

重篤副作用疾患別対応マニュアル

多形紅斑

平成 30 年 6 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。

○公益社団法人日本皮膚科学会マニュアル作成委員会

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
末木 博彦	昭和大学医学部皮膚科学主任教授
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科学教授
浅田 秀夫	奈良県立医科大学医学部皮膚科学教授
橋爪 秀夫	市立島田市民病院皮膚科副院長
阿部 理一郎	新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学教授
藤山 幹子	愛媛大学医学部皮膚科学准教授
山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学准教授

○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
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野 能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原 英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
富田 隆志	広島大学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
望月 眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
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
※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
今村 定臣 公益社団法人日本医師会常任理事
上野 茂樹 日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス部
会
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 国際医療福祉大学大学院教授
金澤 實 医療法人熊谷総合病院副理事長
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
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
滝川 一 帝京大学医学部内科学講座主任教授
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

※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

- ・ 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。

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

多形紅斑

英語名 : erythema multiforme (EM)

同義語 : 多形滲出性紅斑

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。

全身の皮ふに紅斑が多発する多形紅斑は医薬品によって引き起こされることがあります。抗菌薬、げねつしょうえんちんつうやく解熱消炎鎮痛薬、感冒薬、抗けいれん薬、造影剤、抗悪性腫瘍薬などのほか、多数の医薬品で見られることがあります。何らかの医薬品を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「皮ふの広い範囲が赤くなる」「水ぶくれが皮ふの赤い部分にできる」
「発熱」「くちびるや目が赤くなる」

1. 多形紅斑とは？

多形紅斑(EM)とは、境界のはっきりとした赤い^{ほっしん}発疹やときに水ぶくれが出現し拡大する病気です。発熱などの全身症状、くちびるの

ただれや目の充血を伴い、発疹が体全体に広くみられる場合があります、多形紅斑重症型（EM major）と呼びます。くちびるや目の症状が強いときは「スティーヴンス・ジョンソン症候群」と診断されます。様々な原因で発症しますが、お薬やマイコプラズマや連鎖球菌などの細菌や単純ヘルペスウイルスの感染が主な原因として知られています。

原因と考えられる医薬品は、主に抗菌薬、^{げねつしょうえんちんつうやく}解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、造影剤、抗悪性腫瘍薬など広範囲にわたります。発症メカニズムについては、医薬品などにより生じた免疫・アレルギー反応によるものと考えられています。抗悪性腫瘍薬によるものなどには非アレルギー性の皮ふの障害と考えられるものもあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

初発症状として、類円形の赤い発疹がみられ、その後「皮ふの広い範囲が赤くなる」「水ぶくれが皮ふの赤い部分にできる」「発熱」「くちびるや目が赤くなる」といった症状がみられます。医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。特に、くちびるや目が赤くなるなどの症状がみられる場合は重症の「スティーヴンス・ジョンソン症候群」のことがあるので、ただちに受診してください。

原因と考えられる医薬品の服用後数日から 2 週間以内の発症が多くみられますが、1 ヶ月以上服用してから起こることもあります。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを伝えてください。

※ 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。

できます。

<http://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

<http://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）



B. 医療関係者の皆様へ

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

医薬品服用後の境界明瞭な紅斑、紅斑の中央部に形成される水疱、多形紅斑重症型 (erythema multiforme [EM] major) では発熱、両眼の結膜充血や口唇の発赤

医療関係者は、急激な皮疹の拡大を認めた場合や全身症状・粘膜症状を伴う場合、スティーヴンス・ジョンソン症候群の恐れがあるため、早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品の服用後 2 週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは 1 ヶ月以上服用してから発症することもある。

(3) 患者側のリスク因子

- ・ 医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、注意して医薬品を使用する。
- ・ 肝・腎機能障害のある患者では、当該副作用を生じた場合、症状が遷延化・重症化しやすい。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、感冒薬、抗けいれん薬、非イオン性造影剤、抗悪性腫瘍薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、精神神経用薬、筋弛緩薬、高血圧治療薬など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発生することが報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

