

重篤副作用疾患別対応マニュアル

出血傾向

平成19年6月
(令和4年2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

朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部 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部長
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	京都府立医科大学大学院医学研究科血液内科学教授
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教授
鈴木 伸明	名古屋大学医学部附属病院輸血部講師
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	日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科部長
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・薬剂部長
舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剂管理部長
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剂部

(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剂師会理事
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、

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

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/>

出血傾向

英語名： Bleeding tendency

同義語： 出血



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。

何らかの原因で血が止まらない、あるいは出血しやすくなる「出血傾向」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足に点状出血」、「あおあざがでやすい」、「皮下出血」、「鼻血」、「過多月経」、「歯ぐきの出血」

1 . 出血傾向とは？

何らかの原因で止血に異常が生じたり、線溶系（止血の最終過程で血管内の中にできた血の固まりを溶かす仕組み）が著しく活性化され

たことにより、血が止まらない、あるいは出血しやすくなる状態を言います。

最初に、「あおあざができる」、「鼻血」、「歯ぐきの出血」などの症状が出現して気づくことが多いのですが、出血傾向が放置され、急激に大量出血があるとショック（血圧低下）状態になり、危険な状態になる例もみられます。

出血が進行すると次第に貧血状態になり、さらに慢性的な出血の場合は鉄欠乏性貧血をきたします。また、頭蓋内出血、呼吸器系出血、消化器系出血、泌尿器系出血など出血部位により様々な症状が出現します（薬剤性の血小板減少でも出血傾向をきたしますので、血小板減少症のマニュアルも参照してください）。

出血の原因としては、血管の障害、血小板数の低下、血小板の機能障害、凝固機能障害、著しい線溶系の亢進などが考えられます。なお、出血部位や医薬品により、出血が起こる仕組みは異なります。

2．早期発見と早期対応のポイント

ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現してからでは遅いので、「手足に点状出血」、「あおあざができやすい」、「皮下出血」、「鼻血」、「過多月経」、「歯ぐきの出血」などの症状により早期に出血傾向に気づくことが重要です。以上のような症状がみられた場合で、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、薬剤師に連絡して下さい。

また、ワルファリンは、投与量の調節をしながら使用していますが、効き過ぎにより、出血傾向を起こすことがあります。この場合は、勝手に薬の量を減らしたり中止したりせず、主治医に相談してください。

ワルファリンを服用されている場合は、PT (INR) (プロトロンビン時間の国際標準化比) を参考にしてください。ワルファリンとある種の医薬品 (解熱消炎鎮痛薬^{げねつしょうえんちんつうやく}や抗生剤などいくつかあります) の飲み合わせにより、ワルファリンの作用が強くあらわれ、出血しやすくなることもあります。

ワルファリンよりも出血の副作用が少ない抗凝固薬として、直接経口抗凝固薬 (DOAC) も 4 種類 (ダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン) ありますが、出血の副作用がないわけではありません。

(参考) 臓器症状

- (1) 頭蓋内出血には、脳出血、出血性脳梗塞、硬膜下血腫、くも膜下出血、硬膜外血腫、脳室内出血などがあり、重症の場合は死亡する恐れや、片麻痺、言語障害、てんかんなどの後遺症が残る恐れがあります。吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害などに気づいたら医療機関を受診して、CT や MRI などの画像診断を受けましょう。
- (2) 消化器系出血には、食道・胃・十二指腸・小腸・大腸・腹腔内出血などがあり、吐血、下血、血便、腹痛、腹膨満感などの症状が出現し、大量出血の場合はショックとなり、中等度の場合は貧血の原因となります。大量下血や吐血の前に、食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状が現れることがあります。また、黒色便 (タール便) がみられることもあります。早めに便の潜血テストを受けましょう。
- (3) 泌尿器系出血には、腎・尿管・膀胱・尿道などからの出血があり、症状としては頻尿、排尿時痛、下腹部痛、尿潜血、血尿などがあります。生命にまで影響は及びませんが、重症化すると腎不全になることもあります。早めに検尿検査を受けましょう。
- (4) 眼部出血では、初期には目がかすむなどの視力障害が出現します。ひどい場合は失明の危険性があり、早めに眼科を受信しましょう。

(5) 呼吸器系出血には、咽頭、気管、気管支、肺胞などからの出血があり、血痰、喀血などの症状により診断されますが、吐血との鑑別が必要な場合もあります。喀血などの前に咳、呼吸困難などが出現することがあります。早めに喀痰検査や胸部のレントゲンやCT検査を受けましょう。



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

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出来る。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はなく、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)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。

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

医薬品の服用後に、皮下出血斑、鼻出血、口腔内出血、血尿、下血、採血後の止血困難、創部やドレナージからの出血症状や過多月経などがある場合は、医薬品の過量投与などの副作用¹⁾を疑う。

特に、ワルファリンの場合、抗凝固作用が過剰に発現して、出血傾向を来す場合があるが、患者の判断による休薬や減量は血栓症を引き起こすおそれがある。このため、ワルファリンを使用中の患者には、出血傾向を来すおそれがあることを事前に十分に説明しておく必要がある。

直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant : DOAC) も 4 種類 (ダビガトラン、リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン) 使用されている。DOAC はワルファリンよりも出血の副作用が少ないとされるが、起こらないわけではない。特に消化管出血の副作用はむしろ起こりやすい。

血小板数、出血時間、血小板機能、プロトロンビン時間 (INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン、FDP (および D-ダイマー) などのチェックを行う。また、意識障害、麻痺、呼吸困難、血圧低下などの臓器症状が出現したような場合には、出血を疑い画像診断などにより確定診断のための検査を行う。

また、受診した際には、服用した医薬品の種類、服用後にどのくらい経っているのかなどをチェックする必要がある。4 種類の DOAC はいずれも、薬物血中濃度のピークは 2 ~ 3 時間程度、半減期は半日程度である。

慢性 DIC (大動脈瘤などに起因) に対してワルファリンを投与すると致命的な出血症状をきたすことがある。一方、慢性 DIC (心房細動や静脈血栓塞栓症も有する症例) に対して DOAC を投与すると DIC はしばしば改善する。ワルファリンや DOAC を開始する患者では、投与開始前に、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP (および D-ダイマー) などを測定して DIC の有無を確認しておくべきである²⁾。

