

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2-5

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）

平成22年3月
(令和3年〇月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、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。

○日本血液学会重篤副作用ガイドライン委員会

執筆者：勝見 章（国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター
血液内科部長）

清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科教授
神田 善伸	自治医科大学附属病院血液科教授
朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部准教授
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科部長
勝見 章	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 血液内科部長
黒田 純也	京都府立医科大学内科学 血液内科部門教授
康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科部長
嶋 緑倫	奈良県立医科大学小児科助教授
鈴木 伸明	名古屋大学医学部附属病院輸血部助教
竹中 克斗	愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学 教授
永井 宏和	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター 血液内科部長
中前 博久	大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学准教授
西田 徹也	名古屋大学医学部附属病院血液内科講師
西村 純一	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科講師
前田 嘉信	岡山大学医学部附属病院血液・腫瘍内科教授
山内 高弘	福井大学医学部血液・腫瘍内科教授
山崎 悦子	横浜市立大学附属病院臨床検査部准教授

（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事専門役
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	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
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
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
川名 三知代	公益社団法人日本薬剤師会理事
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	財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授
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
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会 副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
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、患者及び臨床現場の医師、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。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

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

【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/>

ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）

英語名：Heparin induced Thrombocytopenia

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」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、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

抗凝固薬（血液を固まりにくくするお薬）であるヘパリンを使用している場合に（腎臓透析時にもヘパリンが使用されている場合があります）、次のような症状が見られた時には、医師・薬剤師に連絡してください。

急に今までとは異なった症状として「**急な呼吸困難**」、「**意識障害、けいれん、運動・感覚障害**」、「**四肢のはれ・疼痛・皮膚の色調の変化**」などが現れた場合。

また、ヘパリン皮下注射をされている方で「**注射の数日後から注射部位が赤くなってきた、押すと痛いしこりができてきた**」場合。

1. ^{きいんせいけっしょうばんげんしょうしょう}ヘパリン起因性血小板減少症とは？

ヘパリンを抗凝固薬として使用している方に発症することがあります。

突然に血小板数が減少し、さらに^{けっせんそくせん}血栓塞栓症状（血管がつまったために循環障害を来たし組織傷害を起こす状態）が起こります。

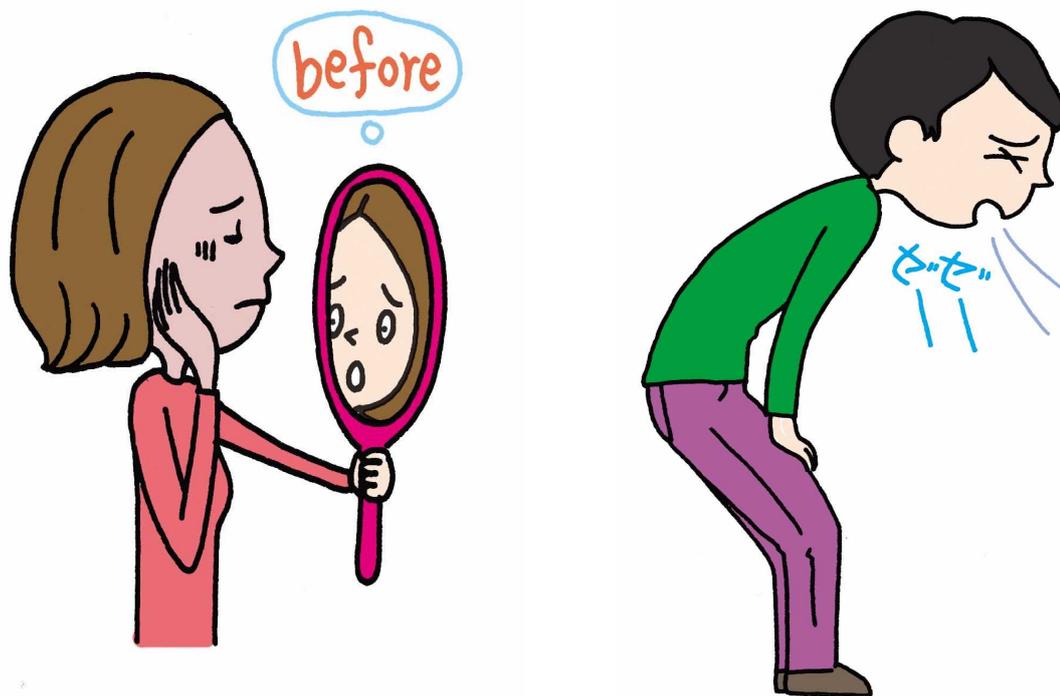
発生する場所は様々ですが、肺動脈がつまる肺塞栓の場合は呼吸困難、胸痛がおこり、手や足の血管がつまった場合は腫脹、疼痛、循環障害による皮膚色の変化が生じます。また、頭の血管がつまった脳梗塞では意識障害、けいれん、運動感覚障害などがおこり、心臓の血管がつまる心筋梗塞では胸痛、悪心、ショック症状、脈の乱れが起こるなど、血栓塞栓の起こる部位によって症状は異なります。

