

重篤副作用疾患別対応マニュアル

消化性潰瘍

(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs潰瘍)

平成20年3月

(令和3年4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。

一般財団法人日本消化器病学会

岡田 裕之	岡山大学消化器・肝臓内科学教授
鈴木 秀和	東海大学消化器内科学領域教授
前田 慎	横浜市立大学消化器内科学教授

(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・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院薬剤部

(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剤師会理事
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	東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
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。

【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/>

消化性潰瘍

英語名：peptic ulcer

同義語：胃潰瘍 (gastric ulcer)、十二指腸潰瘍 (duodenal ulcer)、急性胃粘膜病変 (acute gastric mucosal lesion)、NSAIDs 潰瘍 (NSAIDs ulcer)

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、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

胃や十二指腸の粘膜しょうかせいかいようがある「消化性潰瘍」は、医薬品によって引き起こされる場合があります。

そうごうかんぼうやく総合感冒薬（かぜ薬）、げねつしょうえんちんつうやく痛み止め、解熱消炎鎮痛薬あるいは、ステロイド剤、こつそしょうしょう骨粗鬆症治療薬でもみられることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「胃のもたれ」、「食欲低下」、「胸やけ」、「吐き気」、「胃が痛い」、「空腹時にみぞおち（腹の上方中央にある窪んだ部分）が痛い」、「便が黒くなる（黒色便）」、とけつ「吐血」などがみられ、これらの症状が持続する

1. ^{しょうかせいかいよう}消化性潰瘍とは？

消化性潰瘍とは胃や十二指腸の粘膜があることをいいます。消化性潰瘍の一番大きな原因はピロリ菌という菌が胃の中に感染していることですが、その次に多い原因が医薬品、特に解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）など）の服用です。この他、ステロイド剤、^{こつそしょうしょう}骨粗鬆症治療薬、市販の^{そうごうかんぼうやく}総合感冒薬（かぜ薬）でもおこることがあります。解熱消炎鎮痛薬には熱を下げたり痛みを和らげたりする作用があり、大変良く使われるお薬です。しかしながら副作用として消化性潰瘍になる場合があります。消化性潰瘍になると胃のもたれ、食欲低下、胸やけ、吐き気、胃が痛い、空腹時にみぞおちが痛い、便が黒くなる（黒色便）などの症状が現れます。便が黒くなるのは潰瘍から出血するためで、出血の量が多いと吐血することもあります。解熱消炎鎮痛薬（NSAIDs など）服用中の消化性潰瘍は必ずしも痛みを伴うわけではなく、突然吐血や下血する事もあるために注意が必要です。潰瘍が深い場合は胃が破れる（^{せんこう}穿孔：穴があく）こともあり、この場合は強い腹痛が続きます。

2．早期発見と早期対応のポイント

痛み止め、総合感冒薬(かぜ薬)、解熱消炎鎮痛薬などの服用中に、「胃のもたれ」、「食欲低下」、「胸やけ」、「吐き気」、「胃が痛い」、「空腹時にみぞおちが痛い」、「黒色便」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

潰瘍によって出血が起こった場合は、吐血や黒色便などの症状が現れます。出血による貧血によっておこる症状としては、^{ろうさ}労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがあります。強い腹痛が起こった場合は、穿孔の可能性があるため、早急に医療機関を受診する必要があります。

解熱消炎鎮痛薬による消化性潰瘍は、痛みなどの自覚症状が出現しないことが多く、突然の吐血や下血あるいは貧血症状の検査で発見されることもあります。貧血症状が現れた場合や血液検査で貧血を指摘された場合には、積極的に上部消化管内視鏡検査を受ける必要があります。

特に解熱消炎鎮痛薬は高齢者を含め幅広く使用される医薬品ですので、早期に消化性潰瘍を発見することが重要であり、上記の

初期症状に気づいたら医師、薬剤師に連絡してください。

患者さんご自身も大便の観察を行い、黒色便に気づいたら速やかに医師、薬剤師に相談してください。



医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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

1 . 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) では、服用初期に多く発生し、特に最初の 1 週間が高率とされている¹⁾。3 ヶ月以上 NSAIDs を服用している関節リウマチの患者では、上部消化管内視鏡検査を行うと 15.5% に胃潰瘍が発見された²⁾と報告されているが、NSAIDs 長期投与時での発生時期は様々である。NSAIDs 起因性消化管出血の時期からみると、NSAIDs 内服開始から 1 ヶ月以内で 7.6 (6.0-9.5)、1 ヶ月から 3 ヶ月以内で 7.3 (4.0-13.2)、1 年以降で 2.5 (1.8-3.4) である³⁾⁴⁾⁵⁾。副腎皮質ステロイド薬でも、投与開始から潰瘍形成までの期間は比較的短く、潰瘍を発症した症例の 25% が服用開始後 1 ヶ月以内、50% は 3 ヶ月以内であった⁶⁾。カリウム製剤では、服用後 10 日、または 1~2 ヶ月で発症したという報告がある⁷⁾。

(2) 患者側のリスク因子

NSAIDs では、高齢 (65 歳以上)、消化性潰瘍の既往、抗凝固薬と抗血小板薬の併用、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染者などが患者側の主なリスク因子である⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。ビスフォスフォネート系などの骨粗鬆症治療薬やカリウム製剤では、服用後上体を起こしていることができなかつたり、心肥大による食道への圧迫や狭窄などがあると医薬品が停留し、消化性潰瘍発症のリスクが高まる。

