

(案)

令和4年9月15日  
第14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

進行性多巣性白質脳症（PML）

令和〇年〇月

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。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

新野 正明	北海道医療センター
三條 伸夫	東京医科歯科大学病院
松下 拓也	九州大学病院
三浦 義治	東京都立駒込病院
村井 弘之	国際医療福祉大学成田病院

(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	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(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客員教授
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 名誉院長
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・教授、医学部名誉教授
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
細川	秀一	公益社団法人日本医師会 常任理事
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」（4年計画）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>

## 進行性多巣性白質脳症（PML）

英語名 : progressive multifocal leukoencephalopathy



### 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、必ずしも起こる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。

「進行性多巣性白質脳症」は、JC ウイルスによって引き起こされる脳の感染症です。通常は発症しませんが、免疫が低下した状態の場合、まれに発症することがあります。HIV 感染症、血液のがん、膠原病や神経疾患などの治療のために用いる、免疫を下げる、ないし免疫を調整する医薬品によって引き起こされる場合もあります。次のような症状がみられた場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

「物忘れ」、「歩行時のふらつき」、「手足に力が入りにくい」、「口のもつれ」、「動作緩慢(かんまん)」などの症状

## 1. 進行性多巣性白質脳症とは？

進行性多巣性白質脳症（PML）は、JC ウイルスによって引き起こされる主に脳の感染症です。

JC ウイルスは、ポリオーマウイルスに属する DNA ウイルスで、発端者のイニシャルから JC と命名されました。幼少時に症状が無く感染し、多くの方が体内（主に腎臓）に持っています（成人の 60～80%程度）が、実際にこのウイルスが感染症を引き起こすことはほとんどありません（最近の日本での発生頻度は 0.9 人/1000 万人）。ところが、主に免疫が低下した病気ないし状態の方の場合、PML が発症することがあります。最近、様々な免疫に関係する薬が開発され、その一部に PML を発症させてしまう薬があることがわかってきました。PML は根本的な治療法がないため、一旦発症してしまうと、命に関わることが多いです。一方、早めに PML に気づくことで、病状の進行を抑えたり、少し良くさせたりすることができる可能性があります。

## 2. 進行性多巣性白質脳症を引き起こす可能性のある薬剤は？

免疫抑制薬や悪性腫瘍に対する薬剤、さらに多発性硬化症の薬で PML を発症することが報告されています。PML を発症する薬剤は多岐にわたります。ただし、薬剤によりそのリスクは異なります。なかには治療対象となっている疾患そのものが PML のリスクとなっており、薬剤がどの程度 PML 発症に関与したのかははっきりしない薬剤もあります。薬剤の詳細は、本マニュアルの「B. 医療関係者の皆様へ」の表 1 をご参照ください。

## 3. 進行性多巣性白質脳症の初期症状

様々な症状が報告されていますが、多いのは、認知機能の低下、しゃべりづらさ、言葉が出ない、手足の麻痺などです。その他、性格変化や異常行動などの精神症状や感覚障害を認めることもあります。これらの症状は週単位で進行し、数ヶ月で寝たきりの状態になることが多いです。

## 4. 早期発見と早期対応のポイント

PML の症状が出現する前から、脳 MRI では PML の所見が出現することが

報告されています。そのために、特に PML を発症するリスクの高い薬剤を使用している場合には、定期的な脳 MRI の検査が勧められています。MRI で PML が疑われる所見を認めた場合には、早急に診断（主に髄液検査、場合によっては脳生検）を行うことが重要です。PML が疑われる、もしくは PML と診断された場合には、発症に関与していると考えられる薬剤の中止を検討します。他の疾患で使用される薬剤が PML に効果があったという症例報告がいくつかありますが、PML に対して承認されている薬剤・治療法はありません。

※ 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](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

### 1. 進行性多巣性白質脳症とは？

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）は、JC ウイルス（JC virus: JCV）によって引き起こされる中枢神経感染症である。JCV は健常人にも感染しており、通常の免疫状態で発症することはないが、主に細胞性免疫が低下する基礎疾患を有する場合に、広範な中枢神経の脱髄を引き起こし、亜急性に進行する認知機能障害、片麻痺、失語といった症状を発症する。ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染症が基礎疾患として知られているが、原因となる疾患は多岐にわたる<sup>1)</sup>。本邦での PML 発症頻度は、人口 1,000 万人に対して約 0.9 人である<sup>1)</sup>。一方、近年、自己免疫疾患を対象に強力な免疫抑制効果を持つ様々な薬剤が開発され、その一部に PML を発症した報告が相次いでいる。PML は根本的治療がなく、進行することが多いため、致命的疾患とされるが、薬剤により引き起こされる PML の場合、早期に対応することで、病勢の進行を停止させることが出来る場合もある。

### 2. 進行性多巣性白質脳症を引き起こす可能性のある薬剤は？

PML 発症に関連する薬剤として、ステロイド製剤、アルキル化剤などの抗がん剤、免疫抑制薬、生物由来製品などが知られている<sup>2)</sup>（表 1）。Zaheer らは PML 発症への寄与に応じて関連薬剤を 3 つのクラスに分類しており<sup>3)</sup>（表 2）、多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の治療に用いられる疾患修飾薬（disease modifying drug: DMD）の多くがクラス 1~3 に分類されている<sup>2)</sup>。薬剤関連 PML の基礎疾患の割合でも近年では MS の割合が一番高い<sup>4)</sup>。