急に血小板の数が減少することが特徴で、ヘパリンを中止し他の作用機序をもつ薬剤による抗凝固療法を行うことにより回復します。

2. 早期発見と早期対応のポイント

ヘパリン治療を受けていることを認識しておくことが大切です。また、体内で使用されている医療器材に対する凝血防止のためにヘパリンが使用されている場合がありますので、確認しておきましょう。その上で、血栓塞栓症状に留意し、急に今までと異なった症状が出た場合は主治医に連絡して、すみやかに受診してください。

主治医以外の医師に連絡する場合は、過去にヘパリン治療（特に3ヶ月以内）を受けたことがある旨報告してください。



※ 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_camp/index.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）

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用にあたって

薬剤による副作用としての血小板減少症機序には、1) 血小板産生を抑制する、2) 主として免疫学的な血小板破壊による、3) 血小板が貪食、或いは全身性に消費される、の3つに大別されるが1)については多くは本来の薬理作用に起因するために本マニュアルから除いた。また2)に関しては一血小板減少症で述べたのでここでは3)について記載する。これら副作用を生じる代表的薬剤としてヘパリンによって引き起こされるヘパリン起因性血小板減少症、チクロピジン塩酸塩による血栓性微小血管障害症による血小板減少症について記載する。

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別される。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができる。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけでなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることができる。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであるが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要がある。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤である。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤により一般的に起こる用量依存性の血球減少に関する記載は割愛した。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的である。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されるが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く予測は多くの場合困難である。しかし最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつある。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとした。

HIT はヘパリンによる軽度の血小板凝集作用の結果、血小板減少が引き起こされると考えられている Type I 型と、一過性に出現するヘパリン依存性自己抗体が血小板を活性化するために血小板減少を引き起こす Type II 型に分類される¹。

Type I 型 HIT はヘパリン開始後 1~2 日後に軽度の血小板減少が生じるが、臨床症状や血栓の合併症はなく、自然に血小板数は回復する。

ヘパリンの副作用で重篤な合併症を引き起こすのは Type II 型であるので、本マニュアルでは、Type II 型 HIT について記載する。

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¹⁻⁴

疾患の重篤性から症状が出るよりも速く診断する必要があるので検査が主体となる（血小板減少のみを呈する場合を HIT、これに血栓症を伴う場合を HITT ; heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis として区別する報告もある）。

○ヘパリン使用時には HIT が内科領域の疾患において約 0~3.5%、外科領域において 2.7~5.0%に発症することをあらかじめ念頭におき定期的に血小板数を測定する。

○通常は血小板減少で始まるが、明らかな血小板減少が認められる前に血栓症を発症する症例もある（血栓塞栓症状を示した中の約 33%）。

○血小板減少について

- ・ヘパリン治療前に血小板数を測定しておき、ヘパリン開始後定期的に血小板数を測定する（少なくとも投与開始から 14 日目まであるいはヘパリン治療を中止するまで 2~3 日おきに測定する）。ただし、整形外科的手術後や心血管手術後の血栓予防にヘパリンを用いた場合は HIT の頻度が高いため 1 日おきに測定する。
- ・HIT の多く（約 70%）は、ヘパリン治療開始 5~14 日後に血小板減

少症が始まる。

- ・血小板数 <15 万/mm³、或いはヘパリン投与前血小板数から 50%以下に減少
- ・100 日以内にヘパリンが使用されているか否かを聴取する。もし使用されていればヘパリン開始後 24 時間以内に血小板数を再検査する（急速発症例をチェックするため）。

○血栓症について

- ・ HIT の約 26~50%に血栓塞栓症を伴うため、血栓塞栓症状が見られる（HITT）。
- ・ 静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、副腎静脈血栓症、大脳静脈槽血栓症など）の発症が動脈血栓症（動脈硬化症を伴う症例においては四肢動脈血栓症による四肢虚血、心筋梗塞、脳梗塞）より多い。
- ・ これら血栓塞栓に由来する臨床症状、例えば突然発症する呼吸不全、意識障害、下肢の腫脹・冷感・疼痛・虚血、胸痛など血栓塞栓部位によって生じる症状に注意する。
- ・ ヘパリン皮下注射の場合は注射部位に痛みを伴う硬結性紅斑、斑状の皮膚壊死を起こすことがあるため、注射部位の観察を行う（多くはヘパリン治療開始後 5 日以降に現れる）。
- ・ 中心静脈カテーテル設置時には当該領域の静脈血栓症の発症に留意する。
- ・ 腎臓透析中のヘパリン使用例については透析回路の凝血形成の有無をチェックする。