(3) 投薬上のリスク因子

NSAIDs では、抗凝固薬と抗血小板薬の併用、ステロイド薬の併用、高用量、複数の NSAIDs の併用は消化性潰瘍発症のリスクを高める。アスピリンも NSAIDs であり、低用量でも消化管出血のリスクを高めることが報告されている¹¹⁾ので、他の NSAIDs との併用には注意を要する。なお、患者側のリスク因子や投薬上のリスク因子を勘案し、消化性潰瘍発症の可能性が考えられる場合は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) を中心とした抗潰瘍薬の予防投与が有効と報告されている^{5) 12)13)}。ただし、潰瘍の一次予防における投薬は保険適用となっていない。

(4) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状

胃のもたれ、不快感および上腹部痛などが主要症状である¹⁴⁾。潰瘍によ

って出血が起こった場合は吐血や便が黒くなるなどの症状が現れる。出血による貧血症状としては、労作時息切れ、めまい、立ちくらみなどがある。強い腹痛が起こった場合は穿孔の可能性があるため、早急に医療機関を受診する必要がある。

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

他覚的所見として、心窩部や上腹部の圧痛、貧血を来した場合は顔面の蒼白、眼瞼結膜の貧血、頻脈などの貧血の所見が、穿孔を合併した場合は筋性防御や反跳痛などが出現する。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血液検査では、出血が合併した場合には血算で貧血を呈し、生化学ではBUN/クレアチニン比が上昇する事がある。消化性潰瘍の早期発見には、何らかの消化器症状や上記の血液検査所見がある場合には積極的に、またリスクの高い患者では無症状であっても定期的に、上部消化管内視鏡検査を行う事が重要である。

2 . 副作用の概要

NSAIDs は、わが国において主に胃潰瘍を惹起することが示されている。胃潰瘍の症状は心窩部や上腹部の疼痛である。NSAIDs 潰瘍では疼痛の訴えが *H.pylori* 関連潰瘍より少ないとされている¹⁵⁾。吐血や下血などの消化管出血を来すことも多い。NSAIDs 潰瘍の発症頻度は予防薬を併用しない場合、海外のメタ解析では胃潰瘍の発生率は 14.2%(3.4-48.6%)、十二指腸潰瘍発生率は 5.4%(0-26.7%)と報告されている⁵⁾¹⁶⁾。日本で 3 ヶ月以上の NSAIDs 服用者では、胃潰瘍を 10-15%、十二指腸潰瘍を 2%に認めた⁵⁾。低用量アスピリン 1 ヶ月以上服用者では、胃十二指腸潰瘍を 6.5%、びらんを 29.2%に認めたと報告されている¹⁷⁾。NSAIDs 投与が中止可能であれば中止し、通常消化性潰瘍の治療を行えば潰瘍は比較的容易に治癒する。NSAIDs が中止出来ないときは、PPI やプロスタグランジン (PG) 製剤を中心とした治療および予防を行う⁵⁾。出血例では内視鏡的止血術を行い、止血不能である場合はカテーテルによる動脈塞栓術、または手術を行う。穿孔例では手術を行う。なお、NSAIDs 以外の医薬品の場合でも、原則的に投与が中止可能であれば中止し、通常消化性潰瘍の治療を行う。

(1) 自覚症状

胃潰瘍では、一般的に胃内容が排出される食後 60～90 分後に上腹部を中心とした疼痛を来すとされている。鈍い、疼くような、焼けるような痛みであり、一般に持続的である。疼痛は 2/3 以上の症例で認められるとされているが、NSAIDs 潰瘍では約半数に留まり、頻度は低い。これは NSAIDs の鎮痛作用によることが推定されている。上部消化管出血を合併した場合は、吐血、黒色便が出現する。出血による自覚症状としては労作時の息切れ、めまい、立ちくらみがある。穿孔を合併した場合は、強い持続的な腹痛が認められる。

(2) 他覚症状

NSAIDs を服用中の場合には、上腹部の圧痛を伴わないことがある。出血を合併した場合は、眼瞼結膜の貧血や頻脈が出現することがある。出血が大量である場合は、血圧低下、頻脈、乏尿となる。穿孔を合併した場合は、筋性防御や反跳痛などが出現する。但し、副腎皮質ステロイド薬服用中は発熱や腹膜刺激兆候がマスクされやすいので注意を要する。

(3) 臨床検査

血液検査では NSAIDs 潰瘍に特徴的な所見はない。消化管出血を来した場合は貧血を呈し、BUN/クレアチニン比が上昇する場合が多い。*H. pylori* の陽性率は 7 割程度である。

(4) 画像検査所見

内視鏡検査での NSAIDs 潰瘍は非 NSAIDs 潰瘍と異なり、胃角部には少なく、長期投与では幽門部に多く出現するが(図 1)、短期投与では体部にも出現する。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い(図 2)。NSAIDs を継続した場合、極めて難治の慢性潰瘍が発症することがある。