表 1. PML 発症の報告がある薬剤<sup>1)</sup>

分類	薬剤																		
糖質コルチコイド	すべて																		
アルキル化薬	シクロフォスファミド、ダカルバジン、カルムスチン																		
プリン代謝拮抗薬	フルダラビン、アザチオプリン、クラドリビン、ネララビン																		
葉酸代謝拮抗薬	メトレキサート																		
抗体医薬品	<table border="0"> <tr> <td>ナタリズマブ</td> <td>リツキシマブ</td> </tr> <tr> <td>インフリキシマブ</td> <td>エタネルセプト</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>セツキシマブ</td> </tr> <tr> <td>ムロモナブ-CD3</td> <td>ブレンツキシマブ ベドチン</td> </tr> <tr> <td>ベバシズマブ</td> <td>イブリツモマブ</td> </tr> <tr> <td>バシリキシマブ</td> <td>アバタセプト</td> </tr> <tr> <td>エファリズマブ</td> <td>アレムツズマブ</td> </tr> <tr> <td>ベリムマブ</td> <td>オビヌツズマブ</td> </tr> <tr> <td>オクレリズマブ</td> <td>エクリズマブ</td> </tr> </table>	ナタリズマブ	リツキシマブ	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	セツキシマブ	ムロモナブ-CD3	ブレンツキシマブ ベドチン	ベバシズマブ	イブリツモマブ	バシリキシマブ	アバタセプト	エファリズマブ	アレムツズマブ	ベリムマブ	オビヌツズマブ	オクレリズマブ	エクリズマブ
ナタリズマブ	リツキシマブ																		
インフリキシマブ	エタネルセプト																		
アダリムマブ	セツキシマブ																		
ムロモナブ-CD3	ブレンツキシマブ ベドチン																		
ベバシズマブ	イブリツモマブ																		
バシリキシマブ	アバタセプト																		
エファリズマブ	アレムツズマブ																		
ベリムマブ	オビヌツズマブ																		
オクレリズマブ	エクリズマブ																		
免疫抑制薬	シロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、ミトキサントロン、ミコフェノール酸モフェチル																		
その他	ジアフェニルスルホン、フマル酸エステル、フィンゴリモド、ビンクリスチン、イブルチニブ、ポマリドミド、ルキシリチニブ																		

表 2. 疾患修飾薬における PML のリスク分類<sup>1)</sup>

薬剤	使用疾患	薬剤投与から発症までの期間	PML 頻度
<b>Class 1</b>			
ナタリズマブ	多発性硬化症、クローン病（海外）	85%以上の症例は>24ヶ月	1/100~1/1,000
エファリズマブ	乾癬（海外）	>3年	
<b>Class 2</b>			
フマル酸ジメチル	多発性硬化症、乾癬（海外）	18~54ヶ月	~1/50,000
フィンゴリモド	多発性硬化症	18~54ヶ月	~1/18,000
ミコフェノール酸 モフェチル	移植後拒絶反応の抑制、ループ ス腎炎		
ブレンツキシマブ	ホジキンリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫		
<b>Class 3</b>			
リツキシマブ	B細胞悪性リンパ腫、B細胞性 リンパ増殖性疾患、ヴェジエナ 肉芽腫症、顕微鏡的多発血管 炎、難治性ネフローゼ症候群など		1/30,000
アレムツズマブ	再発又は難治性の慢性リンパ 性白血病、同種造血幹細胞移植 の前治療、多発性硬化症（海外）		
ミトキサントロン	急性白血病、悪性リンパ腫、乳 がん、肝細胞癌、多発性硬化症 （海外）		
テリフルノミド ダクリズマブ	多発性硬化症（海外）本邦未発売 多発性硬化症（海外）本邦未発売		

※ Class 1は使用により確実にPML発症リスクが上昇する薬剤、Class 2は使用によりPML発症リスクが高くなることは明らかだがClass 1に比較して頻度が極めて低い薬剤、Class 3は発症症例が報告されているが、関連はまだ明らかではない薬剤

### 3. 早期発見と早期対応のポイント

近年では、症状に先行して脳 MRI 病変が指摘される無症候の症例もあり、MS 患者の場合は定期的 MRI 検査にて PML が疑われる病変が発見される場合がある。このような場合は MRI 上の病変拡大や新規病巣の出現は数週間の単位で増悪する場合が多い<sup>5)</sup>。一方、4. 副作用概要の(1)早期に認められる症状が出現している場合は原則として週の単位で増悪することがポイントである。無症候性で発見された PML の機能予後は症候性よりも優れており<sup>6)</sup>、いずれの場合も PML が疑われた場合は、他疾患の鑑別とともに、髄液 JCV ポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査や、場合によっては脳生検による診断を急ぎ、早期に関連薬剤の中止ないし減量について判断することが重要である。

### 4. 副作用の概要

#### (1) 早期に認められる症状

前述のように無症状で発見される場合もあるが、通常の場合は認知機能障害・片麻痺・構音障害が頻度の高い早期症状である。失語・小脳症状・嚥下障害と続く。

#### (2) 各薬剤における発症リスク

ナタリズマブは 2021 年 7 月現在、MS における投与例 1,000 人に 3.74 人の頻度で PML の発症が報告されている。PML 発症リスクとして、「抗 JCV 抗体陽性」、「2 年以上のナタリズマブ投与歴」、「過去の免疫抑制薬使用歴」が知られており<sup>7)</sup>、さらに抗 JCV 抗体価と発症リスクの相関も知られている (図 1)<sup>1), 8)</sup>。この 3 つのリスクがある時には、最大で 100 人に 1 人の頻度で PML を発症するとされる。一方、通常 4 週ごとに投与するナタリズマブを 5~7 週ごとに投与間隔を延長 (Extended interval dosing: EID) することで、PML のリスクが低減することが報告されている<sup>9)</sup>。

