

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

須藤千エ, 前川京子, 瀬川勝智, 花谷忠昭, 佐井君江, 斎藤嘉朗[#]

Trends in drug-induced liver injury based on reports of adverse reactions to PMDA in Japan

Chie Sudo, Keiko Maekawa, Katsunori Segawa, Tadaaki Hanatani, Kimie Sai and Yoshiro Saito[#]

Reports on drug-related adverse reactions from manufacturing/distributing pharmaceutical companies or medical institutions/pharmacies are regulated under the Pharmaceutical Affairs Law of Japan, and this system is important for post-marketing safety measures. Although association between the medicine and the adverse event has not been clearly evaluated, and an incidence may be redundantly reported, this information would be useful to roughly grasp the current status of drug-related adverse reactions. In the present study, we analyzed the incidence of drug-induced liver injury by screening the open-source data publicized by the homepage of Pharmaceutical and Medical Devices Agency from 2005 to 2011 fiscal years. Major drug-classes suspected to cause general drug-induced liver injury were antineoplastics, anti-inflammatory agents/common cold drugs, chemotherapeutics including antituberculous drugs, antidiabetics, antiulcers and antiepileptics. In addition, reported cases for fulminant hepatitis were also summarized. We found that antituberculous isoniazid and antineoplastic tegafur-uracil were the top two suspected drugs. These results might deepen understanding of current situations for the drug-induced liver injury in Japan.

Keywords: drug-induced liver injury, reports of adverse reactions, drug classes, fulminant hepatitis

1. 緒言

臨床試験段階では、投与される患者数が限定されているため、発生率が低い副作用は検出されない場合が多く、市販後に明らかになるケースは比較的多い。製造販売業者は、臨床試験段階において特定された、またはその潜在性や情報不足が把握された安全性検討事項に関して、平成24年4月11日に発出された医薬品リスク管理計画指針に基づき、平成25年4月1日より、ICH E2Eに規定されている医薬品安全性監視計画に加えて、リスク最小化計画に反映させ、販売開始予定時期の1ヶ月前までに医薬品リスク管理計画書として提出することとなる。これらは副作用等の安全性検討事項が市販後に明らかになった場合には、見直しを行う必要がある。市販後の安全性監視方法としては、製造販売後安全管理の基準に関す

る省令（GVP）に基づく市販直後調査¹⁾、製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（GPSP）に基づき行われる使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験¹⁾、等がある。

このような市販後安全性監視の一環として行われるのが、薬事法第77条の4の2第1項に基づき、薬事法施行規則第253条第1項に規定される副作用等報告である¹⁾。これは製造販売業者に、当該医薬品との関連が明らかに否定できる以外の有害事象症例（死亡、障害、死亡または障害につながる恐れのあるもの、治療のための入院またはその延長が必要なもの、等と対象を規定）の報告を義務づけたものである。有害事象発生の情報を入手した日から、その重篤度や新規性に応じて、15日以内または30日以内に、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に報告する義務が課されている。また全ての医療機関および薬局においても、薬事法第77条の4の2第2項の規定により、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために必要と認める際は、副作用等の発生を厚生労働大臣に報告しなければならない¹⁾。

PMDAでは、上記、製造販売業者・医療機関からの報

[#] To whom correspondence should be addressed:

Yoshiro Saito, PhD.; Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext.560; Fax: +81-3-3700-9788; E-mail: yoshiro@nihs.go.jp

告症例をラインリスト（平成24年4月27日からはダウンロードも可能）、および医薬品毎の集計値としてWeb上で公開している。これらは1) 副作用の疑い症例であり因果関係の評価したリストではないこと、2) 薬物併用療法の場合は、医薬品名が重複してカウントされている可能性があること、3) 一つの症例が複数の副作用を発現している場合があり、この場合は複数の副作用がカウントされること、4) 報告数であり、投薬患者数等が不明であることから、副作用の発生頻度は不明であること、5) 法律で義務づけられているものの、全ての副作用症例が報告されているとの確認はされていないこと、などの性質を有する情報であるが、当該医薬品投与症例で発生した有害事象数として、大まかな発生動向を把握することが可能と考えられる。

