

重篤副作用疾患別対応マニュアル

血管性浮腫（非ステロイド性抗炎症薬によらないもの）

平成 20 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。

○一般社団法人日本アレルギー学会マニュアル作成委員会

秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究科皮膚科教授
猪又 直子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科准教授
谷口 正実	独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターアレルギー科医長
後藤 穰	日本医科大学付属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
岩本 和真	広島大学病院 皮膚科

(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 部会副部会長
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」（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。

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/>

血管性浮腫

英語名 : Angioedema

同義語 : 血管神経性浮腫 (angioneurotic edema)、クインケ浮腫 (Quincke' s edema)

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。

けっかんせいふしゅ

血管性浮腫とは、急に皮膚、のど、舌などがはれる病態であり、医薬品によって引き起こされることがあります。原因になりやすい医薬品は、解熱消炎鎮痛薬、抗菌薬、降圧薬（アンジオテンシンへんかんこうそそがい変換酵素阻害薬など）、造影剤、筋弛緩薬などです。

もしも、何かのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「急に、くちびる、まぶた、舌、口の中、顔、首が大きくはれる」、「のどのつまり」、「息苦しい」、「話しづらい」

※息苦しい場合は、救急車を利用して直ちに受診してください。

1. 血管性浮腫とは？

血管性浮腫は、急に皮膚がはれる病態です。血管がはれるわけではなく、皮膚のどこにでもあらわれ、多くの場合、まぶたやくちびる、ほおに多くみられます。血管性浮腫は、突然はれがあらわれて跡形なく消える点は、じんま疹と似ています。しかし、じんま疹は赤みやかゆみが強く数時間以内に急速に消えてしまいますが、血管性浮腫は通常、赤みやかゆみはなく、はれがひくまでに通常1~3日ぐらいかかります。また、血管性浮腫は、しばしば、じんま疹と同時にみられることがあります。

皮膚以外にも、口の中、舌、のど、消化管などもおかされることがあり、特に、のどがはれると、息がしづらくなり、窒息するおそれがあるので危険です。

血管性浮腫の病態には、通常のじんま疹と同様にマスト細胞の関与するものと、ブラジキニンが関与するものがあります。前者では通常の表在性のじんま疹に伴って現れるものと、血管性浮腫が単独で出現するものがありますが、後者では基本的に表在性のじんま疹は出現しません。

薬剤が原因となる場合、アスピリンなどの解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬：NSAIDs）¹、降圧薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬：ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬：ARBなど）²、抗菌薬（ペニシリン³、βラクタム系、キノロン系など）、造影剤⁴、筋弛緩薬⁵、経口避妊薬、DPP-4阻害薬⁶、タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物⁷⁶、などが原因医薬品として知られています。この他に、線溶系酵素⁸、カルシウム拮抗薬⁹、mTOR阻害薬¹⁰、TNF-α阻害薬¹¹などが報告されています。

※ NSAIDsによる血管性浮腫については、「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）によるじんま疹/血管性浮腫」のマニュアルも参照ください。

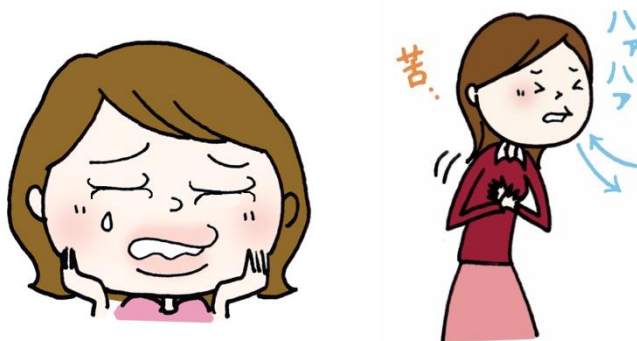
2. 早期発見と早期対応のポイント

「急に、くちびる、まぶた、舌、口の中、顔、首が大きくはれる」、「のどのつまり」、「息苦しい」、「話しづらい」などの症状がみられる場合であって、医薬品を服用している場合には、緊急に医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

特に、「息苦しい」場合には、急激に呼吸困難におちいる恐れがありますので、救急車を利用して直ちに受診してください。

なお、受診する際には服用した医薬品をお持ちください。そして、受診したときに、服用した医薬品の種類、服用時間、息苦しきがあるか、などを伝えてください。特に、降圧薬の一種である ACE 阻害薬による血管性浮腫では、急激にのどが腫れて呼吸困難に陥った例が報告されていますので、この種類の医薬品を服用している人は注意が必要です。

また、遺伝的に血管性浮腫をおこしやすい人（遺伝性血管性浮腫）では、症状が重くなりやすいため、過去に同じ症状を経験したことがある場合や、家族のなかに同じ症状を経験した人がいる場合にはそのことも伝えてください。



