

# Pharmacotherapy Seminar

## 薬物療法セミナー(17)

### Side effects

#### 副作用

臨床で特に注意したい副作用；

重大な副作用の初期症状

(株)スギ薬局  
薬事研修センター  
2019年8月

## Key words

- ① 重大な副作用の**初期症状**を伝え**患者が早期発見者**になる。
- ② **甘草**の投与量は**5~6g/日**までにする。芍薬甘草は1日3回でなく**頓服**で。
- ③ **アスピリン**などの解熱薬、**抗ヒスタミン薬**を含むかぜ薬、**気管支拡張の喘息薬**、**てんかん用薬**、**免疫抑制薬**などの一部に**小児の急性脳症**が起こる場合がある。

## はじめに

薬剤はよく「両刀の刃」と言われる。医学、薬学を含めた科学・技術の発展により、診断、治療学などに目覚しい進歩がある。優れた薬剤の開発もそのひとつである。抗生剤の開発により感染症による死亡率は著しい減少をもたらした。薬剤は患者にとって不可欠なものであるが、薬剤の副作用により患者に有害作用を及ぼすことがある。人類にとって大切な財産である薬をいかに上手に個々の患者に使っていくかである。薬剤の副作用の発見は、多忙な診療に従事している医師、そして薬剤師の洞察による。一方では、**副作用の早期発見のためには、患者に副作用の情報をある程度知らせておくことも必要となる。そのためにも「重大な副作用の初期症状」を「患者自身に気づいてほしい初期症状」として、患者に伝えることが肝要となる。**

ここで1996年2月27日に出された高松高裁の控訴審判決を紹介する。

患者は60歳の女性で**中毒性表皮壊死症（TEN）**のため死亡した。この原因が髄膜腫の手術後に投与されたフェニトイン、フェノバルルの副作用にあったため、担当医が注意義務及び説明義務を怠ったとして、患者の実弟が損害賠償を求めたものである。判決によれば、一時退院した後の投薬に関し、「何かあればいらっしやい」など一般的な注意しかしておらず、具体的な指導があれば死亡には至らなかったと担当医の過失を認めた。また、国立の病院であったことから、国にも賠償命令を出した。この場合、患者は発疹後湯治に出かけ10日ほど来院が遅れている。**患者が副作用の前駆症状（初期症状）を知っていれば、多分違う行動をとっていただろうとの判断**である。したがって、TENを発症させる薬剤を処方するときは、「何かあったらいらっしやい」程度の言葉ではなく、「ごくまれに副作用による皮膚の病気が起こることもあるので、かゆみや発疹があったときはすぐに受診するように」というような**具体的な注意がなされるべき**であると高松高裁の判決は、医師に対して説明義務と情報提供の義務についての判断を示した。そして、1997年9月に薬剤師法・25条の2「処方せん調剤時における医薬品情報提供の義務」が誕生した。

最近の薬物療法の中から、注意したい副作用を選定し、特に最近の薬物療法の重大な副作用に関する臨床症状、発症機序や対処法、そして患者に伝えたい「重大な副作用の初期症状」を簡潔にまとめた。

最近の薬物療法から「注意したい副作用・特に慎重に投与すべき薬剤」を紹介する。服薬指導業務への支援としてお役に立てば幸いである。

⇒ 7頁、9・フェニトインによる**中毒性表皮壊死症(TEN)**を、先ず、紹介する。

## 1. 高カロリー輸液療法中のアシドーシス

### (1) アシドーシス

PCO<sub>2</sub> : 呼吸性アシドーシス、呼吸性アルカローシス

[HCO<sub>3</sub>] : 代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス

### (2) アシドーシスの臨床症状

全身倦怠感、頻脈、血圧低下、悪心、嘔吐、腹痛

特徴的副作用症状：眼球運動障害、眼球が上り上がったようで下にむかない→  
ウェルニッケ脳症

### (3) 高カロリー輸液療法中のアシドーシスの要因

乳酸アシドーシス：ピルビン酸の解糖系からアミノ酸、乳酸、脂質、TCA サイクルの分岐点→VB<sub>1</sub> が補給されないとアセチル CoA へ経路を持たないで乳酸が産生

### (4) 対処法

①高カロリー輸液には必ず VB<sub>1</sub> を投与（必要量 1 日 3mg 以上目安）

アシドーシス発症で VB<sub>1</sub> の投与がない場合→VB<sub>1</sub> を急速静脈内投与（1 日 100～400mg）

②病態の悪化によるアシドーシスは高カロリー輸液の中断、通常のアシドーシスの処置（アルカリ化剤の投与）。BE (Base Excess) が異常に低い、乳酸が異常に高い場合にも中止する。

※高カロリー用基本液中の亜硫酸塩、アミノ酸製剤中の安定剤の亜硫酸水素ナトリウムは VB<sub>1</sub> を分解

※フルクトース、キシリトールは乳酸への代謝経路に進むのでアシドーシスの危険性を生じる。

## 2. 塩酸チクロピジンによる血栓性血小板減少性紫斑病

抗血小板剤・チクロピジン塩酸塩（パナルジン）、クロピドグレル硫酸塩（プラビックス）による**血栓性血小板減少性紫斑病（TTP: Thrombotic thrombocytopenic purpura）**が報告され、本症は病状の発現とともに急速に悪化し、致命的な経過をたどることが多い。塩酸チクロピジンによる本症（2002 年肝障害、無顆粒球症の yellow letter）では、約 30%が死亡している。プラビックスはパナルジンと比較して副作用の頻度が約半分と少ない。パナルジンでは、投与開始 2 ヶ月以内に多く発生、投与開始 2 ヶ月以内に原則 2 週間に 1 回血液検査。

### (1) 臨床症状と機序、

血小板減少、細小血管性溶血（赤血球の破壊：貧血症状に血尿、黄疸がある。赤血球の寿命 120 日が短くなり脾臓で壊され溶血する）性貧血に精神神経症状、腎障害、発熱のいずれか一つ以上加わると本副作用と診断される。出血性症状は、四肢の点状出血など紫斑のほか、口腔粘膜の出血、吐血や下血など消化管出血、血尿を認める。精神症状は、頭痛、意識障害（傾眠、せん妄）、構音障害、四肢麻痺、筋攣縮などから始まり、全身痙攣や昏睡に陥る。痙攣は初期症状として発現することがある。

検査所見は、著明な血小板数の低下（ $2.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$  以下）が多く例に認められる。また、溶血性貧血所見 {赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット（血液中に占める赤血球の割合：容積比率）の低下、ビリルビン（ヘモクロビンの最終産物）：間接ビリルビン優位の上昇、LDH (lactate dehydrogenase) の高度上昇、ハプトグロブリン（ヘモクロビンの血漿蛋白質、ヘモクロビンの遊離体は有毒）低下}、腎障害所見、（血清クレアチニンの上昇）を示し、末梢血液に奇形な赤血球（破碎赤血球）を多数認める。