DOAC 内服中の患者において、一部の抗微生物薬との併用で血中濃度が著しく上昇した例が報告³⁾されているので注意したい。

COVID-19 では血栓症が問題になりやすいが、脳出血などの出血症状も見られやすい。抗凝固療法の出血の副作用が見られやすい病態 (線溶亢進型 DIC、後

天性 von Willebrand 症候群、血管炎に伴う血管壁の脆弱性など) があることが知られている⁴⁾。

(2) 副作用の好発時期

医薬品投与後数時間で発症する場合から (t-PA 製剤やヘパリンなどによる出血)、1 ~ 数日立ってから顕在化するもの (ワルファリン、DOAC など)、数日から数週間以上経過するもの (アスピリンや解熱消炎鎮痛薬など) まで、種々の場合がある。

(3) 患者側のリスク因子

ワルファリンに関しては、その標的分子や代謝酵素の遺伝子多型によりワルファリンの薬効、代謝が異なること、また、ワルファリンの代謝を阻害する併用薬を飲むことにより、ワルファリンの作用が増強されて出血に至ることがある⁵⁾⁶⁾。また、消化器系の異常などの原因により、ビタミンKの摂取が不十分な場合も、ワルファリンが効き過ぎる恐れがある。また、解熱消炎鎮痛薬との併用など、ワルファリンと他剤との相乗作用により、ワルファリンの作用が増強される場合もある。化学療法などに伴い食事摂取量が極端に低下すると、ワルファリンの効果が強くなるので注意する。ワルファリン内服中の患者が化学療法を行う場合には、PT-INR のチェックを頻回に行うのが良い。

t-PA やウロキナーゼに関しては、半年以内の脳出血の既往のある患者では再出血の危険があり禁忌である。脳梗塞患者に対しては、発症後3時間以上経過して t-PA を投与すると梗塞後出血を起こすリスクが高くなる⁷⁾。

ダナパロイドナトリウムを含むヘパリン類などの腎代謝性の医薬品は、腎不全患者では血中の半減期が長くなり、出血のリスクが高くなる。

胃腸粘膜に障害がある患者では、解熱消炎鎮痛薬の投与により消化管出血のリスクが高くなる。

肝機能障害、血小板減少症、血友病などの先天性の出血性素因を有する患者では出血のリスクがあり、t-PA、ヘパリン、ワルファリン、DOAC、抗血小板薬の投与は慎重に行う必要がある。

(4) 投薬上のリスク因子(投与量、投与期間等のリスク因子を想定)

ワルファリンやヘパリンの代謝には個人差があり、投与量の決定にはワルファリンではPT-INR、ヘパリンではAPTTや活性化凝固時間(ACT)などによるモニターが必要である。

t-PA投与に関しては、心筋梗塞では発症後6時間以内、脳梗塞では発症後3時間以内の投与が推奨されており、特に脳梗塞発症後3時間以上経過すると、梗塞後出血のリスクが増大する。

アスピリン、その他の解熱消炎鎮痛薬(NSAIDs)、血小板機能抑制薬は過量ならびに併用投与されると、粘膜障害増強とともに血小板機能が抑制され、潰瘍ならびに出血のリスクが増大する。

第三世代の抗生物質を長期に使用すると、ビタミンK欠乏による出血傾向が出現することがある。

L-アスパラギナーゼの長期投与により、肝での凝固因子や凝固阻止因子の産生障害が遷延して、血中の凝固因子や凝固阻止因子量が低下することがある。

(5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

点状出血、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血、過多月経などが見られる。また、進行するとショック、貧血、心不全、意識障害などの症状が見られる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品	項目	測定間隔
ワルファリン	PT(INR)、(APTT)(PTの方が延長しやすい)	毎日～毎週(安定すれば毎月)1回
ヘパリン/ヘパリン類	APTT、ACT、(抗Xa活性)	直後～毎日～数日に1回
t-PA、ウロキナーゼ	フィブリノゲン、FDP、PIC、 ₂ PI	投与後、翌日から数日
	画像診断	投与翌日～数日
アスピリン、抗血小板剤、NSAIDs	皮膚所見、血小板機能	1～4週に一度

抗生物質の長期投与	PT、(APTT)(ビタミンK欠乏症ではPTの方が延長しやすい)	適宜
L-アスパラギナーゼ	APTT、PT、フィブリノゲン	2~3日に1回

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が出現することが多く、紫斑、点状出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節腫脹、鼻出血、歯肉出血、過多月経などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがある。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現する。また、稀に最初から以下の臓器症状が出現することもある。

- a) 頭蓋内出血 : 吐き気、めまい、頭痛、項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など。
- b) 消化器系出血 : 食欲不振、腹痛、吐き気、腹部膨満感などの症状があり、進行すると大量下血や吐血がみられる。
- c) 泌尿器系出血 : 顕在化する前には頻尿、排尿時痛、下腹部痛の症状がみられ、進行すると肉眼的血尿が出現する。
- d) 眼部出血 : 初期には目がかすむなどの症状があり、進行すると視力障害が出現する。重症の場合は失明の危険性がある。
- e) 呼吸器系出血 : 血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると咯血が出現する。

(2) 他覚的症状(所見)

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が多く、紫斑、点状出血斑、鼻出血、歯肉出血、過多月経、創部や穿刺部の出血・止血困難、ドレナージからの出血量の増大、血腫、関節の腫れなどがあり、圧痛を認めることが多い。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック(血圧低下)、貧血(顔面蒼

白)、心不全(心臓の拡大など)、意識障害などの全身性の症状が出現する。
以下に臓器別の所見を示す。

- a) 頭蓋内出血 : 項部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害、腱反射の亢進、異常反射の出現など。
- b) 消化器系出血 : 便潜血陽性、血便、
- c) 泌尿器系出血 : 血尿、尿潜血
- d) 眼部出血 : 視力障害、視野欠損
- e) 呼吸器系出血 : 血痰、画像の異常