※ 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。

<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）

B. 医療関係者の皆様へ

血管性浮腫は、非ステロイド性抗炎症薬、抗菌薬（ペニシリン、βラクタム系、キノロン系など）、降圧薬（ACE 阻害薬、ARB）などの薬剤内服後に生じる。発症機序は薬剤によって異なるが、主にヒスタミンやブラジキニンに起因する。口唇、咽頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので注意が必要である。

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

発作的な皮膚の限局的腫脹（とくに口唇や眼瞼、顔、首、舌に多い）、口腔粘膜の違和感や腫脹、咽頭や喉頭の閉塞感、息苦しさ、嘔声、構音障害、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢など。

（2）副作用の好発時期

副作用の好発時期は医薬品によって異なる。

NSAIDs では数分から 6 時間程度以内に出現する¹²。ACE 阻害薬による場合、投与開始後 1 週間以内に発症することが多い¹³。ただし、症例によって幅があり、最短では服用 1 時間後、最長では 10 年以上のこともある。線溶系酵素では、静脈注射開始後 1 時間以内に発症した例が報告されている¹⁴。

（3）患者側のリスク因子

血管性浮腫の既往は、リスク因子になる。特に、遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema: HAE）または後天性の C1 インヒビター（C1-INH）欠損症の患者では、ACE 阻害薬とエストロゲンの服用によって発作が誘発されることがある。また、ACE 阻害薬では、原因が判明しない特発性血管性浮腫の既往もリスク因子となる可能性がある。

(4) 推定原因医薬品

アスピリンなどの NSAIDs、降圧薬 (ACE 阻害薬、ARB)、抗菌薬 (ペニシリン、 β ラクタム系、キノロン系など)、造影剤、筋弛緩薬、オピオイド、経口避妊薬 (ピル、エストロゲン)、線溶系酵素、DPP-4 阻害薬、カルシウム拮抗薬、mTOR 阻害薬、TNF- α 阻害薬、タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物などがある。特に、降圧薬である ACE 阻害薬による血管性浮腫では、喉頭浮腫による死亡例が報告されているため、本薬剤による血管性浮腫の特徴を理解することが重要である。

(5) 医療関係者の対応のポイント

- ① 血管性浮腫は、発作性に生じる、皮膚の限局性浮腫である。口唇、眼瞼、頬部に好発する。紅斑や癢痒は通常伴わない。時に、皮膚や皮下組織が進展されたために痛みを感じることもある。
- ② 初期症状に気づいた場合には、患者に疑われる医薬品の服用を直ちに中止させ、すみやかに病院に受診するように指示する。
- ③ 口周囲や口腔粘膜、咽頭、喉頭の腫脹が疑われる症状がみられる場合には、喉頭浮腫などの気道閉塞に進展する恐れがあるので、直ちに病院に受診するように指示する。特に、ACE 阻害薬による血管性浮腫は、顔面や頸部に好発し、気道狭窄を引き起こしやすいため危険である。もし、主治医と連絡がとれない場合、ないし主治医が遠方の場合には、救急車等を利用して、挿管や気管切開術などの救命救急が可能な医療機関を直ちに受診するよう指導する必要がある。
- ④ 血管性浮腫では、じんま疹を伴うことが多いが、遺伝性血管性浮腫と一部の医薬品による血管性浮腫ではじんま疹を伴わないことが特徴である。「じんま疹を伴わない血管性浮腫」の原因医薬品は、アスピリンなどの NSAIDs、降圧薬 (ACE 阻害薬、ARB)、抗菌薬などの頻度が多い。また、造影剤、筋弛緩薬などは喉頭浮腫を伴う血管性浮腫を引き起こす。
- ⑤ 遺伝性血管性浮腫ないし後天性 C1-INH 欠損・低下症が潜在していないことを確認する。C1-INH の異常がある場合には、血管性浮腫の症状が重篤になる危険性が高くなるため注意する。また、治療においても原因薬剤の中止のほかに、C1-INH の補充療法やブラジキニン B2 受容体拮抗薬の投与を検討

する必要がある。

[早期発見に必要な検査と実施時期¹⁵⁾

- ① 血液検査 (C1-INH 活性 (と定量)、C3、C4、C1q、CH50)
遺伝性血管性浮腫や後天性 C1-INH 欠損ないし低下症やその他の基礎疾患の有無を確認するために、可及的すみやかに実施する。
- ② 喉頭浮腫などによる気道狭窄が疑われた場合には、直ちに CT や MRI などの画像検査にて詳細を確認する。ただし、実施する際の注意点として喉頭ファイバーは粘膜を刺激し腫脹を悪化させる危険性があるため注意が必要である。

2. 副作用の概要

血管性浮腫は、発作性に、皮膚や粘膜の限局した範囲に出現する深部浮腫で、通常、1～3 日後に跡形なく消退する。表面皮膚色は正常～淡紅色を呈し指圧痕を残さない。顔面や頸部、特に眼瞼や口唇に好発する。痒みはないことが多く、時に皮膚や皮下組織が進展されたための痛みを感じる。皮疹部に組織障害はなく、突然出現しては一定時間後には跡形なく消退する経過はじんま疹と同様であるが、痒みがないこと、皮疹の持続時間が1～3日と長いこと、顔面や口唇に好発すること、組織学的にはじんま疹で浮腫がみられる真皮上層より深い、真皮深層から皮下組織、粘膜下組織に浮腫が出現することなどが異なる。