経過は初期症状の発現とともに、約 1～10 日以内に急速に悪化し、数日ないし数週の経過で死亡

することが比較的多い。TTP の病態は、溶血性尿毒症症候群(HUS)と同様に、細小動脈や毛細血管内で、血流流動性機構の障害による広汎な血小板血栓形成（血栓性細小血管障害）であるとされている。成因については、不明な点が多く、薬剤による血管内皮障害、それに続く血小板の活性化、凝固活性化であると考えられている。チクロピジン、シクロスポリン、タクロリムス、ペニシラミンの副作用として本症が報告されている。

#### (2) 対処法

初期症状として、「手足、とくに足に赤い小さな斑点がたたくさんできる。青いあざができる。出血しやすい（歯ぐきの出血、鼻血など）。尿が赤みを帯びる。白目や皮膚が黄色くなる。尿が褐色になる。顔がいつもより青白い。睡眠時間を十分に取っているのにとても眠い。物忘れが以前より多くなった。発熱（38～39℃）」などの症状に気づいた場合には、服薬を中止して、主治医に受診するよう指示する。服用中の本人に上記の症状の他に「ぼーっとしている。名前を呼んだりあるいは体をゆするなどしないとすぐ寝てしまう。感情表現が乏しい。物忘れがひどい。落ち着きがなく、大声を出して暴れる。言葉がしゃべれない。」などの精神・神経症状があらわれた場合にはすぐに主治医に受診するよう患者家族に指示することも大切である。

原因薬剤の中止、アスピリンやジピリダモール（ペルサンチン）などの抗血小板薬、ステロイド剤が使用されているが、現在のところ血漿輸血や血漿交換が最も期待できる治療法とされている。

### 3. ニューキノロン系抗菌剤による横紋筋融解症

横紋筋融解症はフィブラート系高脂血症用薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、バソプレシン、向精神薬、ニューキノロン系抗菌薬による。

#### (1) 横紋筋融解症

筋：横紋筋、平滑筋

横紋筋：骨格筋、心筋

骨格筋成分が血液中に遊出→ミオグロビン→尿細管への負荷→腎不全

#### (2) ニューキノロン系抗菌剤と横紋筋融解症

トシル酸トスフロキサシン（オゼックス）、エノキサシン（フルマーク）、ノルフロキサシン（バクシダール）、シプロキサシン（シプロキサン）、オフロキサシン（タリビッド）、レボフロキサシン（クラビッド）など。

発熱、倦怠感、体動困難、金縛り症状、脱力感、関節痛、筋肉痛、手足のだるさ、消化器症状、赤色尿、急性腎不全、多臓器不全による死亡例もある。

CK（CPK）が1000u/l以上の高値

本剤による機序は不明、筋細胞内カルシウムの増加、活性酸素の増加

#### (3) 対処法.

初期症状として「手足がしびれる、手足に力が入らない、こわばる」、筋肉痛、尿が赤褐色になる」などがあつたら服薬を中止して、主治医に受診するよう指示する。投与を中止、輸液と利尿剤、マンニトールによる尿量の増加、重曹投与による尿のアルカリ化、血液透析、血中、尿中のミオグロビン検査、CKの検査。

#### 4. 向精神薬による悪性症候群 (syndrome malin)

向精神薬の最も重篤な副作用、英語では neuroleptic malignant syndrome

##### (1) 悪性症候群

抗精神病薬による発熱、**筋強剛などの錐体外路症状**、発汗などの自律神経症状、尿失禁、呼吸不全、DIC (Disseminated intravascular coagulation: 播種性血管内凝固症候群; 全身の細小血管内に微小血栓を形成、多臓器機能不全、出血傾向) もみられる。

ドーパミン作動性ニューロンの**ドーパミンの刺激の突然な遮断が関与**していると考えられている。**ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害作用を有する薬剤全般に発現**。

細胞内 Ca 異常仮説も考えられている。血清中 CK (creatinine phosphokinase) の 200mIU の高値。LDH、GOT、GPT などの肝機能障害。

抗うつ薬、抗躁薬、チアプリド (脳代謝賦活剤)、メトクロプラミド (プリンペラン)、スルピリド (ドグマチール)、なお、抗パーキンソン病薬の中止後にも発現。

##### (2) 対処法

初期症状として「急な高熱、発汗、唾液が増える、脈が速くなる、筋肉がこわばるなどが現れたら」、受診するよう指示する。

服薬の中止、体冷却や輸液の投与、ダントロレン (**ダントリウム Cap**、注) が第一選択薬、プロモクリプチン (**パーロデル錠**) も有効。**パーキンソン病薬の自己減量や休薬をしない**。これは急な発熱や筋肉のこわばりになることを伝える。この場合は中止前の投与量で再投与する。

#### \* ドーパミンについて

- ・ドーパミン: **神経伝達物質** → **快感、多幸福感、運動調節** → ドーパミン不足 → パーキンソン病 (運動調節不全、仮面様顔貌など)
- ・ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害作用 → 第一世代抗精神病薬は中脳辺縁系のドーパミン経路で阻害 → **陽性症状 (幻覚、妄想) が無くなる** → **陰性症状の発現 (引きこもり)**
- ・**錐体外路症候群**; ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体阻害作用による **運動協調性障害の副作用**  
**ジストニア** (眼球上転、喉頭痙攣、呂律がまわらない)、**アカシジア** (正座不能: 四肢のムズムズによる)、**ジスキネジア** (口、舌が勝手に動く)、**パーキンソニズム**

#### 5. ベンザミド系薬剤によるパーキンソニズム

薬物によるパーキンソニズムは抗精神病薬によるが、内科領域で繁用されるベンザミド系薬剤: メトクロプラミド (**プリンペラン**)、ドンペリドン (**ナウゼリン**)、スルピリド (**ドグマチール**)、チアプリド (**グラマリール**) によるパーキンソニズムがあり、特に高齢者に注意する。

##### (1) 発現機序と臨床症状

ベンザミド系薬剤によるパーキンソニズム → 選択的に D<sub>2</sub> 受容体を遮断することによりドーパミン系の活動が抑制され、逆にコリン系の活動が優勢

パーキンソン病の主要な 4 徴候: **振戦、筋強剛、無動や寡動、姿勢反射障害**

パーキンソン病: 静止時振戦 (初発) 年単位で遅い

**薬剤性パーキンソニズム**: 筋強剛、歩行障害 (初発)、振戦 (遅発)。

週ないし月単位で早い

2 剤以上の併用、60 歳以上の高齢者が 80%、女性に多い。10 週間前後の服用が多い。

##### (2) 対処法

初期症状は「手がふるえる、動きが鈍くなる、顔がひきつる、表情が固くなる」

などで服薬を中止して、主治医の診察を受けるよう指示する。通常、中止後 1~2 ヶ月で症状は改善。

**抗コリン薬**：塩酸トリヘキシフェニジル（アーテン）、ピペリデン（アキネトン）を使用  
レボドパ：ドーパミン受容体阻害によりコリン系の活動が優勢、ドーパミンを補充するレボドパは効果なし

## 6. クロルプロマジンによる胆汁うっ帯型肝障害

クロルプロマジン（ウインタミン、コントミン）は抗精神病薬として広く用いられ多くの有害反応もある。肝障害もそのひとつである。

### (1) 機序と臨床症状

クロルプロマジンの水酸化中間代謝産物→肝細胞膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase 活性阻害  
作用強い、毛細胆管のアクチンを障害→胆汁うっ帯を起こす。