(3) 臨床検査値

t-PA : フィブリノゲンの低下、FDP(およびD-ダイマー)や
プラスミン-₂プラスミンインヒビター複合体(PIC)
の増加

ヘパリン : APTTの延長

ワルファリン、抗生物質の長期投与 : PTの延長(INRの上昇)

抗血小板薬 : 出血時間延長、血小板機能低下

便潜血、尿潜血 : 陽性

(4) 画像診断検査等

頭蓋内出血 : CT、MRIなど

消化管出血 : 消化管内視鏡

腹腔内出血 : CT、エコーなど

網膜の内出血 : 眼底検査など

肺出血 : 胸部XP、CTなど

(5) 病理検査所見

臨床的な意義は少ない。

(6) 発症機序

t-PA、ウロキナーゼの過量投与：

線溶系が著しく亢進して、プラスミンが大量に生成され、止血血栓が溶解して、止血部位が再出血する。

ワルファリン：

何らかの理由でワルファリン量が過量になり、ビタミン K 依存性凝固因子である F₂、F₇、F₈、F₁₀（半減期の短い順番）活性が著しく低下し、血液の凝固反応が不良となる。

DOAC：

ダビガトランでは抗トロンビン活性、リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバンで抗 Xa 活性のために、血液の凝固反応が不良となる。

ヘパリン⁸⁾、低分子ヘパリン⁹⁾、ダナパロイド¹⁰⁾：

何らかの理由で医薬品が過量になり、AT が過度に活性化されるか、凝固因子活性が低下していることにより、止血不良となる。DIC に使用した場合、DIC による出血か薬剤性の出血かの鑑別が難しい場合がある。

アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール、ベラプロストナトリウム、プラスグレル等の血小板機能抑制薬、NSAIDs：

血小板機能が抑制されることにより、止血不良となる。

インターフェロン：

血小板減少と炎症反応による血管壁の障害などによる。

一部の抗生物質：

ビタミン K 欠乏により F₂、F₇、F₈、F₁₀ 活性が著しく低下し、出血傾向を呈する。

L-アスパラキナーゼなどの抗がん薬：

肝での凝固因子や凝固阻止因子の産生を抑制する。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

臨床症状、臨床検査所見、画像診断などにより総合的に診断する。

薬剤投与時に出血が見られた場合に、薬剤投与に至った疾患による出血であるのか、薬剤の副作用なのかの判別は困難なことも多い。例えば、急性

白血病に合併した DIC に対してヘパリンなどの抗凝固薬を投与して出血をきたした場合には、抗凝固薬の副作用の可能性もあるが DIC のコントロールが不良であった可能性もある。前者であれば抗凝固薬を中止すべきであるが、後者の場合は本来であればむしろ DIC の治療を強化（または変更）する必要がある。この判断は、凝固線溶マーカーを詳細に検討して行うことになるが、高度に専門的な知識が必要な場合が多い。ただし、抗凝固薬の副作用の可能性が否定できない場合は、抗凝固薬を中止せざるを得ないことが多いであろう。

また、抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）を投与中に出血をきたしたからと言っても、必ずしも抗血栓薬の副作用とは限らない。その他の出血性素因が合併した可能性もある。例えば、大動脈瘤を有する患者に対して抗血栓薬を投与中に出血をきたした場合は、抗血栓薬の副作用である可能性もあるが、大動脈瘤に線溶亢進型 DIC を合併したことが原因のこともある。後者の場合は、抗血栓薬を中止しても出血は軽快しない。線溶亢進型 DIC に対する適切な治療によって初めて止血効果が得られる。この判断は、凝固線溶マーカーを詳細に検討して行うことになるが、高度に専門的な知識が必要な場合が多いので、血栓止血の専門医へのコンサルトを考慮すべきである。

4 . 判別が必要な疾患と判別方法

出血の診断そのものはそれほど困難でない場合が多いが、医薬品による副作用であるか否かの判別は困難な場合がある。

5 . 治療方法

医薬品の副作用による出血が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品の投与を中止する。また、血液専門医と相談しながら以下の治療を行う。

ワルファリン： ビタミン K の投与（経口投与が有効でない場合は経静脈的投与）あるいはより緊急性が高い場合は、静注用人プロトロンビン複合体製剤や新鮮凍結血漿の投与を行う。

DOAC： 4 剤ともに血中半減期は半日程度であるため、軽症～中等症では薬物投与を中止して経過を見るだけで良い場合も多い。重症例では中和剤の投

与を考慮する。本稿執筆時点では、ダビガトランに対する中和剤として、イダルシズマブが知られている。

t-PA：　トラネキサム酸が有効な場合もある。

アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール、ベラプロストナトリウム、プラスグレル等の血小板機能抑制薬：　致命的出血例では血小板輸血が必要となる。

粘膜障害：粘膜保護剤の投与

頭蓋内出血：手術、減圧剤の投与

6．典型的症例概要

【症例1】70歳代、男性

ワルファリンの副作用により脳出血を来たした示唆に富む症例報告¹¹⁾を紹介する。

患者は、7ヶ月前に重症の大動脈弁狭窄症に対して人工弁置換術が行われ、INR 3～4を目標にワルファリンによる抗凝固療法が行われていたが、ある日突然右半身の脱力および構語障害が出現し入院した。この時のINR 3.6であった。頭部CTにより、左脳内出血が明らかになった。

入院当初は、INR 2.0にまでワルファリンコントロールを減弱させる方針としたが（血栓症誘発を懸念して完全に中和することは考えなかった）、院内症例検討会での討論の結果、ヘパリン治療へと方針が変更された。しかし、第38病日に構語障害が悪化したため（この時のAPTT 105秒と延長）頭部CTの再検を行ったところ、2ヶ所の新たな脳内出血が明らかになった。そのため、抗凝固療法は新鮮凍結血漿（FFP）で中和され、6週間は抗凝固療法が行われなかった。その後、90病日に退院したが、新たな血栓、出血ともに見られなかった。