また、皮膚以外に、口腔粘膜、咽頭・喉頭、気道、消化管にも症状が出現することがある。

特に、口腔粘膜や舌、咽頭や喉頭に発症した場合は、浮腫が広がり喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄および閉塞を招来し得るため極めて危険である。口唇や舌、口腔粘膜の違和感や咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦、嚔声、構音障害などの初期症状に注意する。腸管粘膜に出現した場合、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛、下痢が出現し、ときに急性腹症として扱われ外科処置を要することもある。

症状の出現のしかたは通常のじんま疹と同様、自発的に出現するものと特定刺激ないし負荷により皮疹が誘発されるものがある。病態には、通常のじんま疹と同様のマスト細胞の関与するものと、ブラジキニンの関与するものがある。前者では通常の表在性のじんま疹に伴って現れるものと、血管性浮腫が単独で出現するものがあるが、後者では基本的に表在性のじんま疹は出現しない(表1)。薬剤による血管性浮腫の分類は、刺激誘発型の血管性浮腫とブラジキニン起因性の血

管性浮腫が該当する¹⁶。

遺伝性血管性浮腫は、多くは C1-INH 欠損ないし活性の低下による常染色体性優性遺伝性の疾患である¹⁵。きわめてまれであるが、一部の遺伝性血管性浮腫では典型的な臨床像を呈し、家族性に認められ、C1-INH 活性が正常であることがある (HAE with normal C1-INH)¹⁷。後天性にも C1-INH の量的減少ないし活性低下を示すことがあり、リンパ増殖性疾患に伴うことや、C1-INH に対する自己抗体を有する場合がある。特に遺伝性血管性浮腫や ACE 阻害薬による血管性浮腫では、気道閉塞による致死的症状を伴う頻度が高いので、原因の鑑別を迅速に行うことが肝要である。

表 1 血管性浮腫の分類 (蕁麻疹ガイドライン 2018 より引用¹⁶)

血管性浮腫の病型	病態	じんま疹の合併
1. 特発性の血管性浮腫	マスト細胞/ヒスタミンに起因	あり得る
2. 刺激誘発型の血管性浮腫	<ul style="list-style-type: none"> ・ 特発性 ・ アレルギー性 ・ NSAIDs 不耐症 ・ 物理的刺激(物理性じんま疹に伴う) ・ 発汗刺激 	あり得る
3. ブラジキニン起因性の血管性浮腫	ACE-I 内服によるブラジキニンの代謝阻害, 骨髄増殖性疾患による C1-INH の消耗, 抗 C1-INH 自己抗体など	なし
4. 遺伝性血管性浮腫	C1-INH 遺伝子の変異/欠損 ・ その他の遺伝子異常	なし

・ ACE-I:angiotensin converting enzyme inhibitor

・ C1-INH:C1 esterase inhibitor

(1) 自覚的症状

通常、皮疹は痒みなどの自覚症状に乏しい。

- ・ 口唇や舌、口腔粘膜の違和感
- ・ 咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦
- ・ 嘔気、腹痛 など

(2) 他覚的症状 (所見)

- ・ 皮膚症状：境界不明瞭な浮腫性腫脹をみとめ、表面皮膚色は正常～淡紅色を呈し指圧痕を残さない（図1）。
- ・ 口腔内、咽頭・喉頭症状：口腔や咽頭、喉頭の浮腫・腫脹、嗄声、構音障害、喉頭浮腫を来し、ときに気道狭窄および閉塞にいたる。
- ・ 消化管症状：嘔吐、下痢など。

図1 下口唇に、紅斑を伴わない境界不明瞭な浮腫性腫脹



（3）臨床検査値

C1 インヒビター活性、C3、C4、C1q、CH50 は、薬剤性以外の血管性浮腫の鑑別に役立つ。白血球（分画）の増多、CRP の上昇を認めることがある。

（4）画像検査所見

気道狭窄や閉塞の原因、およびその範囲や程度を把握するために、喉頭ファイバー、CT、MRI により確認する。ただし、喉頭ファイバーは粘膜を刺激し腫脹を悪化させる危険性があるため注意する。

（5）病理検査所見

皮膚の病理所見は、真皮下層、皮下組織、粘膜下組織の浮腫である。

（6）発生機序

薬剤性血管性浮腫について疑われている機序は医薬品によって異なる。下記に原因薬剤と想定される病態を示す。（表2）

- ・ 抗菌薬（ペニシリンなど）：IgE を介する I 型アレルギーによることが多い⁸⁾。
- ・ NSAIDs（アスピリンなど）：薬理的機序によって、アラキドン酸代謝産物であ

るシステイニルロイコトリエンの産生が亢進し、血管拡張および浮腫が生じるためと考えられている¹⁸。※ 「非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）によるじんま疹/血管性浮腫」のマニュアルを参考。