胆汁うっ帯症の70%は薬物アレルギー性肝障害：他にチオプロニン（チオラ）、アジマリン、ハロペリドール（セレネース）、プロピルチオウラシル（チウラジール、プロパジール）、マクロライド系抗生剤、クロラムフェニコール

薬物中毒性肝障害；肝細胞障害型：テトラサイクリン系抗生剤、メトトレキサート、性ホルモン、ステロイドホルモン、ハロタン、メチルドパ（アルドメット）、アセトアミノフェン、リファンピシン（リファジン）、フェナセチン

臨床症状：黄疸、全身倦怠感、発熱、発疹、ALP（血清アルカリフォスファターゼ）の上昇が胆汁うっ帯型の特徴、 $\gamma$ -GTPの上昇、一方、GOT、GPTの上昇は軽度。薬物の中止により通常は2ヶ月以内に回復、まれに遷延、死亡の例もある。本剤の胆汁うっ帯型肝障害は、一般的に有意に胆道系酵素上昇。トランスアミラーゼの上昇は軽度。

### (2) 対処法

初期症状として「発熱（38～39℃）、発疹、食欲不振、気分が悪い、下痢、皮膚や白目が黄色くなる」、服薬を中止し、主治医に連絡するよう指示する。

胆汁流量の減少→低脂肪食、脂溶性ビタミンは非経口投与。

薬物療法→黄疸の遷延で総ビリルビン値7～10mg/dl以上の例、起因薬剤中止後2週間以上でALPの改善のない例。プレドニゾロン換算30～40mg、5～7日ごとに減量。

ウルソデオキシコール酸（ウルソ）600mg投与。

ケノデオキシコール酸（胆石溶解剤：チノ）は肝細胞毒性があるので、薬物性肝障害で悪化することがある。

## 7. 小柴胡湯、竜胆瀉肝湯による間質性肺炎

小柴胡湯（No.9）は、**肝機能改善、肺炎、慢性胃腸障害に効果あり**、副作用は偽アルドステロン症、ミオパシー、**間質性肺炎**である。**竜胆瀉肝湯**（排尿痛、残尿感の適応）は、重大な副作用に因果関係が否定できない間質性肺炎が追加された（2013.2.28）。

### (1) 間質性肺炎の機序と臨床症状

肺胞壁の病変の炎症性疾患：薬剤、放射線照射、ウイルス感染、細菌感染、無機・有機塵の吸入、スプレーのエアゾルの吸入。特発性間質性肺炎（原因不明）。

配合成分の**黄芩（オウゴン：バイカリン）**が原因：アレルギー性肺障害、線維芽細胞のサイトカインの産生亢進 → **細胞毒性**。**柴胡（サイコ：サイコサポニン）** → **細胞毒性**。

黄芩や柴胡には細胞毒性があり、抗がん薬として研究が進められている。

2.5万人に1人。肺疾患の合併、既往歴のある患者。50～70歳代に多い。

発熱、乾性咳嗽、息切れがある。胸部X線像にスリガラス状の陰影、LDHの増加、気管支肺胞洗浄（BAL）中のリンパ球の増加、動脈血酸素分圧（ $\text{PaO}_2$ ）の低下。

竜胆瀉肝湯にやはり黄芩が配合されている。

## インターフェロン $\alpha$ 製剤の単独→間質性肺炎

インターフェロン $\alpha$ と小柴胡湯の併用→間質性肺炎の発現・増悪→併用禁忌

### (2) 対処法

初期症状の「息切れ、息苦しくなる、咳がでる、発熱」があれば服薬を中止し、主治医に受診するよう指示。薬剤の中止のみで治癒する例もある。改善しない時はステロイド療法。

## 8. $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬による腸閉塞様症状

血糖降下剤である $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤：アカルボース（グルコバイ）、ボクリボース（ベイスン）による放屁、腹部膨満感まれに腸閉塞がある。

### (1) 腸閉塞の機序と臨床症状

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤→2糖類から単糖類（糖質吸収の最終段階）への分解抑制→吸収を抑制・遅延→食後の血糖上昇を抑制。

薬理作用からやむを得ない。無理な我慢や薬剤の継続により重症化した場合に腸閉塞様症状に至る。

未消化の炭水化物が大腸に達し→腸内細菌の分解酵素により→酢酸、酪酸などの有機酸とともに→水素ガス、メタンガスなど発生。

投与4日後で腸閉塞の例あり、1ヶ月～半年後の発症が多い。ハイリスクグループは60歳以上で虫垂切除、子宮切除などの開腹術後に腸閉塞や腸管癒着の既往、腹部への照射の既往、便秘傾向の者。

### (2) 対処法

初期症状として、「急にお腹が張る、さらに腹痛、著しい便秘、吐き気など」が現れたら服薬を中止し、すぐに主治医に連絡するよう指示。イレウスの早期の判断をする。

#### ①絶飲・絶食

#### ②消化管内容の吸引

③H<sub>2</sub>-blockによる消化液分泌抑制、ブスコパンは消化運動の抑制で禁忌

④パントテン酸、ワゴスチグミン、ジノプロスト（プロスタグランディン F<sub>2</sub> $\alpha$ 、プロスタルモンF）、イミダリンによる麻痺性腸閉塞の治療

#### ⑤輸液による脱水・電解質管理

⑥感染の予防と治療のため、抗生剤や $\gamma$ グロブリン製剤の投与、これらは保存的治療で必要に応じ外科的処置を行う。

\*放屁の我慢を極端にしない。

## 9. フェニトインによる中毒性表皮壊死症

中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis : TEN）は発生頻度は少ないが、致死的状态になることが多い。

髄膜腫の手術後のフェニトイン（アレビアチン）投薬によりTENのため60歳の女性が死亡。担当医が薬剤の副作用についての説明義務を怠ったとして、高松高裁は1996年、担当医の過失を認めた。薬剤師法25条の2（1997.9）；処方箋調剤時、医薬品情報提供の義務の成立のきっかけとなった。

### (1) TENの臨床症状

はじめに斑状の発赤が全身各所に生じ、発熱、関節痛、全身倦怠感などの全身症状を伴う

→紅斑が全身の20～80%→第Ⅱ度熱傷と同様の水泡が発赤局面の中央に生じ→周囲に向かって拡大し→表皮剥離を生じる→表皮真皮境界部の剥離、表皮の壊死性変成が特徴、ニコルスキー現象（皮膚面に機械的圧迫を加えると容易に表皮剥離や水泡を生じる現象）→口腔粘膜や結膜にもびらんを生じる→意識障害、呼吸困難に陥る。

投薬から3日以内に発症のものもあり、大半は投薬1～3週間である。Lye11症候群、

Stevens-Johnson 症候群進展型 TEN、びまん性紅斑型 TEN、多発性固定薬疹進展型 TEN などに分類され、本症は広義の多形紅斑に属する一連の疾患。

**添付文書に副作用として Stevens-Johnson 症候群および TEN の記載**のあるものは、中枢神経用薬、抗生剤、化学療法剤などに多い。

TEN の発症：CD8 陽性 T リンパ球による表皮角化細胞を標的にする GVHR (graft-versus-host-reaction：移植片対宿主反応) の免疫学的機序が関与とされている。