(2) 副作用の好発時期¹⁻⁴

- ・ 過去 100 日以内にヘパリンを使用している場合、ヘパリン再使用後 24 時間以内に血小板減少、血栓塞栓症状が現れる。
- ・ 通常の初回治療時には使用開始 5~14 日後に血小板減少、血栓塞栓

症状が認められる。

- ・血栓塞栓症状は血小板減少が認められない場合にも 33%の症例で 1～7 日の間に生じた報告がある。(血栓塞栓症状が血小板減少に先行する症例がある。)
- ・血栓症のリスクは血小板減少が回復した後にも数週間(約 1 ヶ月)持続する例がある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・過去 100 日以内にヘパリンが使用された症例
- ・HIT 発症リスクは外科的手術、特に整形外科的手術が最も高く、次いで内科的疾患、妊婦の順となり、女性は男性に比べて高い。
- ・血管障害を起こしている症例(例えば動脈硬化症部位など)、或いは静脈、動脈カテーテルで血管障害を引き起こした症例
- ・腎臓透析症例
- ・妊婦への投与
- ・ヘパリン皮下投与により皮膚障害を起こしたことがある患者(皮下投与例の 10～20%に発症)

(4) 投薬上のリスク因子⁵

- ・発症リスクは低分子ヘパリンよりも未分画ヘパリンの方が 10 倍高い。
- ・未分画ヘパリンでは、ウシ由来の方がブタ由来より発症頻度が高い。
- ・ヘパリン皮下投与時の皮膚の紅斑

(5) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

- ・血栓症による虚血症状に注意する。いずれも症状は急速に現れる。
- ・肺塞栓では呼吸困難、心筋梗塞では胸痛、胸内苦悶感、四肢の血栓症では腫脹、疼痛、循環障害、脳梗塞であれば意識障害、運動・知覚障害、頭痛、嘔気、嘔吐等。

- ・投与 5 日目以降に出現するヘパリン皮下注射部位の痛みを伴う紅斑。

(6) 医療関係者が早期に認識しうる症状

- ・疾患の重篤性から症状が出るよりも速く診断する必要があるので血小板数の検査が主体となる。
- ・血栓塞栓症状による循環障害の結果生じる臨床症状（血栓の発症部位によって異なる）。
- ・皮膚所見。

(7) 早期発見に必要な検査と実施時期

○血小板数の測定：ヘパリン使用前に血小板数を測定し、その後ヘパリン使用開始に伴って以下の経過で血小板数の測定を行い比較する。

- ・過去 100 日以内にヘパリン使用の既往がある症例は、ヘパリン治療開始後 24 時間以内に再検査する。
- ・初回使用例であれば開始後 14 日或いはヘパリンを中止するまで以下の間隔で血小板数を測定する。

整形外科的手術をはじめ外科的処置を行った症例に対する血栓予防のためのヘパリン使用であれば、隔日に血小板数を測定し使用前の血小板数と比較する。

内科的に使用する場合、また長期の腎臓透析症例であれば 2～3 日の割合で血小板数を測定する。

○血液ガス分析：肺塞栓の場合は血液ガス分析が役立つ。

- ・ヘパリン投与中は連日行い、中止後は 2～3 日おきに行う。

○その他

- ・血栓塞栓症状に応じて造影 CT、エコーなど画像検査を行う。
- ・生化学検査、血清検査、血液凝固系検査
- ・HIT を疑った場合 4T' s スコアリングを用いて診断することが推奨される（表 1）^{6, 7}。スコアが 0-3 点と低い場合は HIT を 99%の確率で除外

血栓塞栓が起こった場合、発生部位によって特徴的な循環障害による虚血症状が出現する。

静脈系血栓塞栓として深部静脈血栓、肺塞栓、四肢静脈系の壊死、副腎出血・壊死、脳静脈血栓、動脈系血栓として四肢動脈、脳血栓、心筋梗塞などによる症状が見られる。

このほか、原因は明らかではないがヘパリン皮下注射例では注射部位の痛み、紅斑、壊死などが認められる。

HITに関連した抗体陽性時にはヘパリンを一度に大量静注を行うと、急激に（5～30分後に）発熱、悪寒、呼吸困難、胸痛、悪心、嘔吐、頻脈などの全身症状を示すことがある。