多くは原因薬の中止とステロイド外用、中等量までのステロイド全身投与で治癒するが、発熱が続き、粘膜症状がある場合 (EM major) スティーヴンス・ジョンソン症候群との鑑別が必要となるため、入院のうえ観察を行う。

多形紅斑は薬剤に対する反応のほか、感染、自己免疫疾患、妊娠、寒冷刺激、内臓悪性腫瘍など様々な原因で発症する。特にマイコプラズマや連鎖球菌などの細菌感染や単純ヘルペスウイルス感染に伴う多形紅斑は、しばしば薬剤性の多形紅斑との鑑別が必要となる。薬剤の摂取時期と症状の

出現時期との関係を注意深く問診する。

(6) 早期発見に必要な検査項目

- ・血液検査（C 反応性蛋白（CRP）増加、白血球増加もしくは白血球減少を含む造血器障害、肝機能障害、腎機能障害）
- ・尿検査（尿蛋白、尿潜血）
- ・感染による多形紅斑が疑われる場合は感染症の検索
- ・胸部レントゲン撮影
- ・皮膚の病理組織検査（特に全身症状を伴う場合）

2. 副作用の概要

多形紅斑は様々な原因で発症する炎症性の紅斑である。薬剤性のほか、マイコプラズマや連鎖球菌、単純ヘルペスなどのウイルスの感染に伴い発症することがあり、ときに薬剤性との鑑別が難しい（「4. 判別が必要な疾患と判別方法」の項参照）。

(1) 自覚症状

皮疹（紅色丘疹、紅斑）、ときに軽度の眼や口唇の充血や発熱を伴う（EM major）。かゆみの程度は患者により異なる。

(2) 他覚症状

- ・皮疹：多発する紅色丘疹で始まり、拡大して境界の明瞭な類円形の紅斑となり癒合する（図1）。紅斑の中心に水疱およびびらんをみる。紅斑が環状または標的状の部分には隆起性である（typical targets または raised atypical targets と表現される）。
- ・粘膜症状：伴わないことが多いがときに結膜の充血などの軽微な症状を認める（EM major）。
- ・全身症状：中等度の発熱を伴うことがある。



図1 多形紅斑（セレコキシブによる薬疹）

（3）臨床検査値

CRP の上昇、白血球上昇もしくは白血球減少、軽度の肝機能障害、腎機能障害をみることがある。感染症に伴う多形紅斑では、ASO（抗ストレプトリジンの抗体）値の上昇、単純ヘルペスなどのウイルス抗体価やマイコプラズマ抗体価の変動を認めることがある。

（4）画像検査所見

稀に胸部レントゲン写真で肺炎像を呈することがある。

（マイコプラズマ肺炎との鑑別が必要となる）

（5）病理組織所見

真皮上層の浮腫と表皮への炎症細胞浸潤、軽度の表皮細胞の個細胞壊死や基底層の液状変性を認める。

（6）発症機序

医薬品や感染症により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられている。抗悪性腫瘍薬やC型肝炎治療薬によるものにはアレルギー性と用量依存性の非アレルギー性の両者の機序が推察されている。

病変部ではCD8陽性T細胞（細胞傷害性Tリンパ球）、CD4陽性T細胞の浸潤がみられ、薬剤により活性化されたこれらの細胞による直接的な表皮細胞攻撃や分泌されたサイトカインによる炎症反応がみられる。一部の薬剤では遺伝的背景の発症への関与が推定されており、アロプリノールによ

る多形紅斑やスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症では臨床型にかかわらず HLA-B*58:01 の保有率が高いことが報告されている。カルバマゼピンによる多形紅斑やスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症では、HLA-B*31:01 の保有率が高いことが報告されている。

