



2021年12月23日放送

最近の副作用情報から「医薬品・医療機器等安全性情報 No.387」

厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬安全対策課
中村 有沙

令和3年11月発刊の医薬品・医療機器等安全性情報387号についてご紹介いたします。

387号の1番目は「医薬品副作用被害救済制度の概要と制度への協力のお願について」です。

「医薬品副作用被害救済制度」は、医薬品が適正に使用され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、医薬品等製造販売業者の社会的責任に基づく拠出金等を財源とする公的制度として昭和55年に創設されました。また、生物由来製品についても同様に、適正に使用されたにもかかわらず、生物由来製品を介してウイルス等に感染し、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、「生物由来製品感染等被害救済制度」が平成16年に創設されました。さらに、平成26年より、再生医療等製品の副作用及び再生医療等製品を介した感染等についても、これらの救済制度の対象となっています。

なお、新型コロナワクチン等の予防接種法に基づく予防接種を受けたことによる健康被害については、本救済制度の対象ではなく、予防接種健康被害救済制度の対象となります。ただし、任意に予防接種を受けた場合は本救済制度の対象となります。

本号では、本救済制度についてご紹介しています。

本救済制度について、令和2年度の調査によると一般国民における本救済制度の認知率は「知っている」7.6%、「聞いたことがある」17.9%、計25.5%であり、医薬品の副作用による健康被害を受けながらも本救済制度の存在を知らないために請求に至らない方がいることと思われます。

一方、医療関係者における認知率は「知っている」60.3%、「聞いたことがある」23.5%、合計83.8%であり、職種別では、医師が94.0%、薬剤師が99.0%、看護師が62.0%、歯科医師が79.7%となっています。制度を認知している医療関係者のうち、請求手続に関わったこ

とがある人の割合は、全体で 7.0%、医師が 10.1%、薬剤師が 8.5%、看護師が 2.8%、歯科医師が 2.7%となっています。

また、平成 28 年 4 月から、救済給付に係る全ての請求書様式に「救済制度に関する情報の入手経路」について「医師」「歯科医師」「薬剤師」「その他の医療機関職員」「新聞・TV 等」「その他」から選択する欄が設けられており、救済制度に関する情報の入手経路の把握が行われたところ、令和 2 年度における回答は、医師、その他（インターネット）、薬剤師、新聞・TV 等の順（重複回答あり）となりました。

平成 26 年 6 月からは医療関係者からの副作用報告用紙である「医薬品安全性情報報告書」様式に健康被害救済制度に関する欄を設け、この制度に関して「患者が請求予定」、「患者に紹介済み」等の選択肢を追記しています。副作用報告の際には、患者への本救済制度の紹介を検討していただきますようよろしくお願いします。

また、医療関係者におかれましては、医薬品や再生医療等製品の副作用により健康被害を受けた方々に対して、本救済制度を活用していただけるよう、本救済制度について情報提供していただくと共に、健康被害者の請求に当たり、診断書の作成等にご協力ください。

また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）が請求を受理してから決定を請求者に通知するまでの標準的事務処理期間は 6 カ月以内であり、支給・不支給等を決定した件数のうち 60%以上について達成することを目標としております。令和 2 年度の実績は、新型コロナウイルス感染防止のための措置による影響により 55.0%でした。

副作用救済給付の対象となる健康被害は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疾病（入院を必要とする程度のもの）、障害（日常生活が著しく制限される程度の状態のもの）又は死亡です。

なお、対象となる医薬品等については、病院・診療所で処方又は使用されたもの、薬局などで購入したもののいずれも本救済制度の対象となりますが、抗がん剤や免疫抑制剤等、一部に本救済制度から除外されているものがあります。また、疾病に対する医療費の請求等には、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 年以内といった請求期限があります。

詳細については、PMDA のホームページに掲載されていますのでご参照ください。

平成 28 年度から令和 2 年度までの不支給件数 1,441 件のうち、その約 14%は医薬品の使用目的又は使用方法が適正とは認められないために不支給となっています。使用方法等が適正と認められなかった事例が多い主な医薬品はラモトリギン、チアマゾール、炭酸リチウム、メトトレキサート等です。ここでは、直近 1 年余りにおいて使用方法等が適正と認められなかった事例を紹介します。

