

重篤副作用疾患別対応マニュアル

手足症候群

平成 22 年 3 月
(令和元年 9 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成にあたっては、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、一般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。

○「手足症候群」マニュアル作成委員会

一般社団法人日本癌治療学会

安部 能成	千葉県立保健医療大学健康科学部
江見 泰徳	福岡県済生会福岡総合病院がん治療センター長
大路 貴子	神戸市立医療センター西市民病院看護師長
唐澤 久美子	東京女子医科大学放射線腫瘍学講座教授
鈴木 大介	岡崎市民病院薬局
田口 哲也	京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌・乳腺外科教授

公益社団法人日本皮膚科学会

末木 博彦	昭和大学医学部皮膚科学講座主任教授
西澤 綾	がん研有明病院皮膚科副医長
山崎 直也	国立がん研究センター中央病院皮膚腫瘍科長
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科学教授
相原 道子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授

公益社団法人日本臨床腫瘍学会

上田 弘樹	和歌山県立医科大学附属病院腫瘍センター病院教授
菅野 かおり	日本看護協会神戸研修センター認定看護師教育課程課長
小林 心	がん研究会有明病院乳腺内科医長
土橋 賢司	九州大学病院血液・腫瘍・心血管内科助教
堤 康晴	朝倉医師会 朝倉医師会病院看護部
縄田 修一	昭和大学横浜市北部病院薬剤部講師

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

谷藤	亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱	敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越	亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野	良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林	進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐	隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏	由利子	一般財団法人消費科学センター理事
上野	茂樹	日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部長
薄井	紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原	忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村	健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守	国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩	義之	財務省診療所所長
齋藤	嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田	光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷	悦子	東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川	一	帝京大学医療技術学部学部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田	寛	お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

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」が中心である。しかしながら、

- 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る。

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ある。

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」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、患者および臨床現場の医師、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ある。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

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た。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【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）を記載した。

【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た。

【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た。
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ある。

【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た。

【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た。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

てあししょうこうぐん
手足症候群

英語名 : Hand-Foot Syndrome

同意語 : Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (手掌・足底発赤知覚不全症候群)、Acral erythema (肢端紅斑)、Chemotherapy-induced acral erythema (化学療法薬誘発性肢端紅斑)、Palmar-plantar erythema (手掌・足底紅斑)、Hand-foot skin reaction (手足皮膚反応)

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、必ず起こるというものではありませんが、薬物によっては数十%の服用者に起こると言われています。副作用とは気づかずに放置していると、病状に深刻な影響を及ぼすことがありますので、早めに対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考にして、患者さんご自身、またはご家族にこのような副作用があることを知っていただき、以下のような症状に気づかれたら、早急に医師に連絡してください。

てあししょうこうぐん

「手足症候群」は、抗がん剤によって手や足の皮膚の細胞が障害されることで起こる副作用です。抗がん剤の治療を受けていて、次のような症状に気づかれた時には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足症候群」にみられる症状

●手や足の感覚の異常

「しびれ」「チクチク、ピリピリした痛み」、「痛みに敏感」

「熱い砂の上を歩いているか、靴の中に砂利があるかのような感覚」

●手や足の皮膚の変化

「赤み（発赤、紅斑）」「むくみ」「色素沈着」

「カサカサする乾燥」「角化（皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態）」「ひびわれ」「水ぶくれ（水ほう）」

「落屑（剥がれ落ちる）」

●爪の変形

「変形」「色素沈着」「うすくなる」「割れる」

1. 手足症候群とは？

がん細胞を殺したり、あるいは増殖をおさえたりするために抗がん剤による化学療法が行われます。しかし同時にこの薬が正常な細胞にも作用するためいろいろな副作用が生じます。

抗がん薬の副作用の中で手や足の皮膚や爪に起こるものに手足症候群があります。手足症候群は、抗がん剤による治療中に手や足の皮膚にみられる一連の症状に付けられた名称です。普通これらの症状は身体の左右両側に現れます。なぜ起こるかはさまざまな説が唱えられていますがよくわかっていません。また、薬の種類によって症状や現れる部位が異なることがあります。

「手足症候群」を起こす可能性がある代表的な薬として 次のものが知られています

注射剤：ドキシソルビンリポソーム注射剤

ドセタキセル

フルオロウラシル

経口剤：カペシタビン

テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

テガフル・ウラシル

フルオロウラシル

レゴラフェニブ

ソラフェニブ

スニチニブ

レンバチニブ

ゲフィチニブ

エルロチニブ

アファチニブ

オシメルチニブ

2. 初期症状

手や足にしびれ、ピリピリするような感覚の異常や、やけどした時のような痛みが起こります。このような感覚の異常は、手や足に見たところ変化がなくても起こることがあります。また、手足が全体的に赤くはれぼったくなったり(図1)、部分的に赤くはれたり(図2)、水ぶくれができたります。特にかかとや手の指先など力のかかるところに症状がでやすいことがわかっています。



図1 カペシタビンで治療中の患者さんの手のひら。手のひら全体が赤くなり少しはれています。



図2 ソラフェニブで治療中の患者さんの手のひら。指が部分的に赤くはれて痛みがあります。

3. 早期発見と早期対応のポイント

抗がん剤の治療が始まったら自分の手や足をよく観察してください。手足症候群の初期症状に気づいたら、できるだけその部位に刺激を与えず、安静を保つようにして、すぐに担当医に相談してください。手足症候群は症状が軽い初期段階のうちに対処すれば良くなる副作用です。長時間または繰り返し同じ部位に圧力がかからないようにすることも予防に役立ちます。

手足症候群の予防、悪化防止のために、以下のことに心がけてください

手や足の摩擦や熱を避けることが大切です。

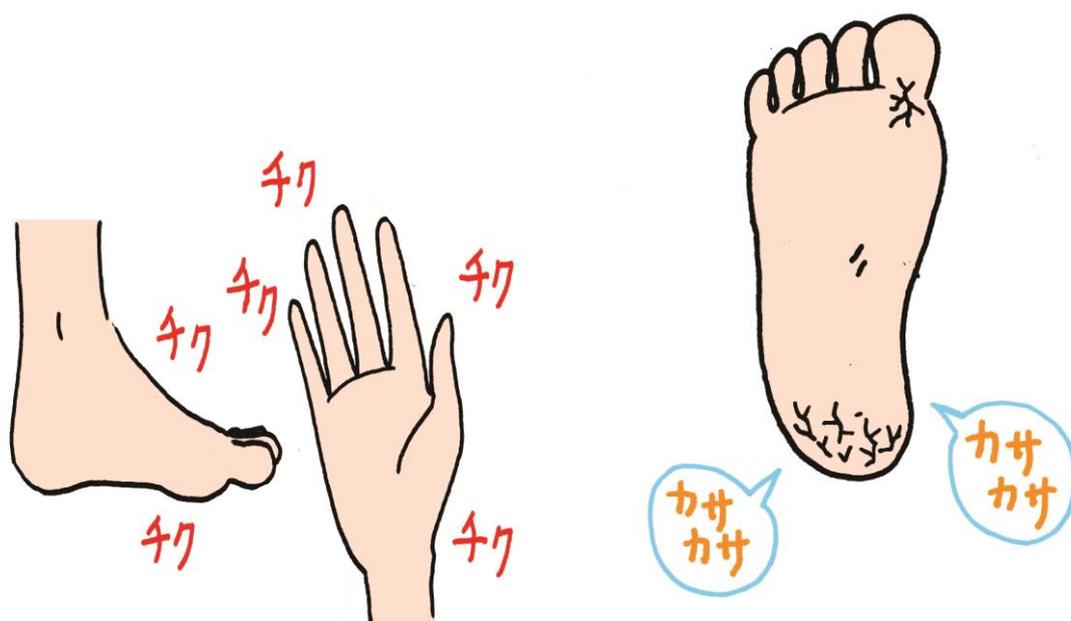
- 熱いお湯ではなく、ややぬるめのお湯を使ってシャワーや入浴、手洗い、洗い物をしましょう。
- 足に強い圧力がかからないように、歩行（ジョギング、運動など）や立ち時間をできるだけ短くし、こまめに休憩を取りましょう。
- 靴は柔らかい材質で足にあったものを選び、圧のかかりにくい中敷（ジェルや低反発のもの）、厚めで締め付けない綿の靴下を使用しましょう。
- 家庭で使う用具（包丁、ドライバー、ガーデニング用具など）を使う時握りしめる時間を短くするか、圧をかけなくてよいもの（ピーラーなど）を使用しましょう。
- 台所洗剤や洗濯用洗剤は刺激の少ないものを選ぶか、手袋を着用しましょう。
- 手のひらと足の裏に保湿クリームを塗って潤いを保ちましょう。

<p>手足の保湿</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1日2～3回は保湿剤（日常的に使用している自分の肌に合っているもの）を塗る。（手洗いの後や、入浴後、寝る前など。） ・ 特に、入浴後は皮膚の水分が蒸発する前に保湿剤を塗る。 ・ 保湿剤は処方された指示量を塗布する。
<p>手足の清潔</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 手洗いや入浴、シャワーなどで常に清潔を心がける。 ・ 手足を洗う際は、ナイロンタオルやたわしなど硬いもので皮膚をこすらない。液状のハンドソープや石鹸を十分に泡立ててやさしく洗う。
<p>物理的刺激を避ける （手足を締め付けたり、圧力がかかる動作に注意する）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 下記のような手指に力がかかる手作業を短時間にとどめる、あるいはなるべく避ける。 例）キーボードを打つ、スマートフォンなどの液晶画面を操作する、長時間の筆記、指を使っての洗髪、雑巾しぼり、固いフタの開け閉め、包丁の作業、ラケットやクラブを強く振るスポーツなど ・ 家事などの手作業の際は、ゴム手袋を避け、綿手袋を使用する。 ・ 水仕事の際は綿手袋とビニール製手袋などを重ねて使用し、洗剤や水に直接触れないようにする。 ・ 足にあった柔らかい靴を履く。小さい靴やハイヒール、革靴など足を締め付ける靴の長時間の着用を避ける。また健康サンダル（足底がデコボコしているもの）や大きめの靴（靴擦れをしやすい）も避ける。 ・ 長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングは足裏の負担になるため避ける。

- | | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">・締め付けを避けるために、やわらかく厚めで少し余裕のある靴下を履く。・圧のかかりにくい靴の中敷（ジェルや低反発のもの）を使用する。・熱い風呂やシャワーをさけ、手や足を湯に長時間さらさないようにする。・髪を洗う時は刺激の少ないシャンプーを使用し、指で擦るのを避けて、泡を立ててなでるように洗う。 |
|--|---|

担当医は、重症度（グレード）により治療の継続、薬の減量、休薬、中止、治療再開の時期などを決定します。手足症候群は、適切な処置により良くなることがわかっています。また、手足症候群によって、一時的に薬を休んでもがんの治療効果には差がないという報告があります。

薬は勝手に中止せず、必ず主治医に相談してください。この時には「痛みの有無や程度」「日常生活に支障を来しているかどうか」、「いつ頃から症状があったか」などの情報を担当医に伝えてください。症状によっては、担当医は皮膚科の医師に紹介する場合があります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、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入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。
(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

参考

手足症候群の重症度をグレードとして区分し、処置法の基準に利用します。グレード1は最も程度が軽いもので、グレード3は重いものです。

グレード	症 状
1	日常生活に支障を来していない しびれ 物に触れた時の不快な感覚 軽い焼けるような、またはチクチク刺すような感覚 ピリピリするような感覚 痛みを伴わない腫れ ^は 痛みを伴わない赤み 痛みを伴わない皮膚の角化 ^{かくか} （皮膚表面が硬く、厚くなってガサガサする状態） 爪の変形・色素沈着
2	痛みを伴い日常生活に制限を来す 痛みを伴う赤み 痛みを伴う腫れ 痛みを伴う皮膚の角化 ^{かくか} とひびわれ 痛みを伴う高度の皮膚のめくれ 痛みを伴う爪の強い変形・脱落
3	強い痛みがあり日常生活ができない 水ぶくれ 痛みを伴う高度な皮膚の角化 ^{かくか} とひびわれ 手または足の激しい痛み 痛みを伴う高度の皮膚のめくれ

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：このマニュアルの使い方

「手足症候群」は、フッ化ピリミジン系薬剤の副作用として従来より知られていたが、色素沈着など比較的軽度のものがほとんどであったこともあり、重篤な有害事象となるという認識が少なかった¹⁾。しかし、近年新たに承認された、カペシタビンやキナーゼ阻害薬では、手足症候群の発現頻度が高いばかりでなく、時として日常生活に障害を来すほどの重篤な臨床像を呈することが明らかになっている^{2), 3), 4)}。

手足症候群は休薬などの処置によりすみやかに軽快することがわかっており、重篤化を防ぐには早期診断と適切な初期対処が重要である。しかし、キナーゼ阻害薬による手足症候群では従来広く知られていたフッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群とは皮膚症状が異なるため、見逃さないよう注意が必要である。

本マニュアルにおいては、薬剤による皮膚所見の違いが理解しやすいように写真を配置するとともに、休薬・減量基準も薬剤別に記載した。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

手足症候群の好発部位は、手や足で反復した物理的刺激が起こる場所である。早期発見のポイントは、手足の感覚の異常、発赤の有無を頻繁に確認し初期症状を見過ごさないことである。進行すると、疼痛を伴う浮腫や過角化による皮膚の肥厚、水疱、亀裂、潰瘍、落屑などが出現し休薬を余儀なくされる^{5), 6)}。疼痛は、「熱傷のような痛み」と表現されることが多く、日常生活に支障を来すようになる。

1) フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群の早期症状

発症早期には、しびれ、チクチクまたはピリピリするような感覚の異常が認められる。この時期には視診では手足の皮膚に視覚的な変化を伴わない可能性がある。最初にみられる皮膚の変化は比較的びまん性の発赤（紅斑）である。少し進行すると皮膚表面に光沢が生じ、指紋が消失する傾向がみられるようになると次第に疼痛を訴えるようになる。

2) キナーゼ阻害薬による手足症候群の初期症状

手指腹部、関節部や踵のような、物理的刺激のかかる部位など圧力のかかる部位に限局性に紅斑、水疱が生じることが多い。フッ化ピリミジン系薬剤などの抗癌剤と比較し臨床像は高度である。(2. 副作用の概要と診断法の項参照)。

(2) 発症時期

手足症候群の初発発現時期は、フッ化ピリミジン系薬剤とキナーゼ阻害薬とでは違いがある。多くのキナーゼ阻害薬は、薬剤の種類により多少時期に違いがある。早ければ投与後1~2週から発現し、発現のピークは1サイクル目(1か月以内)が多い。徐々に発現頻度は減るが、服用開始から1~2週間程度は発現好発時期であり注意が必要となる。数か月経過した慢性期になると、水疱の出現頻度は減るが難治性の胼胝など過角化が著明となり、有痛性でQOLを損なう原因となる。一方フッ化ピリミジン系薬剤では多くの症例では投与後4か月以内に初発するが10か月まで初発が認められるため長期にわたり留意が必要である(1-4)。

文献追加

- (1) Grothey A, George S, van Cutsem E, Blay JY et al. Optimizing treatment outcomes with regorafenib: personalized dosing and other strategies to support patient care. *Oncologist*. 19(6):669-80, 2014
- (2) Grothey A, Sobrero AF, Siena S et al. Time profile of adverse events (AEs) from regorafenib (REG) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CORRECT study. *Journal of Clinical Oncology*, 2013 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 31, No 15_suppl, 2013: 3637
- (3) レンビマ®カプセル4mg・10mg適正使用ガイド
- (4) Sasaoka S, Matsui T, Abe J, Umetsu R et al. Evaluation of the Association of Hand-Foot Syndrome with Anticancer Drugs Using the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) and Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Databases. *Yakugaku Zasshi*. 2016;136(3):507-15

(2) 副作用の好発時期

1) カペシタビンにおける発現時期

A法 (3週間投与1週間休薬 1, 650mg/m²/日) における初発時期を図3に示す。
ほとんどの症例が投与16週までに発現していた。

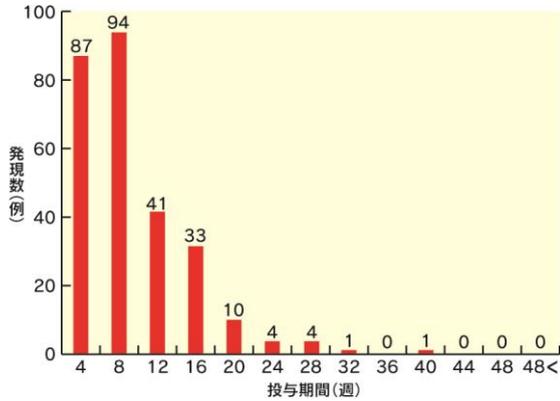


図3 カペシタビン投与後の初発時期 (N=1051)
乳がん 使用成績調査 (中外製薬社内資料)

B法 (2週間投与1週間休薬 2, 500mg/m²/日) における初発時期を図4に示す。
ほとんどの症例が投与9週までに発現していた。

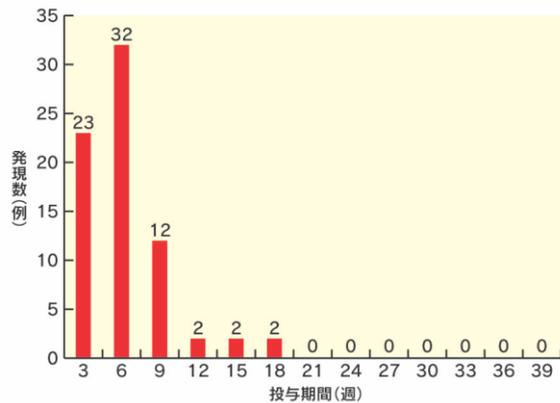


図4 カペシタビン投与後の初発時期 (N=95)
乳がん 大腸がん 国内第Ⅱ相試験 (中外製薬社内資料)

2) ドキソルピシンリポソーム注射剤における発現時期

リポソーム注射剤では投与開始後8週までにほとんどの症例が発現していた (図5)。

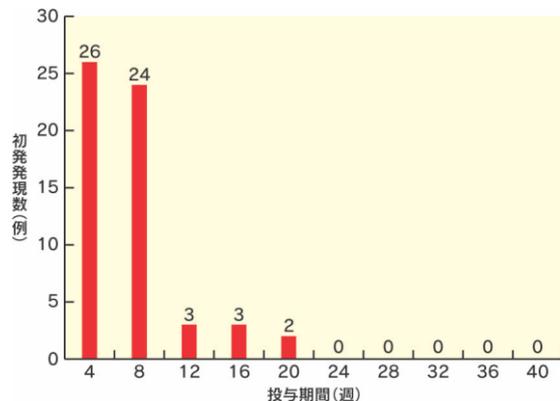


図5 ドキソルピシンリポソーム注射剤投与後の初発時期 (N=74)
卵巣がん 国内第Ⅱ相試験 (ヤンセンファーマ社内資料)

3) キナーゼ阻害薬における発現時期

①ソラフェニブでは投与開始から3週までに発現することが多くほとんどが9週までに発現していた。(図6)

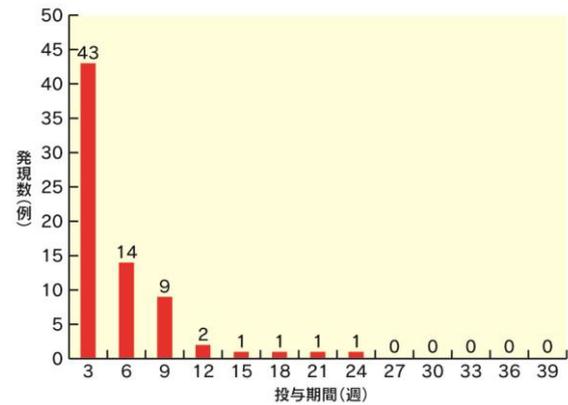


図6 ソラフェニブ 投与後の初発時期 (N=131)
腎細胞がん 国内第Ⅱ相試験 (適正使用ガイドより 一部改編)