なお、日本人における各遺伝子多型の保有率は、HLA-B*58:01 0.8%、HLA-B*31:01 17.4%である。

（7）医薬品ごとの特徴

抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗けいれん薬、アロプリノール、メキシレチン塩酸塩、サルファ剤、消化性潰瘍薬などによる多形紅斑では重篤化してスティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死（融解）症が発症することがあるが、抗悪性腫瘍薬や非イオン性造影剤による多形紅斑では重篤化は比較的稀である。

（8）副作用発現頻度

医薬品による多形紅斑の発症頻度は明らかではない。薬疹のなかでは播種状紅斑丘疹型に次いで多くみられる臨床型である。EM major の割合は高くない。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

典型的には、境界明瞭な類円形の紅斑や隆起した標的状紅斑が多発、融合することから診断する。病理組織所見で基底層の液状変性を確認する。発熱、粘膜症状を伴う EM major では、より重篤な臨床型であるスティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死（融解）症を鑑別する（「スティーヴンス・ジョンソン症候群」「中毒性表皮壊死（融解）症」のマニュアルの診断基準参照）

4. 判別が必要な疾患と判別方法

（1）単純ヘルペス感染に伴う多形紅斑

単純ヘルペスの症状を確認する。出現部位は主として顔面や四肢末端で、紅斑の多くは直径 20mm 以下である。典型的には中心部の発赤が強い辺縁の隆起した紅斑（typical targets）がみられる。

（2）マイコプラズマ感染に伴う多形紅斑

四肢を中心に体幹にもみられる浮腫性の紅斑で、ときに水疱・びらんを伴う。発熱や咽頭炎、肺炎を伴うことがある。胸部レントゲンにて肺炎像の有無を確認する。ただし、明らかな胸部レントゲン異常を認めないこともある。マイコプラズマ肺炎の診断を確認する。重篤な粘膜疹を伴うとスティーヴンス・ジョンソン症候群と診断される。

(3) 多発性固定薬疹

薬剤の摂取1～数時間後に口唇、外陰部、眼角といった粘膜皮膚移行部や顔面、四肢に生じる浮腫性の類円形紅斑で、色素沈着を残して治癒する。皮疹の出現時は灼熱感やぴりぴりした痛みを伴い、中心部に水疱やびらんを伴うことがある。原因薬剤の再投与で同一部位に再燃するが、繰り返すと次第に増加する。感冒薬や消炎鎮痛薬、抗菌薬によるものが多い。

(4) スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死融解症

医薬品によるものが多いが感染症でも発症する。スティーヴンス・ジョンソン症候群は粘膜症状が重篤であり、高熱や臓器障害をともなうなど、より重症である。病変部の皮膚組織は表皮に多数のアポトーシスやネクロトーシスに陥った細胞を認める。進展すると広汎な表皮剥離をきたし中毒性表皮壊死（融解）症となる。

（「スティーヴンス・ジョンソン症候群」「中毒性表皮壊死（融解）症」のマニュアル参照）

(5) 水痘

体幹に大豆大までの浮腫性紅斑としてはじまり、すぐに小水疱と化す。新旧の皮疹が混在し、個疹は数日で乾燥して痂皮となる。体幹、顔面に多く、被髪頭部、口腔内、結膜、角膜にも生じる。ときに膿疱化する。水疱内の水痘・帯状疱疹ウイルス抗原を検出する。血清中の水痘・帯状疱疹ウイルス特異 IgM 抗体値を確認する。

(6) 膠原病

全身性エリテマトーデスとの鑑別を要する。血清中抗核抗体の有無、組織標本でループスバンドテストを確認する。発熱や関節炎など様々な症状を伴った急性増悪でみられる。また特にシェーグレン症候群などでは、原疾患によるものだけでなく、使用している薬剤による多形紅斑が合併することがある。