（解説）

本症例のように血栓症のリスクを継続して有している患者で、ワルファリンの副作用による出血（特に致命的な出血）をきたした場合の対処は大変判断に苦慮する。また、個々の症例毎あるいは専門家によっても意見が分かれる場合がありうる。この症例報告¹¹⁾に関して著者らは、人工弁置換術後患者の脳塞栓などの血栓症は4%/年、人工弁部位での血栓による弁機能不全は1.8%/年で

あり、両者あわせても0.016% / 日であると報告している。そのため6週間の抗凝固療法を中断しても血栓症のリスクは、0.67% / 6週間であり、抗凝固療法の継続により血栓を予防するメリットはそれほど大きくなく、むしろ出血の悪化を阻止するためすみやかにFFPや濃縮プロトロンビン複合体製剤などでワルファリンを中和すべきと考察している。

いずれにしても、個々の症例において各領域（血液内科、神経内科、脳神経外科、循環器科など）の専門家と充分議論の上、適切な対処がなされるべきと考えられる。

【症例2】30歳代、女性

心房細動と僧帽弁狭窄症がある妊婦に対して、血栓予防のために低分子ヘパリン（エノキサパリン）が投与された。モニターには抗Xa活性が測定された。抗Xa活性は0.5 単位/mLかそれよりやや高いが、1.05 単位/mLを超えることはなかった。妊娠約35週目で、子宮に亜急性の巨大な血腫ができたため筋膜の破裂を起し、帝王切開が行われた。

（解説）

低分子ヘパリンといえども出血のリスクがあることが示唆された¹²⁾。

【症例3】80歳代、女性

2型糖尿病や虚血性心疾患の既往があり、アスピリン75mgの投与を受けていた。胸部中央に鈍痛が出現し、両腕に痛みが放散した。心電図でSTの上昇があり、心筋梗塞と診断された。レテプラゼ 10 IU、ヘパリン5000 IUが投与され、さらにレテプラゼ 10 IUとヘパリンの投与が続けられた。その後、患者は突然視力の低下を訴え、上脈絡膜出血と診断された。このため、レテプラゼとヘパリンは中止された¹³⁾。

【症例4】15歳、女性

急性リンパ性白血病（ALL）の診断にて、BFM95 プロトコール（L-アスパラギナーゼを含む）による寛解導入療法が行われた。患者は33日目で寛解に入り、その後もL-アスパラギナーゼを含む治療が行われた。8ヶ月目にL-アス

パラキナーゼを4回投与後に、意識障害が出現し、血圧の低下(80/50 mmHg)、頻脈(160回/分)、左側の痙攣が認められた。PT(60秒以上)、APTT(120秒以上)延長、フィブリノゲン(10 mg/dL以下)低下、D-dimer正常(1 µg/ml以下)であり、CTにて両側前頭葉ならびに右後頭葉の脳出血が認められた。このため、新鮮凍結血漿(10 ml/kg)が投与され、さらにリコンビナントFVIIa(総量3.6 mg)が投与された。これらの治療により、APTT、PT、フィブリノゲン値は改善し、痙攣発作は消失した。また、CT上新たな脳出血は認められず、ALLは1年後の現在も寛解を維持している¹⁴⁾。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

出血、特に頭蓋内出血は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害を併発することも多いので、常に出血副作用の発症を警戒して診療にあたる必要がある。また、出血の部位により原因となる医薬品、発症機序、臨床症状が異なるため、使用医薬品の副作用を熟知して、診療にあたる必要がある。

【抗血栓療法時の出血に関する注意点】

抗血栓療法を行っている際に予期しない出血が出現した場合、抗血栓薬のためであると短絡的に考えてしまう傾向にある。しかし、出血の原因は必ずしも抗血栓薬のためとは限らない。

抗血栓療法中の出血事象に対して止血治療を行うことも重要ではあるが、それ以上に重要なことは、「出血の原因」を究明することである。出血の原因によって、有効な止血治療は全く異なってくるためである。例えば、ワルファリン内服中に予期せぬ出血があった場合、ワルファリンが出血の原因であれば、ビタミンKによるワルファリンの中和は有効であるが、出血の原因がDIC(大動脈瘤など)であれば、ビタミンKを投与しても十分な止血効果は得られない。臨床の現場においては、検査結果の到着を待ってから止血治療を行うのでは手遅れになる場合もあるだろう。そのような場合は、検査結果の到着を待たずに、原因をある程度推測して止血治療を行うこともやむを得ない。しかし、同時進行的に、出血原因究明のための検査は必須である(表1)。

表1 抗血栓療法中の出血原因究明のための検査

< 必須項目 >

- 1) 血算 (血小板数)
- 2) プロトロンビン時間 (PT)(PT-INR)
- 3) 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
- 4) フィブリノゲン
- 5) FDP (およびD-ダイマー)

< 随時項目 >

- 1) 第 XIII 因子 : 第 XIII 因子欠乏症またはインヒビターの診断
- 2) von Willebrand 因子抗原 & 活性 : von Willebrand 病の診断
- 3) PIVKA-II : ビタミン K 欠乏症の確定診断。
- 4) 血小板凝集能 : 血小板機能の評価。
- 5) TAT、PIC、₂PI、プラスミノゲン、アンチトロンビン : DIC (特に線溶亢進型 DIC) の診断

【ワルファリン関連遺伝子多型について】

ワルファリン療法の効果には個人差があり、少量投与でもワルファリンが効き過ぎる場合と大量投与でも効果が弱い場合がある。ビタミン K 依存性凝固蛋白の生成に関与するビタミン K エポキシド還元酵素 (VKORC1)⁵⁾とチトクローム P450 2C9 (CYP2C9)⁶⁾の 2 種類のワルファリン代謝に関連する遺伝子多型が報告され、この遺伝子多型によりワルファリン療法の効果が異なることが明らかにされた (表 2)。

また、CYP2C9 は今日使用されている約 2 割の医薬品の代謝に関与しているとされており、フェニトイン、イブプロフェン、ジクロフェナクなどとの併用療法時には、ワルファリンの代謝が遅れ、血中濃度が増加する。このため、CYP2C9 の変異型を有するワルファリン投与患者では、CYP2C9 が代謝に関与する医薬品の併用時に出血傾向をきたす恐れがある。