②スニチニブにおいても投与12週までに発現する傾向を示したがそれ以降の発症例もみられた (図7, 図8)。

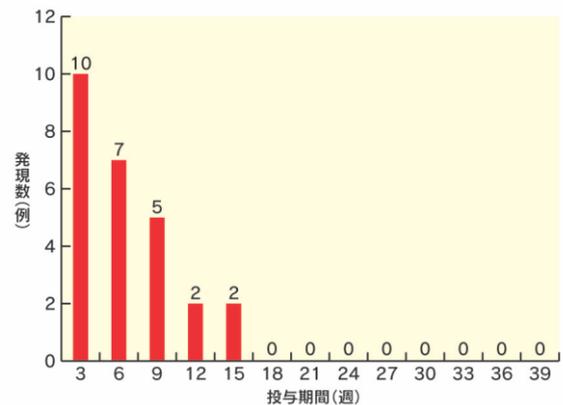


図7 スニチニブ投与後の初発時期 (N=30)
GIST 国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ファイザー社内資料)

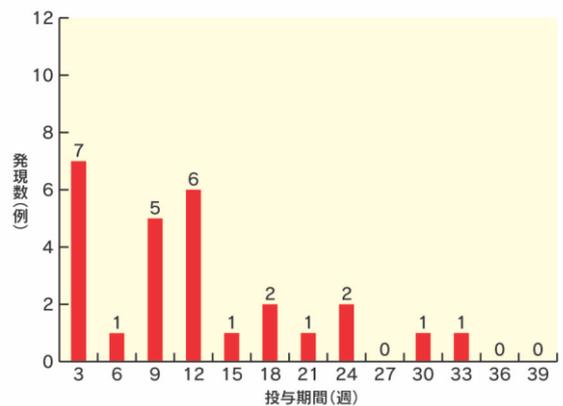
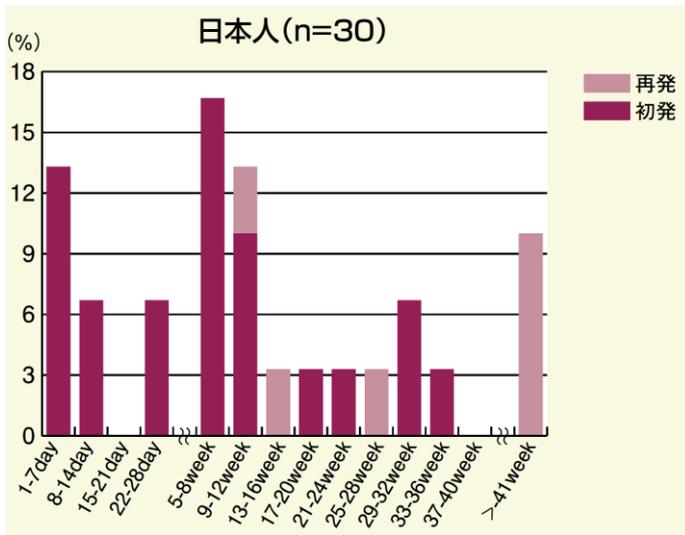


図8 スニチニブ投与後の初発時期 (N=51)
腎細胞がん 国内第Ⅱ相試験 (ファイザー社内資料)

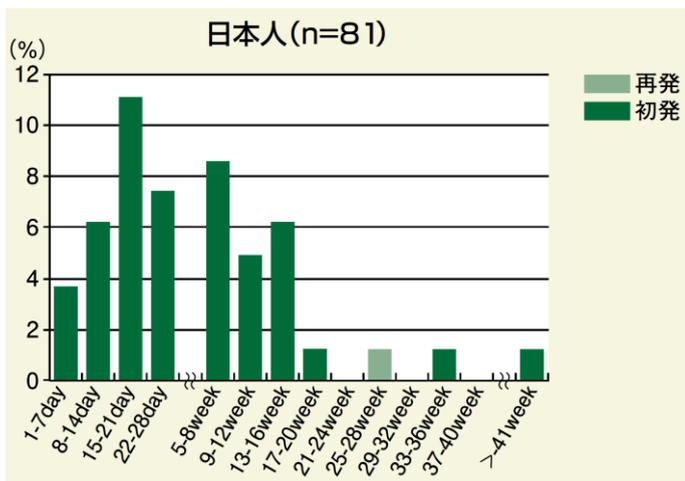
③レンバチニブ（甲状腺がん） 適正使用ガイドより

国際共同第Ⅲ相試験（無作為化期）のレンバチニブ投与群における手足症候群事象の初発までの期間 [中央値（最小値， 最大値）] は全体で 42 日（3 日， 608 日）、日本人では 36 日（3 日， 225 日）だった。（図 9）



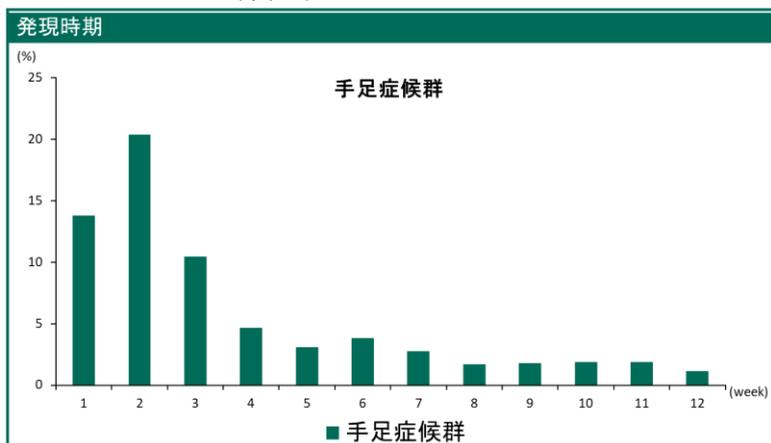
④レンバチニブ（肝臓がん） 適正使用ガイドより

国際共同第Ⅲ相試験（304 試験， REFLECT）のレンバチニブ投与群における手足症候群事象の初発までの期間 [中央値（最小値， 最大値）] は全体で 35.0（1 日， 420 日）、日本人では 26.5 日（3 日， 320 日）だった（図 10）



⑤レゴラフェニブ

バイエル社内資料。（図 11）



(3) 患者側のリスク因子

フルオロウラシル系抗がん剤による手足症候群は女性・高齢者に多いことが報告されている。カペシタビンについては、高齢者、貧血、腎機能障害のある患者にグレード2以上の手足症候群が起こることが多いと報告されている⁷⁾。また、一般的に手足の中でも物理的刺激、圧力のかかるところに発現しやすいことが知られている。

(4) 原因となる医薬品と頻度

手足症候群の原因薬として報告されている主な医薬品とその出現頻度を示す(表1)。この他テガフル・ウラシル、ドキシフルリジン、カルモフルではカペシタビンによる手足症候群と同様の皮膚症状が生じるが、やや軽症の傾向がある。

表1

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
フッ化ピリミジン系				
カペシタビン A法 ^{a)}	187	51.9%	11.8%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
カペシタビン B法 ^{b)}	95	76.8%	13.7%	乳がん、胃がん 結腸・直腸がん
カペシタビン C法	58	75.8%	1.7%	進行・再発大腸癌
カペシタビン C法	100	48%	0%	胃癌術後補助療法
テガフル・ギメラシル ・オテラシルカリウム ⁸⁾	55	21.8%	0%	乳がん
フルオロウラシル ^{c)}				頻度など詳細不明
テガフル・ウラシル				頻度など詳細不明
キナーゼ阻害薬				
ソラフェニブ	131	55.0%	9.2%	腎細胞がん
スニチニブ	81	65.4%	21.0%	腎細胞がん、GIST
アキシチニブ	500	45.2%	17.4%	切除不能大腸癌
アキシチニブ (日本人集団)	65	80%	27.7%	切除不能大腸癌
その他				
ドキシソルビシン リポソーム注射剤	74	78.4%	16.2%	卵巣がん
ドセタキセル	3093	0.09%	不明	

a) 3週間投与1週間休薬 (1, 650mg/m²/日) b) 2週間投与1週間休薬 (2, 500mg/m²/日)

c) フルオロウラシルと併用するベバシズマブ、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン

などの添付文書にも手足症候群の記載がある。

薬剤	n	全グレード	グレード3以上	治療対象疾患
キナーゼ阻害薬				
ゲフィチニブ	不明	不明	不明	非小細胞肺癌

インタビューフォーム

エルロチニブ	10135	0.2%	不明	非小細胞肺癌
	949	1.7%	不明	膵癌

インタビューフォーム

アフアチニブ	229	6.6%	3%	非小細胞肺癌
--------	-----	------	----	--------

インタビューフォーム

オシメルチニブ	106	1%	0%	非小細胞肺癌
---------	-----	----	----	--------

インタビューフォーム（日本人集団）

アキシチニブ	107	71.0%	17.8%	腎細胞がん
--------	-----	-------	-------	-------

適正使用ガイドより

レゴラフェニブ	65	80.0%	27.7%	切除不能な大腸癌
	12	100.0%	25.0%	消化管間質腫瘍

適正使用ガイドより

	n	全グレード	グレード3以上	発現時期 (中央値)	文献
レンバチニブ	476	27.7%	2.9%	35日	(1)
	261	33.7%	3.4%	42日	(2)
パゾパニブ	1084	16.1%	<1%*	4週**	(3)
					*(4)
					** (5)
バンデタニブ	14	28.6%	0%	N/D	(6)
ドキシソルピシン リボソーム 注射剤	58	78.4%	16.2%	34日	(7)

- (1) レンビマ適正使用ガイド（肝細胞癌）
- (2) レンビマ適正使用ガイド（甲状腺癌）
- (3) ヴォトリエント適正使用ガイド
- (4) Lancet 2012;379:1879-86
- (5) Asia-Pac J Clin Oncol 2018;14:353-360
- (6) カプレルサ適正使用ガイド
- (7) ドキシル適正使用ガイド