#### (2) 対処法

初期症状として「発疹、皮膚が赤くなる、発熱、皮膚が熱く感じる、皮膚の痛み、水膨れができる、口内があれる」などがあれば服薬を中止して、主治医に受診をするよう指示する。

全身ずるむけとなった場合の TEN は、重症熱傷に準じた治療が第一となる。全身ずるむけの手前で進行をくい止めるには、ステロイドを使用。

**原因となる薬剤の化学構造式をカルテに記載**しておく。**患者にカード**にして渡す。化学構造の類似したものは、常に**交差反応**があることに気を付ける。

### 10. ラモトリギンによる重篤な皮膚障害

抗てんかん薬・精神神経用剤であるラモトリギン（ラミクタール錠）による**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson syndrome：SJS）及び**中毒性表皮壊死症**（toxic epidermal necrolysis：TEN）などの重篤な副作用が報告された。2008年12月12日の販売開始から2015年1月26日までの間で、**16例の死亡が報告**された。本剤は抗てんかん薬として承認され（2008年）、双極性障害における気分エピソード（うつ相に推奨、躁状態には推奨されない）の再発（治癒した後同じ疾患になる）・再燃（抑えられた症状が悪化）抑制が追加承認された（2011年7月）。

2016年7月24日に次の死亡例が報道された。2014年8月にデパケンRを服用する43歳脳腫瘍術後女性患者は、ラミクタールを通常量（バルプロ酸併用時初回量：12.5mg/day）の16倍に相当する**200mg/day が連日投与**され、患者はTENで死亡した。院外薬局は疑義照会を実施したが変更はされなかった。

#### (1) 臨床症状

・**全身痒感、熱感**が出現し、或いは、**目が赤くなり、口唇が腫れてしびれてくる。手の先がじんじん**するなどの症状が出現する。皮膚所見では**多形紅斑**があり、口唇・口腔病変はびらん、痂皮などが見られる。多くは**バルプロ酸併用時**に発現している。

・国内臨床試験において、バルプロ酸併用では、ラモトリギン承認用量での皮膚障害の発現率は2.9%（3/102例）であり、それより高い用量で10.4%（18/173例）と3倍以上を示した。

バルプロ酸との併用は肝におけるグルクロ酸抱合が競合して、**ラモトリギンの消失半減期が約2倍延長**するので併用注意とされている。

#### (2) 対処法

・服薬指導では、患者に重篤な皮膚障害などの副作用が出る場合があることを伝え、皮膚障害の初期症状が出たらすぐ服薬を中止し受診するよう伝える。重篤な皮膚障害の初期症状は、「**目の充血、咽頭痛、口唇/口腔内のただれ、発熱（38℃以上）、全身倦怠、発疹**」などである。

用法・用量を守るよう指導する。

成人のてんかん患者に於ける**バルプロ酸併用時のラモトリギンの用法用量**を下記に示した。

- ① 最初の2週目：1回25mgを隔日投与
- ② 次の2週目：1日1回25mgを投与
- ③ その後；1～2週間ごとに25～50mgずつ漸増
- ④ 維持用量：100～200mg/日（1日2回に分割投与）



## \* 副作用救済制度の不支給

処方原則を守らず安易に処方した場合、死亡もしくは重篤な障害が出現した際の薬害の救済措置を受けられない。最近、適正に使用されず不支給となったケースはラモトリギンが最多と報告されている。

### 11. 卵胞・黄体ホルモン配合剤による血栓症

経口避妊薬やエストロゲン作用のある薬剤によって生じる血栓症がある。

#### (1) 血栓症の臨床症状と機序

脳血栓：繰り返す頭痛、胸のむかつき、不快、吐き気、嘔吐、手足の脱力

心筋梗塞：胸の押しつぶされるような痛み。肺動脈塞栓：鋭い胸の痛み、突然の息切れ

網膜血栓：突然の視力障害。四肢の血栓症：ふくらはぎの痛み、むくみ、手足のしびれ

ピルとしての欧米の報告：使用開始1ヶ月以内に血栓症の危険性増大。11年間服用し、中止後、虚血性大腸炎の例もあり。

本邦のPMSの報告：頭蓋内、腹部、肺、冠動脈、網膜などの血栓、死亡例や後遺症もある。

リスクファクター：①喫煙 ②年齢35歳以上 ③禁忌として血栓症もしくは既往歴のある者

④合併症として高血圧症、肥満、高脂血症、糖尿病

本剤の血栓症発現機序：凝固系を亢進させる血清フィブリノーゲン、プロトロンビン、第VII、VIII、IX、X因子濃度が増加し、一方でアンチトロンビンIIIを低下させることが関与していると考えられている。

#### (2) 対処法

初期症状として「**頭痛**、不快、吐き気、**ろれつが回らない**、視野の変化、**ものが見えにくい**、突然の腹痛、**胸の痛み**、**息切れ**、**そけい部や足の痛み**、**ふくらはぎの痛み**、**手足の脱力**、**むくみ**、**しびれ**」などの症状に気づいた場合は、服薬を中止して、主治医の診察を受けるよう指示する。治療はまず投与を中止、血栓溶解療法などを部位の症状に合わせた治療を行う。

## \* 月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について (安全性速報 2014年1月13-02号)

バイエル薬品社 ブルーレター

2010年11月16日の販売開始以降2014年1月7日までに本剤(ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠)との因果関係が否定できない**血栓症による死亡が3例報告**された(推定使用患者187,000婦人年)。ヤーズ服用患者携帯カードを必ず配布する。10代後半女性、投与529日目下宿において外出着のまま倒れ死亡が発見された。実質服用は526日。

### 12. インターフェロン製剤によるうつ状態

薬剤の使用によりうつ状態を含め、様々な精神症状が惹起される。インターフェロン製剤やレセルピンによってうつ状態のように自殺に至る重篤なものがある。

#### (1) 臨床症状と機序

レセルピン：内因性うつ病と同様の症状。不眠、焦燥、鎮静、倦怠感、不安、悲哀感、恐怖感、自殺念慮。

ステロイドホルモン：抑うつ状態、躁状態としての気分障害、幻覚妄想状態、せん妄状態、意識障害。

インターフェロン：不眠、不安、焦燥、抑うつ状態、躁状態、意識障害などが現れるが、半数以上が抑うつ状態である。

抗パーキンソン病薬：せん妄、不安、焦燥などの精神障害を呈する。抑うつ状態、躁状態もある。(アーテン、パーキン、アキネトン、トリモール等)

経口避妊薬：気分変化、焦燥、不安、抑うつがある。

インターフェロン製剤では、投与1～3ヶ月間で93%が発症している。副作用のインフルエンザ様症状の解熱時によく起こるといわれている。

脳質近傍の組織の毛細血管は、インターフェロンの透過性が高いため、移行しやすいとの推測。脳組織のアラキドン酸代謝物の活性を阻害、脳に血管性あるいは細胞性の浮腫を生じるともいわれている。ドパミンなどの神経伝達物質の活性に影響し、精神神経系に障害を及ぼす。