フィンゴリモドは 2021 年 8 月現在、世界的には MS 例 1,000 人に 0.16 人の頻度で PML の発症が報告されている。しかし、日本人では他人種に比べて PML の発症頻度が高く (1000 人に 1.20 人の頻度)、2022 年 2 月現在、MS の

DMDにおける薬剤関連PMLの報告例としては、日本ではフィンゴリモードが最多である(8人/6642人)。フィンゴリモードのPML発症リスクは現在までのところ不明であるが、投与期間が2年以上のケースが多いとされる。

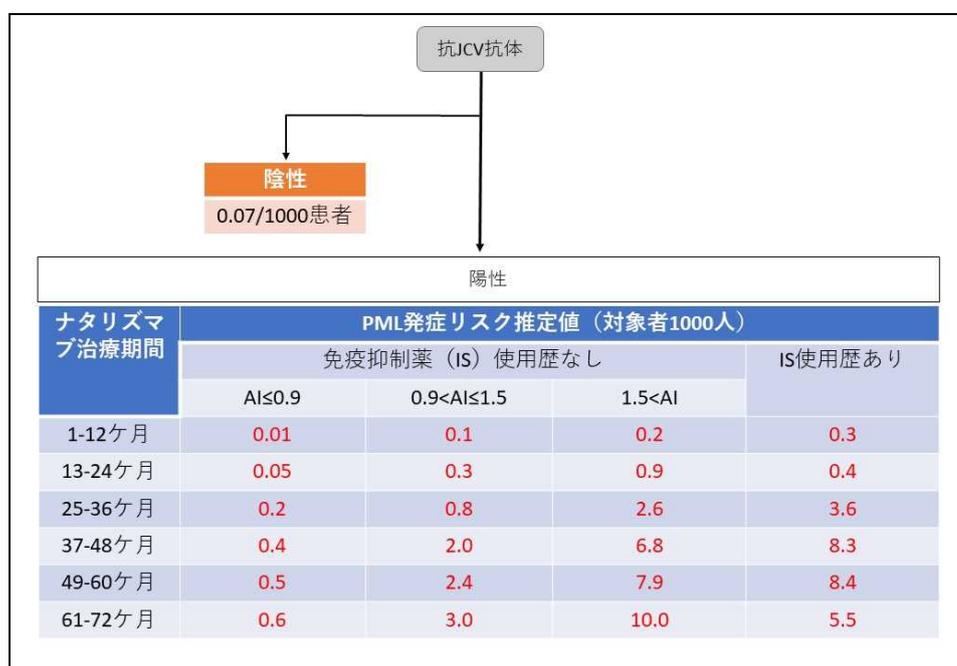
フマル酸ジメチルでは、2021年9月現在、MS例1,000人に0.02人の頻度でPMLの発症が報告されている。重度かつ長期のリンパ球減少(6ヶ月以上継続してリンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満)にてPMLの発症リスクが高まる可能性が指摘されている<sup>10)</sup>。

シポニモードでは、本剤を使用されたMS患者でのPML発症の報告は現時点ではないが、同様な機序をもつスフィンゴシン1リン酸受容体1型(S1PR1)及び5型(S1PR5)の選択的モデュレーターであるオザニモードでは治験で1例のPMLが報告されている。

オフアツムマブでは、本剤を使用されたMS患者でのPMLの報告は2022年1月時点ではないが、MSでの用量に比べて100倍の用量で点滴静注投与する慢性リンパ性白血病(承認整理済み)に対しての使用でPML発症の報告がある。また、類似の作用機序をもつ抗CD20モノクローナル抗体製剤であるリツキシマブ、オクレリズマブではPMLの発症が報告されている。抗CD20抗体同様、B細胞をターゲットとする抗CD19抗体であるイネビリズマブ(視神経脊髄炎スペクトラム障害治療薬)でも、現在までのところPML発症の報告はないが、注意は必要であると考えられる。

重症筋無力症、視神経脊髄炎スペクトラム障害で使用されているエクリズマブでもPMLの症例報告があるほか、視神経脊髄炎スペクトラム障害で使用されているサトラリズマブにおいては、類似の作用機序を有するIL-6受容体に対するモノクローナル抗体、トシリズマブにおいて関節リウマチ患者への投与でPMLの症例報告がある。

図1：ナタリズマブ関連 PML の多重代入法を用いたリスク層別化解析<sup>1)</sup>



AI：anti-JCV antibody index（抗 JCV 抗体価）

### (3) 早期発見に必要な検査と実施時期

薬剤関連 PML では症状出現前に MRI で異常所見を認めることが多いとされ、無症候性 PML を見いだすためには、こまめな脳 MRI 確認（リスクに合わせて 3～6 ヶ月ごと、撮像条件としては後述するように、特に FLAIR と拡散強調像（diffusion weighted image: DWI）が推奨される）が必要である。無症候期の代表的な MRI 画像を図 2 に示す。画像上疑わしい病変がなくても、臨床で疑わしい場合には、脳 MRI 変化に先行して髄液中の JC ウイルスが陽性になる PML 症例<sup>11)</sup>も報告されているので、髄液検査を行うべきである。PML 発症リスクのある DMD を使用中の MS 患者では、年齢が 50 歳を超える場合、DMD 投与期間が 2 年を超える場合、血中抗 JCV 抗体価が高い場合などには、PML 発症のリスクが高いことが想定され、できれば脳 MRI は 3～4 ヶ月ごとに行い、PML を示唆する病変の出現がないか、より注意深く観察を行う。そのほか、フィンゴリモドでの一般的中止基準（2 週続けてリンパ球数が 200/mm<sup>3</sup> 未満）や、フマル酸ジメチルにおける重度かつ長期のリンパ球減少（6 ヶ月以上継続してリンパ球数 500/mm<sup>3</sup> 未満）の場合の投与中止は考慮されるべき