(7) 自己免疫性水疱症

表皮に対する自己抗体により水疱を形成する。慢性に経過し、口腔粘膜や結膜、食道にびらんをみることもある。天疱瘡、類天疱瘡、後天性表皮水疱症などがある。組織標本の免疫染色や血清を用いた免疫学的検査で、細胞接着因子に対する自己抗体を検出する。

5. 治療方法

まず被疑薬の服用を中止する。皮疹部に strong クラス以上のステロイド軟膏を塗布する。38℃以上の発熱や多数の水疱形成がみられる場合にはプレドニゾロン換算で 0.3~0.5 mg/kg/日程度のステロイド全身投与を行うこともある。効果がみられたら症状に応じて適宜漸減する。

抗悪性腫瘍薬投与患者で非アレルギー性が疑われる場合には、全身状態をみながら、中止した抗悪性腫瘍薬の服用の継続や軽快後の再開も考慮する。

6. 典型的症例概要

多形紅斑型薬疹の症例

【症例】67 歳、女性。多発性骨髄腫の放射線治療中にオメプラゾール、トリメトプリム・スルファメトキサゾールを処方された。その 11 日後に全身に軽度の癢痒を伴う紅斑が出現した。2 日間で皮疹はしだいに拡大したため皮膚科を受診した。受診時、体幹を中心に紅斑の多発融合を認めた。腹部の紅斑は軽度隆起した中央部の色調が強い raised atypical target であった（図 2）。発熱はなく、粘膜疹はみられなかった。腹部の皮膚生検では真皮上層のリンパ球を主体とした細胞浸潤、表皮基底層の液状変性と表皮内の細胞浸潤がみられた（図 3 参照）。末梢血、血液生化学、尿一般検査、胸部レントゲン検査を施行し、経過中に軽微な AST, ALT の変動をみたものの、その他の検査値は皮疹出現以前の値との比較で変動はみられなかった。上記 2 剤を中止し、プレドニゾロン 30 mg/日投与を開始した。その後紅斑は徐々に軽快し、9 日後にはほぼ消退した。プレドニゾロンは漸減中止した。