- ・造影剤、筋弛緩薬：マスト細胞を直接刺激し、ヒスタミンを遊離させる。
- ・タートラジン・安息香酸塩などの医薬品添加物：NSAIDs 不耐を増悪。
- ・ACE 阻害薬：通常、ACE によって分解されるブラジキニンが、ACE 阻害薬によって ACE が阻害されるため、ブラジキニンが分解されず、その作用が遷延ないし増強し、結果的に血管性透過性の亢進をもたらす血管性浮腫が発症する。
- ・線溶系薬剤・経口避妊薬・DPP-4 阻害薬：ブラジキニンが関与する。
- ・経口避妊薬：HAE 患者において、ブラジキニン産生亢進と考えられる。
- ・カルシウム拮抗薬、mTOR 阻害薬、TNF- α 阻害薬：機序不明。

表 2 原因薬剤とその病態

病態	原因薬剤
マスト細胞/ヒスタミンに起因	NSAIDs、抗菌薬、造影剤、筋弛緩薬、タートラジン・安息香酸塩
ブラジキニン起因性	降圧薬（ACE 阻害薬、ARB）、線溶系酵素、経口避妊薬（HAE 患者）、DPP-4 阻害薬
機序不明	カルシウム拮抗薬、mTOR 阻害薬、TNF- α 阻害薬

（7）薬剤ごとの特徴

- ・ペニシリン：ペニシリンは IgE を介した機序で血管性浮腫をきたす代表的な医薬品である。投薬後数分から数時間と速やかに発症する。
- ・NSAIDs（アスピリン等）：使用後、数分から数時間を経て、頸部、顔面、四肢などにじんま疹が出現する。血管性浮腫は、口唇と眼瞼に生じやすく、じんま疹よりも通常遅れて出現し、数日持続する。広範囲な皮疹、ならびに気道症状や消化器症状は、重篤な症状の始まりであることが多く、早急な処置が必要である。（「NSAIDs によるじんま疹/血管性浮腫」のマニュアルを参照。）
- ・ACE 阻害薬：頭頸部、特に口唇、舌、口腔、咽喉頭に血管性浮腫が生じること

が多い。咽頭や喉頭に腫脹が出現することが他の薬剤性血管性浮腫よりも多く、気道閉塞のため挿管や気道切開を必要とした症例や死亡例も報告されている。時に、消化管にも生じ、腹痛や腸管閉塞症状を示す。初発症状として口唇、口腔内の違和感や腫脹として出現することがある。ACE 阻害薬による血管性浮腫では、通常、じんま疹を伴わない。また、内服を継続している間は症状が反復する。投与を開始して約 1 週間以内に発症することが多いが、なかには内服 6 年後に発症した例も報告されており、内服期間に関わらず注意を要する¹³。

発生頻度は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬内服患者の後方視的臨床研究によると 0.1~0.7%、前方視的臨床研究では 2.8~6%と報告されている¹⁹²⁰²¹²²。発症機序として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬はキニン分解酵素である ACE を阻害するため、血中ブラジキニンが上昇する。ブラジキニンは血管拡張や血管透過性の亢進を引き起こし、血管性浮腫が発症すると考えられている²³。

治療は、第一に被疑薬を中止することである。ACE は薬剤中止後も組織中に約 3 週間停留するため、代替薬（例えば、ARB）の安全性を判断するには、ACE 阻害薬中止から 6 週間以上経過して代替薬を開始することが推奨されている²⁴。対症療法として、副腎皮質ホルモン、抗ヒスタミン薬、エピネフリン、C1 エステラーゼインヒビター（C1-INH）（保険未承認）、イカチバント（商品名：フィラジル[®]、保険未承認）などがある。しかし、これらの治療で回復までの時間を短縮するかは一定の見解が得られていない²⁵²⁶。また、副腎皮質ホルモンやエピネフリンが無効であった症例に対し、遺伝性血管性浮腫の治療法として知られる新鮮凍結血漿が有効であったとの報告がある²⁷。ただし、治療の有無にかかわらず ACE 阻害薬の中止後、通常 72 時間以内に症状は消退する。

- ・線溶系酵素：ストレプトキナーゼ、組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター、アルテプラーゼなどの線溶系に作用する注射剤は、心筋梗塞や深部静脈血栓症などの治療に用いられる。アルテプラーゼは静脈注射開始後 30~45 分で、舌や口唇に発症したとの報告がある¹⁴。