(5) 医療関係者の対応のポイント

1) 日常生活の指導

手足症候群は、休薬により軽快することをあらかじめ説明しておく。また、手や足で圧力がかかる部分に起こりやすいことが知られているので、物理的刺激が生じやすい部位を問診などにより確かめ、長時間または反復して同じ部位に刺激がかからないように指導する。表2に発症や増悪の予防法としての具体例を挙げる^{9)、10)}。

マルチキナーゼ阻害薬による手足症候群は、荷重部を主体とした発赤、腫脹、水疱形成過角化を主症状とすることより、荷重刺激の回避、角化病変の除去が予防において重要となる。

手足症候群による活動性低下が廃用症候群を引き起こす恐れがある。廃用症候群は主として2つの原理により発生するといわれている。ひとつは不活動によるもので「動かさないでいると、動かなくなってしまうもの」で、皮膚萎縮、関節拘縮、筋萎縮・筋短縮、筋力低下、心拍出量低下などがある。もうひとつは重力刺激の減少によるもので、「臥床状態の継続」により褥瘡、沈下性肺炎、骨萎縮、起立性低血圧などが発生する。

表2

① 物理的刺激を避ける	やわらかく厚めで少し余裕のある靴下を履く
	足にあった柔らかい靴を履く
	圧のかかりにくい靴の中敷（ジェルや低反発のもの）を使用する。
	長時間の立ち仕事や歩行、ジョギングを避け、細目に休む
	家庭で使う用具（包丁、スクリュードライバー、ガーデニング用具など）を使う時握りしめる時間を短くするか、圧をかけなくてよいもの（ピーラーなど）を使用する
炊事、水仕事の際にはゴム手袋等を用いて、洗剤類にじかに触れないようにする	

② 熱刺激を避ける	熱い風呂やシャワーを控え、手や足を湯に長時間さらさないようにする
③ 皮膚の保護	保湿剤を塗布する（外用法の指導を含む）
④ 2次感染予防	清潔を心がける

2) フットケア、スキンケア

治療前の胼胝、鶏眼などの処置、爪の手入れや角質肥厚部の処置。又、白癬などの感染症の診断治療も行う。

2. 副作用の概要と診断法

(1) 自覚症状

手足に起こる、しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチクといった感覚異常、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着が初発症状となる。進行すると疼痛を伴う発赤・腫脹、潰瘍やびらんが生じ、歩行困難や把握困難などの機能障害を生じる。

(2) 皮膚所見

1) 概念

抗がん剤によって手と足に好発する病変で、とくに手掌、足底に紅斑、腫脹、過角化、色素沈着などを生じることを特徴とする。しばしば同部に知覚異常や疼痛を訴える。また、爪甲の変化を伴うこともある。抗がん剤による表皮細胞への直接的、間接的障害に外的な機械的刺激が加わって発症、増悪する病態と考えられる。

2) 所見

フッ化ピリミジン系の薬剤では、初めはびまん性の紅斑、腫脹が出現する。進行すると角化し、色素沈着も伴う。キナーゼ阻害薬では、限局性のことが多く、発赤、過角化、知覚の異常、疼痛に始まり、水疱の形成へと進展する。重症度は症状と皮膚所見および日常生活制限の程度により判定する（2.（3）グレード判定基準参照）

① Grade 1

疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、



薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸癌
所 見	手指指腹部や関節部に部分的な角化を認める。疼痛は伴わない。

図 12



薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺癌
所 見	土踏まずを避け、荷重部位に紅斑を認める。疼痛は伴わない。

図 13



薬 剤	カペシタビン
疾 患	乳がん
所 見	両手掌にびまん性の紅斑が認められる。手指は光沢を帯び、指紋がやや不明瞭。

図14

キナーゼ阻害薬では爪下線状出血斑（subungual splinter hemorrhage）が現れることがある。手指の爪にみられることが多く、足趾の爪には稀である。



図 15

薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺癌
所 見	手指爪甲の先端に無痛性の出血斑を認める。

② Grade 2

手指関節部、手指側面や踵などの圧迫されやすい荷重部位に疼痛を伴う皮膚の変化を認める（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖）



図 16

薬 剤	カペシタビン
疾 患	大腸がん
所 見	びまん性に褐色調の色素沈着が認められ、軽度の紅斑を伴う。色素沈着はとくに皺の部分で濃い。疼痛を伴う。



図 17

薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸がん
所 見	手指関節部、踵の外側に紅斑および水疱形成を認める。疼痛を伴うが歩行は可能。



図 18

薬 剤	レンバチニブ
疾 患	甲状腺がん
所 見	足趾、足底に角層剥離があり、拇趾外側、拇趾球部などでは限局性に角化を認める。疼痛を伴うが歩行は可能。

爪甲に変形、粗造化、混濁、萎縮や色素沈着を生じ、進行すると爪甲の脱落が起こることもある。



図 19

薬 剤	カペシタビン
疾 患	大腸がん
所 見	爪甲に粗造化、混濁、萎縮、変形がみられ、爪郭部に紅斑を認め疼痛伴う



図 20

薬 剤	ソラフェニブ
疾 患	甲状腺がん
所 見	足趾爪甲の肥厚、弯曲を認める。側爪郭部に紅斑あり疼痛を伴う

③ Grade 3

物を持ったり、歩行することが困難な疼痛を伴う高度の皮膚の変化で、日常生活を遂行できない症状（例：角層剥離、水疱、出血、浮腫、角質増殖）



図21

薬 剤	カペシタビン
疾 患	乳がん
所 見	びまん性に高度な角化と紅斑とを認め、一部で水疱形成もみられ、落屑を伴う。疼痛が強く歩行が困難



図22

薬 剤	スニチニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	足底全体に鱗屑・痂皮を伴うび 慢性の紅斑がみられ、土踏まず 部などには表皮下水疱（ないし 膿疱）を反映する黄白色皮疹が 認められる。



図23

薬 剤	アキシチニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	土踏まずを避け足底の加重部位 に有痛性の紅斑を認め、趾腹部 や踵に水疱形成もみられる。疼 痛のため歩行困難。



図24

薬 剤	レゴラフェニブ
疾 患	大腸がん
所 見	足底の外的刺激を受けやす い部位に紅斑および大型の水疱形 成を認める。疼痛のため歩行困 難。



図25

薬 剤	ソラフェニブ
疾 患	腎細胞がん
所 見	手指に限局性の紅斑が認められ る。疼痛を伴い物が握れない等 日常生活に支障を来す。

(3) グレード判定基準

症状と皮膚所見をみる臨床領域と日常生活制限の程度をみる機能領域の両者を参考に判定する Blum の分類¹²⁾ が理解しやすく一般的に用いられている¹¹⁾ (表 3)。はっきりした疼痛を伴う場合はグレード 2 以上と判定するが、チクチク感など表面的な皮膚知覚異常はグレード 1 とする。日常生活が遂行できない場合はグレード 3 と判定する。本項ではこの分類を使用した。

表3

グレード	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑、色素沈着、爪の変形	日常生活に制限を受けることのない症状
2	腫脹を伴う有痛性紅斑、爪甲の高度な変形・脱落	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性痂皮・落屑、水疱、潰瘍、強い痛み	日常生活を遂行できない症状

「手足症候群 Hand-Foot Syndrome Atlas」より

参考

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版

グレード	手掌・足底発赤知覚
1	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例: 紅斑, 浮腫, 角質増殖症)
2	疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回り以外の日常生活動作の制限
3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 角層剥離, 水疱, 出血, 浮腫, 角質増殖症); 身の回りの日常生活動作の制限
4	— (設定なし)

(4) 発症機序

フッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群では、皮膚基底細胞の増殖阻害、エクリン汗腺からの薬剤分泌、フルオロウラシルの分解産物の関与が想定されているが確定的な発症機序は不明である⁷⁾。

キナーゼ阻害薬では、皮膚基底細胞や皮膚血管などへの直接的作用が考えられるが、詳細な発症機序はやはり不明である。

ドキシソルビシンリポソーム注射剤は、ドキシソルビシンが PEG 修飾リポソームに覆われた特徴的な構造を有する。PEG 修飾リポソームは親水性であり、手掌や足底のエクリン腺に集積し、汗と共に広がることで手足症候群を起こすことが報告されている(1)。

文献追加

- (1) Jacobi U, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? Ann Oncol 2005;16: 1210-1211

(5) 医薬品ごとの特徴

フッ化ピリミジン系抗がん剤による手足症候群は比較的びまん性に生じるのに対し、キナーゼ阻害薬による皮膚病変は、限局性で角化傾向が強い特徴があり、圧力がかかる部位や摩擦が多い指間、伸展部位である関節などに生じやすい。

(6) 臨床検査値

手足症候群の発生と因果関係のある臨床検査値異常は報告されていない。

3. 判別が必要な疾患と判別方法

以下に列記するように、本症候群に類似する症状を呈する皮膚疾患が多数存在するので、注意を要する。したがって、本症候群を生じうる抗がん剤を使用する際には、その投与開始前に手足の状態を注意深く観察し、以下のよ

うな疾患・病態が存在していないか、確認しておくべきである。疑わしい病変がみられたら、皮膚科医へ診察を依頼する。

(1) 手湿疹（洗剤皮膚炎、進行性指掌角皮症）

炊事などで使用する洗剤類によって角層のバリア機能が障害されて生じるもので、主として利き手の指尖や指腹に乾燥、角化、紅斑を生じ、指紋の消失、亀裂を伴い、徐々に手掌へ拡大する（図 26a）。利き手の母指（図 26b）、示指、中指がとくに侵されやすい。冬に悪化する傾向がある。水仕事などの外的刺激を避けられないことが多いため、治りにくい。

手足症候群に類似するが、利き手の指腹に症状が強く、足には症状がみられない。色素沈着も生じない。ただし、手足症候群と合併し、その増悪因子となることがあるので、注意を要する。