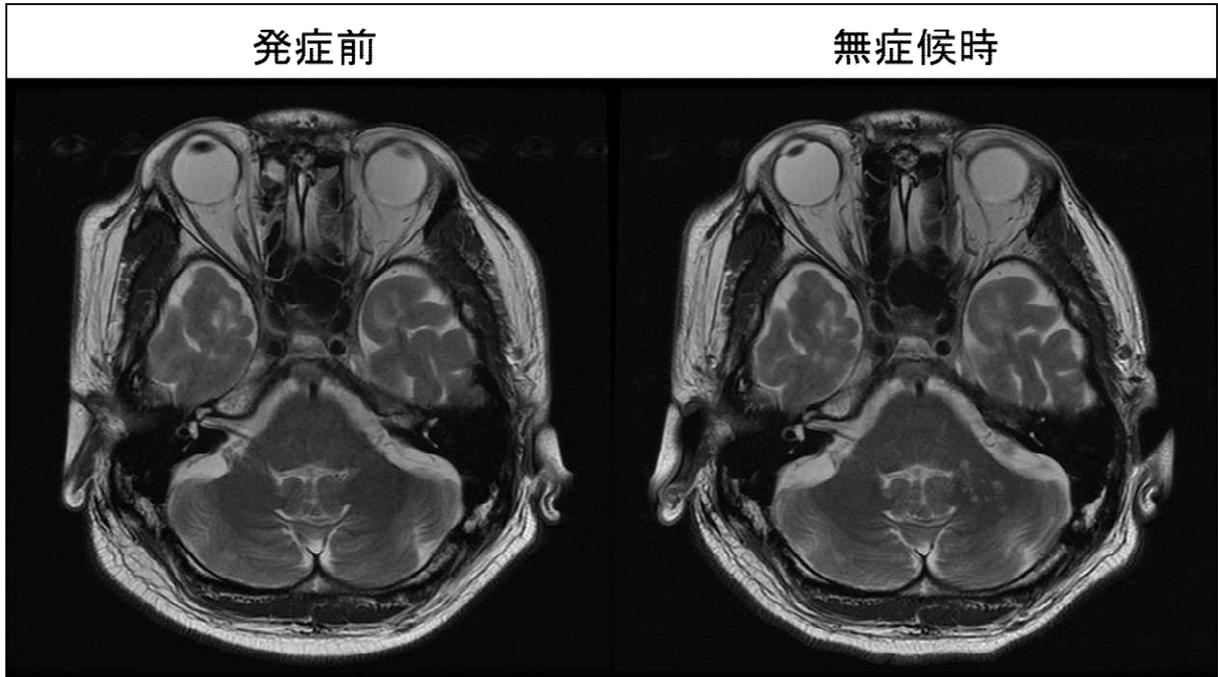
である。

PML の画像診断には MRI が用いられ、中でも FLAIR と SE 法 T2 強調像が有用とされている。典型的症例では大脳を主体とした皮質下白質を含む白質の大小不同・癒合した不整形 T2 高信号病変があり、多くの場合は浮腫や mass effect を示さず、白質方向の病変辺縁は不鮮明で、増強されないことが多い（「7. 症例の概要」の図 3 および進行性多巣性白質脳症診療ガイドライン 2020 参照）。時に淡く増強効果を伴う微小嚢胞病変（milky way appearance）や空洞化を伴う病変もある。大脳以外では小脳・小脳脚や脳幹のテント下病変や灰白質病変を認めることもあるが、必ず白質病変を伴う。また、DWI での病巣辺縁部の高信号は急性や活動性の脱髄を反映する。MS 患者では既存の脱髄病巣との鑑別が必要となるが、MS の慢性期病巣上にあらたに DWI 高信号が見られる場合は PML の発生が示唆され、鑑別に有用である。分子標的薬投与による PML の MRI 所見としては、1) 皮質下白質病変、2) T1 強調像低信号、3) DWI 高信号、4) T2 強調像の点状高信号（punctate pattern）が特徴的とされている。一方、免疫再構築症候群（immune reconstruction inflammatory syndrome: IRIS、後述）を伴う PML の場合には、散在性の造影効果を有する punctate pattern が特徴であり、分子標的薬投与による PML においても診断能が高い<sup>12)</sup>。PML が疑わしい画像病変がある場合は 3 週間から 1 ヶ月後のフォローアップ画像検査が重要である。

