

7. 引用文献・参考資料

- 1) 日本小児神経学会 小児急性脳症診療ガイドライン 2016, [online] https://www.childneuro.jp/uploads/files/about/AE2016GL/4ae2016_1general.pdf (参照2019-3-21)
- 2) Gentile S, Buffa C, Ravetti C, Sacerrote I. State of stupor from valproic acid during chronic treatment: Case report. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:215-217.
- 3) Inaba H, Khan RB, Laningham FH, Crews KR, Pui CH, Daw NC. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:178-184.
- a) 清水 優輝, 颯佐 かおり, 阿部 裕一, 盛田 英司, 大竹 明, 山内 秀雄. Ceftoram Pivoxil による二次性カルニチン欠損に伴う急性脳症の一例. *日本小児放射線学会雑誌* 2019;35(1):56-60
- 4) Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B: Heterozygote ornithine transcarbamoylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 1999;42:666-668.
- 5) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-128.
- 6) De Groen PC, et al. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *N Eng J Med* 1987;317:861-866.
- 7) Thompson CB, et al. Association between cyclosporine neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 2 1984;1116-1120.
- 8) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int* 2003;45:5-9.
- b) 日本小児科学会 カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018, [online] http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/20181207_shishin.pdf (参照 2019-3-21)
- 9) 藤巻恭子、柳垣繁、村杉寛子、佐々木香織. *東女医大誌* 1999;69:677-687.
- 10) Osawa M, Hirano Y, Nagaki S, Fujimaki K, Chikamoto H, Katsumori H, Uehara T, Yanagaki S, Ishii N, Imai K, Oguni H, Kawakami Y. Effects of theophylline on the central nervous system. *Current advances in pediatric allergy and clinical immunology.* 215-230.
- 11) Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdose and toxicities. *Ann Emerg Med* 1998;17:135-144.
- 12) Richards W, Chuch JA, Brent DK. Theophylline-associated seizures in children. *Ann Alleg* 1985;54:276-279.
- 13) Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-373.

- 14) Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:1-7.
- 15) Baganz MD, Dross PE: Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy:MR appearance. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1779-1781.
- 16) Ziyeh S, Thiel T, Spreer J, Klisch J, Schumacher M: Valproate-induced encephalopathy: Assessment with MR-imaging and 1H MR spectroscopy. *Epilepsia* 2002;43:1101-1105.
- 17) Misawa A, Takeuchi Y, Hibi S, Todo S, Imashuku S, Sawada T. FK506-induced intractable leukoencephalopathy following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:331-334.
- 18) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. *Transplantation*. 2000 Feb 27;69(4):467-72.
- 19) Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity. *Clin Toxicol* 2009;47:101-111.
- 20) Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, Gunn WJ, Schonberger LB, Fairweather WR, Drage JS, LaMontagne JR, Kaslow RA, Burlington DB, et al. Public Health Service study on Reye's syndrome and medications. Report of the pilot phase. *N Engl J Med* 1985;313:849-857.
- 21) Kakita H, Aoyama M, Hussein MH, Kato S, Suzuki S, Ito T, Togari H, Asai K. Diclofenac enhances proinflammatory cytokine-induced nitric oxide production through NF- κ B signaling in cultured astrocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 238:56-63.
- 22) Warter JM, Marescaux C, Brandt C, et al: Sodium-valproate associated with phenobarbital: Effect on ammonia metabolism in humans. *Epilepsia* 1983;24:628-633.
- 23) Kay JDS, Hilton-Jones D, Hyman N: Valproate toxicity and ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Lancet* 1986;ii:1283-1284.
- 24) Duarte J, Macias S, Coria F, Fernandez, Claveria LE: Valproate-induced coma: Case report and literature review. *Ann Pharmacother* 1993;27:582-583.
- 25) Blindauer KA, Harrington G, Morris GL, Ho KC: Fulminant progression of demyelating disease after valproate-induced encephalopathy. *Neurology* 1998;51:292-295.
- 26) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 27) Hasegawa Y, Kikawa Y, Miyamaoto J, Sugimoto S, Adachi M, Ohura T, Mayumi M. Intravenous glycerol therapy should not be used in patients with unrecognized fructose-1,6-bisphosphatase deficiency. *Pediatr Int* 2003;45:5-9.
- 28) 水口雅. テオフィリンの神経毒性：けいれんの遷延・重症化とけいれん重積型急性脳症. *日本小児科学会雑誌* 2007;111:140.
- 29) 医薬品・医療用具等安全性情報 No. 167