(2) 白癬

足白癬（角質増殖型）：足底全体がびまん性に角化し、紅斑、落屑を伴う（図27a）。

爪白癬：爪甲が白く混濁、肥厚し、脆弱になる（図27b）。

足白癬と爪白癬は直接鏡検（病巣部の角質片をスライドグラス上に置き、20%KOH液を滴下してカバーグラスで被い、顕微鏡で観察する検査法）にて菌要素（菌糸、分節孢子）を検出することで手足症候群と鑑別できる。



図27a



図27b

(3) 凍瘡

寒冷刺激を受けやすい手指尖～指背や足趾などの四肢末端部に紫紅色斑を生じ、腫脹を伴う（図28）。晩秋から初冬にかけて女性に発症することが多い。寒暖差などが誘因となって生じる局所の循環障害による病態である。発症の季節や寒冷への曝露歴が鑑別点になる。角化や色素沈着は伴わない。



図28

(4) 掌蹠膿疱症

手掌、足底に2~4mm大の多数の小水疱と小膿疱が出現して痂皮化する。慢性に経過し、角化性の紅斑に新旧の小水疱と小膿疱が混在するようになる

(図29)。時に爪甲の変形、混濁を伴う。小膿疱や小水疱が出没することと慢性の経過から鑑別できる。



図 29

(5) 異汗性湿疹

局所多汗症に起因すると考えられる病態で、手掌、足底、指腹に1~2mm程度の小水疱が多発して、数週間で落屑することを繰り返し、しばしば紅斑を伴う。夏季や季節の変わり目に出現しやすい。小水疱が出没を繰り返すこと、色素沈着や爪甲の変化を伴わないことなどから鑑別する。

(6) 乾癬

手掌、足底に厚い鱗屑を付す紅斑角化性の病変を生じ、慢性の経過をとる。手掌、足底の一部に限局することも、全体に及ぶこともある。しばしば爪甲の変化(白濁、肥厚など)を伴う。通常、他の身体部分(とくに頭部、膝蓋部、肘部など)に銀白色の厚い鱗屑を付す紅斑性病変が多発性に認められるので鑑別できる。

4. 対処法・治療方法

(1) 予防法

マルチキナーゼ阻害薬において生じる手足症候群の発現予防として、これまで尿素含有軟膏の有効性が実証、推奨されている(1)。尿素配合軟膏による保湿、過角化の防止を目的としている。ドキシソルビシンリポソーム注射剤による手足症候群予防の特徴的な取り組みとして、手足の冷却がある(2-4)。冷却により手足の血管を収縮させることで手足への薬剤の到達量の減少を目標とする。手首や足首を冷却材で覆うことや冷却グローブの使用が試みられている。

文献追加

- (1) Ren Z, Zhu K, Kang H et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015; 8: 894-900
- (2) Molpu KL, et al, The effect of regional cooling on toxicity associated with intravenous infusion of pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:513-516
- (3) Mangili G, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. *Gynecol Oncol* 2008;108:332-335
- (4) Templeton AJ, et al. Prevention of palmareplantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08) *The Breast* 2014;23:244-249.

(2) 休薬

手足症候群の治療法と予防法は確立していないため、確実な処置は原因薬剤の休薬である⁵⁾。休薬によりすみやかに改善する。化学療法の継続は手足症候群の再発を避けるために、休薬後、回復してから薬剤を減量して投与する(詳細は(4)休薬・減量・再開の目安参照)。

重症度が高くとも、休薬によって比較的すみやかに改善する。休薬後、G1 以下に回復してから減量して再投与する。

表4 投与量の目安

グレード	発現回数	投与量
1	回数を問わず	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する
2	1回目	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する 7日以内に改善がみられない場合は下記参照
	7日以内に 改善がみられない場合または 2回目または3回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時投与量を一段階減量
3	4回目	投与中止
	1回目または2回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時投与量を一段階減量
	3回目	投与中止

対症療法として疼痛や腫脹を抑え、感染の合併を防ぐことが大切である。手足症候群は、物理的刺激がかかる部分に起こりやすいことが知られている。刺激を避けるような処置を行い、保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏などの保湿剤を使用する。

グレード1ではベリーストロングクラスのステロイド外用剤を併用する。症状が強くなればランクアップする。グレード2では同様にベリーストロングクラス～ストロンゲストのステロイド外用を行うが、マルチキナーゼ阻害薬の場合はストロンゲスト外用剤を使用してもグレード3への進行を阻止することは困難であることが多く休薬、皮膚科への紹介を検討する。グレード3では、休薬しベリーストロングクラスのステロイド外用を行い、皮膚科に紹介する(1)。手足症候群発症後の対症療法として、腫脹が強い

場合は四肢の挙上と手足の cooling（冷却）が有効である。びらん・潰瘍化した場合は、病変部を洗浄し（水道水で可）、白色ワセリンやアズレン含有軟膏などで保護する。二次感染を伴った場合には、抗生物質（内服、外用）の投与も考慮する。

文献追加

(1) 白藤 宜紀, 仁科 智裕, 小暮 友毅, 渡邊 枝穂美, ほか. マルチキナーゼ阻害薬に起因する皮膚障害の治療手引き 皮膚科・腫瘍内科有志コンセンサス会議からの提案. 臨床医薬 2016; 32(12):951-958

(3) 全身療法

グレード3の重症の場合、短期間ステロイド薬内服を検討する。

ドキシソルビシンリポソーム注射剤では手足症候群に対する副腎皮質ステロイド薬の全身投与の有効性が海外から報告されている^{16), 17)}。

(4) 休薬・減量・再開の目安

1) カペシタビンの場合

カペシタビンにおいては休薬や、減量により有効性が損なわれないことが報告されている¹³⁾。カペシタビンにおける完全回復までの期間を表5に示す。その他の薬剤については現在のところ、回復までの期間を検討した客観的データはない。

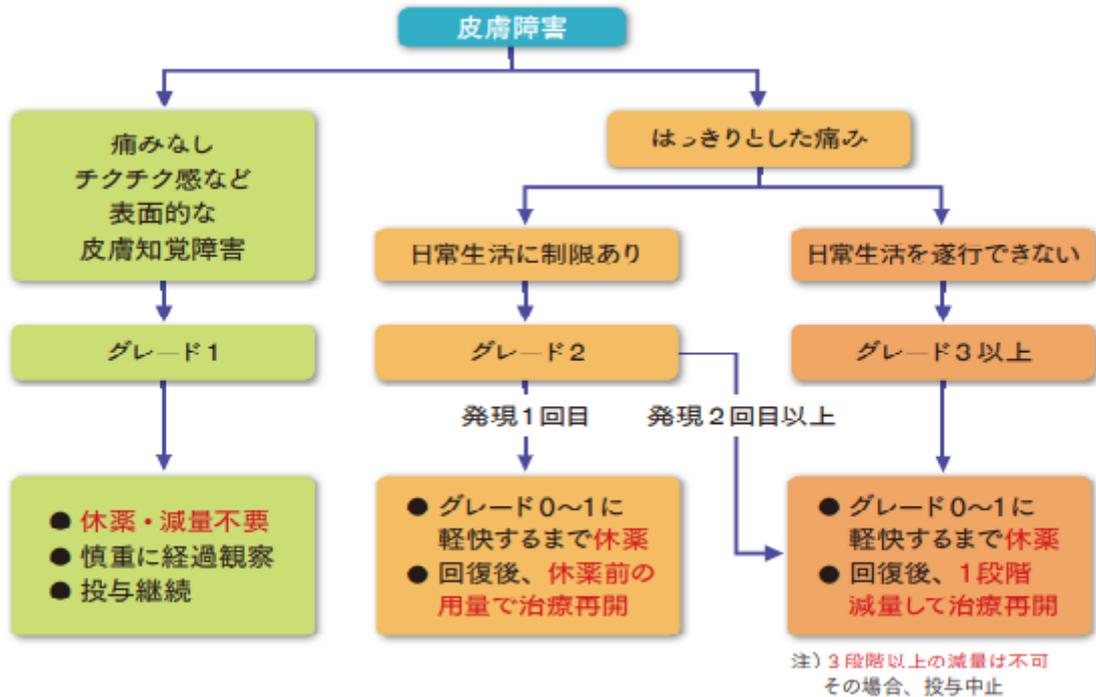
表5. カペシタビンによる手足症候群の完全回復までの期間 引用：手足症候群715

投与方法	最高時グレード	発現件数	完全回復までの期間 中央値 (range)
A法 3週間投与 1週間休薬	全グレード	125	29.0日 (2-546)
	グレード3	17	57.0日 (11-295)
B法 2週間投与 1週間休薬	全グレード	53	32.0日 (2-189)
	グレード3	4	—
C法(大腸・進行再発) 2週間投与 1週間休薬	グレード2以上	11	14.0日 (7-71)
C法(胃癌術後) 2週間投与 1週間休薬	グレード2	10	—

手足症候群だけでなく他の副作用が発現した場合も含め、図30の規定を参考にして休薬・減量を行う。発現回数は、有害事象の種類を考慮せずに各グレードの累積回数として算定する。明らかに継続投与が困難な場合は中止する。一旦減量した後は副作用が軽快しても増量は行わない。

HFS 発現から休薬・減量・再開までのフローチャート

実臨床における、ゼローダによるHFSが発現した場合の対処の流れを以下に示します。



※休薬・減量の規定に応じて減量を行う際には、次ページの「ゼローダ減量時の投与量の目安」を参考にする。
一旦減量した後は増量は行わない。

※※胃癌における術後補助化学療法では、グレード2の手足症候群が発現した場合に、グレード3の休薬・減量規定も参考にして休薬・減量を考慮してください。

図30 カペシタビンの場合の減量中止規程

*:手足症候群にはグレード4の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の副作用にも用いるためグレード4の場合の対処方法が設定されている。

1, 650mg/m²/日、3週間投与1週休薬（A法）の減量時の1回投与量

A法については減量の規定が定められていないため、一般的に行われている減量法の目安を以下に記載した。

表6a. 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.31 m ² 未満	900mg (3錠)	600mg (2錠)	—
1.31 m ² 以上 1.64 m ² 未満	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)	600mg (2錠)
1.64 m ² 以上	1,500mg (5錠)	1,200mg (4錠)	900mg (3錠)