（2）他覚的症狀

血栓塞栓が起きた部位に特異的な症状が認められる。

四肢の静脈血栓症では腫脹、皮膚色が暗色に変化するなど。動脈血栓では皮膚の色調が蒼白或いは時間経過に伴い暗赤色、さらに壊死となる。

ヘパリンを皮下注射している患者では投与部位の紅斑、結節が起こる。

脳血栓、塞栓では意識障害、知覚、運動障害、などの神経障害を示す。

心筋梗塞ではショック症状、不整脈、心不全症状、肺塞栓では呼吸困難など。

（3）臨床検査値

○血小板数：血小板数の減少（血小板数 <15 万/mm³ ないしヘパリン使用前値の50%以上減少、或いは減少傾向）

表2 HITの血清学的・機能的検査法

測定法	測定アインザイム	測定場所	試料	特徴
免疫学的測定法（HIT抗体（血小板第4因子・ヘパリン複合体抗体））				
ラテックス凝集法	IgG/IgA/IgM	院内/外注	血漿	保険収載。特異度がやや低い
化学発光免疫測定法 (CLIA)	IgG/IgA/IgM	外注なし	血漿/血清	保険収載。検査会社での採用なし。 特異度がやや低い。
化学発光免疫測定法 (CLIA)	IgG	院内/外注	血漿	保険収載。感度が高い。
酵素免疫測定法(ELISA)	IgG/IgA/IgM	研究施設	血漿/血清	保険未収載。研究施設でのみ可能
酵素免疫測定法(ELISA)	IgG	研究施設	血漿/血清	保険未収載。研究施設でのみ可能
機能的測定法（健常人血小板が必要）				
14C セロトニン放出試験 (SRA)	-	研究施設	血清	RIを使うため国内では普及していない。 HIT抗体によく反応する健常血小板ドナーが必要。
マイクロパーティクル法	-	研究施設	血漿/血清	RIを用いない。HIT抗体によく反応する 健常血小板ドナーが必要。
血小板凝集試験（PAT: 透過光凝集計）	-	研究施設	血漿/血清	標準検査法のひとつ。特定の機器を 必要とする。
血小板凝集試験（HIPA: 目視確認）	-	研究施設	血漿/血清	標準検査法のひとつ。特定の機器を 必要としない。

○免疫学的測定法（HIT抗体（PF4・ヘパリン複合体抗体））：欧米で推奨されている酵素免疫測定法（enzyme-linked immunosorbent assay:ELISA）は本邦では保険未収載であり、ラテックス凝集法と化学発光免疫測定法（chemiluminescent immunoassay:CLIA）が用いられる（表2）¹⁰。免疫学的測定法は除外診断としての価値が高い。高感度のためHIT抗体陰性の場合にはHITを否定することができるが、特異度が低いので陽性であってもHITと診断することはできない。これはIgA、IgM抗体が血小板活性化にはほとんど関与しないこと、IgGクラスであっても血小板活性化能を持たずHITを発症しないことがある事などが理由として挙げられる¹⁰。

○機能的測定法：

抗PF4/ヘパリン複合体抗体が血小板を強く活性化させる能力をもつかどうかを測定する。国際的なスタンダードは¹⁴Cセロトニン放出試験（SRA）、血小板凝集試験（HIPA:目視確認）である¹¹。健常人の洗浄血小板にヘパリンと患者血清を加え血小板からの放出物質（例えばセロト

ニン) を測定したり血小板凝集計で凝集を確認する。感度 90%以上、特異性は 77~100%と高い。しかし洗浄血小板の作成の煩雑さや、ドナー血小板によって反応が異なる点、高い精度管理が必要であることから研究室レベルでの検査に限定されているのが難点である。

- ・¹⁴C セロトニン放出試験：本邦ではラジオアイソトープを使用する SRA は一般的でない。

- ・マイクロパーティクル法：健常人洗浄血小板に患者血漿、ヘパリンを添加しフローサイトメトリーでマイクロパーティクルを含む活性化血小板領域(platelet activation index:PAI)を定量する。

- ・血小板凝集試験 (PAT、HIPA)：PAT (透過光凝集計) は透過光血小板凝集検査法を用いて、健常人洗浄血小板に患者血漿を添加し、ヘパリンをアゴニストとして検査する。ヘパリン 0.1U/ml と 100U/ml で 40%以上の解離が見られたら陽性とする。HIPA (目視確認) は U 底マイクロプレートに健常人洗浄血小板、患者血清、ヘパリンを添加し 5 分毎に観察して目視で血小板凝集塊を認めたら陽性とする¹⁰。

その他の一般検査

- ・血栓塞栓の発症部位によって、またその経過によって血清、生化学検査、血液凝固検査異常が出現する (プロテイン C やアンチトロンビンⅢの低下、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長、D-dimer 上昇など)。