昨年度の衛研報告にて、間質性肺炎患、横紋筋融解症、アナフィラキシーショック（アナフィラキシー反応を含む）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群を含む、SJS）および中毒性表皮壊死融解症（TEN）に関し、7年間の発生数動向の報告を行った。本年度は医薬品副作用等報告の数として最も多いとされ、また開発中止や市販後における販売中止に至る原因となることが多い、薬物性肝障害に関し、最近の動向を調査・解析した。

2. 方法

重篤副作用としては、薬物性肝障害を対象とし、PMDAのホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp）上で公開されている「副作用が疑われる症例報告ラインリスト」に関

して、調査を行った。薬物性肝障害に関しては、「ICH国際医薬品用語集日本語版（MedDRA/J）」において、関連する基本語が多数あり、検索は容易ではない。本調査では、まず重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」（<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>）において調査に用いられている検索語である「肝障害」および「肝機能異常」に関し、2011年度にいずれかにおいて5件以上報告されている医薬品50品目を抽出した。これらの医薬品に関し、さらに基本語である「肝炎」、「急性肝炎」、「劇症肝炎」、「黄疸」、「胆汁うっ滞」、「胆汁うっ滞性黄疸」、「胆汁うっ滞性肝炎」、「肝不全」、「急性肝不全」、「自己免疫性肝炎」、および関連語である「薬物性肝障害」、「肝細胞損傷」、「混合型肝損傷」、「高ビリルビン血症」の合計数を集計した。なお、調査対象期間は2005年度から2011年度としたが、2011年度については2011年4月1日から同年12月31日までの9ヶ月間の集計値である（2012年1月から3月までのデータは投稿時に未公表のため）。また各Tableに示した薬効分類は、日本標準商品分類番号の薬効分類番号に基づいた。

一方、劇症肝炎に関しては、別途、同じPMDAのラインリストより、2005年度から2011年度において1件以上報告があった238品目を抽出し、7年間の合計報告数を算出した。

3. 結果と考察

まず検索語として、「肝障害」または「肝機能異常」を用いた場合の結果をTable 1に示す。方法として2011年4月からの9ヶ月間に、いずれかの検索語で5症例以上との条件を用いたため、症例数の下限条件を付けなかった

Table 1 Reported numbers of major hepatotoxicities for recent 7 years in Japan (最近7年間の本邦における主要薬物性肝障害の報告数)

