

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬物性口内炎

平成21年5月
(令和4年2月時点修正)
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、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。

○日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

山下 徹郎	医療法人恵佑会札幌病院歯科口腔外科副院長
島原 政司	大阪医科大学医学部口腔外科学講座教授
有吉 靖則	大阪医科大学医学部口腔外科学講座講師
山根 源之	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座教授
森本 光明	東京歯科大学オーラルメディシン・口腔外科学講座講師
今井 裕	獨協医科大学医学部口腔外科学講座教授
川又 均	獨協医科大学医学部口腔外科学講座准教授
藤内 祝	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学教授
渡貫 圭	横浜市立大学大学院医学研究科形態機能再生再建医科学分野顎顔面口腔機能制御学助教

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病

院副薬剂部長

小池	香代	名古屋市立大学病院薬剂部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木	義彦	国立病院機構宇都宮病院薬剂科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剂部長
濱	敏弘	癌研究会有明病院薬剂部長
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剂部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剂部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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。

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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

薬物性口内炎

英語名 : (Stomatitis medicamentosa)

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、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。

重篤な薬物性口内炎は、その多くが医薬品によるものと考えられています。抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬や抗てんかん薬などでみられ、また、総合感冒薬(かぜ薬)のような市販の医薬品で見られることがあります。何らかのお薬を服用していて、「**高熱(38℃以上)**」、「**目の充血**」、「**口の中やくちびるのただれ**」、「**のどの痛み**」、「**皮ふが広い範囲にわたり赤くなる**」などの症状が認められた場合、放置せずに、ただちに医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。放置した場合、その症状が持続したり、急激に悪くなったりします。

1. 薬物性口内炎とは？

薬物性口内炎は、口の中やくちびるが広範囲にわたりただれます。口のまわりの皮ふにぶつぶつができたり、目や鼻の中の粘膜もただれたり、高熱(38℃以上)などの症状を伴う重篤な粘膜の障害につながる場合があります。その多くは医薬品が原因と考えられていますが、一部のウイルスやマイコプラズマ感染に伴い発症することも知られています。原因と考えられる医薬品は、主に抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬、抗がん剤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が、さまざまな説が唱えられており、いまだ統一された見解は得られていません。なお、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症(Toxic epidermal necrolysis:TEN) 薬剤性過敏症症候群(Drug-induced hypersensitivity syndrome:DIHS)の一連の病態に急激に移行する場合があります。皮膚科領域の「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死症」及び「薬剤性過敏症症候群」については、別途マニュアルが作成されていますので、ご参照下さい。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品を服用し、「口の中やくちびるのただれ」、「高熱(38℃以上)」、「眼の充血」、「のどの痛み」、「皮ふが広い範囲にわたり赤くなる」などがみられ、それらの症状が持続したり、急激に悪くなったりするような場合は、放置せず、ただちに医師、歯科医師、薬剤師に連絡してください。原因と考えられる医薬品の服用後2週間以内に発症することが多いのですが、数日以内あるいは1ヶ月以上たってから起こることもあります。

なお、医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用して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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)
- また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。
(<http://www.pmda.go.jp/index.html>)

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

医療関係者は、医薬品服用後の発熱(38℃以上)、口の中や口唇のびらん、眼の充血、咽頭痛、皮膚の紅斑などの症状のいずれかが認められ、その症状が持続したり急激な悪化を認めた場合には、早急に入院設備のある専門機関に紹介する¹⁾。

(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ヶ月以上のこともある。

(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や口腔衛生状態の悪い患者は、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、抗てんかん薬、痛風治療薬、サルファ剤、消化性潰瘍薬、催眠鎮静薬・抗不安薬、精神神経用薬、緑内障治療薬、筋弛緩薬、降圧薬など広範囲にわたり²⁾、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³⁾。

(5) 医療関係者の対応のポイント

発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹が主要徴候である。粘膜の生検で確定診断を早急に行い、併せて肝・腎機能検査を含む血液検査、呼吸機能検査等を実施し全身管理を行う。口腔衛生状態を改善し管理する。また被疑薬の同定、単純ヘルペスやマイコプラズマ抗体価の測定を行う。以上の症状・検査により本症と診断した場合は、直ちに入院させた上で、歯科・口腔外科、皮膚科、眼科、呼吸器科などとチーム医療を行う⁴⁾。