図 1

慢性関節リウマチでボルタレン、プレドニン、リマチル内服中、胃幽門部小弯に潰瘍を認める。

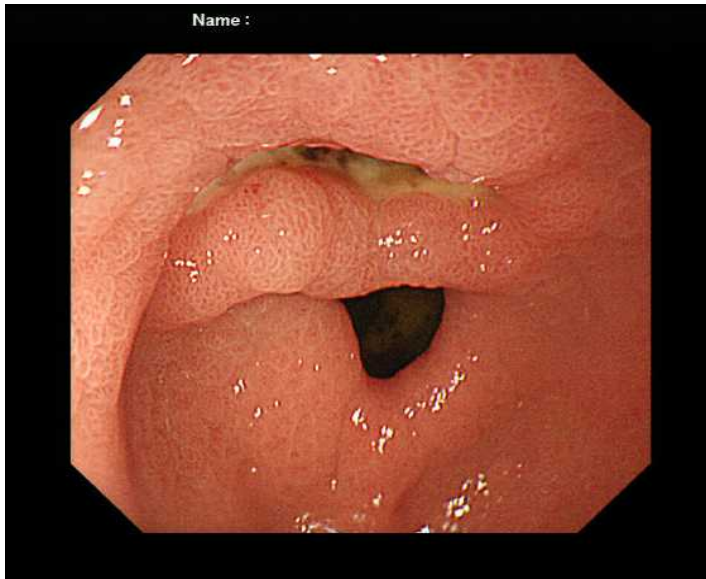
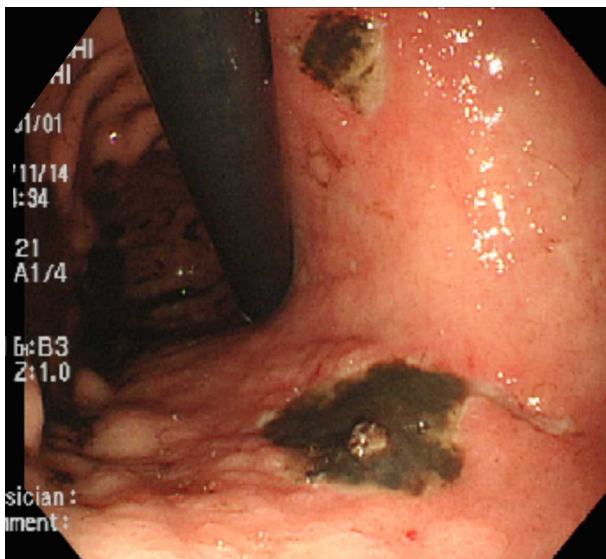


図2
ロキソプロフェンナトリウムによる体部小弯多発性潰瘍
潰瘍部に露出血管を認める。



(5) 病理検査所見

病理組織所見で特徴的なものはない。

(6) 発生機序

NSAIDs

NSAIDs による胃粘膜傷害の機序としては PG 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の抑制による PG 産生低下、酸依存性の傷害、好中球の関与

等が知られている。

a. NSAIDs による胃粘膜傷害における PG の重要性

NSAIDs は PG 産生低下以外の機序で胃粘膜傷害を来す可能性もあるが、胃粘膜で産生された PG の胃粘膜防御における重要性を示すユニークな動物実験が報告されている。PG に抗原性を持たせてウサギを免疫すると、PG の抗体が出来たウサギには胃、十二指腸、小腸のびらん、潰瘍が出現することが報告されている。また、消化管病変が形成されたウサギの血清の投与により、免疫されていないウサギに消化管病変の形成が確認されている。ヒトの胃粘膜傷害においても PGE₁ 製剤であるミソプロストールによって胃粘膜病変の発生が有意に抑制されることが、多くの無作為比較試験で証明されており、NSAIDs による胃粘膜傷害に PG の低下が関わっていることはヒトにおいても確実と考えられる¹⁸⁾。

b. 胃粘膜における PG の作用

PG は胃粘膜で多彩な作用を制御していると考えられる。PG は胃酸分泌を抑制する。H₂ 受容体拮抗薬は PG と同程度もしくはより強く酸分泌を抑制するが、欧米の報告では、H₂ 受容体拮抗薬が NSAIDs による胃粘膜傷害の発症を明らかに抑制するとのエビデンスは認められない。したがって PG では胃酸分泌抑制以外の機序も重要であることが推定される。ただし H₂ 受容体拮抗薬の効果については、日本人の胃酸分泌能がそれほど高くないので我が国での検証が必要である。PGE は膜受容体を介して多くの作用を発揮するが、ノックアウト・マウスを用いて PGE 受容体の役割を検討した報告がある。これらの検討によれば、NSAIDs による胃粘膜傷害において中心的な役割を果たすのは、胃運動の亢進であり、PG は EP1 受容体を介して胃運動を抑制することにより防御作用を発揮することが示唆される。しかしながら、EP1 受容体は一般に平滑筋の収縮をもたらす作用が知られており、ヒトにおける検討も今後の課題と考えられる。

