な場合、5～15分おきに追加投与する。

②輸液投与：乳酸加リンゲル液など20mL/Kg/時間程度で開始。

*心不全、腎不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。

③酸素投与および気道確保：

a. 高濃度（60%以上）の酸素投与。

b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。

④循環管理：必要に応じて下記の処置を行う。

a. 昇圧剤投与：血圧低下が遷延する際は、ドパミン5～20μg/kg/分を併用する。

⑤ステロイド投与

（成人）コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®） 500mg～1000mg点滴静注

（小児）コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®） 100～200mg点滴静注

* 4～6時間毎に静注

⑥抗ヒスタミン薬

（成人）マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®） 5mg静注

（小児）マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®） 2.5～5mg静注

（平成16年9月 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会作成）

<参考文献>

- 1) 社団法人日本化学療法学会臨床試験委員会 皮内反応検討特別部会 報告書，日本化学療法学会雑誌，51（8）：497-506（2003）