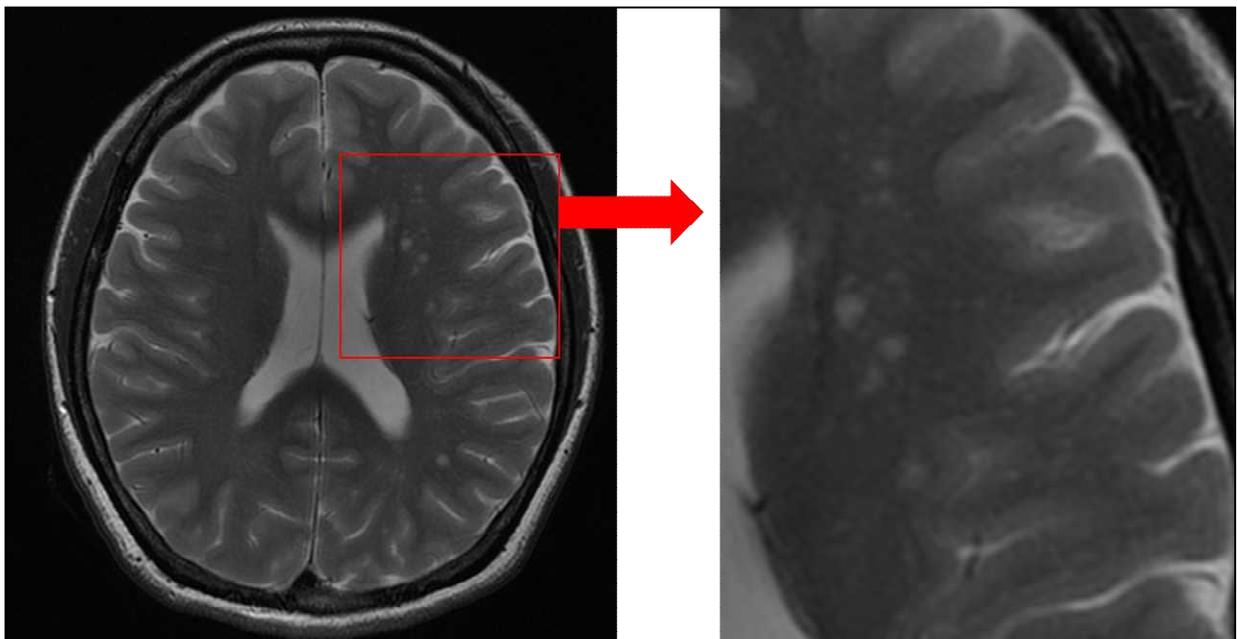
PML の髄液診断では、JCV のゲノム DNA を検出する PCR 検査が有用である<sup>13)</sup>。CSF 中 JCV の PCR 検査は、脳生検と比較した場合に侵襲性が低く、感度は 72-92%、特異度は 92-100%であることが報告されている<sup>14)</sup>。また、PCR 検査では一般的にリアルタイム PCR が用いられており、JCV DNA の検出下限値は検体 1mL あたり 200 コピーもしくはそれ以上であることが多い。PML における脳 MRI 病変サイズと JCV DNA コピー数には相関があり、病変が小さい場合は JCV DNA が検出されにくくなる<sup>15)</sup>。PML が疑わしい患者で、初回髄液 JCV PCR 検査が陰性であった場合は、1 か月後に髄液再検査もしくは脳生検による病理検査を検討する。髄液 JCV DNA が陰性でもフォローアップ画像でさらに PML が疑われる場合は関連薬剤の変更・中止を検討する。

図 2 : PML 無症候期の代表的な画像

・ Punctate lesion (MRI-T2 水平断像) : 左小脳脚に点状の高信号病変が多数見られる。(10年以上の罹患歴のある男性で, Expanded Disability Status Scale (EDSS) は 6.5 であった. 中原仁先生よりご提供)



・ Milky way appearance (MRI-T2 強調画像) : 左大脳白質に大小様々な高信号病変が見られる。



38 歳女性で自己免疫性溶血性貧血に対するステロイド治療中に認知機能障害で PML を発症した。

#### (4) 臨床所見と臨床経過

PML は大脳、脳幹、小脳いずれの場所にも白質の脱髄変化が起り、それを反映した多様な神経症状を呈する一方で、視神経、脊髄は侵されにくい<sup>16)</sup>。Maas ら<sup>17)</sup>の報告では、運動麻痺 135 例 (48.6%)、認知機能障害 120 例 (43.2%)、構音障害 73 例 (26.3%)、失調 67 例 (24.1%) であった。2016 年以降の本邦発症 PML の臨床症状のデータ (115 例) では、認知機能障害 37 例 (32.2%)、片麻痺 26 例 (22.6%)、構音障害 20 例 (17.4%)、失語 18 例 (15.7%) であった<sup>1)</sup>。典型的な自然経過では、初発症状の週単位での増悪に併せて、膀胱直腸障害や痙攣などの症状が加わり数ヶ月の内に無言・無動となる<sup>18)</sup>。

#### (5) 病理検査所見

組織学的には、オリゴデンドログリアの核は両染色のすりガラス状封入体によって腫大し、時にドット状の核内封入体もみられ、髓鞘は脱落する。アストロサイトは反応性に増生し、腫大した奇怪な核をもつアストロサイトが出現することもある。髓鞘破壊の程度に比べて軸索は保たれるが、病変が高度の例では軸索も脱落する。破壊された髓鞘を処理するためにマクロファージが浸潤するが、リンパ球反応は乏しい場合が多い。JCV の感染を証明する方法として、免疫組織化学染色による JCV タンパク (VP1、VP2、VP3、Agno) の検出、電子顕微鏡によるウイルス粒子の同定、in situ hybridization や PCR による JCV DNA の検出がある。

#### (6) 発生機序

PML の発症機構は、不顕性感染していた JCV が宿主の免疫能低下に伴い再活性化し、中枢神経系の髓鞘形成細胞であるオリゴデンドログリアに溶解感染することで、オリゴデンドログリアが傷害され脱髄巣が形成される<sup>19)</sup>。脳内に潜伏している JCV が再活性化して PML が起こるとする説と、骨髓や末梢リンパ球に潜伏する PML 型 JCV が脳内に移行して増殖することにより PML が起こるとする説があるが、最近は後者のメカニズムがより支持されるようになってきている<sup>20)</sup>。いずれの説においても、中枢神経系における免疫機能不全によって細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic

T lymphocytes: CTLs) による細胞性免疫が低下し、宿主において JCV の増殖を抑制出来なくなることが PML 発症の大きな要因である<sup>21)</sup>。PML の発症には、宿主免疫能低下という宿主側の要因の他に遺伝子再構成等の遺伝子変異によるウイルス側の要因も関与していると考えられているが、宿主免疫能低下が最も重要な発症リスク因子である。