一方 PG は、EP2 や EP4 PGE 受容体を介して強力に肝細胞増殖因子 (HGF) や血管内皮増殖因子 (VEGF) などを誘導することが報告されている。これは、NSAIDs による PG 欠乏によって増殖因子が低下した状態になることが粘膜の傷害や修復遅延の機序である可能性を示唆しており、新しい機構として注目される¹⁸⁾。

c. COX-1、COX-2 と胃粘膜傷害

PG 合成酵素は、恒常的に発現している COX-1 と、刺激により誘導される

COX-2 に分類される。COX-1 は組織の恒常性の維持に重要な酵素、COX-2 は組織傷害により活性化される酵素である。NSAIDs は COX-1 と COX-2 の両方を阻害する事により消炎鎮痛作用を発揮するが、副作用として胃粘膜傷害を来す。従って胃粘膜の恒常性の維持には COX-1 の方が COX-2 より重要であり、炎症に対しては COX-2 の抑制を主に行えば胃粘膜傷害を軽減し消炎鎮痛作用が発揮出来ると考えられた。COX-1 と COX-2 の阻害薬を用いたラットの検討では、これらの阻害薬は単独では胃粘膜傷害を生じないが、両者を同時に投与すると胃粘膜傷害が生じると報告されている。即ちノックアウトマウスの検討では COX-1 が胃粘膜の恒常性の維持に重要な働きをしているという結果は得られていないが、特異的阻害薬を用いた検討では一方のみの阻害では胃粘膜傷害は生じないという結果である¹⁾。ヒトでは選択的 COX-2 阻害薬は従来の NSAIDs より胃粘膜傷害が少ないと言われており、COX-1 と COX-2 の役割の差に関してはヒトでも明らかにされていると考えられる。

d. その他の傷害機序

酸性 NSAIDs は酸環境下で脂質膜に透過性となる。細胞内に侵入した NSAIDs は、中性の環境下で再び細胞膜に不透過性となって細胞内に蓄積し傷害を来す。PPI による強力な酸分泌の抑制は、NSAIDs による胃粘膜傷害を予防することがヒトで示されているので、酸性 NSAIDs による酸依存性の直接の傷害作用も重要である可能性がある。

その他の機序として好中球の関与が示唆されている。動物実験では、NSAIDs の投与により好中球が腸間膜の血管内皮細胞に接着しやすくなることが示されている。また、抗好中球抗体の投与により NSAIDs 潰瘍の発症が抑制されることも実験的に示されている。しかしながら、ヒトにおいて NSAIDs 投与により好中球が胃粘膜に著明に集積するという報告はない。なお、消化性潰瘍歴のない低リスク患者では、COX-2 選択的阻害薬投与群とプラセボ群では潰瘍発生頻度に有意差はない¹⁹⁾。ただし、潰瘍既往歴のある患者では 3.7-24.1% の潰瘍再発などの報告がある²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾。

e. アスピリンの傷害機序

NSAIDs の胃粘膜傷害は、PG 合成酵素である COX 抑制の程度とほぼ平行する。NSAIDs による胃粘膜傷害の頻度は量にも依存するが、低用量で頻繁に用いられている医薬品としてアスピリンがある。アスピリンは他の NSAIDs と異なり、血小板に恒常的に発現している COX-1 をアセチル化により非可逆的に阻害し、トロンボキサン_{A2} の産生を阻害して血小板凝集を抑制する。

この作用から、わが国においても心筋梗塞や脳硬塞後の再発予防に低用量（80～325mg）で広く用いられている。アスピリンによる胃粘膜傷害には用量依存性が認められるが、剤型による発生頻度に差がないとされている²⁴⁾。日本の検討でも、低用量アスピリン（LDA）による消化管出血はNSAIDs全般やロキソプロフェンと同等であり、日本人では出血リスクは欧米人よりも高いことが示唆されている²⁵⁾。

全体としてアスピリンによる上部消化管出血は年率1.2%で認められ、内視鏡検査を用いた検討では、再出血の頻度は14.8%と報告されている。アスピリンの作用は、血小板に見られるように、粘膜防御に重要なCOX-1に対して強いとされている。従って低用量であっても傷害を来すことが考えられる。また、他のNSAIDsでは*H. pylori*除菌の潰瘍再発に対する抑制効果は軽微であるが、低用量アスピリンでは、*H. pylori*除菌により潰瘍出血の再発予防が認められた。低用量アスピリン以外の抗血小板薬での粘膜傷害も重要である。チクロピジンとクロピドグレルは同じチエノピリジン系として、ADPによる受容体を介したアデニールシクラーゼの活性抑制を阻害することで血小板内のcAMPを増加させ、血小板凝集抑制作用を呈する²⁶⁾。薬剤溶出ステント留置例の増加と共に、遅発性血栓予防としてクロピドグレルの投与例が急激に増加している。しかし、アスピリンと同様に消化管出血のリスクも高くなることが明らかとなっている。

症例対照研究では、クロピドグレル単独投与における上部消化管出血のオッズ比（OR）は2.3（95% 信頼区間（CI）：0.9-6.0）である²⁷⁾。一方、シロスタゾールやジピリダモールはホスホジエステラーゼ活性を阻害することで抗血小板作用を呈する²⁶⁾。Yamamotoらは、シロスタゾール服用による上部消化管出血の発生頻度は4.8%（1/21）で、低用量アスピリン服用例7.4%（19/257）より低かったと報告した²⁸⁾。なお、ジピリダモール単独投与における上部消化管出血のORは0.9（95% CI：0.4-2.0）と高くないが²⁷⁾、Hallasらの報告では1.9（95% CI：1.3-2.8）でありアスピリン単独投与と同等であった²⁹⁾。また、抗凝固薬として使われるワルファリンやDOAC（direct oral anticoagulant）も上部消化管出血を増やすことが想定されるが、大規模な臨床データは少ない。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドが、PGの原料となるアラキドン酸がリン脂質より合成される段階で作用するホスホリパーゼA₂の働きを阻害することでPG減少を来し、その結果、胃粘膜PG、胃粘液分泌が減少し、胃液中粘液量・粘稠度が減少して粘液の組成が変化する。この結果、胃液やペプシンに対する

