

7. 引用文献・参考資料

1. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, *et al.* Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatol Res* 2019; 49: 105-110.
2. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, *et al.* Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 2018; 53: 752-769.
3. 持田 智, 中山伸朗. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全 (LOHF) の実態 (2016 年) : 平成 29 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成29 年度総括・分担研究報告書, 2018; pp85-104.
4. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, *et al.* Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1,676 cases between 1997 and 2006. *Hepatol Res* 2009; 39: 427-431.
5. Murata K, Hamada M, Sugimoto K, *et al.* A novel mechanism for drug-induced liver failure: inhibition of histone acetylation by hydralazine derivatives. *J Hepatol* 2007; 46: 322-329.
6. Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, *et al.* Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. *In Vivo* 2011; 25: 803-812.
7. Huang YS, Chern HD, Su WJ, *et al.* Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2003; 37: 924-930.
8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, *et al.* NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1091-1101.
9. Takayama H, Sato T, Ikeda F, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. *Hepatol Res* 2016; 46: 489-491.
10. ブリストルマイヤーズスクラブ株式会社. ダクルインザ・スンベプラ 適正使用のお願い. 2016.
11. 日本肝臓学会編 C 型肝炎治療ガイドライン (第 6.2 版) 2018 年 10 月 . http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver6.2_v1.1.pdf.
12. Furihata T, Matsumoto S, Fu Z, *et al.* Different interaction profiles of direct-acting anti-hepatitis C virus agents with human organic anion transporting polypeptides. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4555-4564.
13. Fujii Y, Uchida Y, Mochida S. Drug-induced immunoallergic hepatitis during combination therapy with daclatasvir and asunaprevir. *Hepatology* 2015; 61: 400-401.

14. Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, *et al.* Relationships between serum asunaprevir concentration and alanine aminotransferase elevation during daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. **J Med Virol** 2016; 88: 506-511.
15. 阿部晋也, 谷口止廣, 杉山雅俊, *et al.* セデス A により急性肝不全、DIC、急性腎不全を合併した 1 症例. **救急医学** 1981; 5: 1601-1603.
16. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, *et al.* How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 356-62.
17. Paul A, Andrzej S, David E, *et al.* Liver Injury from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the United States. **Liver Int** 2016; 36: 603-609.
18. 須藤チエ, 前川京子, 瀬川勝智, *et al.* 医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向. **Bull Natl Inst Health Sci** 2012; 130: 66-70.
19. 中村 和子, 相原 道子, 三谷 直子, *et al.* 本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 症例の臨床的検討—HHV-6 陽性例と陰性例の比較検討—. **日本皮膚科学会雑誌**, 2005; 115: 1779-1790.
20. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. **Epilepsia** 1987; 28: S23-S29.
21. Parker WA, Shearer CA. Phenytoin hepatotoxicity: a case report and review. **Neurology** 1979; 29: 175-188.
22. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. **Hepatology.** 2010; 52: 2065-2076.
23. Bjornsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. **Liver Int** 2017; 37: 173-178.
24. Perdices EV, Medina-Caliz I, Hermando S, *et al.* Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish hepatotoxicity registry. **Rev Esp Enferm Dig** 2014; 106: 246-254.
25. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, *et al.* Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. **Hepatology** 2014; 60: 679-686.
26. Bjornsson E, Jacobsen EI, Kalaizakis E, *et al.* Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. **J Hepatol** 2012; 56: 374-380.
27. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. **Hepatology** 2013; 58: 388-396.
28. Swank LA, Chejfec G, Nemchausky BA. Allopurinol-induced granulomatous hepatitis and a sarcoid-like reaction. **Arch Intern Med** 1978; 138: 997-998.