- ・エストロゲン：C1-INH 欠損症の女性に、妊娠や、経口避妊薬の内服、更年期のエストロゲン補充療法などにより血管性浮腫が誘発される。また、主に女性のみで発症するエストロゲン依存性の血管性浮腫の家族例 (HAE with normal C1-INH) の報告がある。
- ・DPP-4 阻害薬：糖尿病治療薬のビルダグリプチンの内服を開始した後より、じんま疹を伴わない血管性浮腫が出現したとの報告がある⁷。
- ・造影剤：多くは IgE を介した機序で血管性浮腫をきたすと考えられている。起因薬剤投与後、数日から数週間にわたり皮膚症状が持続することがある²⁸。副反応発生頻度はイオン性造影剤では 12.66%、非イオン性造影剤では 3.13%であった。イオン性、非イオンともに 70%の症例では投与後 5 分以内に発生している²⁹。
- ・筋弛緩薬：麻酔中のアナフィラキシー発生原因薬では筋弛緩薬が 58%と多く、ラテクス 19%、抗生剤が 13%の順である³⁰。IgE を介する機序が考えられるケースでは 3 分の 1 に皮膚症状が見られないが、IgE を介さないケースではほとんどの場合に皮膚症状が発現する。血管性浮腫は IgE を介する機序が考えられるケースで高頻度にみられる。

(8) 副作用発現頻度 (副作用報告数)

ACE 阻害薬：内服患者の 0.1~0.5%³¹。そのほかの医薬品については不明。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

(1) 概念

皮膚ないし粘膜の深部を中心に生じる、一過性、限局性の浮腫を、血管性浮腫と呼ぶ¹⁶。血管性浮腫は、通常の表在性のじんま疹に伴って現れるものと、血管性浮腫が単独で出沒するものがある。じんま疹では真皮上層に浮腫が出現するのに対して、血管性浮腫では皮膚や粘膜の深部に浮腫の主座がある。

(2) 皮膚所見

限局性の、境界不明瞭な表皮下浮腫であり、表面皮膚色は皮膚色～淡紅色を呈し、指圧痕を残さず、必ずしも痒みはなく、むしろ、つばっるような痛みを感じたり、自覚症状に乏しいこともある。個々の皮疹は2, 3日持続することが多い。

(3) 皮膚以外の所見

口腔粘膜・咽頭・喉頭症状：口腔や咽頭、喉頭の浮腫・腫脹、嚙声、構音障害。初期には、口唇や舌、口腔粘膜の違和感、咽頭や喉頭の閉塞感、呼吸苦として自覚する。強い気道浮腫を生じると窒息の危険性がある。

消化管症状：嘔気、腹痛、嘔吐、下痢、腹部膨満感など。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

血管性浮腫は、臨床症状から比較的容易に診断できる。血管性浮腫は医薬品以外の原因によっても起こることがあるため、血管性浮腫と診断したのちに、補体系の異常を検索して血管性浮腫の原因を鑑別する必要がある（図2）。

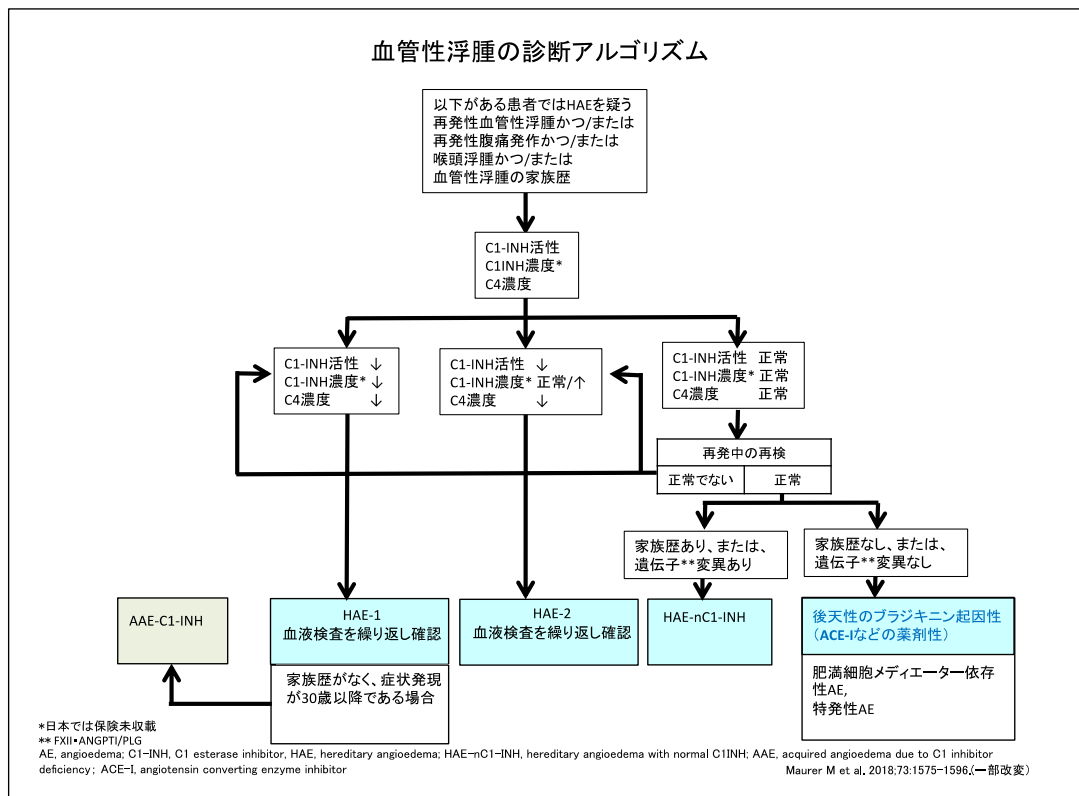


図2 血管性浮腫の診断¹⁵⁾

(1) 血管性浮腫の原因の鑑別

①遺伝性血管性浮腫 (hereditary angioedema: HAE)