胃粘膜の抵抗性が減少し、胃粘膜の防御作用が減弱する。そこに、コルチコステロイドのもつ胃酸分泌促進作用、胃液分泌量増加作用、ペプシン分泌の増加作用など胃粘膜攻撃因子の増加作用が加わり、ステロイド潰瘍が発症するとされているが、ヒトでの発生に関して、NSAIDsとの併用で潰瘍発生のリスクが増加するが、単独での潰瘍発生に関しては否定的な報告が多い³⁰⁾。Connらは、93のランダム化比較試験のメタ解析を実施し、消化性潰瘍の発症は、糖質ステロイド群3335例中13例(0.4%)、プラセボ群3267例中9例(0.3%)であり(OR 1.2, 95%CI 0.8-2.1, p>0.25)³¹⁾、糖質ステロイドは潰瘍発症のリスクファクターとはならないことを示した。

その他の医薬品

カリウム製剤では、局所に停留して溶解することによる高浸透圧とカリウムイオンによる直接粘膜傷害によって消化性潰瘍が発症する³²⁾。レセルピンや塩化アセチルコリンでは、副交感神経優位となって胃酸分泌が亢進し、消化性潰瘍が発症する。また、ビスフォスフォネート系薬剤の代表であるアレンドロン酸を高用量投与する際に、保護されたアレンドロン酸製剤を投与された群は、通常のアレンドロン酸投与群に比べて胃潰瘍発生率が有意に低く³³⁾、骨粗鬆症に用いる用量では、リセドロロン酸はアレンドロン酸より胃潰瘍発生率が有意に低い³⁴⁾。また、シクロフォスファミド、メトトレキサート、フルオロウラシルなどの抗がん薬は消化性潰瘍の発生リスクを高める³⁵⁾。さらに、デンマークの研究によれば、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)使用者では消化性潰瘍発生リスクが上昇することが示されているが(OR 1.50、95%CI 1.18-1.90)³⁶⁾、日本からのケースコントロール研究では、SSRIは潰瘍リスクを上昇させなかった³⁷⁾。

(7) 医薬品ごとの特徴

選択的COX-2阻害薬(セレコキシブ)は、胃潰瘍発症の頻度が従来のNSAIDsより低いとされている。従来のNSAIDsのなかではエトドラクとメロキシカム及びナブメトンがCOX-2に対する選択性が高いとされているが、胃潰瘍発症頻度に関しては不明である。

(8) 副作用発現頻度

NSAIDs投与中の関節炎患者では、胃潰瘍が15.5%、十二指腸潰瘍が1.9%、胃炎が38.5%に発症していたという報告がある²⁾。

3．副作用の判別基準

消化性潰瘍が確認された場合、NSAIDs 服用歴（期間の厳密な定義はないが、概ね5週前から当日まで）があればNSAIDs 潰瘍と診断する。その他の医薬品もNSAIDs に準じて判別する。

4．判別が必要な疾患と判別方法

消化性潰瘍の原因は、NSAIDs 以外には *H. pylori* 感染が挙げられる。NSAIDs の服用歴の有無が最も重要な鑑別点である。NSAIDs 潰瘍の特徴とは異なり、胃角部には少なく幽門部や体部に多く認められる。約半数は多発性で、不整形を呈するものが多い。

5．治療方法（NSAIDs 潰瘍を中心として）

（1）NSAIDs 潰瘍の治療

NSAIDs内服中に発症する胃潰瘍、十二指腸潰瘍は、NSAIDsを中止のみで高率に治癒する（胃潰瘍の4週治癒率 47～61%、8週治癒率 90%、十二指腸潰瘍の4週治癒率 42%）³⁸⁾。したがって、NSAIDs内服の中止可能な場合は、NSAIDsを休薬し、PPIなどの抗潰瘍薬投与を行う。

虚血性心疾患やリウマチ性疾患等を有する患者ではNSAIDsの中止ができないことが多い。NSAIDs 投与継続下での胃潰瘍の治療に関しては、PPIによる治癒率が最も高く、PG製剤がこれに次ぐ。高用量のH₂受容体拮抗薬も効果があると報告されている。NSAIDs継続投与下でのランソプラゾール30mgによる潰瘍治癒率は4週で54-57%、8週で 67-73%と報告されている^{39,40)}。しかしながら、PG製剤以外の防御因子製剤では十分な治癒効果が報告されていない。

NSAIDs 継続投与下において、*H. pylori* 感染の有無は潰瘍治癒に影響を与えないとされる⁴¹⁾。また*H. pylori* 除菌の潰瘍治癒に及ぼす影響については、有意な影響を与えないあるいは有意に遷延するとの報告があり、一定の見解はないが、治癒を促進するとの成績はみられない。

近年、NSAIDsによる小腸潰瘍例も報告が増加しており、時に狭窄などの合併症を来す事がある。小腸潰瘍に対してはNSAIDs内服の中止以外に予防・治療についての成績はほとんどない。