29. Kaufmann P, Torok M, Hanni A, *et al.* Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. *Hepatology* 2005; 41: 925-935.
30. Chounta A, Zouridakis S, Ellinas C, *et al.* Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. *J Hepatol* 2005; 42: 944-946.
31. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, *et al.* Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989; 9: 679-685.
32. Ho YF, Chou HY, Chu JS, *et al.* Comedication with interacting drugs predisposes amiodarone users in cardiac and surgical intensive care units to acute liver injury. *Medicine* 2018; 97: 37.
33. Mattar W, Juliar B, Gradus-Pizlo I, *et al.* Amiodarone hepatotoxicity in the context of the metabolic syndrome and right-sided heart failure. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009; 18: 419-423.
34. Kim BB, Kim DM, Choi DH, *et al.* Amiodarone toxicity showing high liver density on CT scan with normal liver function and plasma amiodarone levels in a long-term amiodarone user. *Int J Cardiol* 2014; 172: 494-495.
35. 須山由紀、鈴木 剛、高橋秀和ら. Mosapride citrate (ガスモチン[®]) による薬剤性肝障害の 1 例. *肝臓* 2004; 45: 149-152.
36. Sako A, Bae SK, Gushima T, *et al.* Drug-induced liver injury associated with mosapride citrate: A report of two cases. *Intern Med* 2017; 56: 41-45.
37. Capitain O, Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S. Cytolytic hepatitis and esomeprazole during chemotherapy. *Presse Med* 2005; 34: 1235-1236.
38. Thomas B, Mohamed M, Hail MA, *et al.* A case of probable esomeprazole-induced transient liver injury in a pregnant woman with hyperemesis. *Clin Pharmacol* 2016; 8: 199-202.
39. Aktas B, Basar O, Altinbas A, *et al.* Rabeprazole-induced acute cholestatic liver injury. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 309-310.
40. Keshmiri H, Behal A, Shroff S, *et al.* Clopidogrel-induced severe hepatitis: A case report and literature review. *Case Reports Hepatol* 2016; 2016: 8068276.
41. Zahno A, Bouitbir J, Maseneni S, *et al.* Hepatocellular toxicity of clopidogrel: mechanisms and risk factors. *Free Radic Biol Med* 2013; 65:208-216.
42. Mizushima M, Iwata N, Fujimoto TT, *et al.* Patient characteristics in ticlopidine hydrochloride-induced liver injury: Case-control study. *Hepatol Res* 2005; 33: 234-240.
43. Zeolla MM, Carson JJ. Successful use of clopidogrel for cerebrovascular accident in a patient with suspected

ticlopidine-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 939-941.

44. Livingston H., Livingston S.F. Agranulocytosis and hepatocellular jaundice: Toxic manifestations following PTU therapy. *J.A.M.A.* 135: 422, 1947.
45. Colwell A.R. Jr., Sando D.E., Lang S.J. Propylthiouracil-induced agranulocytosis, toxic hepatitis, and death: Report of a case. *J.A.M.A.* 148: 639, 1952.
46. Rivkees SA, Mattison DR. Ending Propylthiouracil-Induced Liver Failure in Children. *N Eng J Med* 2009; 360:1574-5.
47. Cooper DS1, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1881-1882.
48. 神保りか, 吉岡篤史, 高橋有香, *et al* トラニラストが原因と考えられた薬物性肝障害の5症例. *日本消化器病学会雑誌* 2005; 102: 1051-1054.
49. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, *et al*. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646-657.
50. Oketani M, Ide A, Nakayama N, *et al*. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. *Hepatol Res* 2013; 43: 97-105
51. **Mochida S**, Nakao M, Nakayama N, *et al*. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016; 51: 999-1010.
52. Khan N, Abbas AM, Whang N, *et al*. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 359-367.
53. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, *et al*. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 90: 711-716.
54. Cheng HS, Rademaker. M Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis: Targets and Therapy* 2018; 8: 21-29.
55. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会／編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版 .
<https://www.ryumachi-jp.com/publication/pdf/MTX2016kanni.pdf>
56. 新井 修 大元謙治 能登原 憲司ら. インフリキシマブが原因と考えられた急性肝障害の1例. *日本消化器病学会雑誌* 2013; 110: 104-111.
57. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:

84-86.

58. 為田 鞠彦, 足立 幸彦, 渡辺 明治. 薬剤性肝障害の全国集計. **最新肝臓病学**. 渡辺 明治, 樋口 清博編, 新興医学, 東京, 2001; pp50-61.
59. 堀池 典生, 村田 洋介, 滝川 一, et al. 薬物性肝障害の実態—全国調査—. **薬物性肝障害の実態** 恩地 森一監修, 中外医学社, 東京, 2008; pp1-10..
60. Nguyen MC, Stewart RB, Banerji MA, et al. Relationships between tamoxifen use, liver fat and body fat distribution in women with breast cancer. **Int J Obes Relat Metab Disord**; 2001; 25: 296–298.
61. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). **J Clin Exp Hepatol** 2014; 4: 332–346.
62. PMDA ホームページより集計
63. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. **Ann Oncol** 2004; 15: 460–466.
64. スチバーガ適正使用ガイド 大腸癌・消化管間質腫瘍編 .
https://pharma-navi.bayer.jp/omr/online/product_material/170803_STC170401CRC_GIST.pdf
65. スチバーガ使用成績調査最終報告書
66. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. **Liver Int** 2018; 38: 976–987.
67. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, et al. Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. **Invest New Drugs** 2013; 31: 1071-1077.
68. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, et al. Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer **Invest New Drugs** 2017; 35: 529–536.
69. De Martin E, Michot J-M, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. **J Hepatol** 2018; 68: 1181–1190.
70. オプジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド 2019年7月作成、小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
71. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3.1_v1.1.pdf.
72. 松崎 靖司, 鬼山 幸生, 篠崎 梢. PMDAにおける医薬品副作用被害救済制度からみた薬物性肝障害の実態. 特集/薬物性肝障害の新展開: 疑問点の集約とその解決を探る. **肝胆臓** 2014; 68: 133-140.