## 5. 判別（鑑別）が必要な疾患・病態

MS の DMD を使用している症例では、MS の再発と PML の発症を鑑別することが必要である。鑑別において重要な点は、使用している DMD の種類、使用期間、免疫抑制薬使用歴、抗 JCV 抗体価、リンパ球数等によりリスクが異なることを踏まえて、「3. 早期発見と早期対応のポイント」の項にある PML の初期症状や画像上の特徴を十分に理解し、定期的な外来診療において臨床症状の変化（特に認知機能の変化や小脳失調の出現）に注意する。疑わしい場合にはすぐに MRI（単純と造影）を撮影し、髄液検査を行う。鑑別が難しい場合には、PML サーベイランス委員会に連絡をすると委員会のサポート（画像所見や検査結果の判定）が活用できる。鑑別が困難な場合に、脳生検による病理学的診断が必要となることも稀ではなく、脳生検による診断により有効な治療が行われ、回復した症例もいるので、必要な場合には躊躇せずに脳生検を行った方が良い。

悪性腫瘍に対する化学療法中の症例では、薬剤性白質脳症や転移性脳腫瘍との鑑別、さらには悪性腫瘍に伴う Trousseau 症候群による虚血性脳血管障害の鑑別が重要である。これらの疾患に関しては、臨床経過、診察所見、頭部の CT・MRI（単純と造影）、髄液検査、薬物血中濃度測定などにより鑑別することができる。

造影効果などの炎症を伴った PML に関しては、近年増加しつつある薬剤誘発性 PML も含めて、常に予後不良となるわけではなく、免疫システムの秩序を失った過剰な炎症反応なのか、JCV に対する制御された炎症反応であるかを鑑別することが治療方針を決める上で重要となる<sup>22)</sup>。薬剤関連 PML が疑われた場合は、CD4 および CD8 陽性 T 細胞の状態を把握することが望ましい。

※PML サーベイランス委員会・・・厚生労働省から委託され、国内発症の PML の疫学調査

を行い、PML の可能性のある症例に関して相談を受け付け、必要に応じて画像診断や髄液検査をサポートしている組織

## 6. 治療方法と治療における注意点

現在のところ PML に対して確立した治療法はなく、薬剤関連 PML の治療の基本は、PML 診療ガイドライン 2020 でも述べられているように、誘因薬剤（特にステロイドや DMD）の減量または中止によって、宿主の免疫学的回復をうながすことである（PML 診療ガイドライン 2020, CQ4）<sup>1)</sup>。ナタリズマブ関連 PML では、以前は薬剤中止と血漿浄化療法が推奨されていたが、血漿浄化療法は生命予後および転帰改善に無関係であることより<sup>23)</sup>、現在では推奨されていない。加えて、*in vitro* で JCV の増殖抑制が報告<sup>24)</sup>されているメフロキン塩酸塩の投与（PML 患者を対象とした概念実証試験では髄液中 JCV DNA 量や臨床的予後への効果は否定<sup>25)</sup>）、かつセロトニン受容体拮抗薬で JCV の細胞への侵入を抑制することが期待されているミルタザピン、リスペリドン、アセナピンを適宜使用することが推奨されている（PML 診療ガイドライン 2020, CQ4）<sup>1)</sup>。ただし、いずれの薬剤も PML に対しては適応外使用となる。

薬剤関連 PML では、無症候性の段階で徴候を見いだして治療を開始することが望ましいが、その際、後述する IRIS の出現には十分な注意を払う必要がある。

一般的な PML では、宿主の免疫力が低下しているため、炎症反応を伴わずに、神経系の細胞に JCV が感染し、細胞の核内で増殖した JCV が細胞死と共に放出され、周囲の神経系細胞に拡散していく、いわゆる非炎症性感染性脱髄性脳症の状態となっている。そのため、ウイルス感染に対する免疫力を回復しなければ治療は成り立たないため、宿主免疫の再構築は不可欠である。しかし、免疫力が低下した患者において PML を発症した後に、combination antiretroviral therapy (cART) 療法や、免疫調節薬の強制的な除去により急速に宿主の免疫力が回復すると、免疫反応の抑制的なコントロールが十分に機能せず、過度な炎症が誘発され、IRIS と呼ばれる一種の自己免疫性脳炎が惹起され、非炎症性脳症の状態から脳炎の状態へ移行、あるいは両者が混在する状態になる。IRIS は死

亡率が 30～50%と、予後が極めて悪い自己免疫性脳炎であり<sup>26)</sup>、仮に救命できたとしても重篤な後遺症を残す場合が多い。IRIS の発症には主に CD8 陽性 T 細胞、一部の症例で CD4 陽性 T 細胞が深く関与していることが報告されている<sup>26)</sup>が、詳細な機序は不明である。MS 症例における IRIS の診断は、MRI の造影効果のみでは判断が困難な場合があり、Yousry らは、ナタリズマブ関連 PML 症例の解析で、MRI 上の造影効果は 20 例中 17 例で認められたが、解析対象となった 40 例中 7 例のみで IRIS を発症したと報告している<sup>27)</sup>。MS 患者におけるナタリズマブ関連 PML 患者が治療により PML-IRIS を発症する病態に対し、ステロイド投与が治療後の EDSS スコア（MS の身体障害度評価のスケール）を改善する可能性が示されていることより<sup>28)</sup>、重篤な炎症を伴う IRIS を合併した場合はステロイドパルス療法を考慮し（保険適用外）、必要に応じてグリセオールやマンニトールなどの対症療法を併用する。これまでの薬剤関連 PML の解析より、治療を要する IRIS の発症時には臨床症状の悪化が見られることが多いので、PML 治療経過中の臨床症状の変化には特に注意を払う必要がある。