（2）NSAIDs 潰瘍の予防

NSAIDs は予防薬を併用しない場合、高率に胃潰瘍を発症させる。その頻度は4～43%と報告されている。従って高齢（65歳以上）、消化性潰瘍の既往、

抗凝固薬・抗血小板薬(血液をさらさらにする薬)の併用などの危険因子を有する場合、特に出血性潰瘍(吐血、下血などで発症)の既往、高用量NSAIDsや2種類以上のNSAIDs服用者、重篤な全身疾患がある例では、1次予防としてPPIまたは高用量のH₂受容体拮抗薬、PG製剤が使われる場合がある(適用外)。

2次予防に関しては、PPIやPG製剤が有効である^{41) 42)}。本邦で行われたランソプラゾールを用いた試験ではランソプラゾール群で有意に潰瘍再発が抑えられていた。また、近年開発されたカリウムイオン競合型胃酸分泌抑制薬でも同様の効果が認められる^{44) 45)}。

PGE1 製剤であるミソプロストールの2次予防における有効性は多くの検討で証明されているが、ミソプロストールはさまざまな消化器系の副作用、特に下痢を惹起する。また、子宮収縮作用があるため妊婦には禁忌であり、必要に応じて投与前に妊娠の有無の確認が必要である。

NSAIDs による胃潰瘍の発症予防を目的とした*H. pylori* 除菌の有効性に関しては、ランダム化比較試験で効果が示されており、特にNSAIDs 投与開始前では顕著であり潰瘍発生率は除菌群において有意に低率である⁴⁶⁾。しかしながら、*H. pylori* 除菌はPPIに比して予防効果は劣るとされている。胃粘膜傷害が少ない消炎鎮痛薬として選択的COX-2 阻害薬が本邦では汎用されており、従来のNSAIDs より胃潰瘍の発症は短期的には有意に少ないと報告されている。NSAIDsは心血管イベントの発生を増加させると報告されているが、選択的COX-2 阻害薬は、従来のNSAIDs よりさらにリスクを増加させる可能性も指摘されている。

6 . 典型的症例概要

【症例1】60歳代、男性⁴⁷⁾

変形性膝関節症

使用医薬品：チアプロフェン酸

使用量・使用期間：300 mg/日・6 ヶ月

併用薬：ニカルジピン塩酸塩、ビンポセチン

スリダクによる胃障害が現れたため、直ちにチアプロフェン酸300 mg/日に変更した。約6 ヶ月間服用後、突然に吐血した。内視鏡検査の結果、胃にアスピリン潰瘍様のびらんが認められた。投与中止1ヶ月後に回復した。

【症例2】70歳代、女性⁴⁸⁾

骨粗鬆症

使用医薬品：イブリフラボン

使用量・使用期間：600 mg/日・197 日間

併用薬：ニカルジピン塩酸塩、ロキサチジンエステル塩酸塩、セトラキサート塩酸塩、エルカトニン

既往症に胃潰瘍、合併症として高血圧を持つ患者にイプリフラボン等を投与していたところ、半年程して服用のたびに胃部不快感が発現したためイプリフラボンの投与を中止し、ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩の増量、ソルコセルルの投与を開始した。中止約1ヶ月後も症状が不変のため胃内視鏡検査を行ったところ、胃潰瘍の再発が確認された。中止後約2ヶ月で回復した。

【症例3】70 歳代、男性

心臓弁膜症術後

使用医薬品：ロキソプロフェンナトリウム

使用量・使用期間：180 mg/日・43 日間

併用薬：ワルファリンカリウム、アスピリン

既往症に胃潰瘍による吐血、また僧帽弁閉鎖不全症にて弁置換術を受けたことがあり、上記医薬品とPPIを服用していた。PPIが中止となり、約2ヶ月後に腰痛に対してロキソプロフェンナトリウムが処方された。吐血にて入院し、出血性潰瘍の再発が認められた。ロキソプロフェンナトリウムの中止とPPI投与で、潰瘍は1ヶ月後治癒した。

【症例4】70 歳代、女性⁴⁹⁾

腰痛症

使用医薬品：NSAIDs (製剤不明)

使用量・使用期間：量不明、1年間

併用薬：不明

1年前より腰痛症でNSAIDsを内服中であったが、腹痛、下痢が出現したため、精査治療を目的に入院した。腸閉塞と診断し、治療するも腸閉塞を繰り返すため、手術を施行した。手術所見では、バウヒン弁から口側20cmより100cmの回腸内に硬結を認め、同部を切除し吻合した。摘出標本では小腸の数ヶ所に隔膜様の狭窄が存在し、起因する薬剤性小腸潰瘍に続発した狭窄と考えられた。

7 . 引用文献・参考資料

- 1) Lewis SC, Lnanman MJS, Joan-Ramon Laporte. et al. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding : meta-analysis based on individual patients data .*Br J Clin Pharmacol* 54:320-326 (2002)
- 2) 塩川優一他：非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学調査、*リウマチ* 31 : 96-111 (1991)
- 3) Lanas A, Garc ía-Rodr íguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 55:1731-1738 (2006)
- 4) Hernández-D íaz S, Rodr íguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 160:2093-2099. Review (2000)
- 5) 消化性潰瘍 診療ガイドライン 2015 改定第2版 日本消化器病学会編集 南江堂
- 6) 香川二郎他：主な副作用の対策 消化性潰瘍 / 安全なステロイド療法、*臨床と研究* 78 : 1432 (2001)
- 7) 日本病院薬剤師会：重大な副作用回避のための服薬指導情報集 2、94 - 96 (1998)
- 8) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med.* 340:1888-99 (1999)
- 9) Scheiman JM. Unmet needs in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal diseases. *Drugs* 66 Suppl 1:15-21 (2006)
- 10) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 359:14-22 (2002)
- 11) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal hemorrhage with long term use of aspirin:meta-analysis. *BMJ.* 321:1183-1187 (2000)