表2 ワルファリン関連遺伝子多型とワルファリン感受性

遺伝子	ハプロタイプ等	ワルファリン感受性
VKORC1	H1、H2	高
	H7、H8、H9	低
CYP2C9	変異型	高
	野生型	低

8 . 引用文献・参考資料

- 1) 笹田昌孝: 薬剤と血液、三輪血液学、淺野茂隆、池田康夫、内山 卓編、文光堂、1855-1866、(2006)
- 2) Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol.* 113: 15-23 (2021)
- 3) Testa S, et al: Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost.* 18:1320-1323 (2020)
- 4) Asakura H, Ogawa H: COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.*113: 45-57 (2021)
- 5) Rost T et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature.* 427: 537-541 (2004)
- 6) Bodin L et al: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.* 106: 135-140 (2005)
- 7) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al.: MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke : Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients. Comparison of a German Multicenter Study with the Pooled Data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA Trials. *Stroke.* 37: 852-858 (2006)
- 8) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 286: 1869-1878 (2001)
- 9) 櫻川信男、長谷川淳、真木正博、他 : 汎発性血管内凝固症 (DIC) に対する低分子ヘパリン (FR-860) の臨床評価 - ヘパリンを対照とした多施設共同二重盲検比較試験 - , *臨床医薬* 8: 423-452 (1992)
- 10) 安永幸二郎、小川暢也、森 和夫、他 : DIC に対するダナパロイドナトリウム(KB-101) の臨床効果の検討 - 二重盲検比較試験 - , *薬理と治療* 23: 2815-2834 (1995)
- 11) Crawley F, Bevan D, Wren D: Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 69: 396-398 (2000)
- 12) Lee RH, Goodwin TM: Massive subchronic hematoma associated with enoxaparin. *Obstet Gynecol.*108: 787-789 (2006)
- 13) Barsam A, Heartley C, Herbert L: Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary thrombolysis for the treatment of myocardial infarction. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 34: 177-179

(2006)

- 14) Ucar C, Caliskan U : Successful treatment of acute lymphoblastic leukemia with L-asparaginase-induced intracranial hemorrhage to activated recombinant factor VIIa in a child. *Pediatr Hematol Oncol.* 23: 339-345 (2006)

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
2018年度 (2021年4月集計)	脳出血	アピキサバン	132
		リバーロキサバン	121
		エドキサバントシル酸塩水和物	74
		アスピリン	47
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	30
		クロピドグレル硫酸塩	14
		ヘパリンナトリウム	14
		プラスゲレル塩酸塩	13
		ワルファリンカリウム	11
		ニボルマブ(遺伝子組換え)	10
		その他	295
		合 計	761
	胃腸出血	アピキサバン	77
		リバーロキサバン	62
		エドキサバントシル酸塩水和物	53
		アスピリン	21
		クロピドグレル硫酸塩	16
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	16
		UNKNOWNDRUG	11

		スニチニブリンゴ酸塩	10
		プレドニゾロン	10
		プラスゲレル塩酸塩	8
		その他	243
		合 計	527
	網膜出血	ラニビズマブ（遺伝子組換え）	11
		アスピリン	5
		ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	5
		アフリベルセプト（遺伝子組換え）	4
		プレガバリン	4
		クロピドグレル硫酸塩	3
		ベルテポルフィン	3
		その他	44
		合 計	79
	鼻出血	リバーロキサバン	12
		アピキサバン	11
		エドキサバントシル酸塩水和物	10
		イブルチニブ	9
		アスピリン	8
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	8
		プラスゲレル塩酸塩	5
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	5
		クロピドグレル硫酸塩	3
		スニチニブリンゴ酸塩	3
		レンパチニブメシル酸塩	3
		その他	46
		合 計	123
	皮下出血	アピキサバン	85
		リバーロキサバン	72
		アスピリン	18
		クロピドグレル硫酸塩	12
		ワルファリンカリウム	10
		エノキサバリンナトリウム	7
		エドキサバントシル酸塩水和物	6
		プレガバリン	6
		その他	94
		合 計	310
	肺出血	ベバシズマブ（遺伝子組換え）	3
		リバーロキサバン	3
		アスピリン	2
		アピキサバン	2

	アミオダロン塩酸塩	2
	ワルファリンカリウム	2
	その他	33
	合 計	47
くも膜下出血	アスピリン	17
	クロピドグレル硫酸塩	17
	エドキサバントシル酸塩水和物	16
	リバーロキサバン	13
	アピキサバン	10
	ワルファリンカリウム	9
	プラスグレル塩酸塩	7
	ヘパリンナトリウム	5
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	4
	その他	81
	合 計	179
肺胞出血	ワルファリンカリウム	17
	アスピリン	11
	アピキサバン	10
	オシメルチニブメシル酸塩	8
	リバーロキサバン	7
	ダラツムマブ（遺伝子組換え）	6
	プレドニゾン	6
	プレドニゾン酢酸エステル	5
	エドキサバントシル酸塩水和物	4
	クロピドグレル硫酸塩	4
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	4
	その他	131
	合 計	213
出血	アピキサバン	85
	リバーロキサバン	57
	クロピドグレル硫酸塩	31
	アスピリン	13
	エドキサバントシル酸塩水和物	11
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	11
	ルリオクトコグ アルファ ペゴル（遺伝子組換え）	11
	ルリオクトコグアルファ（遺伝子組換え）	8
	ノナコグアルファ（遺伝子組換え）	7