「手足症候群 Hand-Foot-Syndrome Atlas」 一部改編

2, 500mg/m²/日、2週間投与1週間休薬（B法）の減量時の1回投与量

表6b. 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1. 13m ² 未満	1, 500mg (5錠)	900mg (3錠)	600mg (2錠)
1. 13m ² 以上1. 21m ² 未満		1, 200mg (4錠)	
1. 21m ² 以上1. 33m ² 未満			1, 800mg (6錠)
1. 33m ² 以上1. 45m ² 未満	1, 500mg (5錠)		
1. 45m ² 以上1. 57m ² 未満		2, 100mg (7錠)	
1. 57m ² 以上1. 69m ² 未満	1, 800mg (6錠)		
1. 69m ² 以上1. 77m ² 未満			2, 400mg (8錠)
1. 77m ² 以上1. 81m ² 未満			
1. 81m ² 以上			

2, 000mg/m²/日、2週間投与1週間休薬（C法）の減量時の1回投与量

表6c. 減量時の投与量の目安

体表面積	1回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1. 36m ² 未満	1, 200mg (4錠)	900mg (3錠)	600mg (2錠)
1. 36m ² 以上1. 41m ² 未満	1, 500mg (5錠)		
1. 41m ² 以上1. 51m ² 未満		1, 200mg (4錠)	
1. 51m ² 以上1. 66m ² 未満	1, 800mg (6錠)		900mg (3錠)
1. 66m ² 以上1. 81m ² 未満		1, 500mg (5錠)	
1. 81m ² 以上1. 96m ² 未満			2, 100mg (7錠)
1. 96m ² 以上2. 11m ² 未満			
2. 11m ² 以上			

2) ドキソルビシンリポソーム注射剤の場合

手足症候群にのみ適応し、他の副作用には用いない。また有害事象が軽快しても減量前の投与量に戻さないこと。

表7. ドキソルビシンリポソーム注射剤投与量の目安

投与開始時のグレード	投与の開始	用量の変更
1 疼痛を伴わない 軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑）	投与を継続する	当該コースにて グレード3の 本事象を 経験している 場合は、 用量を 25%減量する
2 機能障害のない 皮膚の変化 （例：角層剥離、水疱、出血、腫脹）または疼痛	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、 本剤の投与を中止する	
3 潰瘍性皮膚炎 または疼痛による 機能障害を伴う 皮膚の変化	グレード0～1に軽快するまで 最大4週間延期する （投与開始予定日から2週間延期した時点で グレード2へ軽快しない場合、 本剤の投与を中止する） 4週間延期してもグレード1まで 軽快しない場合は、本剤の投与を中止する	

「海外臨床第III相試験（30-49）」より

Grade	用法・用量の変更
Grade 1 日常の活動を妨げない軽度の紅斑、腫脹又は落屑	<ul style="list-style-type: none"> ・患者が以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は投与を継続する。 ・以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、最長2週間投与を延期し、投与再開時には用量を25%減量する。
Grade 2 正常な身体活動を妨げるが、不可能にはしない程度の紅斑、落屑又は腫脹。直径が2cm未満の小さな水疱又は潰瘍	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 0～1に軽快するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たっても軽快しない場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。 ・2週間以内に軽快し、以前にGrade 3又は4の本事象を経験していない場合は、投与を再開する。 ・以前にGrade 3又は4の本事象を経験している場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
Grade 3 歩行又は正常な日常活動を妨げる程度の水疱、潰瘍又は腫脹。普段の衣服を着ることができない。	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。 ・2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。
Grade 4 感染性合併症の原因となるびまん性又は局所性の進行、あるいは寝たきり状態又は入院	<ul style="list-style-type: none"> ・Grade 0に回復するまで最長2週間投与を延期する。 ・2週間たってもGrade 0～2に軽快しない場合は、本剤の投与を中止する。 ・2週間以内に軽快した場合は、用量を25%減量の上、投与を再開する。

3) ソラフェニブの場合の用量・用法変更

表8. ソラフェニブ投与量の目安

グレード	発現回数	ソラフェニブの投与量
1	回数を問わず	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する
2	1回目	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する 7日以内に改善がみられない場合は下記参照
	7日以内に 改善がみられない場合または2回目または3回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1回)
	4回目	投与中止
3	1回目または2回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1回)
	3回目	投与中止

4) スニチニブの場合

手足症候群だけでなく他の非血液毒性が発現した場合も含め、表9の規定を参考にして休薬・減量を行う。

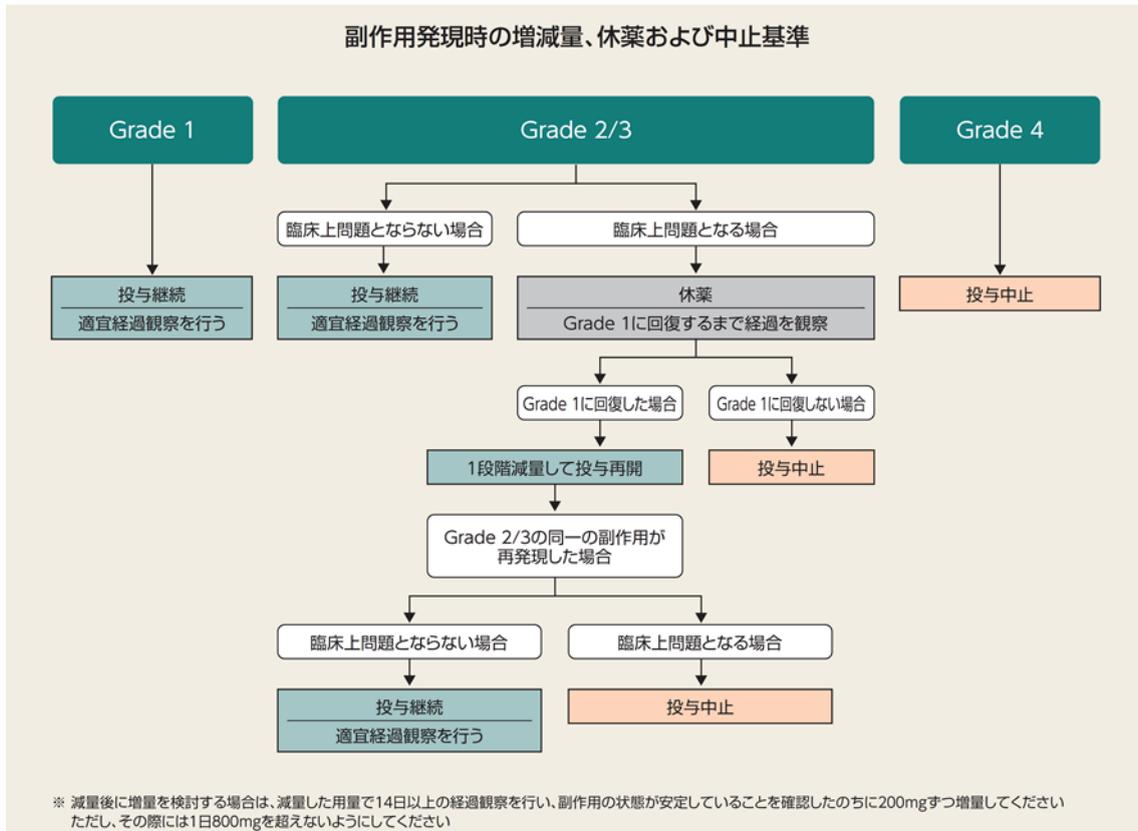
表9. スニチニブ投与量の目安

グレード	スニチニブの投与量
1	用量変更なく継続
2	用量変更なく継続
3	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 主治医の判断で中止前と同一用量または12.5mg減量で再開
4*	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 中止前の12.5mg減量で再開もしくは主治医の判断で投与中止

* :手足症候群にはグレード4の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の非血液毒性にも用いるためグレード4の場合の投与量の目安が設定されている。

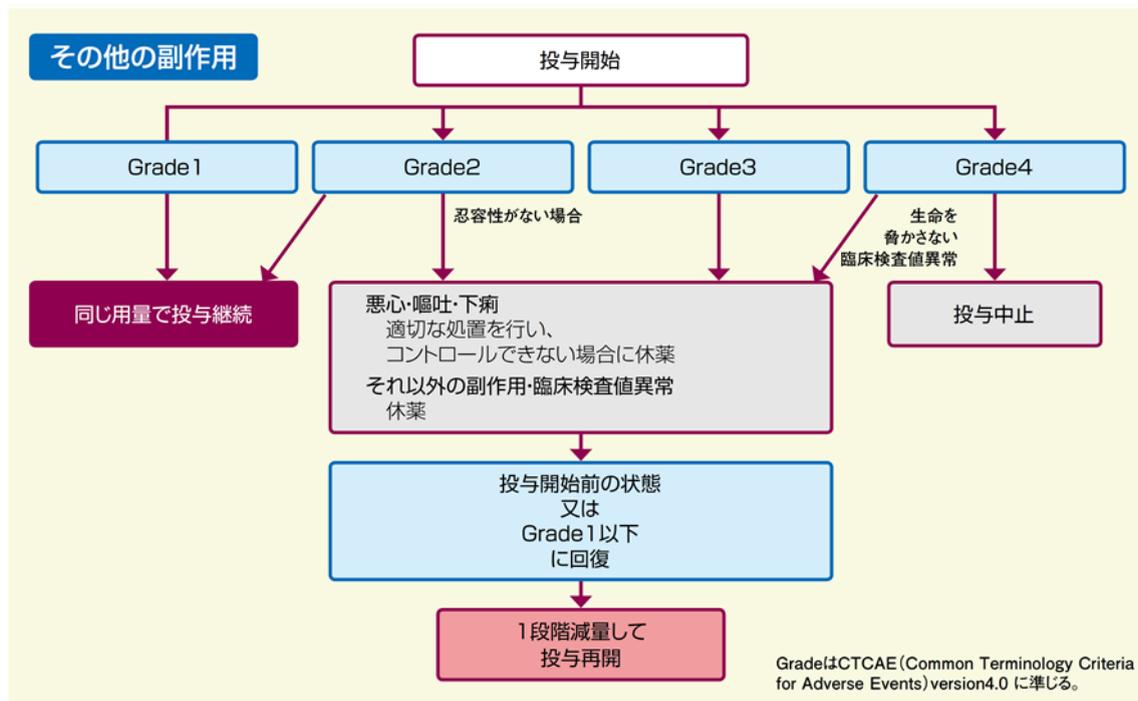
5) パゾパニブの場合

副作用発現時の増減量、休薬および中止基準（適正使用ガイド）（図31）



6) レンバチニブの場合

減量及び中止基準（甲状腺癌適正使用ガイド、高血圧以外のその他の副作用）（図32）



7) アキシチニブの場合

開始用量は1回5mg 1日2回であるが、忍容性によって最大1回10mg 1日2回まで増量が可能である。減量が必要な場合、以下のように減量する。(表12)