(4) 画像検査所見

- ・血栓塞栓を起こした症例においては CT、MRI、超音波検査はいずれも有用で予測される血栓塞栓部位でのこれらの画像検査を適宜行う (脳梗塞では CT 上低吸収領域を認める)。特に造影 CT、MRI が有効である。

- ・肺塞栓の場合は肺のシンチグラフィーも行われる。

(5) 発生機序^{1, 2, 10, 12}

未分画ヘパリン、低分子ヘパリンいずれにおいても HIT は発症する。

血小板第 4 因子 (PF4) にヘパリンが結合した PF4-ヘパリン複合体に対する抗体 (HIT 抗体) が産生されることが原因であるが、抗体産生機序については明確ではない。

PF4 は 4 量体を形成し、表面に強い陽性荷電を持つために glycosaminoglycan と結合し形態変化を起こし、これが抗原となって HIT 抗体が産生されると考えられている。PF4 の形態変化の程度は glycosaminoglycan の硫酸化の程度と、chain の長さに関係し、これがヘパリンの種類によって HIT 抗体の産生頻度が異なる原因と説明されている。

産生された HIT 抗体は PF4-ヘパリン複合体に結合して免疫複合体を形成し、HIT 抗体の Fc 部分を介して血小板の FcR γ II A に結合する。HIT 抗体が血小板 FcR γ II A に結合すると、ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) を介してシグナルが血小板に入り血小板が活性化され放出反応、凝集反応、さらにはマイクロパーティクルなどの放出、血小板表面での凝固因子の活性化が起こる。一方血管内皮細胞上に存在するヘパラン硫酸と PF4 の複合体にも HIT 抗体は結合し内皮細胞の活性化を起こし、組織因子を介した血液凝固因子の活性化を生じ凝固能が高まる。

これらの反応により血小板の活性化、血液凝固能の亢進、などによる消費、免疫複合体を結合した血小板の貪食、などによって血小板が減少し、さらに血栓塞栓症が発症すると推測されている。近年ヘパリン投与歴のない患者からも HIT 抗体の検出が報告されている。ポリアニオンである核酸、細菌由来のポリサッカライド等が陰性荷電を持つ PF4 と結合して構造変化を起こし、細菌感染や手術などを繰り返し受けることで、HIT 抗体と同質の抗体が検出されオプソニン化が行われる¹²。ヘパリン初

回投与であってもこうした患者にとっては二次免疫反応であるため、早期から IgM、IgA、IgG の HIT 抗体がほぼ同時に産生される。好発時期がヘパリン投与開始後 5~14 日なのもこの免疫反応の影響である。ただし HIT 抗体は T リンパ球に依存しないため急速に産生された後、平均 100 日で消失する¹⁰。

(6) 医薬品ごとの特徴

未分画ヘパリンは低分子ヘパリンに比し 10 倍 HIT の発症頻度が高い。ウシ由来未分画ヘパリンはブタ由来ヘパリンより HIT 抗体が誘導されやすい。

発症様式、経過に関しては両薬剤に差はない。

HIT 抗体は未分画、低分子ヘパリンいずれにも反応するために HIT に対しては両薬剤とも禁忌である。一方 HIT の治療に用いられるダナパロイドはヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸からなり、*In vitro*では HIT 抗体と 15%程度交叉反応を示すが、*In vivo*では交叉反応は稀であり、HIT を悪化させる症例はほとんどないと報告されている。

(7) 発症の頻度^{1, 5, 7}

HIT の本邦での発症率は不明であるが最近学会での報告が散見されるようになってきた。世界的には HIT の頻度は 0.1~7%である⁷。

欧米では整形外科的手術後の血栓予防での発症が最も多く 5%に達する。内科的疾患では 0.8%位との報告がある。HIT のうち血栓塞栓症を伴う HITT は 25~50%で、死亡率は 10~20%と推定されている。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

- ・ 全ての症例でヘパリン製剤が使用されている。
- ・ ヘパリンを過去 100 日以内に使用された事がある。
- ・ ヘパリン使用后 5~14 日の間に血小板減少が出現する。ヘパリン投与前値の 50%以上の減少、或いは 15 万/mm³ 以下となる。

- ・ HIT 抗体が検出される。ラテックス凝集法による HIT 抗体の検出、CLIA 法、ELISA 法による HIT 抗体の検出（特に IgG 抗体の検出）、或いは血小板を活性化する抗体の検査としてヘパリン惹起血小板凝集反応、セロトニン放出試験等。
- ・ 動脈、静脈に限らず血栓塞栓症状が肺、四肢、心、脳等に出現する。
- ・ ヘパリン皮下注射部位の痛み、紅斑、結節。
- ・ ヘパリン製剤中止により血小板数が回復する。
- ・ 他に血小板減少の原因が存在しない。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- ・ 血小板減少を来す疾患、血栓塞栓症状を発症する疾患との鑑別が必要である。
- ・ 抗リン脂質抗体症候群、DIC、TTP、がん関連血栓症、多臓器不全、先天性プロテイン C/S 欠損症等との鑑別が重要である。
- ・ 他の疾患と鑑別を速やかに行うためにも、ヘパリン療法前の血小板数の測定が重要である。
- ・ HIT 抗体の検出も役立つが、抗体陽性が必ずしも HIT ではないことを念頭に置く。