医薬品名	薬効分類(代表例)	2011年度 ^{a)}			2010年度			2009年度			2008年度			2007年度			2006年度			2005年度		
		肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計	肝障害	肝機能異常	合計
ソラフェニブシド酸塩 内用薬	その他の腫瘍用剤	12	46	58	20	69	109	41	177	218	13	98	111	—	—	—	—	—	—	—	—	—
メルファラン 注射薬	アルキル化剤(腫瘍用薬)	14	24	38	17	11	28	1	0	1	2	1	3	0	4	4	0	2	2	4	1	5
ラモリボン 内用薬	抗てんかん薬	12	22	34	3	4	7	4	11	15	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン 注射薬	その他の生物学的製剤(免疫抑制剤)	12	13	25	16	6	22	6	3	9	1	0	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
カルバマゼピン 内用薬	抗てんかん薬	11	11	22	11	15	26	18	19	37	13	12	25	24	15	39	15	10	25	9	32	41
シクロスポリン 内用薬	他に分類されないその他の代謝性医薬品(免疫抑制剤)	9	12	21	1	6	7	2	3	5	3	11	14	8	16	4	3	7	2	6	8	8
シタグリプチン酸塩水和物 内用薬	糖尿病用剤	6	13	19	8	15	23	1	3	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
レナリドミド水和物 内用薬	その他の腫瘍用剤	4	15	19	2	19	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	6	12	18	5	2	7	3	7	10	2	7	9	13	3	16	7	6	13	12	10	22
テルビナフィン塩酸塩 内用薬	その他の化学療法剤	6	11	17	7	5	12	16	19	35	45	52	97	35	37	72	43	43	86	49	41	90
ビルダグリブテン 内用薬	糖尿病用剤	6	10	16	7	5	12	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
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(イラクサギンウバ細胞由来) 注射薬	ワクチン類	5	11	16	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
デフェラシロクス 内用薬	解毒剤	4	11	15	7	14	21	9	9	18	7	3	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—
メシル酸ゲレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	5	9	15	8	10	18	1	8	9	4	13	17	3	3	6	—	—	—	—	—	—
アセトアミノフェン 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	12	2	14	14	0	14	18	1	19	7	4	11	6	2	8	10	1	11	7	4	11
トラニラスト 内用薬	その他のアレルギー用剤	5	9	14	6	5	11	4	6	10	4	6	10	4	11	15	4	15	19	5	19	24
ラバニブシド酸塩水和物 内用薬	その他の腫瘍用剤	2	12	14	2	26	28	1	12	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
クラリスロマイシン 内用薬	抗生物質(主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの)	7	6	13	9	4	13	6	4	10	4	10	14	7	6	13	6	9	15	3	4	7
ロキソプロフェンナトリウム水和物 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	8	5	13	7	2	9	4	5	9	8	12	20	13	13	26	16	7	23	12	18	30
アトルバスタチンカルシウム水和物 内用薬	高脂血症用剤	4	8	12	4	10	14	4	9	13	8	7	15	10	15	25	21	23	44	13	19	32
チガフルールラシル 内用薬	代謝性抗(腫瘍用薬)	5	7	12	7	9	16	8	19	27	10	12	22	4	16	20	7	15	22	13	23	36
ファモチジン 内用薬	消化性潰瘍用剤	8	4	12	9	2	11	2	3	5	13	9	22	10	3	13	10	8	18	6	5	11
レボフロキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	3	9	12	8	15	23	4	10	14	4	1	5	5	3	8	5	7	12	13	9	22
イソニアジド 内用薬	抗結核剤(化学療法剤)	9	2	11	5	3	8	5	7	12	3	9	12	3	13	13	5	3	8	2	3	5
遠方製剤(一般薬) 内用薬	遠方製剤	2	9	11	2	10	12	2	9	11	6	15	21	3	9	12	3	3	6	1	0	1
トリシズマブ(遺伝子組換え) 注射薬	その他の生物学的製剤(抗リウマチ薬)	1	9	10	2	4	6	1	5	6	1	11	12	0	0	0	0	1	1	0	0	0
ラベプラゾールナトリウム 内用薬	消化性潰瘍用剤	5	5	10	3	4	7	1	9	10	2	4	6	1	4	5	2	3	5	3	9	12
連ビリン系感胃剤(4) 内用薬		7	3	10	10	0	10	7	1	8	5	3	8	10	6	16	6	3	9	9	6	15

[-]は未発表を示す

^{a)}2011年度に関しては、2011年4月1日～2011年12月31日までの9ヶ月間の集計値

次に、その他の薬物性肝障害関連語14語を検索し、これらを含めて集計した結果について、報告数の上位30品目をTable 2に示した。追加して調査した14語に関しては、概して報告例数が少なく、これらの報告数を「肝障害または肝機能異常」の報告数に追加したTable 2の結果は、Table 1の結果と、順位に若干の変動はあったものの

最後に、薬物性肝障害の中で最も重篤とされる薬物性劇症肝炎に関して調査を行った。薬物性劇症肝炎は、濱岡らによる1998年～2003年を対象とした全国調査³⁾で、救命率が37%との報告がある。今回、過去7年間の全例を調査した結果のうち、上位14品目（計6件以上）をTable 3に示す。10件以上の報告があった品目は、抗結核剤イソニアジド、腫瘍用薬テガフル・ウラシル、抗結核剤リファンピシンであった。また「肝障害」または「肝機能異常」に関して、2011年度の9ヶ月間に報告が5件以上であった50品目に含まれなかった医薬品としては、リファンピシン、糖尿病用剤ボグリボース、抗結核剤エタンブトール、抗ウィルス剤オセルタミビル、抗血小板剤チクロピジン、不整脈用剤アミオダロンであった。各症例の精査により、リファンピシン投与10例のうち8例がイソニアジドとの併用、6例がエタンブトールとの併

