

腎臓病薬物療法学会

— 専門・認定薬剤師について —

平田純生*1,4 木村 健*2,4 竹内裕紀*3,4

*1 熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野 *2 兵庫医科大学病院薬剤部 *3 東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室 *4 日本腎臓病薬物療法学会

key words : 腎臓病薬物療法専門薬剤師, 腎臓病薬物療法認定薬剤師, 薬物適正使用, 腎機能, 尿中排泄率

要 旨

2013年に、日本腎臓病薬物療法学会が認定する腎臓病薬物療法専門薬剤師14名、腎臓病薬物療法認定薬剤師45名が認定された。腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師には薬学を基盤とした専門的な臨床能力を発揮することによって、慢性腎臓病（CKD）患者の薬剤性腎障害や透析患者などで多発する中毒性副作用を未然に防ぐことが期待される。日本腎臓病薬物療法学会としては、関連学会と協力しつつ、「有効かつ安全で、目の前の腎臓病患者に配慮した最高の薬物療法を、医師や他の医療スタッフと協力しながら責任をもって提供できる薬剤師」を育成していくことを目的に活動していきたい。

1 はじめに

— 薬剤師の専門制度

薬のスペシャリストである薬剤師であっても、「薬剤師はジェネラリストたれ」という考えは正論である。しかし、近年の薬物療法の進歩と多様化を考慮すると、すべての分野の薬物療法に関する論文をチェックし、次々と改定される診療ガイドラインを頭に入れ、その情報を薬物適正使用に生かすことは並大抵のことではない。医師のほとんどが専門化し、看護師も専門化が

進みつつあるのと同様に、薬剤師にも専門制度が必要となるのは自然の摂理といえよう。

2000年以前には皆無であった専門・認定薬剤師制度だが、2001年に日本生薬学会・日本薬剤師研修センターが漢方薬・生薬認定薬剤師を認定し、2005年に日本病院薬剤師会によって「がん専門薬剤師」が誕生した。現在では、様々な学会や団体が認定する約20種類の専門・認定薬剤師が生まれている。従来4年制であった薬剤師国家試験受験資格者は、2006年4月の薬学部入学者から6年制になり、基礎薬学偏重だった薬学教育の中に病態生理だけでなく、患者に寄り添う臨床教育が取り入れられたことも、薬剤師業務の多様化とともに専門化に拍車をかけたのはいうまでもない。

日本腎臓病薬物療法学会は、腎臓病特有の中毒性副作用を限りなくゼロにできるよう、また有効かつ安全な薬物療法を提供できるCKD患者の薬物療法のエキスパート、つまり「腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師」の育成が急務であると考えている。

今回は、日本腎臓病薬物療法学会が認定する腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の役割と必要性について概説する。

2 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の主な役割

CKD患者に腎排泄型薬物を投与して中毒性副作用

Nephrology pharmacotherapy specialists and certified nephrology pharmacist certified by The Japanese Society of Nephrology and Pharmacotherapy
Division of Clinical Pharmacology, Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University
Sumio Hirata

Department of Pharmacy, the Hospital of Hyogo College of Medicine
Takeshi Kimura

Department of Practical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
Hironori Takeuchi

