

## 8 . 引用文献・参考資料

### 参考文献

- 1: Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019 Jan;74(1):28-39.
- 2: Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 May;111(5):913-21;
- 3: 谷口正実. 喘息の亜型・特殊型・併存症 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) . 日内会誌. 2013 ; 102 : 1426-32.
- 4: Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):289-295.
- 5: Laidlaw TM, Cahill KN. Current Knowledge and Management of Hypersensitivity to Aspirin and NSAIDs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 ; 5 : 537-45.
- 6: Asano K, Ueki S, Tamari M, et al. Adult-onset eosinophilic airway diseases. *Allergy*. 2020 Oct 11. doi: 10.1111/all.14620. Epub ahead of print. PMID: 33040364.
- 7: Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, et al. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy*. 2015 ; 70 : 828-35.
- 8: 福富友馬, 谷口正実, 粒来崇博, 他. 本邦における病院通院成人喘息患者の実態調査 国立病院機構ネットワーク共同研究. *アレルギー*. 2010 ; 59 : 37-46.
- 9: Fukutomi Y, Taniguchi M, Watanabe J, et al. Time trend in the prevalence of adult asthma in Japan: findings from population-based surveys in Fujieda City in 1985, 1999, and 2006. *Allergol Int*. 2011;60(4):443-8.
- 10: Sekiya K, Nakatani E, Fukutomi Y, et al. Severe or life-threatening asthma exacerbation: patient heterogeneity identified by cluster analysis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(8):1043-55.
- 11: Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J*. 2000 ; 16 : 432-6.
- 12: Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 ; 116 : 970-5.
- 13: Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, et al. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women. *Clin Exp Allergy*. 2012 ; 42 : 738-46.
- 14: Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 ; 133 : 1549-56.
- 15: Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007 ; 119 : 405-13.
- 16: Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D : a dominant

- mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jan;135(1):245-52. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25218285; PMCID: PMC4289104.
- 17: Shah NH, Schneider TR, DeFaria Yeh D, et al. Eosinophilia-Associated Coronary Artery Vasospasm in Patients with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:1215-9.
- 18: 谷口正実. アレルギー実践講座 気道過敏性検査とアスピリン負荷試験の実際. *アレルギー*. 2009 ; 58 : 87-96.
- 19: Settipane RA, Schrank PJ, Simon RA, et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1995 ;96:480-5.
- 20: Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004 Mar;133(3):255-60. doi:10.1159/000076832. Epub 2004 Feb 17. PMID: 14976394.
- 21: Machado-Carvalho L, Martín M, Torres R, Gabasa M, Alobid I, Mullol J, Pujols L, Roca-Ferrer J, Picado C. Low E-prostanoid 2 receptor levels and deficient induction of the IL-1 /IL-1 type I receptor/COX-2 pathway: Vicious circle in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):99-107.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.028. Epub 2015 Nov 10. PMID: 26560040.
- 22: Sanak M, Gielicz A, Bochenek G, Kaszuba M, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. Targeted eicosanoid lipidomics of exhaled breath condensate provide a distinct pattern in the aspirin-intolerant asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 May;127(5):1141-7.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1108. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21315430.
- 23: Mastalerz L, Celejewska-Wójcik N, Wójcik K, Gielicz A, Januszek R, Cholewa A, Stręk P, Sanak M. Induced sputum eicosanoids during aspirin bronchial challenge of asthmatic patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2014 Nov;69(11):1550-9. doi: 10.1111/all.12512. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25123806.
- 24: Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Yamaguchi H, Ono E, Akiyama K. Aspirin-intolerant asthma (AIA) assessment using the urinary biomarkers, leukotriene E4 (LTE4) and prostaglandin D2 (PGD2) metabolites. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):393-403. doi: 10.2332/allergolint.11-RA-0403. Epub 2012 May 25. PMID: 22627848.
- 25: Woessner KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Jan;17(1):2. doi: 10.1007/s11882-017-0673-6. PMID: 28097500.
- 26: Yamaguchi H, Higashi N, Mita H, Ono E, Komase Y, Nakagawa T, Miyazawa T, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary concentrations of 15-epimer of lipoxin A(4) are lower in patients with aspirin-intolerant compared with aspirin-tolerant asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011 Dec;41(12):1711-8. doi: 10.1111/j.1365-2222.2011.03839.x.

Epub 2011 Aug 22. PMID: 22093074.

27: Celik GE, Erkekol FO, Misirligil Z, Melli M. Lipoxin A4 levels in asthma: relation with disease severity and aspirin sensitivity. *Clin Exp Allergy*. 2007 Oct;37(10):1494-501. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02806.x. PMID: 17883729.

28: Mita H, Endoh S, Kudoh M, Kawagishi Y, Kobayashi M, Taniguchi M, Akiyama K. Possible involvement of mast-cell activation in aspirin provocation of aspirin-induced asthma. *Allergy*. 2001 Nov;56(11):1061-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2001.00913.x. PMID: 11703219.

29: Boyce JA. Aspirin sensitivity: Lessons in the regulation (and dysregulation) of mast cell function. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Oct;144(4):875-881. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.022. PMID: 31587797.

30: Cahill KN, Cui J, Kothari P, Murphy K, Raby BA, Singer J, Israel E, Boyce JA, Laidlaw TM. Unique Effect of Aspirin Therapy on Biomarkers in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Prospective Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep 15;200(6):704-711. doi: 10.1164/rccm.201809-1755OC. PMID: 30978291; PMCID: PMC6775876.

31: Kumlin M, Dahlén B, Björck T, Zetterström O, Granström E, Dahlén SE. Urinary excretion of leukotriene E4 and 11-dehydro-thromboxane B2 in response to bronchial provocations with allergen, aspirin, leukotriene D4, and histamine in asthmatics. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Jul;146(1):96-103. doi: 10.1164/ajrccm/146.1.96. PMID: 1320824.