[早期発見に必要な検査]

- ・血液検査(CRP上昇、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、尿ケトン体、尿潜血、尿糖、尿ウロビリノーゲン、尿ビリルビン)
- ・便検査(便ヘモグロビン(グアヤック法、ベンジジン法))
- ・口腔粘膜の病理組織検査(可能なら迅速病理組織診断)にて中毒性表皮壊死症(TEN)への移行がないか診断する。

2. 副作用の概要

重症薬物性口内炎は、広範囲な粘膜疹を伴い、目や鼻腔粘膜などの全身の粘膜にも拡大する。また、皮膚に水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱(38℃以上)がみられることがある。

(1) 自覚症状

口唇のびらん・発熱(38℃以上)、眼の充血、疼痛、咽頭痛、排尿排便時痛、呼吸苦、皮疹。

(2) 他覚症状

- ・ 口腔・咽頭粘膜のびらん、口唇の出血性びらん・血痂、肛囲・外尿道口の発赤・びらん
- ・ 多形紅斑様皮疹(浮腫性紅斑、flat atypical targets、macules and/or blisters と表現される多形紅斑様皮疹、もしくは38℃以上の発熱を伴って急激に発症する広範な潮紅とびらん)
- ・ 眼の充血、めやに(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい

(3) 臨床検査値

CRP増加、白血球増加・もしくは白血球減少を含む骨髄障害、肝機能障害、腎機能障害、血尿・血便。

(4) 画像検査所見

- ・ 細隙灯顕微鏡検査により結膜充血、眼脂、偽膜、角結膜上皮障害・上皮欠損(重症では全角膜上皮欠損となる)、瞼球癒着、睫毛の脱落を認めることがある。
- ・ 呼吸器障害を伴う場合、胸部X線写真、単純胸部CT で肺水腫、肺炎、間

質性肺炎の像をチェックする。

- ・ 上部および下部消化管粘膜障害を伴う場合、内視鏡検査にて粘膜の炎症所見やびらん・潰瘍をチェックする。いずれの場合も各診療科とのチーム医療が重要となる。

(5) 病理組織所見

口腔では粘膜の広範な壊死性変化が特徴であり、皮膚では表皮細胞の全層にわたる壊死と表皮-真皮間の裂隙(表皮下水疱)形成がみられる。水疱辺縁部では表皮細胞の個細胞壊死と、好酸性壊死に陥った上皮細胞にリンパ球が接着して認められるsatellite cell necrosisが認められる⁵⁾。

皮膚に見られる場合は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「ステイブンス・ジョンソン症候群」を参照のこと。

(6) 発症機序

医薬品により生じた免疫・アレルギー反応により発症すると考えられているが、感染症の関与など種々の説が唱えられており、いまだ統一された見解はない。

病変部では著明なCD8 陽性T細胞の表皮への浸潤がみられることから、発症は活性化された細胞傷害性Tリンパ球(CD8 陽性T細胞)の表皮細胞攻撃の結果と考えられるが、その機序としては、直接的に表皮細胞のアポトーシスを誘導する、もしくはこの細胞から産生されるIFN- γ やマクロファージから産生されるTNF- α が細胞傷害を引き起こすと想定されている。また、細胞死を誘導する受容体であるFas とFas に対するリガンドであるFas ligand (FasL)の異常発現を認め、分子の相互作用によって表皮細胞のアポトーシスが生じるとの考え方もある。すなわち、原因薬剤の刺激により産生される末梢血単核球由来の可溶性FasL (sFasL)が表皮細胞のFasに結合しアポトーシスを誘導することにより薬物性口内炎を発症させると推測されている⁶⁾。

(7) 医薬品別の特徴

現時点では原因医薬品それぞれの特徴についての知見は得られていない。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

(1)概念

高熱と粘膜疹を伴った広範囲な紅斑と水疱、びらんなどの顕著な粘膜と皮膚の損傷を認める。

(2)主要所見(必須)