HAE は、C1-INH 遺伝子の欠損、変異またはその他の遺伝的背景のために生じる¹⁶。C1-INH の量的低下によるものを I 型、機能的低下によるものを II 型と呼ぶ。大部分は I 型または II 型に分類されるが、一部その他の遺伝子の異常によるものもある (C1-INH 正常 HAE または HAE III 型)。III 型の一部の患者で血液凝固第 12 因子 遺伝子、アンジオポエチン (angiotensinogen) -1 遺伝子 (ANGPT1) およびプラスミノゲン (plasminogen) 遺伝子の異常が報告されている³²。ただし、約 25%は孤発例なので、家族歴がないからといって否定はできない。

症状は皮膚に出現することが最も多いが、発作の程度は様々で、顔面以外に四肢、躯幹、陰部などにも出現し、腹痛、下痢、嘔吐、気道閉塞などを伴うこともある。遺伝性血管性浮腫ではじんま疹を伴わないことが特徴である。

発症時期は多くは幼児期に発症し、思春期に顕著に増悪する。50 歳を過ぎると発作の頻度や重症度が改善することが多い。発作の誘因は、小さな外傷や、抜歯などの外科的処置、極端な暑さや寒さ、激しい運動、感染との関連などが指摘されている。また、女性では、月経期間中や、経口避妊薬の内服中に発症頻度が増加することがある。

発作時の治療として、重症の場合には C1-INH の補充療法 (乾燥濃縮ヒト C1-INH: ベリナート P[®]) やイカチバント (ブラジキニン B2 受容体拮抗薬: フィラジル[®]) の皮下注射を要する。

②後天性 C1INH 欠損症

後天性 C1-INH 欠損症 (AAE-C1-INH, acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency) は、後天性に生じた C1-INH 不全で、基礎疾患として骨髄腫や Waldenstrom マクログロブリン血症、B 細胞リンパ腫あるいは慢性リンパ性白血病などの基礎疾患がみられることが多い¹⁷。それらの基礎疾患が顕在化する数年前から血管性浮腫の発作があらわれることもある。その機序として、①抗イデオタイプ抗体産生、ないし②抗 C1-INH 抗体産生によ

って C1-INH の消費が増加する場合と、③性機能低下症の男性例にみられる場合などがある。発症頻度は、HAEI・II 型に比べて稀である。年齢は 50～60 歳代に多い。症状は HAE とよく似ており、じんま疹を伴わない。また、検査（C1-INH 活性やタンパク定量、C4）では、HAE との識別は難しいが、約 75% に血清 C1q の低下がみられる^{33 34}。

原疾患の治療により本症は改善することがある。また、発作予防として、性機能低下症の男性例ではアンドロゲンが有効といわれている³⁵。

③アレルギー性

食物や薬物、ラテックスなどの抗原に曝露された後、速やかに発症する。近年では、加水分解小麦石鹼の使用者に生じた小麦アレルギーや、gibberellin-regulated protein 感作による果物アレルギーなどで、顔面、特に眼瞼の血管性浮腫が生じやすいとの報告がある^{36, 37}。通常、原因物質の曝露直後から約 2 時間までに発症し、じんま疹を伴うことが多い。

④特発性の血管性浮腫

特発性血管性浮腫は、急性じんま疹、慢性じんま疹と同様、明らかな直接的誘因なく自発的に症状が出現する。しかし、通常の特発性のじんま疹と異なり、症状は毎日ではなく、数日以上の間隔をあけて出現することが多い。特発性の血管性浮腫の機序は、マスト細胞の脱顆粒によるものが多いと考えられており、通常性のじんま疹と一緒に現れる頻度が高い。特発性のじんま疹に準じて、非鎮静性第二世代抗ヒスタミン薬が第一選択薬になる（詳細は、蕁麻疹ガイドライン 2018¹⁶を参照）。

⑤血清病および血清病様症候群

本疾患は、血液、血清、免疫グロブリンの投与に引き続いて起こる、関節痛、重度のじんま疹ないし血管性浮腫、触知可能な紫斑、リンパ節腫脹、および低補体血症を特徴とする。免疫複合体の形成、血管内の補体活性化を経て壊死性血管炎が生じる。特に IgA に対する IgG 自己抗体をもつ患者に血液製剤を投与した場合に生じやすく、この自己抗体は、IgA 欠損症患者の約 40%