5. 治療方法

治療管理の目的は血小板活性化とトロンビン産生を抑え、血栓塞栓症のリスクを減少させることである^{1, 2, 13, 14}。

(1) HIT の急性期に対して

- ①使用しているヘパリン製剤を直ちに中止する。これにはヘパリン塗布カテーテル、ヘパリンロックなども含まれる。
- ②血栓塞栓症状がなくてもヘパリン製剤に換わる抗血栓塞栓療法を開始する。アメリカ血液学会の 2018 年のガイドラインではヘパリン代替薬としてアルガトロバン、Bivalirudin、ダナパロイド、フォンダ

パリニクスが挙げられている。また初めて直接経口抗凝固薬（DOAC）が有効性について非常に低い確度だが限定的に推奨されている⁷。本邦においては、HIT 病名で保険収載されているのはアルガトロバン製剤（ノバスタン、スロンノン、アルガトロバン）のみであり、それ以外は保険適用外であることに注意する。

直接トロンビン阻害薬

- ・アルガトロバン（半減期 40-50 分）；トロンビンの活性部位に可逆的に結合しトロンビン活性を抑制する合成低分子化合物。持続点滴静注を行い、aPTT で至適投与量をモニターする（基準値の 1.5 ~3 倍を目安、100 秒を超えないようにコントロールする）。欧米のガイドラインでは HIT 治療にはボラス投与は推奨されず、臓器機能正常な場合は 2 μ g/kg/min 持続投与から開始、総ビリルビン > 1.5mg/dL 以上、心不全、全身浮腫、心臓手術後の場合は 0.5-1.2 μ g/kg/min で開始し、2 時間毎の aPTT チェックが推奨される^{7, 11}。出血が 6~7%に認められる。出血のリスクのある症例では aPTT が基準値の 1.5~2.0 倍でコントロールする。
- ・ヒルジンの合成同族体である Bivalirudin は直接トロンビン阻害薬であり欧米で用いられているが本邦では発売されていない。

抗 FXa 治療薬

- ・ダナパロイド（半減期約 24 時間）；ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸からなるヘパリン様製剤。主として活性化 FX を抑制するが、わずかな抗トロンビン作用もある。60kg 未満には 1,500 単位（60-75kg : 2,250 単位、75-90kg : 3,000 単位、90kg 以上 : 3,750 単位）を bolus iv 投与し、その後 400 単位/h 4 時間、さらに 300 単位/h 4 時間、その後 150~200 単位/h を維持する^{7, 11}。ただし、本邦の添付文書では、HIT の既往歴のある症例で、ヘパリン抗体と本剤との間に交差反応のある場合には原則禁忌とされている。保険適応は DIC のみである。

- ・フォンダパリニクス（半減期 17-24 時間）；フォンダパリニクスはヘパリンの最小有効単位であるペントサッカライドの合成化合物で、PF4 と結合しない。アメリカ血液学会のガイドラインでは状態が安定しており出血のリスクが平均的な HIT 患者における選択肢の一つという扱いである。50kg 未満では 5mg、50kg~100kg では 7.5mg、100kg 以上では 10mg を 1 日 1 回皮下注射するとされている⁷。本邦では適応外使用であることに注意する。
- ・DOAC：アメリカ血液学会のガイドラインでは DOAC はその有効性について非常に低い確度だが、状態が安定しており出血のリスクが平均的な急性 HIT 患者における選択肢の一つという扱いである⁷。ほとんどの報告は血中濃度が速やかに安定するリバーロキサバンである。急性 HIT 患者に対してリバーロキサバン 15mg を 1 日 2 回内服し、血小板数が 15 万/ μ l 以上になったら必要に応じて 20mg を 1 日 1 回投与に切り替えるという用法が紹介されている⁷。上記治療は血小板数が正常化もしくはそれに近くなるまで行う。

（2）血小板数が回復した症例

血小板数が回復した症例 (Subacute HIT A) についてはアメリカ血液学会のガイドラインではワルファリンよりも DOAC（ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン）を中等度の確度で限定的に推奨している。Subacute HIT A に対する薬剤の選択、用量については記載されていない（繰り返しになるが本邦では DOAC の HIT への適応はない）⁷。これは VTE において DOAC がワルファリンよりも出血イベントが少なかったが、血栓イベントに対する効果は同等であるという間接的なエビデンスに基づくものであり¹⁵、HIT の国際レジストリーによる研究成果が待たれる。