- 12) Goldstein JL, Huang B, Amer F, et al. Ulcer recurrence in high-risk patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs plus low-dose aspirin: results of a post HOC subanalysis. *Clin Ther* 26:1637-1643 (2004)
- 13) Lanza FL, Chan FK, Quigley EM, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 104:728-738 (2009)
- 14) Walter LS, Joshua JO, Catherine M, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 97:1951-1958 (2002)
- 15) Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double edged sword. *Arthritis Rheum* 38:5-18 (1995)
- 16) Rostom A, Dube C, Wells G, et al. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD002296. Review (2002)
- 17) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, et al. Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. *J Gastroenterol* 49:814-824 (2014)
- 18) 太田慎一：胃炎を惹起する薬剤と抑制する薬剤. 21世紀の胃の炎症学 (浅香正博編集) pp355-363、メジカルレビュー社、東京 (2005)
- 19) Feng GS, Ma JL, Wong BC, et al. Celecoxib related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. *World J. Gastroenterol* 14:4535-4539 (2008)
- 20) Scheiman JM, Yeomans ND, Talley NJ, et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors. *Am J Gastroenterol* 101:701-710 (2006)
- 21) Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 347:2104-2110 (2002)

- 22) Lai KC, Chu KM, Hui WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med* 118:1271-1278 (2005)
- 23) Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high-risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 127:1038-1043 (2004)
- 24) Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet*.348:1413-1416 (1996)
- 25) Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol* 62:765-772 (2006)
- 26) 矢坂正弘.日本医師会雑誌 138:539-545 (2009)
- 27) Ibanez L, et al. Ib ~~añ~~ L, Vidal X, Vendrell L, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 23:235-242 (2006)
- 28) Yamamoto T, Sanaka M, Nagasawa K, et al. Gastroduodenal mucosal injury in patients on antiplatelet therapy. *Thromb Res* 120:465-469 (2007)
- 29) Hallas J, Dall M, Andries A, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 333:726-728 (2006)
- 30) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114:735-740 (1991)
- 31) Conn HO, Roynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Internal Med* 236:619-632 (1994)
- 32) 厚見雅子他：消化性潰瘍を起こす薬剤 *月刊薬事* 40：1153 - 65 (1998)
- 33) Marshall JK, Thabane M, James C. Randomized active and placebo-controlled endoscopy study of a novel protected formulation of oral alendronate. *Dig Dis Sci* 51:864-868 (2006)

- 34) Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 119:631-638 (2000)
- 35) Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury.
J Clin Oncol 18:463-467 (2000)
- 36) Dall M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Lassen AT, et al.
There is an association between selective serotonin reuptake inhibitor use and uncomplicated peptic ulcers: a population-based case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 32:1383-1391 (2010)
- 37) Itatsu T, Nagahara A, Hojo M, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and upper gastrointestinal disease. *Internal Med* 50:713-717 (2011)
- 38) Jaszewski R, Graham DY, Stromatt SC. Treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric ulcers with misoprostol. A double-blind multicenter study. *Dig Dis Sci* 37:1820-1824 (1992)
- 39) Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, et al. Superiority of lansoprazole vs ranitidine in healing nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers: results of a double-blind, randomized, multicenter study. NSAID-Associated Gastric Ulcer Study Group. *Arch Intern Med* 160:1455-1461 (2000)
- 40) Campbell DR, Haber MM, Sheldon E, et al. Effect of H. pylori status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine. *Am J Gastroenterol* 97:2208-2214 (2002)
- 41) Chan FK, Sung JJ, Suen R, et al. Does eradication of Helicobacter pylori impair healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug associated bleeding peptic ulcers? A prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 12:1201-1205 (1998)
- 42) Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR, et al. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double-blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs lansoprazole. *Arch Intern Med* 162:169-175 (2002)

- 43) Sugano K, Kontani T, Katsuo S, et al. Lansoprazole for secondary prevention of gastric or duodenal ulcers associated with long-term non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy: results of a prospective, multicenter, double-blind, randomized, double-dummy, active-controlled trial. *J Gastroenterol* 47:540-552 (2012)
- 44) Mizokami Y, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study. *Gut* 67:1042-1051 (2018)
- 45) Kawai T, Oda K, Funao N, et al. Vonoprazan prevents low-dose aspirin-associated ulcer recurrence: randomised phase 3 study. *Gut* 67:1033-1041 (2018)
- 46) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 350:975-979 (1997)
- 47) 医薬品安全性情報 No.78 (昭和61年4月)
- 48) 医薬品安全性情報 No.78 (昭和61年4月)
- 49) 黒野格久、田中直、三谷眞己、他. NSAIDsによる多発小腸潰瘍に続発した小腸狭窄の1例 *日臨外会誌* 69:2547-2551, (2008)

