

## 8 . 引用文献・参考資料

### 引用文献

- 1) Yunis AA.: Chloramphenicol toxicity:25 years of research. *Am J Med.* 87(3): 44-48(1989)
- 2) Nagao T, Mauer AM.: Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins. *N Engl J Med.* 281(1): 7-11(1969)
- 3) Gerson WT, Fine DG, Spielberg SP, Sensenbrenner LL.: Anticonvulsant-induced aplastic anemia: Increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. *Blood* 61: 889-893(1983)
- 4) Dirksen U, Moghadam KA, Mambetova C, Esser C, Fuhrer M, BurdachS.: Glutathione S transferase theta 1 gene(GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children. *Pediatric Res.* 55:466-471(2004)
- 5) Lee KA, Kim SH, Woo HY, Hong YJ, Cho HC.: Increased frequencies of glutathione S-transferase(GSTM1 and GSTT1) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 98:3483-3485 (2001)
- 6) Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI.: Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 44: 1051-1055(2005)

### 参考資料

- 1) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイドの改訂版作成ためのワーキンググループ(中尾眞二ほか)、再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和1年度改訂版、特発性造血障害に関する調査研究班、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班(主任研究者 三谷絹子)、<http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html>
- 2) Sally B. Killick, Writing Group Chair, Nick Bown, Jamie Cavenagh, Inderjeet Dokal, Theodora Foukaneli, Anita Hill, Peter Hillmen, Robin Ireland, Austin Kulasekararaj, Ghulam Mufti, John A. Snowden, Sujith Samarasinghe, Anna Wood, BCSH Task Force Member and Judith C. W. Marsh on behalf of the British Society for Standards in Haematology.: Guideline for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *Br J Haematol* 172: 187-207 (2016)
- 3) Young.N.S.: Acquired Bone Marrow Failure. In: Handin.R.I., Lux.S.E., Stossel.T.P. eds. *Blood Principles & Practice of Hematology*, J.B. Lippincott, Philadelphia: 322-323 (1995)
- 4) Segel.G.B., Lichtman.M.A. : Aplastic anemia : Acquired and inherited. Kaushansky.K., Lichtman.M.A., Beutler.E., et al. eds. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed, Mcgraw-Hill, New York: 513-537 (2016)
- 5) 塚田理康 : 薬剤と血液障害、厚生省医薬品副作用情報 No.100、1990年1月

- 6) 浦部昌夫：再生不良性貧血、三輪史朗、青木延雄、柴田昭 編：血液病学、第 2 版、文光堂、東京 466-468 (1995)
- 7) Dezer.A.E., Brodsky.R.A.: Acquired, aplastic anemia: In: .. Greer.J.P. Arber.D.A, Appelbaum.F.R.et al. eds, Wintrobe's Clinical Hematology, 14<sup>th</sup> ed, Wolters Kluwer, Philadelphia:979-989 (2019)
- 8) 高橋隆一：アロプリノールと再生不良性貧血、伊藤宗元、海老原格、北川照男 他、Annual Report 1990 医薬品の副作用、中外医学社、東京：115-118 (1990)
- 9) Schratziseer.G, Lipp.T., Riess.G. et al.: 高齢者における 12 ヶ月間の ACE 阻害剤療法後の重症の汎血球減少症、DMW 日本語翻訳版、16:1111-1116 (1994)
- 10) 日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第 1 集）、薬業時報社 102-106 (1997)

**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（原則として上位10位）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。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. 23.0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
2017年度 (2019年10月集計)	再生不良性貧血	エトスクシミド	4
		カルバマゼピン	4
		フェノバルビタール	4
		タクロリムス水和物	3
		グリメピリド	2
		バルプロ酸ナトリウム	2
		その他	24
		合 計	43
	汎血球減少症	メトトレキサート	105
		アザチオプリン	25
		リネゾリド	22
		レナリドミド水和物	21
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	19
		バラシクロビル塩酸塩	17
		ミコフェノール酸 モフェチル	13
		塩化ラジウム（223Ra）	10
		タクロリムス水和物	9
		エトポシド	8
		シクロホスファミド水和物	8
		プレドニゾロン	8
リツキシマブ（遺伝子組換え）	8		