## (2) 対処法

初期症状として「寝付きが悪い、体がだるい、いらいらする、いつもと違って気分が沈む」などがあれば、すぐに主治医に連絡するよう指示する。投薬を中止して、抗精神病薬や抗うつ薬を用いる。

### 13. グリチルリチンによる偽アルドステロン症

偽アルドステロン症は、柴胡類に多い**甘草**、**グリチルリチン**製剤（グリチロン）等により、原発性アルドステロン症類似の病態を示す症候群であり、**低カリウム血症を伴う高血圧症**を示す。

#### (1) 臨床症状と機序

本症は、ナトリウム貯留、カリウム排泄促進が起こり、浮腫、高血圧、四肢麻痺があり、代謝性アルカローシスを呈する。血漿レニン活性（PRA）及び血漿アルドステロン濃度（PAC）は低値を示し、これが確定の指標となる。

低カリウム血症：**カリウム濃度 2.5mEq/l 以下に発現**。倦怠感、疲労、神経筋障害（脱力、反射減弱、感覚異常、麻痺、呼吸不全）、消化器症状（便秘、イレウス、嘔吐）、横紋筋融解症、肝性脳症の悪化、起立性低血圧、不整脈（ジギタリスの併用）、心電図異常、腎障害、電解質異常もあることがある。

比較的少量投与でも発症している。リスクファクターとして、低身長、低体重の体表面積の少ないもの、高齢者、サイアザイド系降圧薬、プレドニゾロン、インスリン、抗ヒスタミン剤、甲状腺ホルモン剤等の併用。

重症例として、低カリウム血性筋症が横紋筋融解症にまで至った症例、急性心不全で死亡した例がある。

**甘草、グリチルリチン製剤がアルドステロン様作用を発揮**。Na<sup>+</sup>、水を血管内に取り込み、K<sup>+</sup>を排泄することで腎血流量が増加、これを感知した傍系球体細胞がレニン分泌を減少させ、これに応じてアルドステロン分泌も低下。

#### (2) 対処法

初期症状として「手や足のしびれ、筋肉痛、全身のだるさ、手足に力が入らないなどが徐々に進行してきた」などに気づいた場合は、服薬を中止し、主治医に連絡するよう指示する（初期症状を不審に思いながらも、起立、歩行困難に至るまで受診せず重症化の例がある）。根本的治療は服薬の中止。スピロラクトン（抗アルドステロン作用）は、有効。**カリウムの補給**は、本副作用の場合はグリチルリチンによるミネラルコルチコイド過剰状態によって、引き起こされているので、**尿中カリウムの排泄が増加するのみで、効果がないとされている**。

#### \* アルドステロンについて

・アルドステロン症：アルドステロンの過剰分泌

偽アルドステロン症：**アルドステロンの過剰分泌がない偽（にせ）のアルドステロン症であるが原発性アルドステロン症類似の病態を示す症候群**

- ・副腎皮質から分泌

**糖質コルチコイド**：コルチゾン、ヒドロコルチゾン

(グリコゲン貯蔵、抗炎症、免疫抑制)

**鉱質コルチコイド**：アルドステロン、デスオキシコルチン (Na 保持、K 排泄)

- ・副腎髄質から分泌

カテコラミン：ドーパミン (神経伝達物質)、ノルアドレナリン (交感神経伝達物質)、  
アドレナリン (副腎髄質ホルモン)

**\* 甘草の1日最大許容量**について：(5~6g/day)

甘草として **5g/日と上限量** (グリチルリチン酸 200mg/日) を旧厚生省 (1978 年) が示した。

近年、竹田貴雄先生 (北九州総合病院麻酔科部長) は、**1日6gまでにするのが良い**とされている。たとえば芍薬甘草を1日3回処方すると、それだけで甘草が6gに達するので、たとえば痛むときに頓服で用いるようにするとされている。

- ・例：併用における甘草の推測量

ハリーゴールド内服液：エキス 300mg/本 (甘草エキスは約4倍で甘草・原生薬量となる)

エキスとして  $300\text{mg} \times 3\text{本} = 900\text{mg} \times 4 = 3.6\text{g}$

新ルルK：甘草として  $752\text{mg/日} = 752\text{mg} = 0.752\text{g}$

計：4.352g (甘草として)

**\* 直接ビリルビン高値例で甘草含有漢方薬内服後に発症**

①甘草含有漢方薬の副作用である偽アルドステロン症は、その原因の一つに **Multidrug Resistance Protein2 (MRP2：トランスポーター) の機能低下**が指摘されている。

②**肝臓のなんらかの障害**により MRP2 の機能が低下したために、甘草の主成分グリチルリチンの代謝物である 3-モノグルクロニルレチン酸 (3MGA) と直接ビリルビンが胆汁中に排泄されず体内に蓄積し、**3MGA が腎臓で内因性コーチゾールの代謝不活化酵素を阻害**することにより発症すると考えられている。

③3MGA はトランスポーターの MRP2 により胆汁中排泄される。**MRP2 の機能が障害されると 3MGA の排泄が低下し血液中に流出する。**

④**3MGA は糖質コルチコイド代謝酵素を阻害**する。コーチゾール (cortisol) からコーチゾン (cortisone) への転換が障害される。増加した**コーチゾールが鉱質コルチコイド受容体と結合して偽アルドステロン症が発症**しやすくなるといわれている。

⑤**直接ビリルビンの高値は偽アルドステロン症の予測因子**なるであろう。

(引用：甘草含有漢方薬の副作用、偽アルドステロン症を予測 Medical Tribune 2016.6.28)

**\* 肝機能障害時の甘草の摂取**について

上記のように肝機能障害時にトランスポーターである MRP2 の機能低下によって、**1日当たり 2.5g 以上の甘草の摂取で偽アルドステロンが発症**しやすいといわれている。甘草は多くの漢方薬にふくまれているが、芍薬甘草湯には特に多く、医療用エキス顆粒製剤1包中に2gふくまれている。**芍薬甘草湯は連用を避け、筋痙攣時の頓服**が望ましい。

(引用：神経内科に役立つ漢方薬：症例と頓服処方、臨床神経学、53(11) 938-940 2013)

#### 14. 抗生物質、抗菌剤による偽膜性大腸炎

抗生物質、抗菌剤による偽膜性大腸炎は、高齢者や重篤な基礎疾患を有する場合に発症しやすい。合成ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系等ほとんどの抗生物質、そしてニューキノロン系などに起因する本症が報告されている。

##### (1) 臨床症状と機序

水様性下痢（1日2～3回の軟便、1日10回以上もあり、血液が混じることもあり、腹部膨満感、腹痛があり、38℃以上の発熱をすることもある。重症例では、イレウス、ショック、腸穿孔、電解質異常、脱水、血圧降下等がある。死亡例も報告されている。投与中止後、4～21日後に発症した例もある。抗菌剤などにより、正常な腸内細菌叢が破壊されて Clostridium difficile が異常増殖→この菌の毒素が腸管粘膜を障害し、炎症→腸粘膜表面に炎症性物質による膜様物（偽膜）が形成。