表 1-1 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師に期待される業務

対象患者	腎臓病に関わる薬剤師がやるべきこと
CKD(非透析)患者	<p>クレメジン[®]の相互作用チェック, 適正服用時間厳守のための服薬指導</p> <p>微量アルブミン尿など早期 CKD 患者に対して腎保護作用のある薬物 (RA 系阻害薬・降圧薬・クレメジン[®]など) の適切な服薬指導による患者のアドヒアランスの向上, および再受診率向上による心血管病変発症予防・透析患者増加防止</p> <p>処方内容から腎障害の有無を推測</p> <p>糖尿病・腎炎・高血圧・メタボリック症候群に対する腎機能低下を防止し, 透析導入・心血管病変の進行を防ぐ薬物療法の提供及び生活指導の推進</p> <p>加齢にともなう腎機能低下患者の腎排泄性薬物の蓄積による有害事象の発現防止</p> <p>血清クレアチニン値, シスタチン値から腎機能を推算し, 患者の体格・年齢・病態から正確な腎機能を予測</p> <p>腎排泄性薬物の腎機能に応じた至適投与設計, 過量投与の防止による薬物適正使用の推進による CKD 患者の中毒性副作用の未然防止</p> <p>腎機能悪化要因を持った症例に腎機能を低下させる可能性のある薬物投与による腎機能悪化防止の推進</p> <p>CKD 患者の集学的治療時の的確な服薬指導によるアドヒアランス向上</p> <p>CKD 患者の集学的治療時の重複投与・相互作用のチェック, 有害事象の防止を提言</p> <p>腎外クリアランスの変化など腎排泄性薬物以外に体内動態が変動する薬物の投与設計</p> <p>腎未発達早産児への腎排泄性薬物の適正使用の提言</p> <p>CKD 患者の抗菌薬適正使用・TDM (治療薬物モニタリング; therapeutic drug monitoring) 実施による感染症の治癒促進・腎障害発症防止 (ICT: 感染制御チームにおける活動も含む)</p>
CKD 患者全体	<p>CKD 患者の薬物療法にともなう副作用および薬効モニタリングの実施および評価</p> <p>CKD 患者で発症した中毒性副作用情報の管理</p> <p>CKD 患者のサプリメント, 健康食品の摂取の是非についてのアドバイス</p> <p>CKD 患者の他院 (他科) 併用薬, OTC 薬, サプリメントの管理による重複投与・相互作用のチェック, 有害事象の防止</p> <p>薬物間相互作用によって発症する腎機能悪化の防止, 腎臓病患者に起こりやすい相互作用による有害事象発生の未然防止</p> <p>ヘモグロビン値を日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の推奨値内に保つための ESA 療法, 鉄剤投与の適正化</p> <p>CKD 患者への輸液療法のアドバイス (水・電解質管理)</p> <p>腎機能低下に伴う病態変化を理解し, 処方内容を適正化する</p> <p>腎臓病患者における重要な薬物療法に関する新規情報の随時提供・啓蒙</p> <p>腎機能低下に伴う薬物動態パラメータの変化を予測し, 投与設計に生かせる</p> <p>CKD 患者の抗菌薬適正使用・TDM 実施による感染症の治癒促進・腎障害発症防止</p> <p>CKD 患者の薬物療法に関する院内マニュアルの作成</p> <p>集学的治療による多剤併用時の相互作用, 重複作用, 腎機能悪化の可能性をチェックしたうえで, アドヒアランスを向上させる服薬指導</p> <p>CKD の薬物療法適正に関わる他職種・患者あるいは患者家族への啓蒙活動の推進</p>
透析患者	<p>血清リン値, 血清 Ca 値を日本透析医学会の「二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン」の推奨値内に保つよう, 検査値に応じた至適薬物投与量を医師に情報提供するなど, 腎不全合併症の薬物療法の適正化</p> <p>日本透析医学会の「腎性貧血治療のガイドライン」に沿った薬物適正使用の推進</p> <p>日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」に沿った薬物適正使用の推進</p> <p>リン吸着薬投与時の, 相互作用のチェック, 患者に対するわかりやすい服薬指導 (服薬タイミング・服用意義)</p> <p>ICT (感染制御チーム) における PK/PD に基づいた抗菌薬適正使用の推進</p> <p>薬物の透析性 (HD, CAPD) に関わる情報提供, CHDF 時の薬物適正使用の推進</p> <p>NST (栄養サポートチーム) における高齢透析患者のりい瘦などの適正な栄養管理の推進</p> <p>透析患者の薬剤性便秘防止, 病態・加齢に伴う便秘のための最適な下剤の選択</p> <p>「重篤な腎障害には禁忌」という薬物の透析患者への投与可否の情報の提供</p> <p>透析患者の予後を改善する薬物療法の提供</p> <p>透析患者の QOL・ADL を改善する薬物療法の提供</p> <p>腹膜透析患者への腎毒性抗感染薬による腎機能悪化の防止</p>
小児腎不全患者	<p>成長障害をきたさない薬物療法, ステロイド投与, アシドーシスによる骨への影響, アシドーシスは正, リンコントロール, 貧血治療, カロリー摂取の増大への関与</p>
腎移植患者	<p>腎移植患者の免疫抑制薬の TDM の実施による腎機能悪化防止と適正使用の推進</p>
集中治療室	<p>不安定な循環動態症例, 敗血症ショックによる急性腎障害発症防止および腎機能に応じた投与設計</p>
新生児集中治療室	<p>腎の発達が未熟児に対する腎排泄性薬物の投与設計</p>
HIV 患者	<p>抗 HIV ウイルス薬による急性腎障害 (急性尿細管壊死, 尿管閉塞性腎障害) の予防</p>

