

8. 引用文献・参考資料

1. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン）
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
3. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:893-911.
4. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP, Trupp RJ, Lindenfeld J, American Heart Association Clinical P, Heart F, Transplantation Committees of the Council on Clinical C, Council on Cardiovascular S, Anesthesia, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e32-69.
5. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755-1764.

別表 添付文書に心不全が記載されている主な原因医薬品

薬効分類	医薬品名
中枢神経系薬	
向精神作用性てんかん・躁状態治療薬	カルバマゼピン
非ステロイド性抗炎症剤	
アリール酢酸系	エトドラク ジクロフェナクナトリウム スリンダク プログルメタシンマレイン酸塩
インドール酢酸系	インドメタシン アセメタシン
プロピオン酸系	ロキソプロフェンナトリウム水和物
COX-2 選択的阻害剤	セレコキシブ
循環器官用薬	
β 遮断薬	カルテオロール塩酸塩 チモロールマレイン酸塩 ブフェトロール塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩 レボブノロール塩酸塩
α β 遮断薬	ラベタロール塩酸塩
ACE 阻害薬	カプトプリル
ベンゾジアゼピン系 Ca 拮抗薬	ジルチアゼム塩酸塩
血管拡張降圧薬	ヒドララジン塩酸塩
中枢性 α 2 刺激薬	メチルドパ水和物
降圧薬	ボセンタン水和物
ホルモン剤	
副腎皮質ホルモン	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム メチルプレドニゾン酢酸エステル メチルプレドニゾン
黄体ホルモン剤	クロルマジノン酢酸エステル メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
甲状腺ホルモン剤	リオチロニンナトリウム レボチロキシンナトリウム水和物

骨吸収抑制剤

ビスホスホネート系

ゾレドロン酸水和物

血液・体液用薬

等張液

生理食塩液

抗血小板剤

シロスタゾール

本態性血小板血症治療剤

アナグレリド塩酸塩水和物

腫瘍用薬

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬

エピルビシン塩酸塩

ピラルビシン塩酸塩

ドキシソルビシン塩酸塩

アントラキノン系抗悪性腫瘍薬

ミトキサントロン塩酸塩

抗悪性腫瘍白金錯化合物

シスプラチン

カルボプラチン

代謝拮抗性抗悪性腫瘍薬

ゲムシタビン塩酸塩

フルオロウラシル

抗悪性腫瘍薬

パクリタキセル

サリドマイド

ソラフェニブトシル酸塩

トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）

ニロチニブ塩酸塩水和物

パゾパニブ塩酸塩

ボルテゾミブ

チロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブメシル酸塩

ポナチニブ塩酸塩

インターロイキン-2 製剤

テセロイキン（遺伝子組換え）

活性型葉酸製剤

レボホリナートカルシウム

ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体

アレムツズマブ（遺伝子組換え）

インターフェロン製剤

インターフェロン β -1 a（遺伝子組換え）

アルキル化剤

トラベクテジン

抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体

ベバシズマブ（遺伝子組換え）

抗 VEGF 受容体 2 抗体

ラムシルマブ（遺伝子組換え）

漢方製剤

芍薬甘草湯エキス

抗生物質製剤

アゾール系抗真菌薬

イトラコナゾール

抗ウイルス薬

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

ジドブジン

代謝医薬品

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体
製剤

ゴリムマブ（遺伝子組換え）

高インスリン血性低血糖症治療剤

ジアゾキシド

眼科用剤

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩
トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩
ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩
布林ゾラミド・チモロールマレイン酸塩
ニプラジロール

口腔科用製剤

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム

診断用薬

X 線造影剤

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

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. 21.1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28年度	うっ血性心不全	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	13
		アナグレリド塩酸塩水和物	7
		カルフィルゾミブ	7
		シナカルセト塩酸塩	6
		スニチニブリンゴ酸塩	4
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	4
		プレガバリン	4
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	4
		エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）	3
		ボセンタン水和物	3
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	3
		リナグリプチン	3
		レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル	3
		その他	79
			合計

平成 29 年度	うっ血性心不全	カルフィルゾミブ	8
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	8
		ベバシズマブ (遺伝子組換え)	7
		アナグレリド塩酸塩水和物	4
		プレガバリン	4
		マシテンタン	4
		ラムシルマブ (遺伝子組換え)	4
		オシメルチニブメシル酸塩	3
		カペシタビン	3
		サキサグリプチン水和物	3
		ジアゾキシド	3
		タクロリムス水和物	3
		ドキシソルビシン塩酸塩	3
		トラスツズマブ (遺伝子組換え)	3
		ニボルマブ (遺伝子組換え)	3
		その他	104
	合計	167	

※ 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。

下記に PT (基本語) の「うっ血性心不全」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、「心不全 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) うっ血性心不全	Cardiac failure congestive
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) うっ血性心不全増悪 リウマチ性心不全 (うっ血性) 両心不全	Congestive cardiac failure aggravated Rheumatic heart failure (congestive) Bi-ventricular failure

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)	うっ血性心不全	その他の消化器官用薬 (239)	2
		副腎ホルモン剤 (245)	2
		X線造影剤 (721)	2
		糖尿病用剤 (396)	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>)