(1) 承認された用法及び用量を遵守せずに使用された事例

承認された用法及び用量を遵守せず使用された事例としては、ラモトリギンが多数を占めています。ラモトリギンについては、国内臨床試験において用法及び用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高くなることが示され、平成 20 年 10 月のラミクター

ル錠の承認時より用法及び用量を遵守することが注意喚起されています。しかしながら、その後も重篤な皮膚障害の報告が続いていることから、投与開始時及び漸増時の用量、隔日投与、漸増時期などの用法及び用量で遵守すべき事項について、平成 24 年 1 月に PMDA より医薬品の適正使用のお願いを発出し、平成 27 年 2 月に安全性速報（ブルーレター）の発出を行うなど、様々な方法で注意喚起しています。

このような注意喚起にもかかわらず、副作用を生じたとして請求され、適正な使用とは認められず不支給となった事例は、未だに後を絶たず、令和元年 10 月に PMDA より医薬品の適正使用のお願いの発出を行い、再度注意喚起しています。

これらの不適正使用が理由で救済されなかった事例の多くは、投与開始時又は維持用量までの漸増時の用量が過量、あるいは増量時期を早めて投与されていました。

ラモトリギンの用法及び用量では、効能又は効果や併用する薬剤により投与量や増量間隔が細かく規定されています。以下では、先発医薬品（ラミクタール錠□）の添付文書等に記載されている「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合」の成人の例を示します。他の用法及び用量も含め、使用に際しては、最新の添付文書等を十分に確認するようにお願いします。

(2) 必要な検査が実施されていない事例

医薬品の使用に当たり添付文書等で規定された検査が未実施であった場合、使用方法が適正と認められない場合があります。副作用を早期に発見し重篤化を回避するためには、適切な検査の実施と、検査の必要性を患者に理解していただけるように説明することが重要と考えられますので、医療関係者におかれましては、添付文書等の記載事項を再度ご確認くださいませますようお願いします。

(3) 「禁忌」に該当する患者に使用された事例

「禁忌」に該当する患者であるにもかかわらず医薬品を使用・継続し、適正ではないとされた事例もあります。医療関係者の皆様には、医薬品を使用中の患者の状態や、使用している医薬品の禁忌の対象を十分に考慮した上で、医薬品を適正に使用するようお願いします。

(4) 医師の指示によらず、自己判断で服用した事例

医師の処方により使用される医療用医薬品を、医師の指示に従わず自己判断で服用した場合、又は本人以外の家族や知人に処方された医療用医薬品を服用した場合は、使用目的及び使用方法が適正とは認められません。医療関係者の皆様には、患者が適切に医薬品を服用できるよう、投与日、服薬条件、服用量等について口頭でも具体的に指示するなど、確実な指導をお願いします。

(5) 副作用の既往歴のある患者に、同じ医薬品が投与された事例

過去の副作用歴を把握していたにもかかわらず、再度同じ医薬品が処方されたため、適正ではないとされた事例があります。医療関係者の皆様には、患者のアレルギー歴、副作用歴又は他院での服用歴等を十分に考慮した上で、医薬品を適正に使用するようお願いします。

医療関係者の皆様には、あらためて添付文書等の記載を確認し、適正使用に努めるようお

願います。

本救済制度及び生物由来製品感染等被害救済制度の詳細については、PMDA のホームページに掲載されていますのでご参照ください。また、同ホームページには患者向け資材が用意されていますので、制度の普及にご活用ください。

請求に必要な書類はホームページよりダウンロードでき、パソコン等で作成できます。

なお、パソコン等で作成した場合は、紙による提出と共に電子ファイルを CD 等の電子媒体へコピーしたものを添付いただきますようご協力をお願いします。

診断書及び投薬・使用証明書の記載は医薬品の使用が適切であったのか等、判定を行う上で重要な情報となりますので、可能な限り具体的に記入してください。診断書の記載要領も掲載しておりますので、ご活用ください。

医薬品等の使用に当たっては、添付文書等で必要な注意喚起を十分に確認し、適正に使用するようお願いします。医薬品等の副作用によると疑われる健康被害が生じて、適正な使用でなかった場合、本救済制度による副作用被害を受けられた方の救済が行われないことがあります。また、医薬品の使用目的についても、ガイドラインに記載されているなど一定のエビデンスに基づき医療現場で広く行われている場合を除き、適応外使用は救済の対象外となります。