表 1-2 より高い専門性を持った腎臓病薬物療法認定薬剤師・専門薬剤師ならできると

1. CKD の薬物療法適正化に関わる臨床研究の推進
2. CKD の薬物療法適正化に関わる教育・啓蒙活動の推進
3. 化学構造・物性、体内動態の予測から肝代謝型薬物が腎排泄性薬物か理解できる。また健常者と腎障害患者に投与した時の薬物動態パラメータの変動の差、あるいは患者の腎機能、薬物の尿中未変化体排泄率・薬理学的特性がわかれば適切な投与設計ができる
4. 薬剤性急性腎障害が発症した時、どんな薬物に腎毒性があり、どんな薬物が虚血腎の原因になり、どんな薬物がアレルギー性の間質性腎炎になるか、そしてどのような患者が薬剤性腎障害のリスクが高いかなど、薬剤性腎障害を理解し、その予防法に関する情報も身に付けている。相互作用によって腎機能をさらに悪化させる組み合わせも熟知している。また腎機能の低下を防止する薬物療法、腎毒性を起ささないような代替薬を症例に応じて提言できる
5. 各薬物が CYP やトランスポータの基質になっているか、これらの機能性タンパク質の阻害・誘導作用を持っているかについて理解し、併用された薬物名を聞けば、どのような相互作用が起こるか想定できる
6. 尿中排泄率が高くなくても腎機能の低下した症例には減量しなくてはならない薬物を列挙できる
7. 薬物の透析性を物理化学的性質や薬物動態パラメータ、使用する透析膜、透析条件などから予測できる
8. 特定の透析膜への薬物の吸着性を予測できる
9. CHDF の施行条件によって薬物の CHDF クリアランスを予測でき、持続的血液浄化療法時の薬物投与設計ができる
10. 薬物中毒に選択される最適な血液浄化法を提言できる

が発現した症例や、薬剤性腎障害によって腎機能が悪化した症例の報告¹⁾は後を絶たない。Classen らの前向き研究²⁾によると、入院患者で起こった全有害事象のうちアレルギー性副作用・過敏症は 9.2% に過ぎず、90.8% が用量依存性で予測しうる有害事象であったことが報告されている。つまり、今起こっている副作用のほとんどが「医原病」と言っても過言ではなく、CKD 患者、高齢化しつつある透析患者は、薬物による有害事象が起こりやすい病態である。そのため、CKD 患者の薬物投与設計に精通した薬物療法適正使用の専門家として、クオリティの高い薬剤師が必要とされている。

腎臓病の薬物療法のエキスパートとしての腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の主要な任務は、下記の 4 項目に集約されると考える。

- ① 腎機能低下患者への薬物適正使用・中毒性副作用の未然防止
- ② 腎毒性薬物・腎虚血誘引薬物による薬剤性腎障害の防止
- ③ 適切な服薬指導による腎機能悪化防止・心血管合併症の予防
- ④ 透析患者の合併症に対する最適な薬物療法の提供

しかし、今後の腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の職能の可能性を考えると、表 1-1, 1-2 に示すように、非常に多岐にわたることが期待される。

3 日本腎臓病薬物療法学会設立と専門・認定薬剤師制度

1999 年、日本で初めて腎臓病の薬物療法に特化した研究会である「関西腎と薬剤研究会」が発足した。2006 年には全国 7 カ所の「腎と薬剤研究会」が結集して「日本腎と薬剤研究会」が結成され、2012 年 1 月には 13 カ所の「腎と薬剤研究会」が結集して日本腎臓病薬物療法学会が設立された。本学会は、現在では全国 18 団体にまで増加した「腎と薬剤研究会」と、1,000 人以上の正会員によってその活動が支えられている (図 1)。これはまさに CKD の薬物療法適正化に対する薬剤師のニーズが高いことを示している。