*)「J」は未発売を示す

Table 3 Reported numbers of fulminant hepatitis for recent 7 years in Japan (最近7年間の本邦における劇症肝炎の報告数)

医薬品名	薬効分類(代表例)	年度							合計
		2011 ^{a)}	2010	2009	2008	2007	2006	2005	
イソニアジド 内用薬	抗結核剤	6	4	1	1	0	1	1	14
テガフル・ウラシル 内用薬	代謝拮抗剤(腫瘍用薬)	0	1	3	3	1	2	4	14
リファンピシン 内用薬	抗生物質(主として抗酸菌に作用するもの)	1	3	0	2	0	3	1	10
ボグリボース 内用薬	糖尿病用剤	1	2	2	0	3	0	1	9
エタンプトール塩酸塩 内用薬	抗結核剤	0	1	0	5	0	2	0	8
オセルタミビルリン酸塩 内用薬	抗ウイルス剤	1	2	1	0	0	2	2	8
チクロピジン塩酸塩 内用薬	その他の血液・体液用薬	0	1	2	0	1	1	3	8
ベンズブロマロン 内用薬	痛風治療剤	1	0	0	4	1	2	0	8
ロキソプロフェンナトリウム水和物 内用薬	解熱鎮痛消炎剤	0	1	1	0	3	2	1	8
アトルバスタチンカルシウム水和物内用薬	高脂血症用剤	0	1	0	0	1	2	3	7
アミオダロン塩酸塩 内用薬	不整脈用剤	0	1	2	1	1	1	1	7
クラリスロマイシン 内用薬	抗生物質(主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの)	1	0	0	3	1	1	1	7
アロプリノール 内用薬	痛風治療剤	0	0	1	3	0	1	1	6
メシル酸ガレノキサシン水和物 内用薬	合成抗菌剤	1	3	1	1	0	-	-	6
全薬品の合計数		54	66	55	87	64	81	65	472

[-]は未発売を示す

^{a)}2011年度に関しては、2011年4月1日～2011年12月31日までの9ヶ月間の集計値

用であり、4例が両抗結核剤との併用であった(Data not shown)。リファンピシンとイソニアジドとの併用療法では肝障害の発現率が2.55%と、各単剤(リファンピシン単剤で1.1%、イソニアジド単剤で1.6%)の場合よりも高いことが報告されている⁴⁾。またリファンピシンはヒトCYP2E1の発現を誘導するが⁵⁾、CYP2E1活性はイソニアジドによる血漿アラニンアミノ基転移酵素(ALT)値の上昇(即ち肝障害の発現)と相関していることが報告されている⁶⁾。従って、リファンピシン投与症例の大部分に関しては、リファンピシンとイソニアジドとの併用が、劇症肝炎の発現に関連している可能性が示唆される。一方、これら以外のボグリボース、オセルタミビル、チクロピジン、アミオダロンに関しては、これら抗結核剤との併用例はほとんど無く、別の要因によるものと考えられたが、発症機構は不明である。濱岡らによる上記の全国調査では、劇症肝炎(遅発性肝不全を含む)を発症した698例のうち、薬物性と判定された症例は67例であった。原因薬としては、抗炎症薬(感冒薬を含む)が最も多く、次いで精神病薬、抗菌・抗結核・抗真菌薬、腫瘍用薬、循環器病薬が多かった³⁾。調査期間の違いはあるものの、今回の14品目中10品目がこれらに該当し、ほぼ同様の結果が得られたと考えられた。