開始用量	1回5mg 1日2回	連日投与
1段階目	1回3mg 1日2回	連日投与
2段階目	1回2mg 1日2回	連日投与

ただし、アキシチニブは血中半減期が5時間と短いため、短期間(数日)の休薬で症状の改善がみられる場合が多く、数日の休薬を繰り返しながら投与を継続することも可能である。

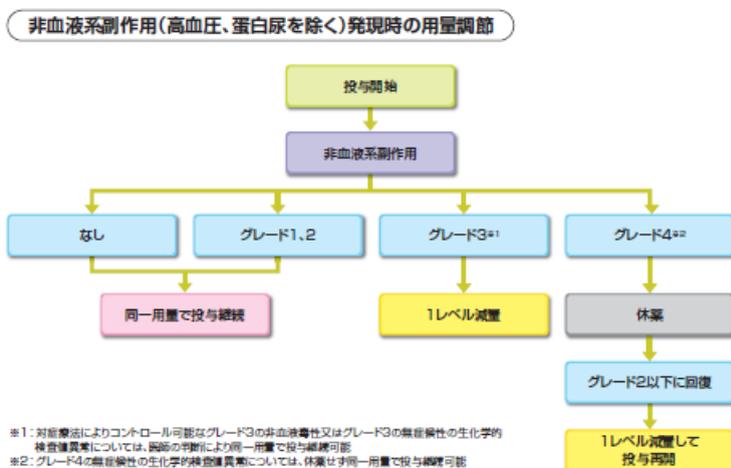
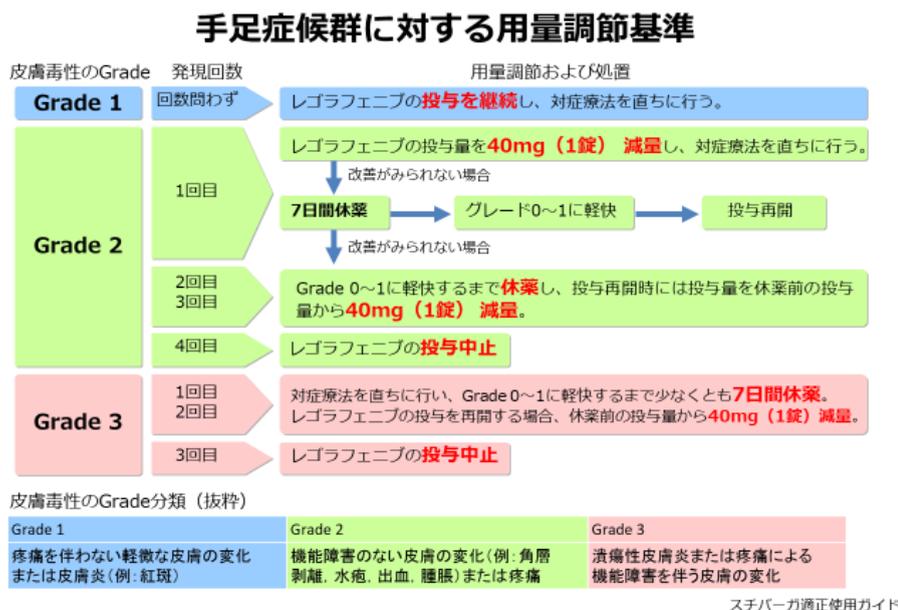


図33 (アキシチニブ適正使用ガイドより抜粋)

8) レゴラフェニブの場合

1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返すが、患者の状態により適宜減量する。減量が必要な場合、40mg(1錠)ずつ減量する。1日1回80mgを下限とする。(適正使用ガイドより)

レゴラフェニブの手足症候群は重症化しやすく、無理に継続するとGrade3に移行する例が多く経験される。そのため、実臨床ではGrade2であっても、疼痛を伴う場合には直ちに休薬が考慮されることが多い。同様に120mg(3錠)からの減量開始も行われているので、治療中は皮膚症状に注意しながら慎重に継続すべきである



9) その他

(表 13)

	開始用量	1段階減量	2段階減量	3段階減量
ゲフィチニブ (※)	250 mg	250 mg隔日	中止	
エルロチニブ (肺癌)	150 mg	100 mg	50 mg	中止
エルロチニブ (膵癌)	100 mg	50 mg	中止	
アファチニブ	40 mg	30 mg	20 mg	中止
オシメルチニブ	80 mg	40 mg	中止	

※実臨床での減量例

(5) 廃用症候群 (二次性障害)

手足症候群による活動性低下が廃用症候群を引き起こす恐れがある。一般に、廃用症候群 (Disuse syndrome) は長期安静臥床により発生すると考えられている。ところが、廃用症候群の発生時間の研究によると、例えば「褥瘡 (decubitus)」の発生時間は1-2時間というものが多い。この研究に基づき、褥瘡予防の観点から、体動不能者の体位交換は1~2時間ごとに行われている。あるいは、肺塞栓症や脳梗塞を発生する可能性のある深部静脈血栓症 (エコノミー症候群のひとつ) は8時間程度で発生する。この

ように、廃用症候群の一部は時間単位で発生することから、必ずしも「長期」とは限らないことに留意が必要である。

さらに問題なのは、発生時間に関するエビデンスのない症候である。たとえば、安静臥床状態の継続により胸郭が重力で押し潰され、呼吸の主動筋である横隔膜の筋力低下により沈下性肺炎が起こり、死に至るメカニズムは明らかであるが、その発生時間に関する研究は少ない。(下表「留意すべき廃用症候群」を参照)

留意すべき廃用症候群			
症状(→進行期の病像)	発生時間	ベッド内	斜面台
褥瘡→感染症→敗血症	1~2時間	増加、拡大	縮小、減少
骨萎縮・骨粗鬆症	数時間	進行	低下
深部静脈血栓・肺塞栓症	8時間:クラッシュ症候群	増加	減少
筋萎縮・短縮	(1~2日?)	進行	低下
関節拘縮(強直)	3~7日	進行	低下
筋力低下(悪液質と鑑別)	10~15% \downarrow /週	進行	低下
肺活量低下→沈下性肺炎	不明	低下	上昇
尿路結石→感染症→敗血症	不明	増加	減少
起立性低血圧→嘔吐→窒息	不明	進行	低下
腸管の掃道低下→嘔吐→窒息	不明	便秘・宿便傾向	排便促進
意識(覚醒)水準低下	不明	低下	上昇
心理的活動低下(仮性痴呆)	28日(4週間)	減少	拡大

短時間で死には至らないが、筋力低下は週に10~15%進行するといわれ、関節拘縮は1~2日で始まる。したがって、手の痺れにより3日間、手指を動かさずにいると、ペットボトルの蓋が自力で開けられなかったり、箸を取り落したり、手が震えて思うように文字が書けなくなったりして、日常生活に不便をきたすことがある。

関節拘縮は手指などの小さな関節から発生するが、筋萎縮は大きな筋での発生の影響が大きい。概して、人体では下肢の筋が大きいので、筋力低下の影響は下肢の動きに現れることが多い。たとえば、立ち上がり難くなったり、信号が変わるまでに横断歩道を渡りきれなかったり、10分も歩くと息が切れたりする。極端な場合は、両足で立っていられるが、手ぶらで歩くとふらつくことがある。この場合、何らかの理由で睡眠薬を服用していると転倒の危険性が高まるので注意が必要である。

廃用症候群を防ぐには、20種類以上あるといわれている個々の症候に対応するよりも、廃用症候群の発生自体を予防することが大切である。化学療法中に痺れがあり、手や足に多少の不快感があっても、日常生活活動を維持することが予防活動としても大切になる。

5. 典型的症例

(1) カペシタビンによる手足症候群の例

【症例1】50歳代、女性

両側乳がん術後、術後12年目に頸部リンパ節転移を認めた。アンストラサイクリン+タキサン既治療のためカペシタビンによる治療(カペシタビン4,200mg/day、2週間投与1週間休薬)が選択された。開始時よりヒルドイド®軟膏によるハンドケアも指導した。

投薬開始2週目より手足全体的にちりちりとした違和感、紅斑が出現したが休薬時期に軽快。2コース目はカペシタビン3,600mg/dayに減量し、疼痛伴う部位にstrongestクラスのステロイドの外用を行い手足症候群はGrade1で維持。3コース目は同容量で開始したところ、内服開始15日目(day57)に掌蹠に有痛性の紅斑の再燃、ステロイドの外用をしたが踵部は水疱化。疼痛のため物を握ることができずに日常生活が障害され、歩行も困難となった(Grade3)

症例1 図A カペシタビン day 57 Grade 3



【経過】

休薬および水疱部に very strong クラスのステロイド外用にて2週後に軽快した。4コース目はカペシタビン 3,000mg/day に減量し再開。手足はケラチナミン®軟膏を全体的に外用とし、踵等の過角化部にサリチル酸ワセリン軟膏を重層とした。有痛部位は被覆材貼付を適宜施行し疼痛コントロールを行った。手掌足底のびまん性の紅斑は持続、角化は徐々に進行し全体的となったが、疼痛はなく内服継続可能となり8コース完遂できた。