起炎性の強い毒素エンテロトキシンが本症の原因といわれ、好中球浸潤、腸粘膜絨毛の破壊を招く。

##### (2) 対処法

初期症状として「頻回の水のような下痢、腹痛、吐き気」などの症状があれば、服薬を中止して、主治医に受診するよう指示する。

軽症例：原因薬剤の中止のみで治癒する例あり、腸内細菌叢の正常化に乳酸菌製剤を投与。

重症例：原疾患への抗菌剤投与継続例では Clostridium difficile に有効な塩酸バンコマイシン 0.5～2g/日を4回に分けて経口投与。軽快後も2週間は、継続服薬、大腸内視鏡で正常粘膜を確認して投与を終了。メトロニダゾール 0.25～1g/日を4回に分けて経口投与。輸液管理を行う。抗コリン剤は、腸内容物（毒素）を停滞させるので、使用しない。

#### 15. アンジオテンシン変換酵素阻害剤による血管浮腫

ACE阻害剤による血管浮腫は、顔面、頸部に好発し、気道狭窄を引き起こし、呼吸困難になり、死亡例もある。

##### (1) 臨床症状と機序

ACE阻害剤による血管浮腫は、大部分の例で眼瞼、頬、口唇、舌、咽頭領域に生じる。一部の症例では、四肢、軀幹、陰部などに浮腫状腫脹を呈する。浮腫が咽頭領域に生じた場合は、呼吸困難となり、致死的経過をたどる。ほとんどの場合は、ACE阻害剤の服用の中止で浮腫は24～72時間以内に消退する。

ACE阻害剤は、アンジオテンシンⅠからⅡへの変換を阻害すると同時に、ブラジキニンの不活化に関与するキナーゼⅡを阻害→血管作用性のキニンが皮下組織中の局所に蓄積→血管浮腫の発現。

ACEにより不活化されるサブスタンスPの関与や血管拡張性のプロスタグランジンなどの関与も考えられる。

ACE阻害剤服用後、数週間から数ヶ月経った後に現れる浮腫→薬剤誘発性の自己免疫病変によるもの仮説もある。本剤の副作用として他に高K血症、咳、味覚障害がある。

##### (2) 対処法

初期症状の「口唇、舌、口内、瞼、顔、首等が腫れる、話しづらい、呼吸が苦しくなる」などの症状に気づいたら、服薬を中止し、主治医に受診するよう指示する。直ちに服薬を中止することが大切。浮腫が咽頭領域の場合は、挿管、気管切開術により、気道を確保。

アドレナリン、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の効果が報告されている。

## 16. カルバマゼピンによる抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)

血清ナトリウム濃度が低値であるにも関わらず、生理的な濃度を超えて不適切に ADH が分泌され、希釈尿の生成が困難になって低ナトリウム血症が続く状態を SIADH という。強度の低ナトリウム血症になると昏睡や痙攣を起し、死亡の可能性もある。本症は、悪性腫瘍、髄膜炎、クモ膜下出血、肺炎などに好発する。薬剤として、カルバマゼピン (テグレトール) の他に抗精神病薬、三環系抗うつ薬、ビンクリスチン (オンコビン)、シクロホスファミド (エンドキサン)、サイアザイド系利尿薬、オキシトシンなどの薬剤が SIADH を引き起こすと報告されている。

### (1) 臨床症状と機序

- ①低ナトリウム血症 (血清ナトリウム 135mEq/l 以下)
- ②低浸透圧血症
- ③脱水症状かない
- ④尿中へのナトリウム排泄持続 (20mEq/l 以上)
- ⑤一定の尿浸透圧 (100mOsm/kg 以上)
- ⑥腎・副腎機能正常、中等度 ( $>125\text{mmol/l}$ ) の低ナトリウム血症では無症状。

高度の場合、昏睡、痙攣を起し、死亡するおそれもある。

カルバマゼピンに ADH 様作用があり、あるいはカルバマゼピンが腎の ADH 受容体の感受性を高める。詳細は不明。

抗精神病薬は、中枢性のドーパミン作動性を通じて ADH を分泌するのではないか。三環系抗うつ薬は、視床下部を刺激して水分の摂取量を増やす。

ビンクリスチンは、ADH の分泌を促進。シクロホスファミドは、ADH 活性を有し、また腎への直接作用を有す。オキシトシンは、直接的な ADH 様の作用を持つ。チアジド系利尿薬 ADH の分泌を刺激し、低カリウム血症によりナトリウムが細胞内に引き込まれ、低ナトリウム血症を起こす。

### (2) 対処法

初期症状として「むくみのない短期間での体重増加に加えて、頭痛、吐き気、嘔吐、めまい、全身のだるさ」などの症状に気づいたら、服薬を中止して主治医に連絡するよう指示。

軽症は服薬の中止と水分制限で十分である。摂取水分量 15~20ml/kg/日、ナトリウム 200mEq/日以上を経口ないし、経静脈的に投与。保険適応外であるが、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (レダマイシン) が使用される。

高度な低ナトリウム血症では、フロセミドの静注や 3%高張食塩水を輸液する。

急速な血清ナトリウムの上昇が、脱髄病変を引き起こすことがある。

## 17. ステロイド骨頭無菌性壊死

副腎ステロイド剤投与による骨頭壊死合併症は、SLE で 5~6%、腎移植で 20%、ネフローゼ症候群で 7.3%、小児ネフローゼ症候群で 1.8%と報告されている。

### (1) 臨床症状と機序

大腿骨頭壊死の場合、初期症状は歩行時、起立時の股関節付近の疼痛であるが、腰痛、膝痛、臀部痛、大腿部前面部痛などを初期症状とすることも多く、腰椎椎間板ヘルニアなどの腰椎に関連する疾患と混同されることもある。大腿骨以外の部位に骨壊死の合併が 10~20%あり、大腿骨遠位端、上腕骨頭、脛骨近位端、手舟状骨、上腕骨小頭、距骨などがある。

ステロイド投与開始後 3 ヶ月で骨壊死所見の出現があり、6 ヶ月以内に出現しない症例では、新たな出現はほとんどない。20~40 歳代に集中し、40 歳代に発生ピークがある特発性骨壊死に比べ、より若年層に発生する。

ステロイド性は、脈管系の障害が考えられ、大腿骨頭部は、栄養血管に乏しく、何らかの血行

障害により血流が低下する。骨髄内の脂肪細胞増加、脂肪栓塞による循環障害や骨髄内圧上昇などステロイド投与に伴う脂肪代謝障害の関与が考えられる。

## (2) 対処法

初期症状として「歩くときや立ち上がるときの股関節付近の痛み、腰、膝の痛み、臀部の痛み、太もも前面の痛み」などの症状に気づいた場合は、すぐに主治医に連絡するよう指示する。

原因となるステロイド剤の中止は、主治医の指示による。

保存的治療として、安静、臥床が必要、理想的には6ヶ月間。しかし、保存的、治療で進行することもある。外科的治療には減圧術、骨切り術、人工骨頭置換術、人工関節置換術などが行われる。

## 18. アロプリノールによる再生不良性貧血、汎血球減少症

アロプリノール（痛風治療薬：ザイロリック）は6-メルカプトプリンとの併用で白血病の治療に使用されるために骨髄抑制が知られていた。アロプリノール使用中の痛風患者に再生不良性貧血が報告されている。副作用の症状からみて、汎血球減少症（pancytopenia）と再生不良性貧血（aplastic anemia）は、骨髄低形成という病態から両者をまとめた。

