

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。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> ）