①口腔粘膜の発赤、びらん。

②発熱

(3)副所見

①皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。

②粘膜疹を伴う。眼表面上皮(角膜と結膜)では、びらんと偽膜のどちらか、あるいは両方を伴う。

③病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

(1)天疱瘡(pemphigus)は抗表皮細胞膜(間)物質に対する自己抗体(IgG)の関与により、表皮内に棘融解性水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発する弛緩性水疱、およびそれに続発する進行性・難治性のびらん・鱗屑痂皮性局面や粘膜疹、ニコルスキー現象を特徴とする。

天疱瘡はさらに臨床症状、病理組織学的所見、免疫ブロット法による解析などにより尋常性、増殖性、落葉状、紅斑性の4亜型に分類される。その他特殊な病型として疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。近年のトピックスとして 腫瘍随伴性天疱瘡 やIgA天疱瘡なる概念も提唱されている⁷⁾。



図1 天疱瘡

(2) ベーチェット病

ベーチェット病にみられる症状は、発現頻度の高い主症状と、関節炎を除いては発現頻度の低い副症状に分けられる。通常主症状が先行して副症状は後になって現われる。ベーチェット病の診断の中で唯一の客観的な検査法である針反応の陽性率が、従来の75.1%から43.8%に減少している。

口腔粘膜のアфта性潰瘍は、ベーチェット病(Behçet's disease)の初発症状である。口唇、頬粘膜、舌、歯肉などに辺縁が明瞭な円形の痛みを伴う潰瘍を形成する。潰瘍の周囲には発赤を認め、普通7日ないし10日間以内に治癒するが再発を繰り返す。

皮膚症状もベーチェット病患者の90%の人にみられる。皮膚症状には、結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、毛囊炎様皮疹、いわゆる座瘡様皮疹がある。治癒するが再発を繰り返す⁸⁾。



図2 ベーチェット病

5. 類似疾患

ニコランジルによる難治性潰瘍

ニコランジルは狭心症治療薬として1984年より日本で使用されている薬剤であり、欧州各国では1994年より広く使用されている。1997年以降、フランス、イギリスを中心にニコランジル服用患者に発現する難治性口腔潰瘍が報告されている。日本においては数例の報告がある。



図3 ニコランジルによる難治性潰瘍

6. 治療方法

まず被疑薬を中止し、全身に準じた治療を行う。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、ならびに嚴重な眼科的管理が重要である。薬物療法として以下に挙げるものが有効である。

急性期の口腔内の処置としては、粘膜は脆弱なため、最初は歯牙硬組織のみのデンタルプラーク(歯垢)除去を目的に口腔内清掃を行う。粘膜は洗浄のみにとどめ積極的な擦過は行わない。本人の含嗽は頻回(食後)に行なってもらおう。口腔粘膜の二次感染の防止に心がける。すり込まなくても塗布できる方法を用い、口腔粘膜の局所にもステロイドを投与する。塗布薬はすり込む必要がある上に口腔粘膜に付着しづらい。このため、含嗽剤にステロイド薬を加えたり、口腔内噴霧薬(ベクロメタゾンプロピオン酸エステル)を使用するほうが口腔粘膜を損傷することが少ない。

口腔粘膜の疼痛が著明なときは、リドカイン等の局所麻酔薬を含有する含嗽剤やリドカインのビスカス製剤やリドカインのゼリー製剤をそのまま使用する。粘膜の感覚を麻痺させることは、疼痛を除去するためには有効であるが逆に麻痺している間に粘膜を咬んだり、強く擦過して余計に粘膜を損傷する可能性がある。そのため使用する上でよく注意してもらう必要がある。

症状の増悪、他の粘膜に拡大する場合はステロイド薬の内服も考慮する。皮膚、他の部位の粘膜に病変が拡大するようであれば、スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症の一連の病態に急激に移行する場合もあるので注意を要する。その場合、治療もそれに準じて行う必要がある⁹⁾。皮膚に見られる場合は、重篤副作用疾患別対応マニュアル「スティーブンス・ジョンソン症候群」を参照のこと。