73. 伊藤 隆. 厚生労働省副作用情報に基づく一般用漢方製剤の副作用の件数を内容の調査. *日東医誌* 2016; 67: 184-190.
74. 山本 博之, 田中 篤, 北川 諭, *et al.* 防風通聖散の長期服用中肝障害が出現し, 劇症化に至った1例. *肝臓* 2003; 44: 579-585.
75. Watanabe T, Abe M, Tada F, Aritomo K, *et al.* Drug-induced liver injury with serious multiform exudative erythema following the use of an over-the-counter medication containing ibuprofen. *Intern Med* 2015; 54: 395-359.
76. Mantani N, Kogure T, Sakai S, *et al.* Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. *Phytomedicine* 2002 ; 9: 280-287.
77. 五野由佳理, 小田口浩, 早崎知幸, *et al.* 漢方薬による薬物性肝障害の症例検討. *日本東洋医学雑誌* 2010; 61: 828-833
78. 伊藤隆, 菅生昌高, 千々岩武陽, *et al.* 当院の随証治療における甘草および黄ゴンによる副作用の臨床的特徴. *日本東洋医学雑誌* 2010; 61: 299-307.
79. 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, *et al.* 漢方薬による肝障害報告の再検討ーリンパ球幼若化試験偽陽性の問題と関連してー. *肝臓* 2002; 43: 282-287.
80. 下平 秀夫, 野崎 真由, 権 娟大, *et al.* PMDA 医薬品副作用データベースを利用した漢方製剤の副作用の解析. *医薬品情報学* 2014; 16: 16-22.
81. 恩地森一, 滝川一, 村田洋介, *et al.* 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. *肝臓* 2005; 46: 142-148.
82. Tokumoto Y1, Horiike N, Onji M, Drug-induced hepatitis due to repeated use of hair dye. *Intern Med* 2003; 42: 1104-1106.
83. 道免 和文, 田中 博文, 下田 慎治, 相島 慎一, *et al.* 異なる中国製ダイエット用健康食品のそれぞれで薬物性肝障害を来した1例. *肝臓* 2018; 59: 171-179.
84. 木村 吉秀, 山内 学, 成田 真, *et al.* ウコンによる薬物性肝障害により影響を受けた自己免疫性肝炎の1例. *肝臓* 2005; 46: 26-32.
85. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
86. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 14.

87. 薬物性肝障害の診断基準案. *薬物と肝* (第3回薬物と肝研究会記録), 社稷印刷, 東京, 1978; pp96-98.
88. 滝川 一, 恩地 森一, 高森 頼雪, *et al.* DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓* 2005; 46: 85-90.
89. Naiki T, Nakayama N, Mochida S, *et al.* Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. *Hepatol Res* 2012; 42: 68-75.
90. Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol* 2012; 47: 849-861.
91. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-864.
92. Ogawa Y, Murata Y, Saibara T, *et al.* Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis in patients with breast cancer: determination of a suitable biopsy site for diagnosis. *Oncol Rep* 2003; 10:1473-1478.
93. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, *et al.* Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood. Am Soc Hematol* 2016; 127: 1656-1665.
94. Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, *et al.* Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* (in press).
95. Sawada K, Shonaka T, Nishikawa Y, *et al.* Successful Treatment of Nivolumab-related Cholangitis with Prednisolone: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med* (in press).
96. 稲垣克哲, 森 奈美, 本田洋洋士, *et al.* アシュワガンダによる遷延性高度黄疸を伴った薬物性肝障害の一例. *肝臓* 2017; 58: 448-454.
97. 丸川洋平, 大石尚毅, 水越英四朗, *et al.* Benzbromarone (商品名: ユリノーム) による劇症肝炎亜急性型の一例. *肝臓* 2004; 45: 354-359.
98. 持田 智. 急性肝不全: わが国における課題. *肝臓* 2015; 56: 453-460.
99. 山本崇文, 内藤岳人, 浦野文博, *et al.* ニボルマブおよびイビリムマブの順次投与による検疫関連有害事象と考えられる非昏睡型急性肝不全の一例. *肝臓* 2019; 60: 83-90.
100. 神田達郎, 横須賀収, 千葉哲博, *et al.* クエン酸タモキシフェン内服中に発症した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の1例. *日本消化器病学会誌* 2002; 99: 1119-1121.