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を。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものを。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. 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 (2020年 4月集計)		ベバシズマブ(遺伝子組換え)	9
		アスピリン	7
		ジクロフェナクナトリウム	7
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	7
		アピキサバン	4
		エルロチニブ塩酸塩	4
		クロピドグレル硫酸塩	4
		セレコキシブ	4
		カペシタビン	3
		カルボプラチン	3
		トファシチニブクエン酸塩	3
		トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	3
		パゾパニブ塩酸塩	3
		ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	3
		その他	73

	合計	137
十二指腸潰瘍 (2020年 4月集計)	セレコキシブ	3
	アスピリン	2
	アバタセプト(遺伝子組換え)	2
	イグラチモド	2
	エンテカビル水和物	2
	カベシタビン	2
	ジクロフェナクナトリウム	2
	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	2
	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	2
	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	2
	リバーロキサバン	2
	その他	30
	合計	53
消化性潰瘍 (2020年 7月集計)	ミコフェノール酸 モフェチル	3
	アスピリン	2
	ジクロフェナクナトリウム	2
	ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)	2
	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	2
	エルロチニブ塩酸塩	1
	クロピドグレル硫酸塩	1
	トリアムシノロンアセトニド	1
	フルオロウラシル	1
	ベンダムスチン塩酸塩	1
	メトトレキサート	1
	ラモトリギン	1
	合計	18
胃粘膜病変 (2020年 7月集計)	オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リ トナビル	1
	ゲフィチニブ	1
	ジノプロスト	1
	トファシチニブクエン酸塩	1
	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	1
	合計	5

2018年度	胃潰瘍 (2020年 4月集計)	アスピリン	10
		ブレドニゾロン	9
		クロピドグレル硫酸塩	5
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	5
		炭酸ランタン水和物	5
		トシリズマブ(遺伝子組換え)	4
		ニボルマブ(遺伝子組換え)	4
		メトトレキサート	4
		リバーロキサバン	4
		ジクロフェナクナトリウム	3
		シクロホスファミド水和物	3
		トファシチニブクエン酸塩	3
		レンバチニブメシル酸塩	3
	その他	77	
	合 計	135	
	十二指腸潰瘍 (2020年 4月集計)	レンバチニブメシル酸塩	7
		アスピリン	4
		ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	4
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	4
		オキサリプラチン	3
ベバシズマブ(遺伝子組換え)		3	
炭酸ランタン水和物		3	
エルロチニブ塩酸塩		2	
グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル		2	
クロピドグレル硫酸塩		2	
スニチニブリンゴ酸塩		2	
ダントロレンナトリウム水和物		2	
ドセタキセル		2	
トファシチニブクエン酸塩		2	
パゾパニブ塩酸塩		2	
ベタメタゾン		2	
レボドパ・カルビドパ水和物		2	
その他	33		
合 計	81		

	消化性潰瘍 (2020年 7月集計)	シナカルセト塩酸塩	5
		ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	4
		エポエチン アルファ(遺伝子組換え)	3
		セレコキシブ	3
		ジクロフェナクナトリウム	2
		トシリズマブ(遺伝子組換え)	2
		アフリベルセプト(遺伝子組換え)	1
		エルロチニブ塩酸塩	1
		カルシトリオール	1
		セベラマー塩酸塩	1
		プレドニゾン	1
		メトトレキサート	1
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	1
		合 計	26
	胃粘膜病変 (2020年 7月集計)	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	3
		グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル	2
		メトトレキサート	1
		ランソプラゾール	1
		合 計	7

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。

下記に関連する MedDRA 用語を示すが、該当する用語数が多いので PT (基本語) のみを示した。これらの PT は2つの HLT (高位語)「HLT: 消化性潰瘍および穿孔」、「HLT: 部位不明の消化管潰瘍および穿孔」でグルーピングされているので HLT を利用した検索も可能である。

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) では「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞 (SMQ)」が開発されており、包括的な症例検索が可能である。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term)	
出血性消化性潰瘍	Peptic ulcer haemorrhage
消化性潰瘍	Peptic ulcer
穿孔性消化性潰瘍	Peptic ulcer perforation
閉塞性消化性潰瘍	Peptic ulcer, obstructive
閉塞性穿孔性消化性潰瘍	Peptic ulcer perforation, obstructive
ストレス潰瘍	Stress ulcer
胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer
憩室穿孔	Diverticular perforation
出血性胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer haemorrhage
出血性吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer haemorrhage
消化管びらん	Gastrointestinal erosion
消化管穿孔	Gastrointestinal perforation
穿孔性胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer perforation
穿孔性吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer perforation
吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer
閉塞性吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer, obstructive
ヘリコバクター性消化性潰瘍	Peptic ulcer helicobacter
サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍	Cytomegalovirus gastrointestinal ulcer
上部消化管穿孔	Upper gastrointestinal perforation
吻合部びらん	Anastomotic erosion

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. 23.0 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)	消化性潰瘍		0
	胃潰瘍	他に分類されない代謝性医薬品(399)	2
		解熱鎮痛消炎剤(114)	1
		合計	3
	十二指腸潰瘍	他に分類されない代謝性医薬品(399)	2
		解熱鎮痛消炎剤(114)	2
		カルファ剤(621)	1
		合計	5
	胃粘膜病変		0

※ 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> ）