		ヘパリンナトリウム	6	
		その他	156	
		合 計	396	
2019 年度 (2021 年 4 月集計)	脳出血	アビキサバン	121	
		リバーロキサバン	72	
		アスピリン	65	
		エドキサバントシル酸塩水和物	56	
		クロピドグレル硫酸塩	32	
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	29	
		ワルファリンカリウム	29	
		レンバチニブメシル酸塩	19	
		プラスグレル塩酸塩	13	
		ロモソズマブ(遺伝子組換え)	10	
		その他	320	
		合 計	766	
		胃腸出血	アビキサバン	107
	エドキサバントシル酸塩水和物		54	
	リバーロキサバン		49	
	アスピリン		42	
	クロピドグレル硫酸塩		29	
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩		23	
	ワルファリンカリウム		17	
	レンバチニブメシル酸塩		15	
	ギルテリチニブフマル酸塩		14	
	その他		343	
	合 計		693	
	網膜出血		アフリベルセプト(遺伝子組換え)	14
			アスピリン	7
		リバーロキサバン	4	
		クロピドグレル硫酸塩	3	
		アダリムマブ(遺伝子組換え)	2	
		アビキサバン	2	
		ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	2	
		プレガバリン	2	
		ポナチニブ塩酸塩	2	
		ラニズマブ(遺伝子組換え)	2	
ロキサデュスタット		2		
その他		39		
合 計		81		

皮下出血	アピキサバン	109
	リバーロキサバン	43
	クロピドグレル硫酸塩	20
	アスピリン	19
	ワルファリンカリウム	16
	プレガバリン	8
	エドキサバントシル酸塩水和物	6
	A型ボツリヌス毒素	5
	アムロジピンベシル酸塩	5
	ニフェジピン	5
	プラスグレル塩酸塩	5
	メコバラミン	5
	ロモソズマブ（遺伝子組換え）	5
	その他	127
	合 計	378
くも膜下出血	アスピリン	27
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	13
	アピキサバン	12
	エドキサバントシル酸塩水和物	12
	ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
	プラスグレル塩酸塩	6
	リバーロキサバン	6
	チエノピリジン系薬	5
	ラサギリンメシル酸塩	5
	ワルファリンカリウム	5
	その他	98
	合 計	195
肺胞出血	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	14
	アピキサバン	11
	ワルファリンカリウム	10
	アスピリン	7
	エドキサバントシル酸塩水和物	7
	プラスグレル塩酸塩	6
	マシテンタン	6
	リバーロキサバン	6
	アミオダロン塩酸塩	5
	エポプロステノールナトリウム	5
	その他	146
合 計	223	
鼻出血	エドキサバントシル酸塩水和物	10

		レンバチニブメシル酸塩	10
		アピキサバン	9
		アスピリン	8
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	7
		ワルファリンカリウム	6
		クロピドグレル硫酸塩	4
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	4
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	3
		その他	49
		合 計	110
	肺出血	アピキサバン	6
		アンチトロンビン ガンマ（遺伝子組換え）	6
		ワルファリンカリウム	5
		バンコマイシン塩酸塩	4
		ヘパリンナトリウム	3
		その他	72
		合 計	96
	出血	アピキサバン	70
		クロピドグレル硫酸塩	46
		アスピリン	44
		リバーロキサバン	31
		ワルファリンカリウム	24
		エドキサバントシル酸塩水和物	16
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	16
		レンバチニブメシル酸塩	6
		エフトレノナコグ アルファ（遺伝子組換え）	5
		シロスタゾール	5
		プレガバリン	5
		その他	160
		合 計	428

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。

「出血」に関連する用語数は極めて多いので下記に PT (基本語) のみを示した。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「SMQ: 出血」が提供されており、これを用いると、MedDRA でコーディング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)	
アデノウイルス性出血性膀胱炎	Adenoviral haemorrhagic cystitis
アミロイド関連画像異常 - 微小出血およびヘモジデリン沈着	Amyloid related imaging abnormality-microhaemorrhages and haemosiderin deposits
アルゼンチン出血熱	Argentine haemorrhagic fever
アレナウイルス出血熱	Arenaviral haemorrhagic fever
ウイルス性出血性膀胱炎	Viral haemorrhagic cystitis
エボラ出血熱	Ebola disease
オムスク出血熱	Omsk haemorrhagic fever
カテーテル留置部位出血	Catheter site haemorrhage
カテーテル留置部位内出血	Catheter site bruise
コンゴ・クリミア出血熱	Congo-Crimean haemorrhagic fever
ストーマ部出血	Stoma site haemorrhage
デング出血熱	Dengue haemorrhagic fever
ボリビア出血熱	Bolivian haemorrhagic fever
リンパ節出血	Lymph node haemorrhage
ルジョ出血熱	Lujo haemorrhagic fever
ワクチン接種部位出血	Vaccination site haemorrhage
ワクチン接種部位内出血	Vaccination site bruising
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage
ぶどう膜炎 - 緑内障 - 前房出血症候群	Uveitis-glaucoma-hyphaema syndrome
異所性脳出血	Extracerebral cerebral haematoma
異常子宮出血	Abnormal uterine bleeding

異常消退出血	Abnormal withdrawal bleeding
移植血管出血	Vascular graft haemorrhage
移植部位出血	Graft haemorrhage
胃十二指腸出血	Gastroduodenal haemorrhage
胃出血	Gastric haemorrhage
胃食道静脈瘤出血予防	Gastrooesophageal variceal haemorrhage prophylaxis
胃静脈瘤出血	Gastric varices haemorrhage
胃腸ポリープ出血	Gastrointestinal polyp haemorrhage
胃腸血管奇形出血	Gastrointestinal vascular malformation haemorrhagic
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage
遺伝性出血性毛細血管拡張症	Hereditary haemorrhagic telangiectasia
医療機器使用部位出血	Medical device site haemorrhage
医療機器使用部位内出血	Medical device site bruise
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage
陰茎出血	Penile haemorrhage
陰囊出血	Scrotal haemorrhage
下垂体出血	Pituitary haemorrhage
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage
外陰部出血	Vulval haemorrhage
外傷後点状表皮内出血	Post-traumatic punctate intraepidermal haemorrhage
外傷性出血	Traumatic haemorrhage
外傷性頭蓋内出血	Traumatic intracranial haemorrhage
角膜出血	Corneal bleeding
冠動脈出血	Haemorrhage coronary artery
肝出血	Hepatic haemorrhage
関節微小出血	Joint microhaemorrhage
眼球後出血	Ocular retrobulbar haemorrhage
眼出血	Eye haemorrhage
眼瞼出血	Eyelid bleeding
眼窩周囲出血	Periorbital haemorrhage
眼窩出血	Orbital haemorrhage
気管支出血	Bronchial haemorrhage
気管支静脈瘤出血	Bronchial varices haemorrhage
気管出血	Tracheal haemorrhage
気道出血	Respiratory tract haemorrhage