腎臓病薬物療法専門・認定制度は、①腎臓病薬物療法単位履修修了薬剤師、②腎臓病薬物療法認定薬剤師、③腎臓病薬物療法専門薬剤師の 3 段階に分かれている。これらの違いについて図 2 および以下に要約するが、詳しくは学会ホームページ (<http://jsnp.kenkyuukai.jp/special/?id=1220>) を参照されたい。

① 腎臓病薬物療法単位履修修了薬剤師

「腎臓病薬物療法に関する自己研鑽を積んだ薬剤師」とし、日本腎臓病薬物療法学会が示す単位基準の修得単位が、申請時の直近 2 年間で 30 単位以上あるもの。認定試験の受験を必要としない。

② 腎臓病薬物療法認定薬剤師

「腎臓病薬物療法に関する十分な知識・技能を有する薬剤師」とし、研修修得単位 30 単位、自験例 30 症例の提示が必要であり、腎臓病および透析患者の薬物療法に関わる学会発表が 3 回以上 (うち筆頭発表者 1

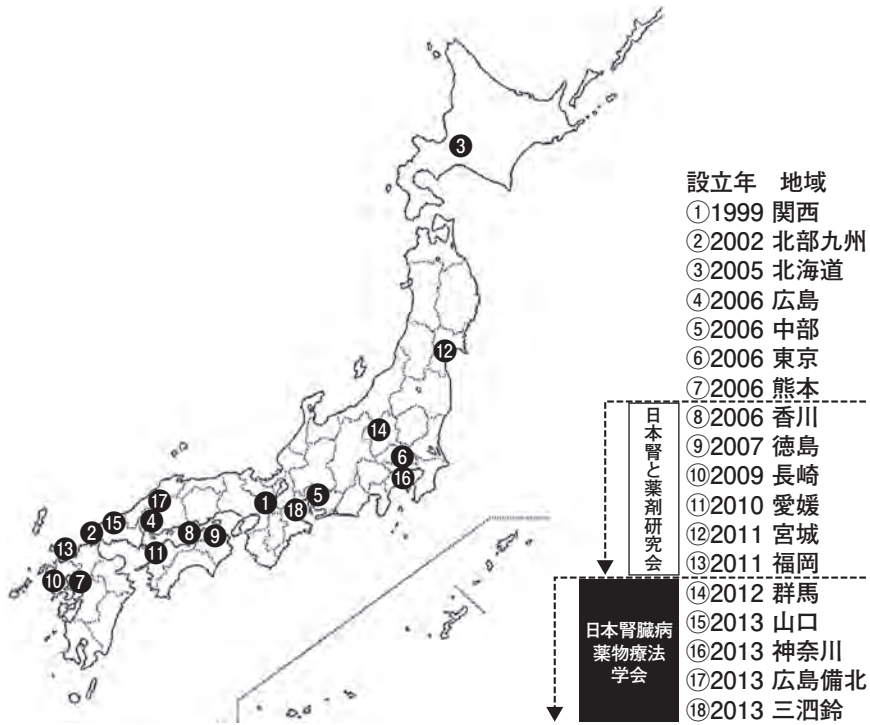
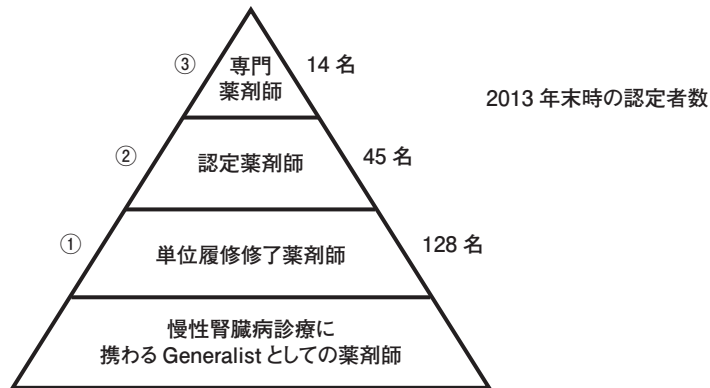