http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI167d.html#11

- 30) 阿部裕樹、吉川秀人、山崎佐和子ほか. Theophylline関連けいれんに対する初期治療効果の検討. 日本小児科学会雑誌. 2003;107:1356-1360.
- 31) 松岡典子、森田清子、絹巻暁子ら. テオフィリン治療中に生じた痙攣重積状態の臨床的検討. 日本小児科学会雑誌 2006;110:1234-1241.
- 32) Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S. Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy. *Pediatr Int* 2003;45:734-736.

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。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	脳症	イホスファミド	3
		インフルエンザHAワクチン	2
		テオフィリン	2
		バルプロ酸ナトリウム	1
		アダリムマブ（遺伝子組換え）	1
		アムホテリシンB	1
		ザナミビル水和物	1
		セボフルラン	1
		ラモトリギン	1
		乾燥BCGワクチン	1
		乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン	1
		乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	1
		組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）	1
		沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	1
		沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ（セービン株）混合ワクチン	1
		組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由	1

		来)	
		合計	20
平成 29 年度	脳症	乾燥ヘモフィルス b 型ワクチン（破傷風トキソイド結合体	6
		乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	4
		組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）	4
		沈降 1 3 価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	4
		インフルエンザ HA ワクチン	3
		スルピリド	3
		乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン	3
		ハロペリドール	2
		ザナミビル水和物	2
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	2
		弱毒生ヒトロタウイルスワクチン	2
		その他	9
	合計	44	

平成 28 年度	譫妄	ザナミビル水和物	1
		合計	1
平成 29 年度	譫妄	レベチラセタム	1
		デクスメデトミジン塩酸塩	1
		グアンファシン塩酸塩	1
		ザナミビル水和物	1
		プロポフォール	1
		ミダゾラム	1
		合計	6

ピボキシル基含有抗菌薬による年度別報告件数

年度	副作用名	医薬品名	報告件数
平成 23 年度	脳症	セフジトレン ピボキシル	1
平成 24 年度	脳症	テビペネム ピボキシル	1
平成 25 年度	脳症	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物	2
平成 26 年度	脳症	セフテラム ピボキシル	2
平成 27 年度 ～29 年度			0

※ いずれも 0～19 歳における件数を集計したものです。

※ 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.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。

MedDRAでは、「小児」を特定する「急性脳症」用語は収載されていないため、下記に「急性脳症」に関連するMedDRAのPT (基本語) とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「急性脳症」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 新生児脳症	Encephalopathy neonatal
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 急性新生児脳症 慢性新生児脳症	Encephalopathy neonatal acute Encephalopathy neonatal chronic
○PT：基本語 (Preferred Term) 脳症	Encephalopathy
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症 慢性脳症 脳症NOS 脳症、詳細不明 インフルエンザ脳症 非活動性脳症	Encephalopathy acute Encephalopathy chronic Encephalopathy NOS Encephalopathy, unspecified Influenza encephalopathy Static encephalopathy
○PT：基本語 (Preferred Term) 譫妄	Delirium
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 急性脳症候群 急性譫妄 身体疾患による譫妄 夜間譫妄 中毒性譫妄 譫妄、原因不明 急性脳障害	Acute brain syndrome Acute delirium Delirium due to a general medical condition Delirium nocturnal Delirium toxic

藥物誘發性譫妄	Delirium, cause unknown
感覺遮断性譫妄	Disorder brain (acute)
亜急性譫妄	Drug-induced delirium
日没現象	Sensory deprivation delirium
低活動型譫妄	Subacute delirium
過活動型譫妄	Sundowning
混合型譫妄	Hypoactive delirium
	Hyperactive delirium
	Mixed delirium

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）	新生児脳症		0
	脳症(成人を含む)	気管支拡張剤（225）	22
		抗原虫剤（641）	13
		抗ウイルス剤（625）	10
		ワクチン類（631）	7
		強心剤（211）	4
		その他	13
		合計	69
	譫妄(成人を含む)	抗てんかん剤（113）	2
		精神神経用剤（117）	2
		他に分類されない治療を主目的としない医薬品（799）	2
気管支拡張剤（225）		1	
合計		7	

※ 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。

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