以上、薬物性肝障害に関し、公開されている副作用報告に関する集計結果および動向を報告した。前述のように、調査・解析対象とした副作用報告は重複報告も含まれること、必ずしも因果関係が明確でないこと、投与患者数が明らかでないために発生頻度を反映するものでは

ないこと、等に留意すべきであるが、大まかな発生傾向を知る上で、重要な情報が得られたと考えられる。

肝臓は化学合成医薬品の解毒代謝・代謝活性化および胆管への排泄を担うため、比較的副作用が起こりやすい臓器であると考えられる。薬物性肝障害は発症機構上、中毒性と特異体質性に分けられる。「中毒性」は薬物自体またはその代謝物が肝毒性を有するもので、アセトアミノフェンが例として挙げられる。「特異体質性」に関しては、さらに「アレルギー性」と「代謝性」に分類されるが、前者は免疫系の関与が、後者は代謝酵素活性の個人差の関与が、それぞれ示唆されており、共に遺伝子多型に関連しているとされる。例えば、前者の例では、腫瘍用薬ラパチニブによる肝障害発現とHLA-DQA1*02:01の関連が⁷⁾、後者の例では発売中止になった経口糖尿病薬トログリタゾンによる肝障害発現と反応性代謝物の除去に関与するグルタチオンS-転移酵素(GSTM1とGSTT1)の遺伝子全欠損多型の関連が⁸⁾それぞれ報告されており、さらにチクロピジンによる肝障害では、HLA-A*33:03と代謝活性化に関与するCYP2B6の多型という両者の関連が報告されている^{9, 10)}。このような遺伝子多型情報を用いた発症予測研究が進展し、リスク因子を有する患者への当該薬投与回避による薬物性肝障害発症の低減、さらには薬物性肝障害を理由にした医薬品の開発・販売中止の回避が早期に実現することを期待したい。

引用文献

- 1) 医薬品・医療機器等 製造販売後安全対策業務指針
2010, 薬事日報社 (2010.4)
- 2) 滝川一, 向坂彰太郎, 相磯光彦, 綾田穰, 久持顕
子, 辻恵二, 村田洋介, 安田宏, 出口章広: 肝臓,
48, 517-521 (2007)
- 3) 濱岡和宏, 中山伸朗, 松井淳, 稲生実枝, 名越澄
子, 藤原研司, 持田智: “薬物性肝障害の実態”, 恩
地森一監修, 中外医学社, pp.81-86 (2008)
- 4) Steele, M.A., Burk, R.F. and DesPrez, R.M.: *Chest*, **99**,
465-471 (1991)
- 5) Shen, C., Meng, Q., Zhang, G. and Hu, W.: *Br. J.*
Pharmacol., **153**, 784-791 (2008)
- 6) Yue, J., Peng, R.X., Yang, J., Kong, R. and Liu, J.: *Acta*
Pharmacol. Sin., **25**, 699-704 (2004)
- 7) Spraggs, C.F., Budde, L.R., Briley, L.P., Bing, N., Cox,
C.J., King, K.S., Whittaker, J.C., Mooser, V.E., Preston,
A.J., Stein, S.H. and Cardon, L.R.: *J. Clin. Oncol.*, **29**,
667-673. (2011)
- 8) Watanabe, I., Tomita, A., Shimizu, M., Sugawara, M.,
Yasuno, H., Koishi, R., Takahashi, T., Miyoshi, K.,
Nakamura, K., Izumi, T., Matsushita, Y., Furukawa, H.,
Haruyama, H. and Koga, T.: *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**,
435-455 (2003)
- 9) Hirata, K., Takagi, H., Yamamoto, M., Matsumoto, T.,
Nishiya, T., Mori, K., Shimizu, S., Masumoto, H. and
Okutani, Y.: *Pharmacogenomics J*, **8**, 29-33 (2008)
- 10) Ariyoshi, N., Iga, Y., Hirata, K., Sato, Y., Miura, G., Ishii,
I. and Nagamori, S. and Kitada, M.: *Drug Metab.*
Pharmacokinet., **25**, 298-306 (2010)