

7. 引用文献・参考資料

【NSAIDs、ACE 阻害薬】

- 1) 富野康日己：腎不全，*図解腎臓内科学テキスト*. 286-291 (2004)
- 2) 清水直容：急性腎不全，*有害事象の診断学*. 192-195 (2003)
- 3) 日本病院薬剤師会：急性腎不全，*重大な副作用回避のための服薬指導情報集*. 61-64 (2001)
- 4) 二瓶宏：虚血性急性腎不全，*腎と透析*. 385-389 (1991)
- 5) 大野岩男：薬剤性腎障害，*日本医事新報*. 21-27 (2003)
- 6) 富野康日己：急性腎不全，*エクセルナース(腎・泌尿器編)*. 183 (2001)
- 7) 富野康日己：*抗炎症薬、抗リウマチ薬、鎮痛薬、腎機能低下患者への薬の使い方*(2002)
- 8) 安田元，塩之入洋：ACE 阻害薬. *腎と透析* 57(7), 68-71 (2004)
- 9) 高木章乃夫，岩田康義，佐藤千景 他：アンギオテンシン変換酵素阻害剤投与中に発生した急性腎不全症例の検討. *ICU と CCU* 26 別冊号, S150-152 (2002)
- 10) 山崎肇，秋山史大，坂井邦彦 他：アンジオテンシン変換酵素阻害薬による急性腎不全で発見された片側腎主幹動脈狭窄の一例. *日本腎臓学会誌* 43, 540 (2001)

【シスプラチン】

- 1) Litterst CL, Torres JJ, Guarino AM : Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, Dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP(II). *J Clin Hemat Oncol* 7:168-78 (1977)
- 2) Safirstein RL, Winston J, Moel D et al: Cisplatin nephrotoxicity insights into mechanism. *Int J Andrology* 10: 325-46 (1987)
- 3) Racz I, Tory K, Gallyas Jr F et al: BGP-15 – a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor – protects against nephrotoxicity of cisplatin without compromising its antitumor activity. *Biochem Pharmacol* 63:1099-1111 (2002)
- 4) Safirstein RL and Deray G: Anticancer: Cisplatin/carboplatin. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, and Verpooten GA, editors. *Clinical Nephrotoxin*. Dordrecht/Boston/London Kluwer Academic Publishers 261-271 (1998)

【アミノグリコシド】

- 1) Kahlmeter G and Dahlager J.I.: Aminoglycoside toxicity-a review of clinical published Between 1975 and 1982. *J Antimicrobial Chemotherapy* 13 Suppl A: 9-22 (1984)
- 2) Buring JE, Evans DA, Mayrent SL, Rosner B, Colton T, Hennekens CH. :Randomized trials of aminoglycoside antibiotics: quantitative overview. *Rev Infect Dis.* 10:951-7 (1988)
- 3) Mingeot-Leclercq M.P, et al: Aminoglycoside nephrotoxicity *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43: 1003 (1999)
- 4) Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. :Incidence of and

significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis.* 167:173-9 (1993)

- 5) Crorin RE: Aminoglycoside nephrotoxicity: pathogenesis and prevention. *Clin Nephrol* 11:251-256 (1979)
- 6) Scmitz C et al: Megalin deficiency protects from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem* 277:618-22 (2002)
- 7) Nagai J et al: Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. *Biochem Pharmacol* 15;90(4):331-7 (2014)
- 8) McWilliam SJ et al: Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 32(11):2015-2025 (2017)
- 9) 薬剤性腎障害 診療ガイドライン 2016 日腎会誌 58(4):477-555(2016)
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—. 抗菌薬 TDM ガイドライン 2015 Executive summary

【ニューキノロン】

- 1) 日本化学療法学会誌 53:151 (2005) 2) 腎不全時の薬物使用、臨床透析、増刊号(1998) 3) 薬剤性腎障害、医学のあゆみ 215(6)(2005) 4) Toxic nephropathy, 1680-1692 (1996)
- 2) Bird ST et al: Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ.* 2013;185:E475-82.

【造影剤】

- 1) 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1、株式会社じほう、p61 (1997)
- 2) 有害事象の診断学、デジタルプレス p192
- 3) Toxicology of the kidney, second edition Jerry B, Robin S. Goldstein. Raven Press, Ltd. New York (1993)
- 4) 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012 東京医学社
- 5) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. :Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.*47:254-61 (1995)
- 6) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ.: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med.*348:491-9(2003)
- 7) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. :Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med.* 162:329-36 (2002)
- 8) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. :Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 331:1416-20 (1994)
- 9) Weisbord SD, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 378:603-614 (2018).