## 7. 症例の概要

（症例）40 歳代 女性

主訴：認知機能障害

現病歴：10 年前に MS の診断を受け DMD の投与を受けている。5 年前から DMD としてフィンゴリモドの投与が継続されており、リンパ球数は 400/ $\mu$ L 前後、CD4 陽性 T 細胞数は 60/ $\mu$ L 程度に低下していた。有効性に関しては、フィンゴリモド投与前は 1 年に 1～2 回程度再発していたが、フィンゴリモド使用開始後の再発はなく、EDSS は 2.0 であった。X-1 月より、スマートフォンの使い方がわからない、郵便番号の書き方がわからない、テレビのリモコンが使えない、自動車運転時に左に寄っていくなどの症状が急速に進行したため、同年 X 月に当院当科を紹介受診となった。

当科初診時所見：一般所見；体温 36.5℃、血圧 116/72 mmHg、脈拍 96/分 整、全身理学的所見に異常なし。

神経学的所見：意識状態は清明で、GCS で E4V5M6 であったが、見当識に

関しては回答までに時間がかかった。ミニメンタルステート検査 (MMSE) は 18 点と低下が見られ、構成障害や肢節運動失行などの失行症状がみられた。脳神経系では左同名半盲があった。明らかな四肢麻痺はみられないが、四肢の腱反射は左右差があり、左上下肢で亢進し、両側 Babinski 反射が陽性であった。歩行はやや開脚歩行気味で踵膝試験でごく軽度の運動解離があり、排尿時開始遅延を伴っていた。

検査所見：尿一般：正常、血算：白血球 4,800/ $\mu$ L (リンパ球 420/ $\mu$ L、CD4 陽性 T 細胞 65/ $\mu$ L)、赤沈 20 mm (1 時間)、CRP (-)。血液生化学検査は AST、ALT の軽度高値がみられた。心電図：正常。

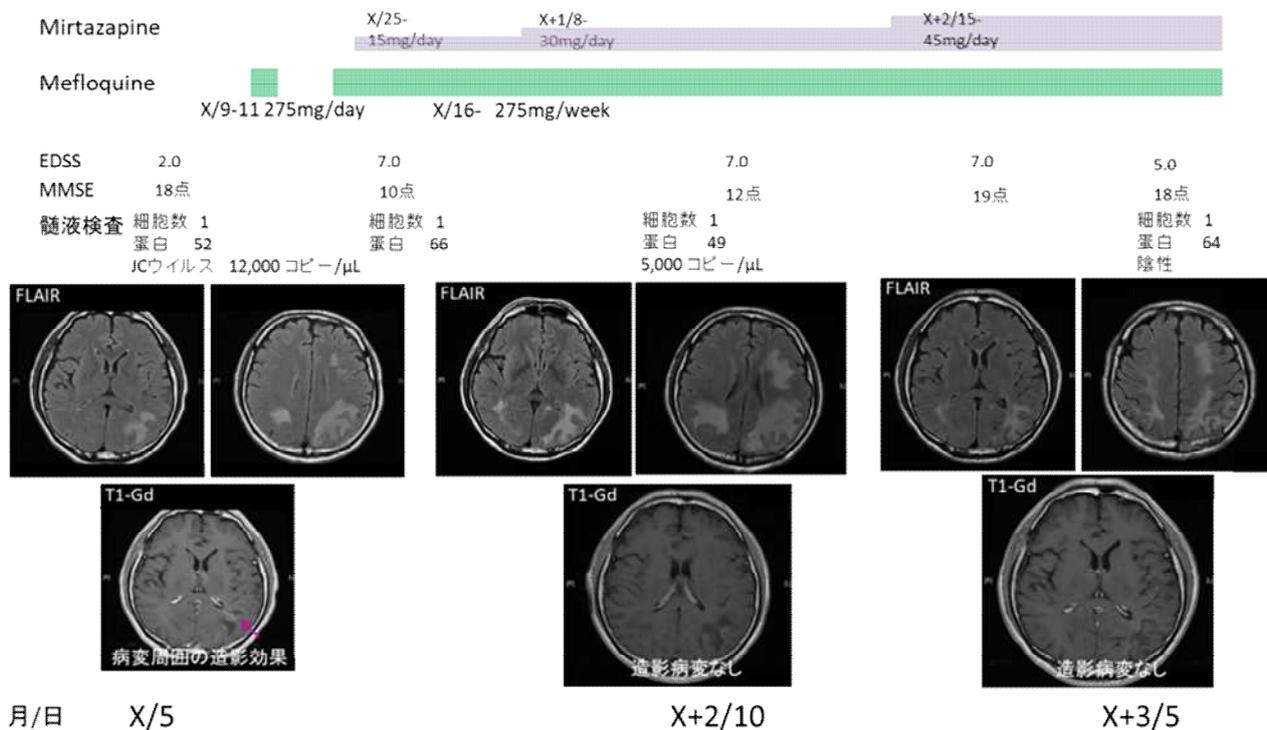
脳 MRI：フォロー時の MRI で確認されていた脳室周囲の MS 病変のほか、右前頭葉から頭頂葉にかけて皮質直下に強く、深部白質まで広がる T2 強調画像や FLAIR 画像での高信号病変がみられており、拡散強調画像で同部位の周辺部分が淡く高信号となり、T1 強調画像では同部位が低信号を呈していた。T2 高信号病変を取り囲むように淡い造影効果があった。

髄液検査：初圧 100mmH<sub>2</sub>O、水様透明、細胞数：1 個/ $\mu$ L (単核球 100%)、蛋白：52mg/dl、IgG index：0.98、オリゴクローナルバンド陽性、ミエリン塩基性蛋白高値、髄液 JCV PCR 12,000 copies/ $\mu$ L と増加していた。脳波：3~4 Hz の  $\delta$  波が右前頭葉から頭頂葉にかけて左右非対称性の徐波化がみられた。