に、複数回の輸血を受けた患者の約 20%にみられる^{38 39}。

⑥Angioedema with eosinophilia

繰り返す血管性浮腫やじんま疹と、著明な末梢血の好酸球増多を特徴とする。

⑦特定の物理的刺激などによる血管性浮腫

寒冷、日光、振動などの特定の物理的な刺激や運動、温熱などによる発汗刺激により血管性浮腫を生じることがある³⁵。これらはじんま疹を伴うことが多く、各々、寒冷じんま疹、日光じんま疹、コリン性じんま疹などと呼ばれる。

(2) 血管性浮腫以外で、鑑別が必要な疾患

①蜂窩織炎または丹毒：局所に疼痛や熱感を伴う。

②膿皮症に伴うリンパ浮腫

③手術、うっ滞性心不全、上大静脈うっ滞などによる反復する腫脹

④Melkersson-Rosenthal 症候群：口唇の浮腫が生じるが、さらに顔面麻痺や皺状舌などの症状を伴う。

⑤がま腫：舌下唾液腺の貯留嚢胞で口腔底に好発する。自然消退することは稀である。

5. 治療方法

まず、原因と疑われた医薬品の服用を中止する。代替の医薬品を必要とする場合は、主治医に相談した上で、できる限り被疑薬と異なる種類の医薬品を選択する。

喉頭浮腫による気道閉塞は救急処置を要するので、口腔や咽頭、喉頭の腫脹に関わる自覚症状の有無を必ず問診し、呼吸状態の把握に努める。

医薬品が原因であれば、原因薬の中止によって約 3 日以内に改善が期待できる。

(1) 抗ヒスタミン薬 (H1拮抗薬) の内服や静脈注射 (軽症の場合)

ただし、基礎疾患としてブラジキニン起因性の血管性浮腫 (HAEや後天性 C1-INH欠損症など) では無効。

(2) 副腎皮質ホルモンの静脈注射（重症の場合）

ただし、基礎疾患としてブラジキニン起因性の血管性浮腫（HAEや後天性 C1-INH欠損症など）では無効。

(3) C1-INH補充療法

ACE 阻害薬やエストロゲンが原因となる場合には、遺伝性血管性浮腫や後天性 C1-INH 欠損症に合併することもあるため、医薬品の中止とともに、補体系の異常について精査を行い、必要に応じて、C1-INH 補充療法（乾燥濃縮ヒト C1-INH：ベリナート P[®]の静脈注射）を行う。

(4) イカチバント[®]

イカチバント（商品名：フィラジル[®]）は、ブラジキニン B2 受容体阻害薬であり、遺伝性血管性浮腫の急性発作薬である。ブラジキニン起因性の機序の関与を疑う場合、他の治療が無効の場合には、本剤の投与を検討する。ACE と DPP 4 は、ブラジキンを不活性化する酵素である。そのため、ACE 阻害薬や DPP4 阻害薬による血管性浮腫では、理論的にイカチバントの効果を期待するが、効果に関する一定の見解が得られておらず、現時点では十分なエビデンスがない^{24 25 26 40}。

喉頭浮腫による気道閉塞が疑われた場合

直ちに入院し、気道確保を検討する。

- ・ 副腎皮質ホルモンの静脈投与
- ・ アドレナリンの皮下、筋肉内または静脈内注射
- ・ 気管内挿管や気管切開

6. 典型的症例概要

【症例 1】⁴¹ 60 歳代、男性

（主 訴）：呼吸困難

（家族歴）：特記すべきことなし。

（既往歴）：慢性腎炎、高血圧症

十数年前より複数の医薬品を服用していた。

（現病歴）：朝、初めてエナラプリルを内服した。同日の夕方に帰宅し、夕食をとってまもなく舌が腫脹しはじめ、呼吸困難が増強してきたため、その約 3

時間後に救急外来を受診した。

入院時現症：顔面、舌、頸部の著明な腫脹をみとめた。腫脹した舌は口腔内から突出し、呼吸困難のため仰臥位がとれないほどであった（図3）。意識は清明で発語はあったが、構音障害をみとめた。口腔内、咽頭の腫脹が著明なために、経口挿管は不可能であったため、盲目的経鼻挿管によってようやく気道を確保した。

図3



入院後経過：図4

気管内挿管によって気道を確保したのちに、副腎皮質ホルモンの静脈注射を開始するが、その後も約半日にわたって腫脹の範囲は拡大傾向を示した。入院翌日の午後になり腫脹は消退傾向となり、入院4日目に抜管された。

検査所見：

末梢血液学的所見：白血球 12300/ μ L（好中球 94%、リンパ球 5%、単球 1%）、Hb10.1 g/dL、血清生化学的所見；C3 72 mg/dL、C4 22 mg/dL、血清補体価 42.6U/mL、CRP0.48mg/dL、IgG1225mg/dL、IgA341mg/dL、IgM174mg/dL、IgE 22U/dL