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、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、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ないことに留意。
- 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. 21.1 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
平成 28 年度 (平成 31 年 3 月集計)	薬物性肝障害	メトトレキサート	30
		セフトリアキソンナトリウム水和物	19
		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	9
		モサプリドクエン酸塩水和物	9
		ニンテダニブエタンスルホン酸塩	8
		セレコキシブ	7
		アセトアミノフェン	6
		アムロジピンベシル酸塩	6
		アモキシシリン水和物	6
		トルバプタン	6
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
		プレガバリン	6
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	6
		その他	333
		合 計	457

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 29 年度 (平成 31 年 3 月集計)	薬物性肝障害	パゾパニブ塩酸塩	22
		アセトアミノフェン	13
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	13
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	10
		モサプリドクエン酸塩水和物	10
		ニンテダニブエタンスルホン酸塩	9
		プレガバリン	8
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	7
		トラニラスト	7
		メシル酸ガレノキサシン水和物	7
		レボフロキサシン水和物	7
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	7
		その他	412
		合 計	532

※ 類似の副作用名（肝障害、肝機能異常など）もありますが、ここでは薬物性肝障害を対象としています。

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索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.21.1 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
○PT：基本語 (Preferred Term) 薬物性肝障害	Drug-induced liver injury
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 薬剤誘発性肝疾患 薬剤誘発性肝炎 薬剤誘発性アレルギー性肝炎 薬剤誘発性肝炎 薬剤誘発性中毒性肝炎 ハイの法則例 薬物性肝障害 D I L I 薬剤誘発性肝毒性	Drug-induced liver disease Drug-induced hepatitis Hepatitis allergic drug-induced Hepatitis drug-induced Hepatitis toxic drug-induced Hy's law case Drug-induced liver injury DILI Drug-induced hepatotoxicity

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25年度～平成29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. 21.0）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25～29年度 (令和元年6月集計)	肝機能異常	解熱鎮痛消炎剤（114）	212
		漢方製剤（520）	204
		消化性潰瘍用剤（232）	147
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの（613）	95
		その他のアレルギー用薬（449）	90
		その他	871
		合計	1,619

※ ここでは薬物性肝障害を肝機能異常として表示しています。

※ 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	生計維持者以外の人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。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)

改訂履歴

年月日	改訂理由
平成 20 年 9 月	新規作成
令和元年 9 月	改定版公表
令和 2 年 3 月	誤記訂正 (訂正内容) 65 ページ 【誤】 a. テガフル・ウラシル (UFT) <u>葉酸拮抗薬で免疫抑制作用もあり、抗がん剤としての使用の他、関節リウマチ、乾癬などにも使用されている。用量依存性、服用期間依存性に肝障害が発症、悪化する。代謝産物に肝毒性があり、初期には脂肪化、核多型、炎症（脂肪肝炎類似）を認めるが、進行と共に線維化が進行し肝硬変に至り、発癌の報告もある。自覚症状はあまりなく、使用開始後軽度</u><u>にトランスアミナーゼ上昇を来すが、線維化の進行を示す指標とはならず診断には超音波検査や肝生検を必要とする。高齢者、基礎に肝疾患のある患者、アルコール多飲者では悪化しやすい。トランスアミナーゼ上昇は葉酸の投与で改善する。</u> 【正】 a. テガフル・ウラシル (UFT) <u>抗がん剤の中ではUFTによる薬物性肝障害の頻度が高い。PMDAによると、2009 年に UFT による症例が 38 例報告されており、うち 6 例は肝不全の症例であった [62]。しかし、その後 UFT による薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFT の使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうち UFT が起因の症例は 11 例で最も多かった（表 17） [2, 3]。</u>
令和 2 年 3 月	誤記訂正 (訂正内容) 113 ページ 【誤】 70. <u>アトラス「オブジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実</u><u>際」</u>、小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 【正】 70. <u>オブジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド 2019 年 7 月作成</u>、小野薬品工業株式会社、ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社