急性出血性結膜炎	Acute haemorrhagic conjunctivitis
急性出血性潰瘍性大腸炎	Acute haemorrhagic ulcerative colitis
急性出血性白質腦炎	Acute haemorrhagic leukoencephalitis
強膜出血	Scleral haemorrhage
胸郭出血	Thoracic haemorrhage
肌肉內出血	Muscle haemorrhage
頸靜脈出血	Jugular vein haemorrhage
結膜出血	Conjunctival haemorrhage
血管確保部位出血	Vascular access site haemorrhage
血管穿刺部位出血	Vessel puncture site haemorrhage
血管穿刺部位內出血	Vessel puncture site bruise
血管吻合部出血	Vascular anastomotic haemorrhage
月經中間期出血	Intermenstrual bleeding
鼓室內出血	Haematotympanum
後腹膜出血	Retroperitoneal haemorrhage
口腔內出血	Mouth haemorrhage
口唇出血	Lip haemorrhage
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage
甲狀腺出血	Thyroid haemorrhage
硬膜下出血	Subdural haemorrhage
硬膜外出血	Epidural haemorrhage
骨出血	Osteorrhagia
骨髓出血	Bone marrow haemorrhage
骨盤內出血	Pelvic haemorrhage
子宮頸部出血	Cervix haemorrhage uterine
子宮出血	Uterine haemorrhage
視床出血	Thalamus haemorrhage
視神經鞘出血	Optic nerve sheath haemorrhage
視神經乳頭出血	Optic disc haemorrhage
齒髓出血	Tooth pulp haemorrhage
齒槽出血	Tooth socket haemorrhage
齒肉出血	Gingival bleeding
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage
耳下腺出血	Parotid gland haemorrhage
耳出血	Ear haemorrhage
腫瘍出血	Tumour haemorrhage
縱隔出血	Mediastinal haemorrhage
重度月經出血	Heavy menstrual bleeding

出血	Haemorrhage
出血後水頭症	Posthaemorrhagic hydrocephalus
出血時間	Bleeding time
出血時間異常	Bleeding time abnormal
出血時間延長	Bleeding time prolonged
出血時間正常	Bleeding time normal
出血時間短縮	Bleeding time shortened
出血性びらん性胃炎	Haemorrhagic erosive gastritis
出血性アルコール胃炎	Gastritis alcoholic haemorrhagic
出血性ショック	Shock haemorrhagic
出血性胃炎	Gastritis haemorrhagic
出血性胃腸炎	Haemorrhagic gastroenteritis
出血性胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer haemorrhage
出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage
出血性壊死性膵炎	Haemorrhagic necrotic pancreatitis
出血性肝嚢胞	Haemorrhagic hepatic cyst
出血性関節症	Haemarthrosis
出血性血管炎	Haemorrhagic vasculitis
出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
出血性梗塞	Haemorrhagic infarction
出血性甲状腺嚢胞	Haemorrhagic thyroid cyst
出血性腫瘍壊死	Haemorrhagic tumour necrosis
出血性十二指腸炎	Duodenitis haemorrhagic
出血性十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer haemorrhage
出血性小腸潰瘍	Small intestinal ulcer haemorrhage
出血性消化性潰瘍	Peptic ulcer haemorrhage
出血性障害	Haemorrhagic disorder
出血性食道炎	Oesophagitis haemorrhagic
出血性腎炎	Nephritis haemorrhagic
出血性水痘症候群	Haemorrhagic varicella syndrome
出血性静脈瘤	Bleeding varicose vein
出血性素因	Haemorrhagic diathesis
出血性卒中	Haemorrhagic stroke
出血性大腸潰瘍	Large intestinal ulcer haemorrhage
出血性胆嚢炎	Haemorrhagic cholecystitis
出血性腸炎	Enterocolitis haemorrhagic
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic
出血性腸憩室炎	Diverticulitis intestinal haemorrhagic

出血性直腸炎	Proctitis haemorrhagic
出血性直腸潰瘍	Rectal ulcer haemorrhage
出血性動静脈奇形	Haemorrhagic arteriovenous malformation
出血性乳房嚢胞	Haemorrhagic breast cyst
出血性嚢胞	Haemorrhagic cyst
出血性腦炎	Encephalitis haemorrhagic
出血性腦梗塞	Haemorrhagic cerebral infarction
出血性腦動静脈奇形	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
出血性肺炎	Haemorrhagic pneumonia
出血性皮膚潰瘍	Skin ulcer haemorrhage
出血性副腎梗塞	Haemorrhagic adrenal infarction
出血性吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer haemorrhage
出血性閉塞性網膜血管炎	Haemorrhagic occlusive retinal vasculitis
出血性網膜症	Retinopathy haemorrhagic
出血性卵巢嚢胞	Haemorrhagic ovarian cyst
出血性肛門潰瘍	Anal ulcer haemorrhage
出血性膀胱炎	Cystitis haemorrhagic
出血性瘵炎	Pancreatitis haemorrhagic
出血性蕁麻疹	Haemorrhagic urticaria
出血熱	Haemorrhagic fever
出血予防	Haemorrhage prophylaxis
出血量評価	Blood loss assessment
処置による出血	Procedural haemorrhage
処置後出血	Post procedural haemorrhage
小腸出血	Small intestinal haemorrhage
小脳出血	Cerebellar haemorrhage
小脳微小出血	Cerebellar microhaemorrhage
消退出血	Withdrawal bleed
硝子体出血	Vitreous haemorrhage
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage
食道出血	Oesophageal haemorrhage
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage
食道潰瘍出血	Oesophageal ulcer haemorrhage
心筋出血	Myocardial haemorrhage
心内膜下出血	Subendocardial haemorrhage
心嚢内出血	Pericardial haemorrhage
新生児くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage neonatal