図1 各地の「腎と薬剤研究会」の分布



資格のおもな条件

	①腎臓病薬物療法単位履修修了薬剤師	②腎臓病薬物療法認定薬剤師	③腎臓病薬物療法専門薬剤師
日本腎臓病薬物療法学会会員	3年以上在籍	3年以上在籍	腎臓病薬物療法認定薬剤師3年以上在籍
日本腎臓病学会会員	—	—	いずれかの会員
日本透析医学会会員	—	—	
認定資格	新規申請時には2年間で30単位以上修得	2年間で30単位以上修得 学会発表3回以上(1回以上筆頭発表者) 自験例30症例	学会発表5回以上(2回以上筆頭発表者) 論文3編以上(1編は筆頭著者)
認定試験	なし	あり	なし
更新(5年ごと)	50単位修得	60単位修得	60単位修得

図2 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師制度と資格条件

回以上)あり, 認定試験に合格したもの。

③ 腎臓病薬物療法専門薬剤師

「腎臓病薬物療法に関して指導的役割を果たし, 研究活動等においても秀でた能力を持つ薬剤師」とし, 日本透析医学会あるいは日本腎臓学会のいずれかの会員でもあり, 腎臓病および透析患者の薬物療法に関わる学会発表が5回以上(うち, 少なくとも2回は筆頭発表者), 複数査読制のある学術論文が3編以上(うち, 少なくとも1編は筆頭著者)のすべてを満たしているもので, 認定試験に合格したもの。また腎臓病薬物療法認定薬剤師として腎臓病および透析患者の薬物療法に関する医療に3年以上携わっていること。

②および③に関しては「日本医療薬学会認定薬剤師, 日本病院薬剤師会生涯研修履修認定薬剤師(5年以上), 日本薬剤師会生涯学習支援システムレベル5以上, 薬剤師認定制度認証機構により認証された生涯研修認定制度による認定薬剤師あるいは日本臨床薬理学会認定薬剤師のいずれかであること」が必要である。つまりスペシャリストである前にジェネラリストであることを求めている。①②③ともに5年ごとに更新のための審査を受ける必要がある。

2012~2013年に腎臓病薬物療法単位履修修了薬剤師の認定審査が行われ, 現在128名の単位履修修了薬剤師が認定された。2013年5月に, 学会評議員を対象に専門薬剤師13名, 認定薬剤師11名が暫定認定された。6月には腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキストが発刊され, 8月には受験者51名を対象に認定薬剤師試験が行われ, 新たに専門薬剤師が1名, 認定薬剤師34名が認定された。

4 透析患者で中毒性副作用が起こる原因は?

透析患者の薬物療法の問題点は, 腎排泄型薬物の排泄遅延による血中薬物濃度の上昇だけではない。モルヒネやアロプリノール(ザイロリック[®])など, 尿中未変化体排泄率が低くても活性代謝物が蓄積することによって, 薬効の増大や腎機能正常者では起こりえない副作用が発症することがある。またインスリンやインターフェロン α (スミフェロン[®]/オーアイエフ[®], イントロンA[®])などのペプチドからなる薬物は腎で代謝されるため, 透析患者では尿中未変化体排泄率が低くても減量する必要がある。腎で代謝されるGLP-1受容体作動薬のエキセナチド(バイエッタ[®]/ビデュ

リオン[®])は, 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者には禁忌になっている。アセトアミノフェン(カロナール[®])やコルヒチンなど腸肝循環する薬物では, 消失の遅延が観察される。また尿毒症性物質の蓄積により, 機能性蛋白である代謝酵素・トランスポーターが正確な翻訳後修飾を受けなくなり, これらの蛋白機能が低下することによって, ロスバスタチン(クレストール[®]), エリスロマイシン, フェキソフェナジン(アレグラ[®])などの代謝能力・排泄能力が低下し, 血中濃度上昇による中毒性副作用を起こすことがある。