図2 背部と腹部の紅斑

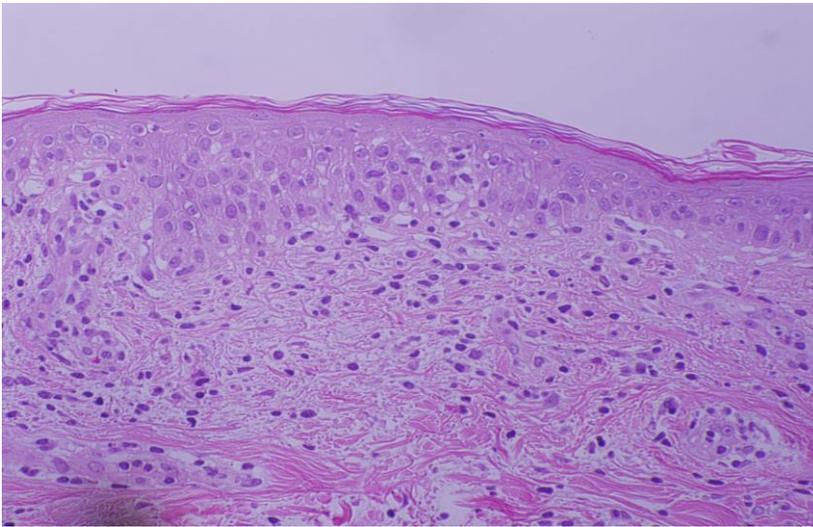


図3 皮膚病理組織所見
HE染色 200倍

7. 引用文献・参考資料

1. Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 102:28S-30S, 1994.
2. Chung WH, Wang CW, Dao RL: Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol* 43:758-766, 2016
3. 小森絢子, 池澤善郎: 紅斑丘疹型・湿疹型・多形紅斑型薬疹の違いは何か. 古江増隆、相原道子, 編. 皮膚科臨床アセット 2. 薬疹診療のフロントライン、東京: 中山書店; 2011. pp208-212.
4. Cao ZH, Wei ZY, Zhu QY, et al: *HLA-B*58:01* allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese. *Pharmacogenomics*. 13:1193-1201, 2012.
5. 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日皮会誌, 126:1637-1685, 2016.
6. 橋爪秀夫: 重症薬疹の発症機序. *臨床免疫・アレルギー科*, 56:461-470, 2013.
7. Abe R, Shimizu T, Shibaki A et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol*, 162:1515-1520, 2003.
8. Chung WH, Hung SI, Yang JY et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*, 14:1343-1350, 2008.
9. Saito N, Qiao H, Yamagi T et al: An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*, 6:245ra95, 2014.

○安全性情報

- 1) 医薬品による重篤な皮膚障害、医薬品等副作用情報 No.73、厚生省薬務局安全課（昭和 60 年 6 月）
- 2) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.163、厚生省医薬安全局（平成 12 年 11 月）
- 3) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.177、厚生労働省医薬局（平成 14 年 5 月）
- 4) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療用具等安全性情報 No.203、厚生労働省医薬食品局（平成 16 年 7 月）
- 5) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.218、厚生労働省医薬食品局（平成 17 年 10 月）
- 6) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.261、厚生労働省医薬局（平成 21 年 9 月）

- 7) 医薬品による重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.290、厚生労働省医薬食品局（平成 24 年 4 月）
- 8) ラモトリギンによる重篤な皮膚障害について、医薬品・医療機器等安全性情報 No.321、厚生労働省医薬食品局（平成 27 年 3 月）

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、症例数ではなく、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. 20.1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27年度 (平成30年1月集計)	多形紅斑	ラモトリギン	29
		アモキシシリン水和物	28
		ランソプラゾール・アモキシシリン水和物・ク	21
		ラリスロマイシン	
		セレコキシブ	21
		ソラフェニブトシル酸塩	19
		ダクラタスビル塩酸塩	16
		クラリスロマイシン	14
		カルバマゼピン	12
		ベムラフェニブ	11
		レゴラフェニブ水和物	10
		アセトアミノフェン	10
		その他	236
	合計	427	
平成28年度 (平成30年1月集計)	多形紅斑	ラモトリギン	25
		レゴラフェニブ水和物	22
		セレコキシブ	21
		クラリスロマイシン	20
		アモキシシリン水和物	18
		ソラフェニブトシル酸塩	17
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	9

	ニボルマブ（遺伝子組換え）	9
	アセトアミノフェン	8
	ベムラフェニブ	8
	メシル酸ガレノキサシン水和物	8
	その他	259
	合計	424

※ 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。

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

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 20.1 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、薬事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
○PT：基本語 (Preferred Term) 多形紅斑	Erythema multiforme
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 多形水疱性紅斑 滲出性紅斑 多形紅斑様皮疹 多形滲出性紅斑 重症型多形紅斑 軽症型多形紅斑 重症多形紅斑 多形紅斑型皮膚反応 多形紅斑型血管炎 EMPACT 症候群 フェニトインおよび脳放射線療法に関連した多形紅斑症候群	Bullous erythema multiforme Erythema exudativum Erythema multiform-like eruption Erythema multiforme exudativum Erythema multiforme major Erythema multiforme minor Erythema multiforme severe Erythema multiforme type skin reaction Erythema multiforme type vasculitis EMPACT syndrome Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy syndrome

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24年度～平成28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. 20.0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24～ 28年度 (平成29 年5月集 計)	多形紅斑	解熱鎮痛消炎剤（114）	229
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの （613）	201
		抗てんかん剤（113）	178
		消化性潰瘍用剤（232）	105
		主としてグラム陽性菌，マイコプラズマに作用するもの（614）	78
		その他	537
		合計	1328

※ 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>)