入院経過 (図 2)：PML と診断したのち、フィンゴリモドを中止し、MS に関してはリバウンドによる悪化に気をつけながら、毎週脳 MRI を撮影し経過をフォローした。PML 病変の拡大に伴い急速に左上下肢の麻痺が進行し、移動には車椅子を用いるようになり、言語機能の障害も悪化した (EDSS 7.0、MMSE 10 点)。さらに倫理委員会承認後に、ミルタザピンとメフロキン塩酸塩の投与を開始した。経過中に MS の再発や IRIS の発症は無く、ステロイドパルス療法は行わなかった。MRI 画像における高信号病変は徐々に縮小し、治療薬開始後の認知機能は横ばいで、MMSE は 12 点であった。中止から 3 か月後には、認知機能も徐々に改善し、会話が可能となり、スマートフォンが使えるようになり、屋内歩行は杖無しで 200m 程可能となった (EDSS 5.0、MMSE 19 点)。退院時は PML 発症前より運動機

能が悪化し、EDSS は. 0、MMSE 18 点で屋外歩行や通勤の際には杖を使用するようになった。

図 3 : 症例の臨床経過



EDSS : Expanded Disability Status Scale、MMSE : ミニメンタルステート検査

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) 厚生労働省科学研究補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(研究代表者 山田正仁). 進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)診療ガイドライン2020. [http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline\\_PML\\_2020.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_PML_2020.pdf)
- 2) Yukitake M. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: A comprehensive review. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018;9:37–47.
- 3) Zaheer F, Berger JR. Treatment-related progressive multifocal leukoencephalopathy: current understanding and future steps. *Ther Adv Drug Saf* 2012;3:227–239.
- 4) Melis M, Biagi C, Småbrekke L, Nonino F, et al. Drug-induced progressive multifocal leukoencephalopathy: A comprehensive analysis of the WHO adverse drug reaction database. *CNS Drugs* 2015;29:879–891.
- 5) Wattjes MP, Richert ND, Killestein J, et al. The chameleon of neuroinflammation: magnetic resonance imaging characteristics of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler J* 2013;19:1826–1840.
- 6) Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab - treated MS patients. *Ann Clin Transl Neur* 2014;1:755–764.
- 7) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–1880.
- 8) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017;16:925-933.
- 9) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019;93:e1452–e1462.
- 10) テクフィデラ®カプセル 120mg テクフィデラ®カプセル 240mg 適正使用ガイド. <https://tec.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/tecfidera/pdf/product/tec-proper-use-guide.pdf>
- 11) Sanjo N, Nose Y, Miyamoto S, et al. Early pathological JC virus lesions in a patient without any MRI-based indications. *Intern Med* 2021;60:1279–1282.
- 12) Hodel J, Darchis C, Outteryck O, et al. Punctate pattern: A promising imaging marker for the diagnosis of natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017;86:1516–1523.
- 13) Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021;17:37–51.
- 14) Cinque P, Koralnik IJ, Gerevini S, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2009;9:625–636.
- 15) Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of progressive multifocal leukoencephalopathy lesion volume with JC virus polymerase chain reaction

results in cerebrospinal fluid of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2018;75:827–833.

- 16) Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425–437.
- 17) Mass RP, Muller-Hansman A, Esselink R, et al. Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016;263:2004–2021.
- 18) 岸田修二. PML の疫学と臨床. *Brain Nerve* 2007;59:125–137.
- 19) Richardson-Burns SM, Kleinschmidt-DeMasters BK, DeBiasi RL, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and apoptosis of infected oligodendrocytes in the central nervous system of patients with and without AIDS. *Arch Neurol* 2002;59:1930–1936.
- 20) Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol* 2015;77:560–570.
- 21) Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, et al. A prospective study demonstrates an association between JCPyVirus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain* 2004;127:1970–1978.
- 22) Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy with balanced CD4/CD8 T-cell infiltration and good response to mefloquine treatment. *Intern Med* 2016;55:1631–1635.
- 23) Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, et al. No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017;88:1144–1152.
- 24) Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1840–1849.
- 25) Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol* 2013;19:351–358.
- 26) Diotti RA, Nakanishi A, Clementi N, et al. JC polyomavirus (JCV) and monoclonal antibodies: friends or potential foes? *Clin Dev Immunol* 2013;2013:967581.
- 27) Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779–787.
- 28) Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011;77:1061–1067.

**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. 24.1に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
令和元年度 (令和4年3月 集計)	進行性多巣性 白質脳症	プレドニゾロン	15
		タクロリムス水和物	12
		メトトレキサート	11
		ミコフェノール酸 モフェチル	5
		サラゾスルファピリジン	4
		シクロスポリン	4
		デキサメタゾン	3
		トシリズマブ（遺伝子組換え）	3
		メチルプレドニゾロン	3
		リツキシマブ（遺伝子組換え）	3
		その他	36
令和2年度 (令和4年3月 集計)	進行性多巣性 白質脳症	プレドニゾロン	20
		メトトレキサート	11
		デキサメタゾン	4
		アザチオプリン	3
		トシリズマブ（遺伝子組換え）	3
		ヒドロキシクロロキン硫酸塩	3
		ベンダムスチン塩酸塩	3
		ミコフェノール酸 モフェチル	3
		その他	36

※ 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. 24.1 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、医学的状態等) 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。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 進行性多巣性白質脳症	Progressive multifocal leukoencephalopathy
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 進行性多巣性白質脳症	Progressive multifocal leukoencephalopathy

### 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28年度～令和2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. 24.1 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28年度～令和2年度 (令和3年12月集計)	進行性多巣性 白質脳症	他に分類されない代謝性医薬品（399）	4
		その他の中枢神経系用薬（119）	2
		合計	6

※ 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>)