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ぬことに留意。
- 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. 21.0に記載されている用語（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27年度 (平成30年3月集計) | 急性腎障害 | バラシクロビル塩酸塩 | 121 |
| | | シスプラチン | 20 |
| | | エルデカルシトール | 19 |
| | | タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム | 16 |
| | | ロキソプロフェンナトリウム水和物 | 11 |
| | | アシクロビル | 10 |
| | | ポマリドミド | 10 |
| | | メトトレキサート | 10 |
| | | テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤 | 9 |
| | | バンコマイシン塩酸塩 | 8 |
| | | その他 | 312 |
| | | 合 計 | 546 |
| 平成28年度 (平成30年3月集計) | 急性腎障害 | バラシクロビル塩酸塩 | 126 |
| | | シスプラチン | 33 |
| | | エルデカルシトール | 16 |
| | | タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム | 14 |
| | | 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 | 12 |
| | | メトトレキサート | 11 |
| | | エダラボン | 11 |

| | | | |
|--|--|------------------|-----|
| | | プレガバリン | 10 |
| | | アルファカルシドール | 10 |
| | | ロキソプロフェンナトリウム水和物 | 9 |
| | | レボフロキサシン水和物 | 9 |
| | | その他 | 380 |
| | | 合 計 | 641 |

| 年度 | 副作用名 | 医薬品名 | 件数 |
|-----------------------------|--------|-------------------------|----|
| 平成 27 年度 (平成 30 年 3 月集計) | 腎尿細管壊死 | タクロリムス水和物 | 2 |
| | | ゲンタマイシン硫酸塩 | 2 |
| | | ミコフェノール酸 モフェチル | 1 |
| | | ベバシズマブ (遺伝子組換え) | 1 |
| | | ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 | 1 |
| | | タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム | 1 |
| | | ゾレドロン酸水和物 | 1 |
| | | ジクロフェナクナトリウム | 1 |
| | | カペシタビン | 1 |
| | | エベロリムス | 1 |
| | | アビラテロン酢酸エステル | 1 |
| | | アデホビル ピボキシル | 1 |
| | | アシクロビル | 1 |
| | | 合 計 | 15 |
| 平成 28 年度 (平成 30 年 3 月集計) | 腎尿細管壊死 | タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム | 3 |
| | | フルオロウラシル | 2 |
| | | 乾燥 B C G 膀胱内用 (日本株) | 1 |
| | | ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 | 1 |
| | | ドセタキセル水和物 | 1 |
| | | タクロリムス水和物 | 1 |
| | | セレコキシブ | 1 |
| | | シスプラチン | 1 |
| | | ゲムシタビン塩酸塩 | 1 |
| | | アデホビル ピボキシル | 1 |
| | | 合 計 | 13 |

※ 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。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.0 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、薬事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。

なお、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「SMQ: 急性腎障害」が提供されており、これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

| 名称 | 英語名 |
|--|---|
| PT: 基本語 (Preferred Term) 急性腎障害 | Acute kidney injury |
| LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性腎前性腎不全 急性腎不全 尿細管壊死病変を伴う急性腎不全 急性腎不全、詳細不明 低血圧性急性腎不全 急性虚血性腎不全 慢性腎不全の急性増悪 尿酸性急性腎不全 急性腎機能停止 腎機能停止 急性腎機能不全 横紋筋融解症による腎不全 腎前性高窒素血症 急性乏尿性腎不全 ステージ1 急性腎障害 ステージ2 急性腎障害 ステージ3 急性腎障害 非乏尿性急性腎不全 | Acute prerenal failure Acute renal failure Acute renal failure with lesion of tubular necrosis Acute renal failure, unspecified Renal failure acute hypotensive Renal failure acute ischaemic Renal failure acute on chronic Renal failure acute uratic Renal shutdown acute Shutdown renal Acute renal insufficiency Rhabdomyolysis-induced renal failure Azotaemia prerenal Acute oliguric renal failure Stage 1 acute kidney injury Stage 2 acute kidney injury Stage 3 acute kidney injury Acute nonoliguric renal failure |
| PT: 基本語 (Preferred Term) 腎尿細管壊死 | Renal tubular necrosis |

| | |
|-------------------------------|-------------------------|
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term) | |
| 急性腎尿細管壊死 | Acute tubular necrosis |
| 下部ネフロンネフローゼ | Lower nephron nephrosis |
| 尿細管壊死 | Tubular necrosis |

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24年度～平成28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. 20.0に収載されている用語（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24～28 年度 (平成29年 5月集計) | 急性腎障害 | 抗ウイルス剤(625) | 33 |
| | | 解熱鎮痛消炎剤(114) | 26 |
| | | 主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613) | 26 |
| | | 合成抗菌剤(624) | 6 |
| | | 抗てんかん剤(113) | 5 |
| | | 消化性潰瘍用剤(232) | 5 |
| | | その他の化学療法剤(629) | 5 |
| | その他 | 45 | |
| | 合計 | 151 | |
| | 腎尿細管壊死 | | 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 医薬品副作用健康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>