新生児胃腸出血	Neonatal gastrointestinal haemorrhage
新生児気道出血	Respiratory tract haemorrhage neonatal
新生児硬膜下出血	Subdural haemorrhage neonatal
新生児出血	Haemorrhage neonatal
新生児出血性疾患	Haemorrhagic disease of newborn
新生児脳室周囲出血	Periventricular haemorrhage neonatal
新生児脳室内出血	Intraventricular haemorrhage neonatal
新生児脳出血	Cerebral haemorrhage neonatal
新生児肺出血	Pulmonary haemorrhage neonatal
人工流産による出血	Induced abortion haemorrhage
腎出血	Renal haemorrhage
腎症候性出血熱	Haemorrhagic fever with renal syndrome
腎嚢胞出血	Renal cyst haemorrhage
水疱性出血性口峡炎	Angina bullosa haemorrhagica
水疱性出血性皮膚症	Bullous haemorrhagic dermatosis
髄膜出血	Meningorrhagia
性器出血	Genital haemorrhage
性交出血	Coital bleeding
精索出血	Spermatic cord haemorrhage
精巣出血	Testicular haemorrhage
静脈出血	Venous haemorrhage
脊髄くも膜下出血	Spinal subarachnoid haemorrhage
脊髄硬膜下出血	Spinal subdural haemorrhage
脊髄硬膜外出血	Spinal epidural haemorrhage
脊髄出血	Spinal cord haemorrhage
切開部位出血	Incision site haemorrhage
舌出血	Tongue haemorrhage
穿刺部位出血	Puncture site haemorrhage
穿刺部位内出血	Puncture site bruise
線状出血	Splinter haemorrhages
前置胎盤による出血	Placenta praevia haemorrhage
前房出血	Hyphaema
前立腺出血	Prostatic haemorrhage
創傷出血	Wound haemorrhage
胎児・母体間出血	Foetal-maternal haemorrhage
胎児出血	Haemorrhage foetal
胎児脳出血	Cerebral haemorrhage foetal
大腸出血	Large intestinal haemorrhage

大腦基底核出血	Basal ganglia haemorrhage
注射部位出血	Injection site haemorrhage
注射部位内出血	Injection site bruising
注入部位出血	Infusion site haemorrhage
注入部位内出血	Infusion site bruising
腸出血	Intestinal haemorrhage
直腸出血	Rectal haemorrhage
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage
爪床出血	Nail bed bleeding
適用部位出血	Application site haemorrhage
適用部位内出血	Application site bruise
点状出血	Petechiae
頭蓋内腫瘍出血	Intracranial tumour haemorrhage
頭蓋内出血	Haemorrhage intracranial
動静脈グラフト部位出血	Arteriovenous graft site haemorrhage
動静脈瘻部位出血	Arteriovenous fistula site haemorrhage
動脈出血	Arterial haemorrhage
軟部組織出血	Soft tissue haemorrhage
虹彩出血	Iris haemorrhage
乳頭筋出血	Papillary muscle haemorrhage
乳房出血	Breast haemorrhage
尿管出血	Ureteric haemorrhage
尿生殖器出血	Urogenital haemorrhage
尿道出血	Urethral haemorrhage
尿路出血	Haemorrhage urinary tract
粘膜出血	Mucosal haemorrhage
腦幹出血	Brain stem haemorrhage
脳室内出血	Intraventricular haemorrhage
脳出血	Cerebral haemorrhage
肺出血	Pulmonary haemorrhage
肺胞出血	Pulmonary alveolar haemorrhage
斑状出血	Ecchymosis
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous
皮膚出血	Skin haemorrhage
皮膚新生物出血	Skin neoplasm bleeding
被殻出血	Putamen haemorrhage
鼻出血	Epistaxis
表皮下出血	Haemorrhage subepidermal

副甲状腺出血	Parathyroid haemorrhage
副腎出血	Adrenal haemorrhage
腹腔内出血	Intra-abdominal haemorrhage
分娩後出血	Postpartum haemorrhage
分娩前後出血	Peripartum haemorrhage
分娩第3期出血	Third stage postpartum haemorrhage
吻合部出血	Anastomotic haemorrhage
閉経後出血	Postmenopausal haemorrhage
閉塞性出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage, obstructive
母斑出血	Naevus haemorrhage
埋込み部位出血	Implant site haemorrhage
埋込み部位内出血	Implant site bruising
慢性胃腸出血	Chronic gastrointestinal bleeding
脈絡膜出血	Choroidal haemorrhage
無排卵性出血	Bleeding anovulatory
毛様体出血	Ciliary body haemorrhage
網膜出血	Retinal haemorrhage
卵巢出血	Ovarian haemorrhage
流産後の出血	Post abortion haemorrhage
扁桃出血	Tonsillar haemorrhage
肛門出血	Anal haemorrhage
脾臓出血	Splenic haemorrhage
膀胱出血	Urinary bladder haemorrhage
膣出血	Vaginal haemorrhage
膵臓出血	Pancreatic haemorrhage
臍出血	Umbilical haemorrhage
臍帯出血	Umbilical cord haemorrhage
特発性前房出血	Spontaneous hyphaema
皮膚粘膜出血	Mucocutaneous haemorrhage

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 に収載されている用語（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3年3月集計）	●脳出血	血液凝固阻止剤(333)	47
		その他の血液・体液用薬(339)	26
		酵素製剤(395)	14
		抗ウイルス剤(625)	4
		混合ホルモン剤(248)	4
		その他	16
		合計	111
	●胃腸出血	その他の血液・体液用薬(339)	18
		血液凝固阻止剤(333)	8
		解熱鎮痛消炎剤(114)	5
		副腎ホルモン剤(245)	4
		他に分類されない代謝性医薬品(399)	3
		その他	2
		合計	40
	●皮下出血	ワルファリン剤(621)	1
		合計	1
	●肺出血	血液凝固阻止剤(333)	3
合計		3	
●くも膜下出血	その他の血液・体液用薬(339)	6	
	血液凝固阻止剤(333)	5	

		他に分類されない代謝性医薬品(399)	4
		酵素製剤(395)	2
		合計	17
	●肺胞出血	血液凝固阻止剤(333)	3
		その他の血液・体液用薬(339)	2
		合計	5

※ 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> ）