### (1) 臨床症状と機序

薬剤による骨髄低形成症は、下記が観察される。

顆粒球減少：発熱、咽頭痛、倦怠感、感染

血小板減少：紫斑出血、点状出血、鼻出血、歯肉出血

貧血症状：蒼白、貧血、疲労感、めまい、進行性衰弱、労作性頻脈

早い症例で数日から、遅いもので1年以上経過してから発現した症例がある。

軽症例では、骨髄機能は速やかに回復するが、重症例では死亡することもありうる。

薬剤による発生機序として、骨髄における幹細胞に対する傷害と流血中の血球に対する傷害に大別される。

①幼若な幹細胞の傷害によって汎血球減少が赤血球系、好中球系、血小板系の幹細胞の傷害では産生低下による各血球の減少が認められる→抗悪性腫瘍剤、

クロラムフェニコール、金製剤、トルブタミド（ヘキストラスチノン）、アスピリン。

アロプリノール：白血球減少、ほとんどの症例は腎機能障害患者でアロプリノールの代謝産物オキシプリノール（xanthine oxidase 阻害作用）の血中濃度の上昇による。

### ②流血中の免疫性の血球破壊

(a) 薬剤吸着型：薬剤、その代謝産物が血球膜表面に結合→薬剤に対する抗体

IgG が存在すれば→抗体は膜上の薬剤に結合→血球は網内系臓器内のマクロファージにより処理される。

ペニシリン系、セフェム系、投与後7～10日で血球減少。

(b) 自己抗体産生型：血球膜に結合した薬剤が膜に変化を起こさせ→膜に対する自己抗体を生じ→抗体の付着した血球は、網内系で処理。

メチルドパ、メフェナム酸、イブプロフェン、H<sub>2</sub>-ブロッカーによる自己免疫性溶血性貧血。投与後3～6ヶ月で抗体が産生される。

(c) 免疫複合体型：抗原である薬剤と薬剤に対する抗体とが血漿中で免疫複合体を形成→血球に付着→血球の傷害を引き起こす。主に補体により血球が傷害される。

キニジン、クロルプロマジン、リファンピシン

## (2) 対処法

初期症状として「発熱、寒気がする、のどが痛む、手足に赤い点、紫斑ができる、出血しやすい

(歯ぐきの出血、鼻血など)、息苦しい、冷や汗がでる。気分が悪くなりくらっとする(貧血症状)、動悸、胸が苦しい、全身がだるい」などに気づいた場合は、服薬を中止し、主治医に受診するよう指示する。

免疫抑制療法、造血刺激療法、骨髄移植、輸血、化学療法。

#### 19. メチルドパによる心筋炎

心筋炎の病理学的特徴として、炎症性細胞浸潤、心筋壊死・融解、間質の繊維化、硬化などがみられ、その結果、不整脈やうっ血性心不全の症状を示す。

##### (1) 臨床症状と機序

突然の呼吸困難からチアノーゼ状態になり、突然死を抑えたり、また発熱・悪寒から全く無症のまま死に至ったり、疲労感の訴えや嗜眠傾向をとるなど様々である。

投与後2週間～3ヶ月に発症し、症状が出現後数時間から数日以内に死の転帰がみられる。

メチルドパ(アルドメット)による心筋障害の発生原因は肝機能検査値の上昇や、白血球数の増加、好酸球数の増加などから過敏性反応に基づくものと考えられている。なお、抗悪性腫瘍剤のダウノルビシン、アドリアマイシンによる心毒性・心筋障害がある。

##### (2) 対処法

初期症状として「発熱、だるい、息が苦しい、息切れしやすい、胸が重苦しい、吐き気」などがあつたら、服薬を中止して、主治医に連絡して病院に来るよう指示する。

好酸球増多を伴う過敏性心筋炎では、ステロイドや免疫抑制剤が有効であるが、心筋炎の治療としてはβ-遮断薬が用いられ、カルシウム拮抗薬は運動耐容能を増すといわれ、一方、不整脈に対しての治療を考慮し安静を保つ。

#### 20. トラニラストによる膀胱炎様症状

トラニラスト(抗アレルギー剤:リザベン)による膀胱炎様症状は、一般の膀胱炎と比較して、膀胱刺激症状が強く、通常の抗菌剤には反応しない。服薬を続けた場合は、難治性である。

オキサトミド(セルテクト)、フマル酸ケトチフェン(ザジテン)、柴朴湯、柴苓湯、小柴胡湯、柴胡桂枝湯

でも同様の症状が出現している。

##### (1) 臨床症状と機序

頻尿、排尿時痛、残尿感などの膀胱刺激症状が主で、無菌性の膿尿や肉眼的血尿、尿閉や排尿困難、下腹部痛を伴う。蛋白尿、末梢血での好酸球増多、黄疸や肝機能障害、前立腺肥大などがみられることもある。膀胱鏡検査で、膀胱粘膜全域の発赤(血管拡張)、浮腫が特徴で、白苔附着、腫瘍状突出、粘膜剥離、出血巣の存在などが認められることもある。病理組織学的には、好酸球浸潤を認めたものと、非特異的慢性炎症所見を呈した例がほぼ同数との報告がある。

服用後症状発現には、早い症例で1週間、遅いもので2年位であり、1～2ヶ月の間に発症した例が多い。服薬を中止すると、ほとんどは1ヶ月以内に回復している。一方、不可逆的变化をたどり、間質性膀胱炎となった例もある。機序は薬剤の代謝物に対する特異的なアレルギー反応とする説と膀胱への非特異的反応とする説がある。類似した副作用として抗悪性腫瘍剤シクロホスファミドによる出血性膀胱炎がある。

##### (2) 対処法

初期症状として「尿の回数が増える、尿が赤みを帯びる、尿が濁る、排尿時に痛みがある、残尿感がある、下腹部が痛む」などの症状に気づいたら、服薬を中止し、すぐ主治医に受診するよう指示する。早期発見、早期中止が肝要。薬物療法としては、副腎皮質ステロイド剤が主で、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤などの投与が報告されている。

## 21. ステロイド点眼薬による角膜真菌症

角膜真菌症は、角膜外傷（植物による外傷）を誘因として感染することが多い。日和見感染の一種であり、副腎皮質ステロイド点眼が誘因となる場合がある。症状が隠蔽され、遷延化する場合がある。

### (1) 臨床症状と機序

異物感、眼痛、羞明、流涙などを訴え、眼瞼の腫脹、結膜充血、毛様充血をみる。角膜には、感染部に浸潤があり混濁する。病巣は、角膜表面より扁平にやや隆起することが多い。潰瘍を形成する。角膜後面の沈着物、前房混濁、前房蓄膿をみる。

ステロイド点眼第 3 週に多い。潜伏期は一般に長い、難治性で視力の予後は不良。病変が進行すると穿孔を生じたり、全眼球炎となり、眼球摘出に至ることもある。症状固定後、角膜白斑で視力不良であれば角膜移植の適応となる。