32: Higashi N, Taniguchi M, Mita H, Kawagishi Y, Ishii T, Higashi A, Osame M, Akiyama K. Clinical features of asthmatic patients with increased urinary leukotriene E4 excretion (hyperleukotrienuria): Involvement of chronic hyperplastic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Feb;113(2):277-83. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.068. PMID: 14767442.

33: Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Sladek K. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Mar-Apr;6(2):528-535. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.001. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28888846.

34: Higashi N, Mita H, Ono E, Fukutomi Y, Yamaguchi H, Kajiwara K, Tanimoto H, Sekiya K, Akiyama K, Taniguchi M. Profile of eicosanoid generation in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis assessed by new biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1084-1091.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.977. Epub 2010 Mar 20. PMID: 20304469.

35: Stevens WW, Staudacher AG, Hulse KE, Carter RG, Winter DR, Kato A, Suh L, Norton JE, Huang JH, Peters AT, Grammer LC, Price CPE, Conley DB, Shintani-Smith

- S, Tan BK, Welch KC, Kern RC, Schleimer RP. Activation of the 15-lipoxygenase pathway in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 May 1;S0091-6749(20)30627-8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.031. Epub ahead of print. PMID: 32371071.
- 36: White AA, Doherty TA. Role of group 2 innate lymphocytes in aspirin-exacerbated respiratory disease pathogenesis. *Am J Rhinol Allergy*. 2018 Jan 1;32(1):7-11. doi: 10.2500/ajra.2018.32.4498. PMID: 29336282; PMCID: PMC5780331.
- 37: Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. : Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 64: 500-506 (1979)
- 38: 谷口正実、アスピリン喘息における点滴静注ステロイド薬の使い方 アレルギーの臨床 23 ( 9 ) 87-89, 2003
- 39: 妹川史朗, 佐藤篤彦, 谷口正実, 他. クロモグリク酸ナトリウムは発作寛解期のアスピリン喘息患者に対して急性気管支拡張効果を有する. *アレルギー*. 1992 ; 41 : 1515-20.
- 40: Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, et al. Omalizumab reduces cysteinylleukotriene and 9 ,11 - prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1585-1587.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.09.034. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26559322.
- 41: Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for Aspirin Hypersensitivity and Leukotriene Overproduction in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 ;201:1488-98.
- 42: Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, Zhang D, Amin N, Khan A, Chao J, Mannent LP. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep-Oct;7(7):2462-2465.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.044. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30954643.

#### 参考資料

- 1) 日本病院薬剤会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第1集） 薬事時報社 136-138 (1997)
- 2) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

**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)	喘息	ケトプロフェン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		その他	101
		合計	103
	アスピリン増悪呼吸器疾患	ロキソプロフェンナトリウム水和物	4
		解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	2
		アスピリン	1
エスフルルビプロフェン・ハッカ油		1	
フルルビプロフェン		1	
その他		4	
合計	13		
2019年度 (2021年4月集計)	喘息	ロキソプロフェンナトリウム水和物	3
		エスフルルビプロフェン・ハッカ油	2
		アスピリン	1
		ケトプロフェン	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		その他	121
		合計	129

	アスピリン増悪呼吸器疾患	解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	5
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	2
		エスフルルビプロフェン・ハッカ油	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		フルルビプロフェン アキセチル	1
		合計	10

非ステロイド性抗炎症薬以外の薬品はその他として集計した

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/>

## 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。

名称	英語名
<b>【喘息】</b> PT：基本語 (Preferred Term) 喘息	Asthma
LLT：下層語 (Lowest Level Term) アトピー性喘息 アトピー性喘息発作 アレルギー性喘息 外因性喘息 寒冷誘発性喘息 気管支炎様喘息 気管支喘息 内因性喘息 慢性喘息 薬物誘発性喘息 喘息、詳細不明 喘息 NOS	Atopic asthma Athematic attack atopic Allergic asthma Extrinsic asthma Cold induced asthma Bronchitic asthma Asthma bronchial Intrinsic asthma Asthma chronic Drug-induced asthma Asthma, unspecified Asthma NOS
喘息性 喘息性気管支炎 喘息様気管支炎 喘息増悪 喘息発作 喘息発作誘発 喘息様状態 好中球性喘息 好酸球性喘息 顆粒球増加を伴わない喘息 感染誘発性喘息 夜間性喘息 季節性喘息	Asthmatic Bronchitis asthmatic Asthmatoïd bronchitis Asthma aggravated Asthmatic attack Asthmatic attack induced Asthma-like condition Neutrophilic asthma Eosinophilic asthma Paucigranulocytic asthma Infection induced asthma Nocturnal asthma Seasonal asthma

<p>【鎮痛剤喘息症候群】</p> <p>PT：基本語 (Preferred Term)</p> <p>アスピリン増悪呼吸器疾患</p>	<p>Aspirin-exacerbated respiratory disease</p>
<p>LLT：下層語 (Lowest Level Term)</p> <p>アスピリン感受性喘息</p> <p>アスピリン喘息</p> <p>ウィダール症候群</p> <p>サムター症候群</p> <p>鎮痛剤喘息症候群</p>	<p>Asthma aspirin-sensitive</p> <p>Aspirin asthma</p> <p>Widal syndrome</p> <p>Samter's syndrome</p> <p>Analgesic asthma syndrome</p>



### 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）	●喘息	解熱鎮痛消炎剤(114)	16
		アナルカイド系麻薬(811)	6
		その他の呼吸器官用薬(229)	1
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1
		合計	24
	●アスピリン増悪呼吸器疾患	副腎ホルモン剤(245)	1
合計		1	

※ 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>）