- ①ワルファリン療法に切り替える場合には少なくとも 4、5 日間は上記薬剤と併用する。

②ワルファリンは少量から始める。

③2日間連続でINRが2以上になればワルファリン単独療法を4週間は続ける。この切り替えについてはワルファリン療法による四肢静脈の壊死、皮膚の壊死を防ぐためである。この原因については不明であるがワルファリンがHITによるトロンビン産生亢進状態を急には抑えられず、また寿命の短い凝固抑制因子であるプロテインCが抑制されることなどが相まって血栓による皮膚症状が生じると考えられている。いずれにしてもこれら抗血栓塞栓療法時にはINRの頻回の測定が必要である¹⁴。

(3) 血小板減少に対する血小板輸血は禁忌である

本症では重篤な血小板減少例は少なく、出血症状を呈することも稀で、むしろ血小板活性化に基づくトロンビン過剰産生による血栓塞栓形成が病態の中心である。

したがって、血小板輸血が血小板活性化の源を提供することになり血栓塞栓症を起こしやすくする可能性もあるため、出血予防としての血小板輸血は避けるべきである。

6. 典型的症例概要¹⁶

症例：70歳代 男性

主訴：呼吸困難

既往歴：52歳 痔核、63歳 突発性難聴、68歳 大腸腺腫

現病歴：20XX年1月22日 就寝中に突然呼吸困難が出現し緊急入院。

入院時現症：意識清明、血圧106/56mmHg、脈拍102/分、不整脈及び心雑音なし。呼吸音正常、腹部所見異常なし。

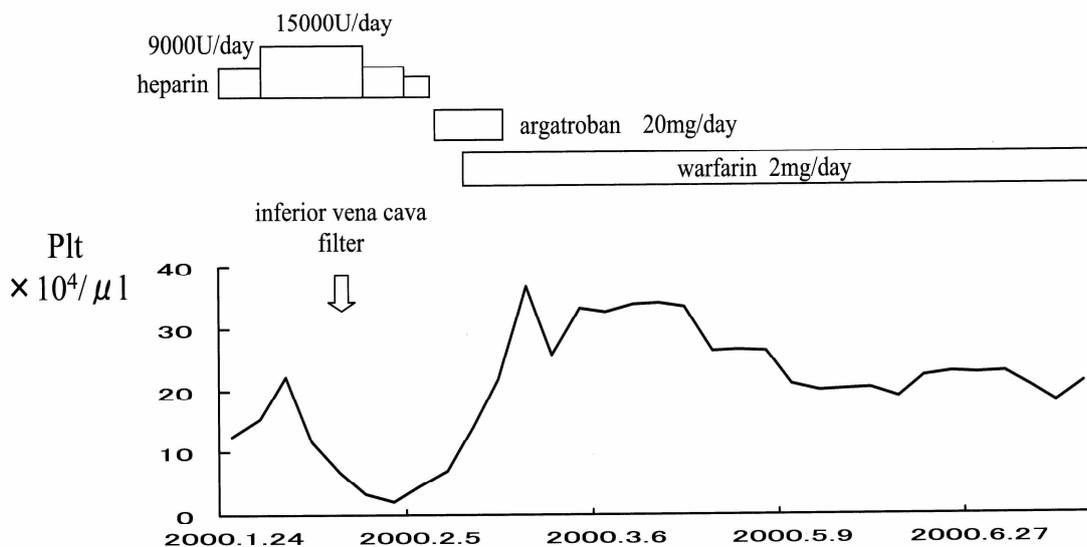
入院時検査所見：血液ガス分析で代謝性アシドーシスを認める。

肺血流シンチで右上中肺野、左中肺野への集積欠損像を認め肺血栓塞栓症と診断した。肝機能検査ではLDH 485IU/l、GOT 60IU/l。ヘパ

リン投与3日目に測定した末梢血血液検査では血小板数 12.6 万/mm^3 、Hb 11.3 g/dl とやや減少していた。

臨床経過：診断後未分画ヘパリンを $15,000 \text{ 単位/日}$ に増量したところ呼吸困難は消失し、第7病日の血小板数は 22.1 万/mm^3 と正常化した。しかし再び呼吸困難が出現し、造影CTにて両肺動脈と左大腿静脈内腔に血栓を認め、第10病日には血小板数が減少し、14病日には 2 万/mm^3 と低下したためヘパリン起因性血小板減少症と診断し、ヘパリンを中止しアルガトロバンの投与を開始し、その後3日目よりワルファリンの投与を行った。ヘパリン中止後血小板数は速やかに回復した。またヘパリン中止翌日のHIT抗体は陽性であった。約6ヶ月後のCT検査では両肺動脈、左大腿静脈の血栓は消失していた。