これらのことから, 「腎排泄型薬物の投与設計は患者の腎機能と薬物の尿中未変化体排泄率がわかれば投与設計可能である」というセオリーに適さない薬物が, 近年, 増加しつつある。CKD患者への薬物適正使用は年々複雑になってきており, これらの薬物適正使用は, 医師と異なる「薬学の基盤」を持った薬剤師が責任をもって処方鑑査する必要があると考える。ただし, 添付文書上に腎機能によってなんらかの投与制限の記述があるものは約2,500成分の内, 約220成分にすぎない。

日本腎臓病薬物療法学会としては, ホームページ上に約200種類の薬物を対象とした「腎機能低下時に最も注意が必要な薬剤投与量一覧表」を会員以外でも閲覧可能にしている。学会員は1,300種類以上の薬物についてより詳細な表を閲覧可能である。学会誌には腎機能に応じた至適投与量だけでなく, クリアランス, 分布容積, 尿中未変化体排泄率, 蛋白結合率, 生物学的利用率, 消失半減期, 代謝経路・排泄トランスポーターに関する情報が掲載されており, まさに薬物投与設計に必要な情報を発信している。

また薬効は変化しないものの, 透析患者では薬物の吸収の遅延, 低アルブミン血症による蛋白結合率の低下と分布容積の増大, 血清 α_1 酸性糖蛋白濃度上昇による塩基性薬物の蛋白結合率の上昇と分布容積の縮小や, 溢水による水溶性薬物の分布容積の増大などの薬物動態の変化が認められる。このように, 複雑なCKD患者の薬物動態的变化は, やはり専門・認定薬剤師だからこそ対処できるといえる。

しかし, これらのことが理解できている薬剤師は現状では少ない。「本物の薬剤師, できる薬剤師」を1人でも増やせば薬物療法の質はより高まる。CKD患者の薬物適正使用に貢献できる薬剤師を増やすために

は、専門薬剤師制度が必要不可欠であると考える。

5 薬剤師だからこそ相互作用による腎障害を防ぐことができる

最後に、薬剤師だからこそできる相互作用の回避について例をあげて解説したい。

脂質異常症治療薬のスタチン薬が相互作用によって横紋筋融解症を発症し、腎機能低下を来した症例の報告は多い。しかし、それらの報告が添付文書に適切に反映されているとはいえない。シンバスタチン（リポバス[®]）やアトルバスタチン（リピトール[®]）はほぼCYP3A4のみによって代謝され、P糖タンパク質基質薬物でもある。そのため、小腸での初回通過効果を受けやすいため、それぞれ5%、12%とバイオアベイラビリティが低い。これらの薬物とCYP3A4を阻害するグレープフルーツ³⁾、マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン（クラリス[®]/クラリシッド[®]）⁴⁾、アゾール系抗真菌薬⁵⁾、コルヒチン⁶⁾の併用により横紋筋融解症が発症したという報告がある。特にイトラコナゾール（イトリゾール[®]）の併用では、シンバスタチンの活性体のシンバスタチン酸濃度が19倍に上昇するという報告があるため、併用禁忌になっている⁷⁾。

また、ネフローゼ症候群でステロイド抵抗性の場合、シクロスポリン（ネオーラル[®]、サンディミュン[®]）とスタチン薬が併用される頻度が高いが、スタチン薬の肝取込みトランスポーターOATP1B1をシクロスポリンが阻害することによって、ほとんどのスタチン薬の血中濃度が5~10倍以上に上昇する（表2）^{8~10)}。

添付文書上では、ピタバスタチンカルシウム（リバロ[®]）、ロスバスタチン（クレストール[®]）のみがシクロスポリンと併用禁忌になっているが、他のスタチン剤でも同等の相互作用を起こす可能性があるため要注意である。特にストロングスタチン2種が禁忌のため、禁忌になっていないアトルバスタチンとシクロスポリンの併用による筋症、横紋筋融解症発症の可能性は十分あり¹¹⁾、要注意である。