主な含嗽剤と使用方法を表1に示す。

表1 主な含嗽剤と使用方法

一般名：アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、重曹（商品名：ハチアズレ）

使用方法：ハチアズレ 10g(5包)、グリセリン 60mL 精製水(加水全量 500mL)に溶解し、1回 50mL 含嗽する。

一般名：リドカイン塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、重曹

使用方法：リドカイン塩酸塩 50mL、ハチアズレ 5g、精製水(加水全量 500mL)で適宜含嗽する。

一般名：アロプリノール^{*})

使用方法：アロプリノール 500mg、ポリアクリル酸ナトリウム 0.5g、リドカイン塩酸塩 100mLを精製水 400mL に溶かして適宜含嗽する。

一般名：ポラプレジック^{*})

使用方法：

ポラプレジック 3g をメノウ乳鉢で微粉化し、5%アルギン酸 Na100mL に加える。

クリーンベンチ内で懸濁するまで約1分間攪拌して調整し、ポリエチレンボトルに入れ、殺菌操作はせず冷蔵庫に保存し含嗽に使用する。

一般名：スクラルファート^{*})

使用方法：スクラルファート水和物 1回 10mL を2分間以上口腔内に含ませる。

一般名:アルギン酸ナトリウム*)

使用方法:アルギン酸ナトリウム内容液(5%) 1回 30mL, 毎食前含嗽する

*) 承認適応外

7. 典型的症例概要

【症例1】60歳代、女性

(家族歴):特記すべき事項なし

(既往歴):34歳より高血圧症。ニフェジピン、レセルピン配合剤、カリジノゲナーゼ内服中。

(全身所見):眼・皮膚に症状なし。食事摂取不良。

(現病歴):

1ヶ月前より舌・下唇に潰瘍を自覚したが消失。症状を繰り返し、範囲は拡大したため近医歯科より紹介来院

7月12日:初診

7月16日:ウイルス性口内炎、薬物性口内炎等を疑い入院

7月25日:内服中薬剤全部を服用中止。

7月27・28日:最高血圧の上昇傾向を認めたため、ニフェジピン5mg舌下投与(注:現在では舌下投与は禁忌であり、カプセルを経口投与する)したところ、同部にびらんを形成し疼痛著明となる。