副作用等が発生した場合、また、副作用について相談を受けた場合、その健康被害が本救済制度の対象になると思われたときには、本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を作成していただきますよう、引き続き格段のご協力をお願いします。

387 号の 2 番目はアレルギー反応に伴う急性冠症候群（コーニス症候群）についてです。

厚生労働省では、令和 3 年 10 月 12 日にセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウムの使用上の注意に「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」（コーニス症候群）に関する注意喚起の追記を指示する通知を発出しました。本剤との因果関係が否定できないコーニス症候群と考えられる国内症例が集積したことによるものです。コーニス症候群は、令和 3 年 10 月時点で国内外のガイドライン等での定義が確認できないこと、国内において認知度が低いと判断したことから、使用上の注意には「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」と追記することとしました。

改訂内容及び症例経過は、本号の『3. 重要な副作用等に関する情報』『4. 使用上の注意の改訂について（その 327）』をご参照ください。

コーニス症候群とは、文献によればアレルギー反応により肥満細胞から放出される種々のメディエーターにより急性冠症候群に係る種々の病態が引き起こされる疾患とされています。

コーニス症候群は 3 つのタイプに分類され、タイプ I はもともと有意狭窄がない冠動脈に攣縮をきたすもの、タイプ II はもともと存在していた冠動脈プラークが破裂し急性冠症候群をきたすもの、タイプ III は冠動脈ステント留置症例においてステント内血栓症をきた

すものとされています。

コーニス症候群の文献における報告数は限定的ですが、コーニス症候群の医療現場における認知度が低いことも一因と考えられています。アナフィラキシーや急性冠症候群と診断されたもののコーニス症候群とは診断されなかった症例がいることが想定され、実際のコーニス症候群の患者数は報告された症例数よりも多い可能性があると考えられています。

アレルギー反応の原因となるものであればいずれもコーニス症候群を生じる可能性があると考えられており、医薬品としては抗生剤、造影剤、抗血小板剤、抗がん剤をはじめ、アレルギー反応を起こすいずれの医薬品も原因物質となる可能性があり、医薬品以外にも食物アレルギー、金属アレルギー、虫や魚等の刺傷、咬傷など、コーニス症候群の原因となりうる物質や状況は幅広く存在するとされています。

コーニス症候群の確立した診断基準は存在しません。国内外のガイドラインにも令和3年10月時点でコーニス症候群に関する記載は確認できません。臨床症状や血液検査、画像検査などに基づいて冠攣縮性狭心症や急性心筋梗塞とアレルギー反応が診断された場合にコーニス症候群の可能性を考えることとなります。アナフィラキシーを含むアレルギー反応を呈する症例において急性冠症候群を合併する可能性があること、また急性冠症候群の症例においてアレルギー反応が原因となっている可能性があることを念頭に置く必要があります。

コーニス症候群の治療はアレルギー反応に対する治療と急性冠症候群に対する治療を同時に行う必要があります。治療内容によってはアレルギー反応に対する治療が急性冠症候群を増悪させる場合や、急性冠症候群に対する治療がアレルギー反応を増悪させる場合がありますので、薬剤の選択には注意が必要です。

コーニス症候群は、アレルギー反応を起こす、いずれの医薬品でも生じる可能性がある事象と考えられます。医薬品によるコーニス症候群が疑われる症例（アレルギー反応に伴い急性冠症候群を来す症例）を経験された際には、「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」に基づき、医薬品医療機器総合機構にご報告いただくか、当該医薬品の製造販売業者に情報提供いただきますよう、ご協力をお願いいたします。厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構では、引き続き、本剤以外の医薬品によるコーニス症候群が疑われる症例の発現状況等についても注視し、安全対策の要否を検討して参ります。

3 番目以降には「重要な副作用等に関する情報」、「使用上の注意の改訂について（その327）」、「市販直後調査の対象品目一覧」を掲載しています。

これらの詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 387 号をご覧ください。

冊子は厚生労働省や PMDA のホームページ、PMDA メディナビからダウンロードすることができます。