バンコマイシンも、アミノグリコシド系抗菌薬の1日複数回投与の併用により腎毒性が著しく増強することが知られている¹²⁾。利尿薬、NSAIDs、レニン-アンジオテンシン系阻害薬の併用も腎前性急性腎障害の原因になる¹³⁾。筆者らは、専門・認定薬剤師ならではの臨床能力を発揮することによって、未然に防止できる有害事象、薬剤性腎障害はなんとしても防ぎたいと考えている。

6 まとめ

このように、腎臓病薬物療法学会では、腎臓病患者に対して薬物動態、相互作用、副作用などの薬学的専門知識を生かし、腎機能に応じた用量の調節、腎毒性薬物・腎虚血誘引薬物の適正使用、服薬指導、透析患者の合併症の最適な薬物療法などに貢献できる薬剤師である腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の輩出に積極的に取り組んでいきたい。

最後に「腎不全看護師・栄養管理士ならびに腎臓病薬物療法認定薬剤師・専門薬剤師認定・育成に関する小委員会」、および「日本腎臓病薬物療法学会専門・

表2 シクロスポリンとスタチン剤の相互作用

出典	プラバスタチン (メバロチン [®])	シンバスタチン (リポバス [®])	フルバスタチン [†] (ローコール [®])	アトルバスタチン (リピトール [®])	ピタバスタチン (リバロ [®])	ロスバスタチン (クレストール [®])
脂溶性	+	++++	+++	+++	++++	++
シクロスポリン併用による筋肉痛・横紋筋融解症の発症	Yes (数例)	Yes	No	Yes	Yes	Yes
OATP1B1の基質	Yes	Yes or No	No	Yes	Yes	Yes
シクロスポリン併用による血中濃度上昇(AUC)	文献8	5~10倍	2~4倍	6~15倍	5倍	5~10倍
	文献9	23倍	2.6~8.0倍	データなし	7.5倍	4.5倍
	文献10	5~12倍	3~8倍	3倍	6~9倍	5倍
腎不全患者への減量の必要性	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	減量すべき

† フルバスタチンがOATP1B1の基質になるか否かについては統一された見解がないが、他のスタチン薬に比しフルバスタチンの血中濃度上昇の影響が最も小さく、たとえOATP1B1の基質であったとしてもその基質親和性は低いと考えられている。

認定薬剤師制度に関する合同会議」での専門薬剤師制度に対するご助言や腎臓病専門・認定薬剤師テキストの査読など、日本透析医学会および日本腎臓学会のご協力により、腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師制度が円滑に出発することができましたことを本誌をお借りしまして、改めて感謝致します。

文 献

- 1) 和泉 智, 鎌田直博, 竹内裕紀, 他: 高齢者および慢性腎臓病患者への適正な薬物療法に関する調査・研究 薬剤性副作用および薬剤性腎障害の経験等に関する調査. 日病薬誌, 46; 17-21, 2010.
- 2) Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, et al. : Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Health Care*, 14; 221-225, 2005.
- 3) Dreier JP, Endres M : Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology*, 62; 670, 2004.
- 4) Lee AJ, Maddix DS : Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother*, 35; 26-31, 2001.
- 5) Roques S, Lytrivi M, Rusu D, et al. : Rhabdomyolysis-induced acute renal failure due to itraconazole and simvastatin association. *Drug Metabol Drug Interact*, 26; 79-80, 2011.
- 6) Tufan A, Dede DS, Cavus S, et al. : Rhabdomyolysis in a patient treated with colchicine and atorvastatin. *Ann Pharmacother*, 40; 1466-1469, 2006.
- 7) Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT : Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther*, 63; 332-341, 1998.
- 8) Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT : Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, 80; 565-581, 2006.
- 9) 杉山雄一, 前田和哉: トランスポーターと創薬 研究の最前線 薬物トランスポーターの分子多様性, 組織特異性, 遺伝子多型. 日薬理誌, 125; 178-184, 2005.
- 10) 平田睦子, 齋藤充生, 三宅真二, 他: シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用とその機序及び添付文書における情報の解析, 国立衛研報, 123; 37-40, 2006.
- 11) Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS : Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother*, 33; 1176-1179, 1999.
- 12) Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. : Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*, 43; 1549-1555, 1999.
- 13) Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. : Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*, 346; e8525, 2013.