症例1 図B : 内服開始後6か月 (day 103) Grade 1



(2) レゴラフェニブによる手足症候群の例

【症例2】40歳代、女性

下行結腸癌術後。肺転移、肝転移に対し4th lineとしてレゴラフェニブ160mgで投与開始。投薬後より手足に尿素含有軟膏を外用開始していたが、投薬2週後に手掌、足底、指趾に有痛性の紅斑、水疱が出現。疼痛が著明で歩行困難、物が握れない状態でありGrade 3と診断、レゴラフェニブは休薬となった。

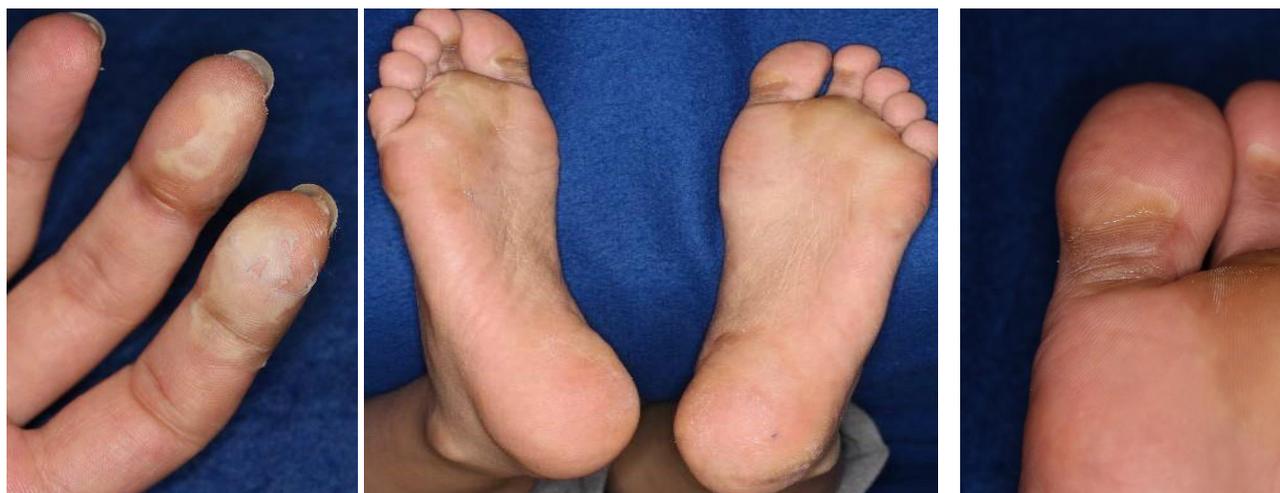
症例 2 図A レゴラフェニブ 投与開始 2 週間後 Grade 3



【経過】

紅斑部は very strong class のステロイドを外用、水疱形成部は被覆材を貼付した。休薬 2 週間にはすべて水疱は吸収されておりすべて上皮化した。水疱上皮化部位の皮膚はまだ菲薄、脆弱であり、圧迫にて疼痛が残っていたため被覆材貼付にての保護を継続し、レゴラフェニブは 80mg まで減量し再開した。尿素含有軟膏外用および被覆材貼付にて投薬継続可能であった。

症例 2 図B 休薬 2 週間後 Grade 1



(3) ドキソルビシンリポソーム注射剤による手足症候群の例

【症例3】60歳代、女性

プラチナ抵抗性卵巣がん再発。ドキソルビシンリポソーム注射剤40mg/m²、ベバシツマブ15mg/kg投与開始。投与中は手足の局所冷却を施行していた。3コース目投与7日後（Day 70）より手掌、足底に有痛性の紅斑出現。腋窩、肘窩にも紅斑が出現する。Strongクラスのステロイドを外用し1週後に疼痛は軽快。紅斑は軽減するが残存した。4コース目投与10日後（Day100）手足に有痛性の紅斑が再燃。後頸部、腋窩、肘窩、前腕など間擦部にも前回同様に紅斑が再燃した。疼痛のため箸が持てない、字が書きづらい、水を使えないなど日常生活が障害され、歩行も困難となった。

症例3 図A 4コース後10日目 Day 100 Grade 3



【経過】

有痛部位は very strong クラスのステロイド外用とし被覆材保護を開始したところ1週間後には疼痛軽快、水疱部は上皮化し、紅斑は色素沈着となった。5 コース目は投与後より全体的に尿素含有軟膏外用にて保湿を行い、汗はこまめにふき、汗をなるべくかかないように等の発汗に対する指導も行ったところ、投与後1週目に足趾に一部紅斑の再燃がみられたが疼痛もなく投与継続できた(Grade 1)

症例3 図B 5コース投与後 14日後 Day 124



6. 引用文献・参考資料

引用文献

- 1)がん化学療法の有害反応対策ハンドブック第4版. 先端医学社 2004:280.
- 2)Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:131-141.
- 3)Riechelmann RP, Chin S, Wang L, et al. Sorafenib for metastatic renal cancer: the princess margaret experience. *Am J Clin Oncol* 2008;31:182-187.
- 4)Tsai KY, Yang CH, Kuo TT, et al. Hand-foot syndrome and seborrheic dermatitis-like rash induced by sunitinib in a patient with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5786-5788.
- 5) 山崎直也, 田口哲也. 五感の生理, 病理と臨床 痛覚 痛覚を含むHand-foot syndrome 抗癌剤によって起こる知覚障害. *医学のあゆみ* 2006;216(3):257-260.
- 6)山崎直也. CapecitabineとHand-Foot Syndrome. *癌治療と宿主* 2004;16(2):137-141.
- 7)Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-1743.
- 8)Elasmar SA, Saad ED, Hoff PM. Case report: Hand-foot syndrome induced by the oral fluoropyrimidine S-1. *Jpn J Clin Oncol*2001;31:172-174.
- 9)Gerbrecht BM. Current Canadian experience with capecitabine: partnering with patients to optimize therapy. *Cancer Nurs* 2003;26:161-167.
- 10)下松谷匠, 光藤悠子, 中村誠昌, 他. Capecitabineによる重症手足症候群を 発症した乳癌の1例. *癌と化学療法* 2007;34:1139-1141.
- 11)Lacoutre ME, Reilly LM, Gerami P, et al. Hand foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Ann. Oncol.* 2008, doi:10.1093/annonc/mdn389
- 12) Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*1999;17:485-493.
- 13) Leonard R, OShaughnessy J, Vukelja S, et al. Detailed analysis of a randomized phase III trial: can the tolerability of capecitabine plus docetaxel be improved without compromising its survival advantage? *Ann Oncol.* 2006;17(9):1379-1385.
- 14) Lee S, Lee S, Chun Y, et al. Pyridoxine is not effective for the prevention of hand foot syndrome (HFS) associated with capecitabine therapy: Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2007;25:18S, Abstract 9007.
- 15) Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Willistone Park)* 2002;16:31-37.
- 16) Von Moos R, Thuerlimann BJ, Aapro M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin-associated hand-foot syndrome: recommendations of an

international panel of experts. Eur J Cancer 2008;44:781-790.

- 17) Drake RD, Lin WM, King M, et al. Oral dexamethasone attenuates Doxil- induced palmar-plantar erythrodysesthesias in patients with recurrent gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 2004;94:320-324.

参考資料文献

手足症候群 Hand-foot Syndrome アトラス 田口哲也 監修 2005 中外製薬

手足症候群 Hand-foot Syndrome Atlas 田口哲也 監修 2007 中外製薬

癌治療と皮膚反応 治療中に皮膚に現れる副作用の識別とその対処のためのガイドライン Bayer薬品提供資料

- 1) Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine Versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2001;19:2282-2292.
- 2) Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. J Clin Oncol. 2001;19:4097-4106.
- 3) Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.
- 4) Lai SE, Kuzel T, Lacouture ME. Hand-foot and stump syndrome to sorafenib. J Clin Oncol. 2007;25:341-343.
- 5) Robert C, Soria JC, Spatz A, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. Lancet Oncol. 2005;6:491-500.
- 6) Yang CH, Lin WC, Chuang CK, et al. Hand-foot skin reaction in patients treated with sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. Br J Dermatol. 2008;158:592-596.
- 7) Chu D, Lacouture ME, Fillos T, et al. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2008;47:176-186.
- 8) Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, et al. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Support Care Cancer 2008;16:557-566.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。
- 注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成28年度	手掌足底発赤知覚不全症候群	スニチニブリンゴ酸塩	23
		カペシタビン	22
		アキシチニブ	10
		ソラフェニブトシル酸塩	10
		レゴラフェニブ水和物	7
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	6
		パゾパニブ塩酸塩	5
		シスプラチン	3
		ドキシソルビシン塩酸塩	3
		シタラビン	2
		ドセタキセル	2
		ブスルファン	2
		ベムラフェニブ	2
		レンバチニブメシル酸塩	2
		その他	8
	合計	107	

平成 29 年度	手掌足底発赤知覚不全症候群	スニチニブリンゴ酸塩	2 5
		レゴラフェニブ水和物	2 3
		カペシタビン	2 2
		アキシチニブ	1 1
		ソラフェニブトシル酸塩	1 0
		パゾパニブ塩酸塩	7
		レンバチニブメシル酸塩	4
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	3
		パニツムマブ（遺伝子組換え）	2
		パルボシクリブ	2
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	2
		その他	1 4
合計		1 2 5	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.21.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

MedDRAでは、LLT (下層語) に「手足症候群」があり、上位のPT (基本語) に「手掌・足底発赤知覚不全症候群」があるので、下記にこのPTとそれにリンクするLLTを示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「手足症候群」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 化学療法による手足症候群	Hand and foot syndrome secondary to chemotherapy
手掌・足底紅斑	Palmar-plantar erythema
手掌・足底発赤知覚不全症候群	Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome
手足症候群	Hand and foot syndrome
手足皮膚反応	Hand and foot skin reaction
肢端紅斑	Acral erythema
性器発赤知覚不全	Genital erythrodysesthesia

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成25～29年度 （令和元年6月集計）	手掌・足底発赤知覚不全症候群		0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は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おいて公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

(機構法で定める等級で1級・2級の場合)

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)