		その他	305
		合 計	578
2018 年度 (2019 年 10 月集計)	再生不良性貧血	エルトロンボパグ オラミン	8
		シクロスポリン	6
インフルエンザ H A ワクチン		4	
メトトレキサート		2	
レナリドミド水和物		2	
その他		23	
合 計		45	
	汎血球減少症	メトトレキサート	43
		リネゾリド	19
		アザチオプリン	15
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	14
		レナリドミド水和物	13
		パルボシクリブ	11
		リツキシマブ (遺伝子組換え)	10
		酢酸亜鉛水和物	10
		レンバチニブメシル酸塩	9
		カルボプラチン	8
		ボノプラザンフマル酸塩	8
		レベチラセタム	8
		レボフロキサシン水和物	8
		塩化ラジウム (223Ra)	8
		その他	499
		合 計	730

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. 23.0 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。

近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「汎血球減少症」は「SMQ: 2種以上の血球減少症および造血障害」に包含されており、これを用いれば、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、再生不良性貧血に直接該当する SMQ は現時点では開発されていない。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term) 再生不良性貧血	Aplastic anaemia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 原発性特発性再生不良性貧血 再生不良性貧血 詳細不明の再生不良性貧血 体質性再生不良性貧血 非可逆性再生不良性貧血 無再生貧血 再生不良性貧血再発	Primary idiopathic aplastic anaemia Aplastic anaemia Aplastic anaemia, unspecified Constitutional aplastic anaemia Anaemia aplastic aregenerative Aregenerative anaemia Aplastic anaemia relapse
PT: 基本語 (Preferred Term) 先天性再生不良性貧血	Congenital aplastic anaemia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) ダイヤモンド・ブラックファン貧血 ファンコニ貧血 先天性再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群	Diamond-Blackfan anaemia Fanconi's anaemia Congenital aplastic anaemia Inherited bone marrow failure syndrome
PT: 基本語 (Preferred Term) 汎血球減少症	Pancytopenia

LLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
続発性汎血球減少症	Secondary pancytopenia
汎血球減少症	Pancytopenia
汎血球減少症増悪	Pancytopenia aggravated

### 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）を列記したものを。
- 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. 23.0 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27～令和元年度 (令和2年8月集計)	再生不良性貧血	消化性潰瘍用剤(232)	8
		他に分類されない代謝性医薬品(399)	8
		血圧降下剤(214)	4
		その他の血液・体液用薬(399)	4
		利尿剤(213)	3
		刺激療法剤(442)	3
		解熱鎮痛消炎剤(114)	2
		放射性医薬品(430)	2
		α <sub>1</sub> 遮断剤(621)	2
		抗てんかん剤(113)	1
		血管拡張剤(217)	1
		高脂血症用剤(218)	1
		主としてグラム陽性菌に作用するもの(611)	1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1		
	合計	41	
平成27～令和元年度	汎血球減少症	他に分類されない代謝性医薬品(399)	21
		解熱鎮痛消炎剤(114)	8
		消化性潰瘍用剤(232)	7

(令和2 年8月集 計)	精神神経用剤(117)	6
	主として抗酸菌に作用するもの(616)	5
	抗結核剤(622)	5
	合成抗菌剤(624)	5
	甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤(243)	4
	抗てんかん剤(113)	3
	利尿剤(213)	2
	血圧降下剤(214)	2
	副腎ホルモン剤(245)	2
	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	2
	その他の生物学的製剤(639)	2
	不整脈用剤(212)	1
	痛風治療剤(394)	1
	代謝拮抗剤(422)	1
	刺激療法剤(442)	1
	その他のアルギン-用薬(449)	1
	主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの(614)	1
主としてグラム陽性・陰性菌, リックチア, クラミジアに作用するもの(615)	1	
抗ウイルス剤(625)	1	
合計	82	

※ 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>）