7月30日:ニフェジピンをメチルドパに変更した。以後症状は消退傾向をみる。

8月6日:退院

下唇・口腔内の潰瘍・びらんはほぼ消失し、経口摂取が可能となり退院した。

(初診時臨床診断):薬物性口内炎

(病理組織診断):多形滲出性紅斑

(原因検索):ニフェジピンに皮膚貼布試験にて陽性

(確定診断):ニフェジピンによる薬物性口内炎

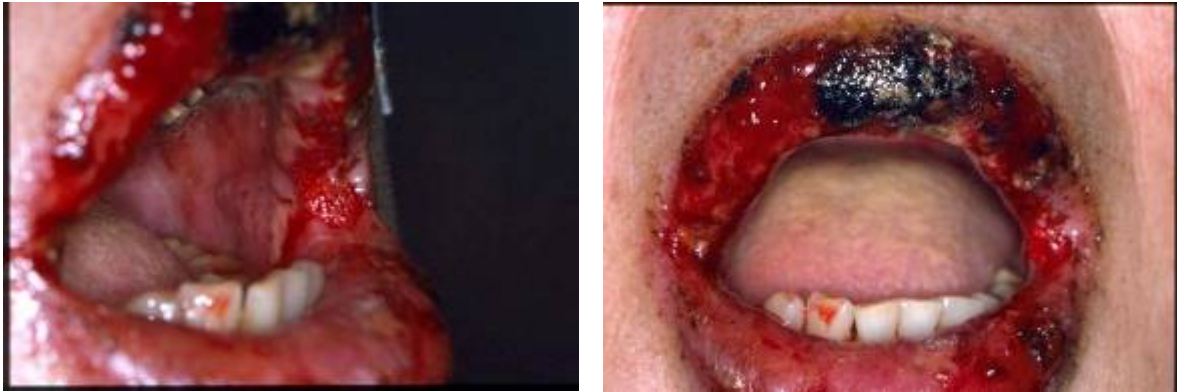


図4 初診時口腔内口唇所見

8. 引用文献・参考資料

- 1) Ayangco L, Rogers RS III: Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 21: 195-205 (2003)
- 2) Volcheck GW: Clinical evaluation and management of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* , 24: 357-71 (2004)
- 3) Aurelian L, Ono F, Burnett J: Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM) a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J*, 9: 1 (2003)
- 4) Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am*, 49: 67-76 (2005)
- 5) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129: 92-6(1993).
- 6) Habif TP. Hypersensitivity syndromes and vasculitis. In *Clinical Dermatology: A Color Guide to Diagnosis and Therapy*. Mosby, 626-34(2004)
- 7) Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child*, 83:347-52(2000)
- 8) Huff JC. Erythema multiforme and latent herpes simplex infection. *Semin Dermatol*, 11:207-10(1992)
- 9) Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, for the SCAR Study Group. Severe cutaneous adverse reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*, 138:1019-24(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、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
- 注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 24.0 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
2018年度 (2021年3 月集計)	口内炎	<u>ラムシルマブ（遺伝子組換え）</u>	19
		<u>パルボシクリブ</u>	17
		<u>プララトレキサート</u>	15
		<u>スニチニブリンゴ酸塩</u>	10
		<u>ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）</u>	10
		<u>ニボルマブ（遺伝子組換え）</u>	9
		<u>メトトレキサート</u>	9
		<u>カペシタビン</u>	8
		<u>ブスルファン</u>	8
		<u>オキサリプラチン</u>	7
		<u>エベロリムス</u>	6
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	6
		<u>配合剤</u>	
		<u>ドセタキセル</u>	6
		<u>フルオロウラシル</u>	6
		その他	119
	合計	265	

2019年度 (2021年3 月集計)	口内炎	メトトレキサート	19
		<u>エベロリムス</u>	17
		<u>ベバシズマブ（遺伝子組換え）</u>	14
		<u>オキサリプラチン</u>	10
		<u>パルボシクリブ</u>	10
		<u>メルファラン</u>	10
		<u>アテゾリズマブ（遺伝子組換え）</u>	9
		<u>ブスルファン</u>	9
		<u>フルオロウラシル</u>	9
		<u>カペシタビン</u>	8
		<u>テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム</u>	8
		<u>配合剤</u>	
		その他	176
合 計		299	

* : 下線は抗がん剤

※ 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。

下記に「口内炎」の表現を持つ PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「口腔咽頭障害 (SMQ)」が提供されている。これらを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

なお、MedDRA では、原因となった薬剤を特定する用語は原則として存在しないため、本概念に相当する用語は「薬物性口内炎」と同様である。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 口内炎	Stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎 口蓋刺激感 口腔内ひび割れ 口腔内炎症 口腔内赤むけ 口腔粘膜炎 口腔粘膜刺激 口内刺激 歯肉口内炎 水疱性口内炎 舌下炎症 頬粘膜炎症 口蓋炎	Pseudomembranous stomatitis Irritation roof of mouth Chapped mouth Inflammation of mouth Raw mouth Mucositis oral Oral mucosal irritation Mouth irritation Gingivostomatitis Vesicular stomatitis Inflammation under tongue Buccal inflammation Palatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) ウシ膿疱性口内炎ウイルス感染	Bovine pustular stomatitis virus infection
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ウシ膿疱性口内炎	Bovine pustular stomatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 壊死性口内炎	Stomatitis necrotising
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 壊疽性口内炎 口内壊死	Noma Mouth necrosis

水癌	Cancrum oris
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	Necrotising ulcerative gingivostomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ざんごう口内炎 プラウ・ワンサン口峡炎 プラウ口峡炎 ワンサン口峡炎	Trench mouth Plaut-Vincent angina Plaut's angina Vincent's angina
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 増殖性化膿性口内炎 OPT : 基本語 (Prwefferred Term) 義歯性口内炎	Pyostomatitis vegetans Denture stomatitis
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) ニコチン性口内炎	Nicotinic stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 喫煙者口蓋	Smoker's palate
OPT : 基本語 (Prwefferred Term) アレルギー性口内炎	Allergic stomatitis

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。
- 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27年～令和元年度 （令和3年3月集計）	●口内炎	他に分類されない代謝性医薬品(399)	5
		解熱鎮痛消炎剤(114)	1
		代謝拮抗剤(422)	1
		合計	7

※ 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>)