経過表



HITによる足指の壊死とヘパリン皮下注射部位の壊死^{14, 17)}



HITによる足指の壊死とヘパリン皮下注射部位の壊死^{14, 17)}



ヘパリン皮下注射部位の壊死¹⁷⁾

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

- ・ 定期的には下肢静脈の超音波検査を行い、深部静脈血栓の早期発見にとめる。
- ・ 血栓塞栓症はヘパリン中止後、血小板数が回復した後も発症する事を念頭に置く。
- ・ FcRⅡAの遺伝子多型によりHITを起こしやすい症例を予知する可能性が報告されているが意見の一致は見られていない。すなわちFcRⅡAの131番目のアミノ酸にArgとHisの多型がありHITはHisアレルを有するヒトに多く、ArgホモのヒトにはHIT症例は認められないとの報告がある¹⁸⁾。

8. 引用文献・参考資料

- 1) Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1(7): 1471-1478.
- 2) Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2006;355(8): 809-817.
- 3) Kelton JG. The pathophysiology of heparin-induced thrombocytopenia: biological basis for treatment. *Chest* 2005;127(2 Suppl): 9S-20S.
- 4) Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl): 311S-337S.
- 5) Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F, Group BI. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9): 3049-3054.
- 6) Warkentin TE, Linkins LA. Non-necrotizing heparin-induced skin lesions and the 4T's score. *J Thromb Haemost* 2010;8(7): 1483-1485.
- 7) Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv* 2018;2(22): 3360-3392.
- 8) Favaloro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update. *Pathology* 2017;49(4): 346-355.
- 9) 安本 篤, 矢富 裕. 【臨床検査の最前線-将来の検査を展望する】血液 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)診断の最新検査 病態から理解する. *医学のあゆみ* 2017;263(13): 1163-1168.
- 10) 安本 篤, 矢富 裕. 【血栓止血の臨床-研修医のために[第2版]】血小板減少を伴う血栓性疾患 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の診断. *日本血栓止血学会誌* 2019;30(1): 178-183.
- 11) Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e495S-e530S.
- 12) Krauel K, Potschke C, Weber C, et al. Platelet factor 4 binds to bacteria, [corrected] inducing antibodies cross-reacting with the major antigen in heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(4): 1370-1378.
- 13) Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy. *Chest* 2005;127(2 Suppl): 1S-8S.
- 14) Bartholomew JR. Transition to an oral anticoagulant in patients with heparin-induced

- thrombocytopenia. *Chest* 2005;127(2 Suppl): 27S-34S.
- 15) van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124(12): 1968-1975.
 - 16) 金子 政, 鹿田 久, 河野 秀, 村岡 正. ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia ; HIT) の2例の報告と文献的考察. *臨床血液 = The Japanese Journal of Clinical Hematology* 2006;47(8): 758-763.
 - 17) Warkentin TE. Heparin-induced skin lesions. *Br J Haematol* 1996;92(2): 494-497.
 - 18) Burgess JK, Lindeman R, Chesterman CN, Chong BH. Single amino acid mutation of Fc gamma receptor is associated with the development of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1995;91(3): 761-766.

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、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

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。

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. 24.0 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
2018年度 (2021年4月集計)	ヘパリン起因性血小板減少症	ヘパリンナトリウム	44
		ヘパリンカルシウム	8
		その他	7
		合計	59
2019年度 (2021年4月集計)	ヘパリン起因性血小板減少症	ヘパリンナトリウム	85
		ヘパリンカルシウム	7
		その他	5
		合計	97

※ 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. 24.0 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。

下記に MedDRA の PT (基本語) である「ヘパリン起因性血小板減少症」とそれにリンクする LLT (下層語) 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、「ヘパリン起因性血小板減少症」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
OPT : 基本語 (Preferred Term) ヘパリン起因性血小板減少症	Heparin-induced thrombocytopenia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ヘパリン起因性 2 型血小板減少症	Heparin-induced thrombocytopenia type II
ヘパリン起因性血小板減少症 NOS	Heparin-induced thrombocytopenia NOS
ホワイト・クロット症候群	White clot syndrome
ヘパリン起因性血小板減少症	Heparin-induced thrombocytopenia
ヘパリン起因性血栓症	Heparin-induced thrombosis
ヘパリン起因性血小板減少症および血栓症	Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis

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27年度～令和元年度の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. 23.1 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27年～令和元年度（令和2年11月集計）	●ヘパリン起因性血小板減少症	血液凝固阻止剤(333)	24
		合計	24

※ 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。

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