

7. 引用文献・参考資料

1. Inomata, N. Recent advances in drug-induced angioedema. *Allergol Int* 61, 545–557 (2012).
2. Ricketti, A. J., Cleri, D. J., Ramos-Bonner, L. S. & Vernaleo, J. R. Hereditary angioedema presenting in late middle age after angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 98, 397–401 (2007).
3. Romano, A. *et al.* Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N. Engl. J. Med.* 354, 2835–2837 (2006).
4. Rosado Ingelmo, A. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 26, 144–155 (2016).
5. Spoerl, D., Nigolian, H., Czarnetzki, C. & Harr, T. Reclassifying anaphylaxis to neuromuscular blocking agents based on the presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, pharmacological adverse reaction or ‘innate hypersensitivity’? *Int J Mol Sci* 18, (2017).
6. Nettis, E., Colanardi, M. C., Ferrannini, A. & Tursi, A. Suspected tartrazine-induced acute urticaria/angioedema is only rarely reproducible by oral rechallenge. *Clin Exp Allergy* 33, 1725–1729 (2003).
7. Saisho, Y. & Itoh, H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and angioedema: a class effect? *Diabet. Med.* 30, e149–50 (2013).
8. Lin, S. Y. *et al.* Orolingual angioedema after alteplase therapy of acute ischaemic stroke: incidence and risk of prior angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Eur. J. Neurol.* 21, 1285–1291 (2014).
9. Sadick, N. S., Katz, A. S. & Schreiber, T. L. Angioedema from calcium channel blockers. *J Am Acad Dermatol* 21, 132–133 (1989).
10. Mahé, E. *et al.* Angioedema in Renal Transplant Recipients on Sirolimus. *Dermatology* 214, 205–209 (2007).
11. Sendur, O. F., Turan, Y., Berkit, I. K. & Tastaban, E. Angio-oedema in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 104, 488–490 (2009).
12. Inomata, N. *et al.* Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and a basic non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in Japanese patients with NSAID-induced urticaria and/or angioedema: Comparison of meloxicam, etodolac and tiaramide. *J Dermatol* 34, 172–177 (2007).
13. 長島真由美, 蒲原毅, 相原道子, 池澤善郎. アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシンII受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology* 6, 14–21 (2012).
14. Rudolf, J., Grond, M., Schmülling, S., Neveling, M. & Heiss, W. Orolingual angioneurotic edema following therapy of acute ischemic stroke with alteplase. *Neurology* 55, 599–600 (2000).
15. Maurer, M. *et al.* The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2017 revision and update. *Allergy* 73, 1575–1596 (2018).
16. 秀道広, 森桶聡, 福永淳, 平郡隆明ほか. 蕁麻疹診療ガイドライン 2018. *日本皮膚科学会雑誌* 128, 2503–2624 (2018).
17. Yakushiji, H. *et al.* A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with

- normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy* 73, 2244–2247 (2018).
18. Stevenson, D. D. & Lewis, R. A. Proposed mechanisms of aspirin sensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 80, 788–790 (1987).
 19. Slater, E. E. *et al.* Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. *JAMA* 260, 967–970 (1988).
 20. Kostis, J. B. *et al.* Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 17, 103–111 (2004).
 21. McMurray, J. J. V. *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N. Engl. J. Med.* 371, 993–1004 (2014).
 22. Sica, D. A. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 5, 159–167 (2003).
 23. Howes, L. G. & Tran, D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ace inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf* 25, 73–76 (2002).
 24. Stone, C. & Brown, N. J. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor and Other Drug-associated Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am* 37, 483–495 (2017).
 25. Straka, B. T. *et al.* Effect of bradykinin receptor antagonism on ACE inhibitor-associated angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140, 242–248.e2 (2017).
 26. Bas, M. *et al.* A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N. Engl. J. Med.* 372, 418–425 (2015).
 27. Karim, M. Y. & Masood, A. Fresh-frozen plasma as a treatment for life-threatening ACE-inhibitor angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 370–371 (2002).
 28. Greaves, M. W. & Hussein, S. H. Drug-induced urticaria and angioedema: pathomechanisms and frequencies in a developing country and in developed countries. *Int Arch Allergy Immunol* 128, 1–7 (2002).
 29. Katayama, H. *et al.* Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 175, 621–628 (1990).
 30. Mertes, P. M. *et al.* Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 128, 366–373 (2011).
 31. Messerli, F. H. & Nussberger, J. Vasopeptidase inhibition and angio-oedema. *Lancet* 356, 608–609 (2000).
 32. Zuraw, B. L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141, 884–885 (2018).
 33. Zanichelli, A. *et al.* Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 5, 1307–1313 (2017).
 34. Gobert, D. *et al.* A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France: Characteristics and treatment responses in 92 patients. *Medicine (Baltimore)* 95, e4363 (2016).
 35. Greaves, M. & Lawlor, F. Angioedema: Manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* 25, 155–165 (1991).
 36. Yagami, A. *et al.* Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap

- in Japan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 140, 879–881.e7 (2017).
37. Inomata, N., Miyakawa, M. & Aihara, M. Eyelid edema as a predictive factor for sensitization to Pru p 7 in peach allergy. *J Dermatol* 43, 900–905 (2016).
 38. Wells, J. V., Buckley, R. H., Schanfield, M. S. & Fudenberg, H. H. Anaphylactic reactions to plasma infusions in patients with hypogammaglobulinemia and anti-IgA antibodies. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 8, 265–271 (1977).
 39. Vyas, G. N. & Fudenberg, H. H. Isoimmune Anti-IgA Causing Anaphylactoid Transfusion Reactions. *N. Engl. J. Med.* 280, 1073–1074 (1969).
 40. Scott, S. I., Andersen, M. F., Aagaard, L., Buchwald, C. V. & Rasmussen, E. R. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Induced Angioedema - An Overlooked Adverse Drug Reaction? *Curr Diabetes Rev* 14, 327–333 (2018).
 41. 丹羽真理子, 永坂邦彦, 高須昭彦, 水口一衛, 佐々廣巳 : Enalaprilによる血管神経性浮腫によって上気道閉塞を生じた1例 内科73(5): 954-957 (1994)
 - 42 清水勅君、川崎裕平、落合巢志、木佐貫篤 :非イオン性造影剤によるアナフィラキシー様ショックで死亡した1例. 日本医放会誌.62:749-750 (2002).

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

平成 28 年度 (平成 30 年 8 月集計)	血管浮腫	レボフロキサシン水和物	4
		バルサルタン	3
		プレガバリン	3
		エナラプリルマレイン酸塩	2
		フィナステリド	2
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	2
		アスピリン	1
		アセトアミノフェン	1
		イオヘキソール	1
		エストロゲン〔結合型〕	1
		エゼチミブ	1
		オフロキサシン	1
		オルメサルタン メドキシミル	1
		カンデサルタン シレキセチル	1
		シタグリプチンリン酸塩水和物	1
		セツキシマブ（遺伝子組換え）	1
		テリパラチド（遺伝子組換え）	1
		テルミサルタン	1
		トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	1

		ニボルマブ（遺伝子組換え）	1
		バレニクリン酒石酸塩	1
		ビルダグリプチン	1
		ポリコナゾール	1
		ミコフェノール酸 モフェチル	1
		メポリズマブ（遺伝子組換え）	1
		ラモトリギン	1
		リバーロキサバン	1
		リマプロスト アルファデクス	1
		レナリドミド水和物	1
		ロクロニウム臭化物	1
		ロペラミド塩酸塩	1
		塩化ラジウム（ ^{223}Ra ）	1
		乾燥硫酸鉄（3）	1
		人血小板濃厚液HLA（放射線照射）	1
		組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）	1
		合 計	45
平成 28 年度 （平成 30 年 8 月集計）	血管浮腫	イミダプリル塩酸塩	2
		カンデサルタン シレキセチル・アム	2
		ロジピンベシル酸塩配合剤	
		プレガバリン	2
		弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	2
		5 価弱毒生ロタウイルスワクチン	1
		アジルサルタン	1
		アピキサバン	1
		アムロジピンベシル酸塩	1
		アリスキレンフマル酸塩	1
		アルプロスタジル	1
		エナラプリルマレイン酸塩	1
		オルメサルタン メドキシミル	1
		カスポファンギン酢酸塩	1
		パノビノスタット乳酸塩	1
		バルサルタン	1
		フェキソフェナジン塩酸塩	1
		フルチカゾンフランカルボン酸エステル	1

		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	1
		ポビドンヨード	1
		レバミピド	1
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	1
		組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	1
		肺炎球菌ワクチン	1
		合 計	27

※ 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.21.1 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。

下記に関連する MedDRA 用語を示す。また、MedDRA 標準検索式 (SMQ) に「血管浮腫 (SMQ)」があるので、これを用いて MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 血管浮腫	Angioedema
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) アレルギー性血管浮腫 クインケ浮腫 急性血管浮腫 巨大蕁麻疹 血管神経性浮腫 血管神経性浮腫増悪 血管浮腫 血管浮腫増悪 喉頭血管浮腫 顔面血管浮腫 口唇血管浮腫 眼血管浮腫 呼吸器血管浮腫	Allergic angioedema Oedema Quincke's Acute angio oedema Giant urticaria Angioneurotic oedema Angioneurotic oedema aggravated Angioedema Angioedema aggravated Angioedema of larynx Face angioedema Lip angioedema Eye angioedema Respiratory angioedema
○PT：基本語 (Preferred Term) 小腸血管浮腫	Small bowel angioedema
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 小腸血管浮腫	Small bowel angioedema
○PT：基本語 (Preferred Term) 遺伝性血管浮腫	Hereditary angioedema
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 遺伝性血管浮腫ブレイクスルー発作 遺伝性血管浮腫発作 遺伝性血管浮腫発作のリバウンド	Hereditary angioedema breakthrough attack Hereditary angioedema attack Rebound hereditary angioedema attack

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）を列記したものを。
- 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）	血管浮腫 ※NSAIDs、解熱鎮痛薬を除く	血圧降下剤（214）	3
		消化性潰瘍用剤（232）	1
		合計	4

※ 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>)