超音波検査、ファイバースコープ：皮下組織の肥厚をみとめた。口腔や頸部の動脈出血や腫瘍などはみとめられなかった。

原因検索：発症当日朝から内服したエナラプリルが最も疑われた。

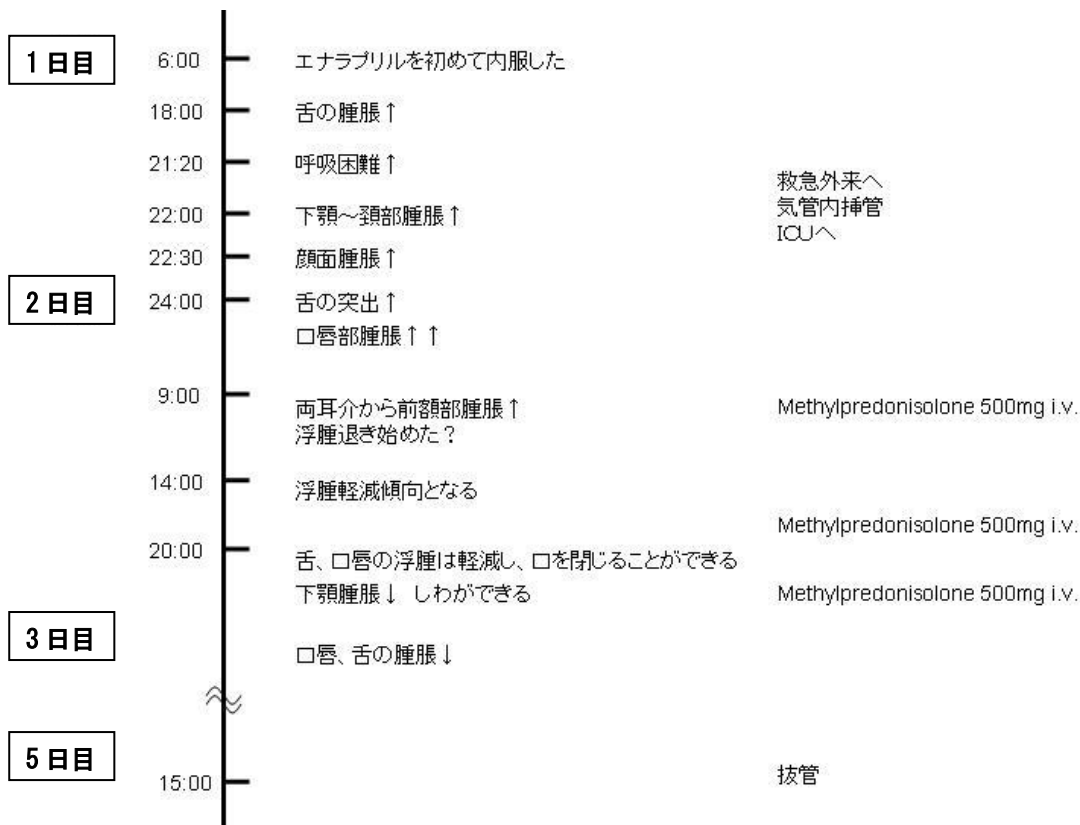
エナラプリルによるリンパ球刺激試験は陰性。

<判別>

- ・薬剤性の血管性浮腫：エナラプリル以外は長年内服を継続していた医薬品であった。
- ・HAE、後天性 C1-INH 欠損症、壊死性血管炎：補体系の異常がないため否定。
- ・食物によるアレルギー性の血管性浮腫：夕食は日ごろ食べているものであったため、食物によるアレルギー性の血管性浮腫の可能性は低かった。
- ・血清病：血液製剤等の投与がないため否定。
- ・Angioedema with eosinophilia：好酸球の増多がないため否定。

残念ながら、ACE 阻害薬による血管性浮腫について、原因を特定するための有効な検査方法はないため、その特徴的な症状や経過を理解することが重要である。

図4 エナラプリル内服12時間後に発症した症例の臨床経過



【症例 2】⁴² 70 歳代、女性

(既往歴)：薬剤アレルギー含めて特記すべきことなし。

反回神経麻痺の精査のため頸部造影 CT 検査を実施し、非イオン性造影剤イオプロミド 300 を自動注入器にて 0.8ml/秒の速度でボース注入を開始したところ、突然嘔気訴えあり、検査は中止する。検査開始から約 50 秒経過し、約 40 mL の造影剤が注入されていた。ショック状態となり両眼球上転、呼名反応、自発呼吸ほとんどなく、脈拍も触知困難となった。他科の医師の応援を要請しながら乳酸リンゲル液で静脈確保し、ステロイド投与を行い、気管内挿管を実施した。心停止に対してエピネフリン、ドパミン、ステロイド、炭酸水素ナトリウムを投与しながら約 1 時間心肺蘇生術を行うも反応なく死亡した。病理解剖では、高度の咽喉頭浮腫を認め、喉頭入口部はほぼ閉塞していた。浮腫部には多数の肥満細胞を認めた。心臓、肝臓、腎臓などの臓器に異常なく、急性咽喉頭浮腫による窒息が直接死因と判断された。

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。
- 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>)