本症は外傷後に発症するものが多いが、近年の角膜真菌症の増加の原因は、広域抗生剤使用やステロイド剤の使用によるものではないかと考えられている。単に外傷だけでなく、免疫機構の変化が何らかの重要な役割をしていると考えられている。

ステロイド点眼剤には、他に角膜ヘルペス、緑内障、眼圧の亢進などの副作用がある。

### (2) 対処法

初期症状として「目の痛み、目の中がごろごろする、ひどくまぶしく感じる、ふいに涙が流れて止まらない、瞼が腫れる、目が赤く充血する」などの症状に気づいたら、点眼を中止し、主治医の受診を受けるよう指示する。

5%ピマリシン点眼液 1 日 6~8 回点眼、アトロピン点眼による散瞳（虹彩後癒着防止のため）、抗菌剤の点眼（混合感染防止のため）、ミコナゾール（フロリード F）、フルコナゾール（ジフルカン）の点滴、静注用製剤を一部点眼に使用、フルコナゾールまたはイトラコナゾール（イトリゾール）の内服。

## 22. 第二世代抗精神病薬による高血糖と肥満、低血糖（エビリファイ）

**第二世代（非定型）抗精神病薬**（SDA：セロトニン・ドパミンアンタゴニスト）であるオランザピン（**ジプレキサ**）、フマル酸クエチアピン（**セロクエル**）の投与によって、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を経過して死亡に至る場合がある。

本剤の投与により、体重増加を来すことがあり、肥満に注意する。なお、向精神病薬による副作用としての肥満は古くから指摘され、薬剤の種類と投与期間による差異が大きい。クロルプロマジン（**フェノチアジン系**）、スルピリド（**ベンザミド系**）に多い。

### (1) 臨床症状と機序

口渇、多飲、多尿、頻尿などの症状が現れることがある。本剤によって高血糖を来す機序は不明である。特に、高血糖、肥満等、の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させることがある。**向精神病薬による肥満の原因は、行動要因と代謝要因に関連した複合的なものである。**満腹中枢と摂食中枢は、ノルアドレナリン、セロトニン、ドパミン、ヒスタミンなどの神経伝達物質を介した調節を受けている。**ドパミン受容体遮断作用を持つ向精神病薬は食欲を増進させる。**また、ホルモン分泌にも影響し、**ドパミン受容体遮断薬はプロラクチン値を上昇させる。プロラクチンは脂肪を蓄積する。** $\beta$ -アドレナリン受容体作動薬は、脂肪組織を活性化（分解）し、肥満を改善する。向精神病薬には $\beta$ -アドレナリン受容体遮断作用を持つものが多く、肥満につながる。

しかし、アリピプラゾール（エビリファイ）による**低血糖**の発現が報告された。脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意する。



## (2) 対処法

**糖尿病患者や糖尿病既往歴のある患者には投与しない。**ジプレキサやセロクエルの投与中は、血糖値の測定や観察を十分に行う。上記の副作用が発現する可能性があることを、患者や家族に説明する。口渇、多飲、多尿、頻尿などの症状が現れたら服用を中止し、医師の診察を受けるよう指導する。異常が認められたら投与を中止し、インスリンの投与を行う。

なお、本剤は体重増加を来すことがあるので、肥満の徴候が現れたら、食事療法、運動療法を行う。

### \* 第一世代（定型）と第二世代（非定型）の副作用について

#### ● 第一世代

① **錐体外路症状**；ドーパミン D2 受容体遮断作用による**運動協調性障害**の副作用

**ジストニア**：眼球上転、喉頭痙攣、呂律がまわらない

**アカシジア**：正座不能（四肢のムズムズによる）

**ジスキネジア**：口・舌が勝手に動く

**パーキンソニズム**：振戦

② 循環器系への影響；**フェノチアジン系は QT 延長**を起こしやすい。

③ 過沈静

④ **悪性症候群**；高熱、痙攣、意識消失

#### ● 第二世代

① 錐体外路症状を起こしにくいですが、リスパダールは高用量で発現し易く、6mg までが推奨されている。**高プロラクチン血症**を起こしやすいが、芍薬甘草湯、テルロン、パーロデルなどで改善される。

② ジプレキサ、セロクエルは、**糖尿病には禁忌**であり、他の第二世代は、血糖値、体重、Ch 値、TG 値などを定期的に測定する。

③ エビリファイは、副作用の発現頻度が低いが、**睡眠障害や頭痛**がある。朝食後の服用で睡眠障害は緩和される。投与初期に消化器症状があることもある。

\* **快感を生み出すドーパミンと緊張を作り出すノルアドレナリンをセロトニンがうまくコントロールして暴走しないようにしてくれる。**

<アクセル>	ドーパミン	↓：物事の関心低下、運動機能低下
		↑：幻覚、幻聴、（統合失調症）
	ノルアドレナリン	↓：無気力、意欲低下、（うつ病）
		↑：躁状態、血圧・血糖の上昇
<ブレーキ>	セロトニン	↓：うつ病、パニック症候群
		↑：セロトニン症候群（発熱・錯乱）

### 23. ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎

ゲフィチニブ（イレッサ：分子標的治療薬・上皮成長因子受容体チロキナーゼを阻害し、腫瘍細胞の増殖を低下させ、アポトーシスを誘導させる）は手術不能又は再発非小細胞肺癌を適応症にもつ抗癌剤である。重大な副作用に急性肺障害・間質性肺炎（Interstitial lung disease:ILD）があり、多数の死亡例が我国で報告された。日本におけるILDの発症率は約1.9%（死亡率0.6%）と推定され、海外に比較して約6倍高い。2008年6月国会にて、3月までに734名の死亡が報告された。

#### (1) 臨床症状と機序

発症の機序は不明である。ILDの予後を悪化させる可能性のある因子として、男性、扁平上皮癌、特発性線維症、喫煙歴などが報告されている。ILD発症の症状として息切れ75%、発熱42.1%、ラ音32.9%、乾性咳嗽（から咳）27%であった。発症後の転帰における死亡につながる重要な危険因子は「特発性肺線維症の既存」があげられている。

本剤によるILDのCT所見は、斑状あるいは、びまん性の分布を示し、ガラス陰影または浸潤影を主体とする所見が中心であり、従来の薬剤性肺障害の画像所見と相違はなかったと報告されている。

#### (2) 対処法

副作用症状として息切れ、呼吸困難、咳や発熱があることを投薬の際、患者に説明する。これらが発現した場合、直ちに受診するように指示する。

本剤の投与の際、上記の臨床症状を観察し、定期的に胸部X線検査を行う。また、胸部CT、動脈血酸素分圧（PaO<sub>2</sub>）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A - aDO<sub>2</sub>）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行う。

早期にステロイドパルス療法を実施すれば奏効する可能性がある。

### 24. ニフレックによる腸管穿孔及び腸閉塞

本剤は、大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除に用いられ、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、無水硫酸ナトリウムの配合剤であり、4種の塩に等張化剤としてマクロゴール4000を添加した製剤である。本剤の投与により、腸管穿孔症例が11例（うち死亡例5例）及び腸閉塞症例が7例（うち死亡例1例）報告された（2003年9月現在）。死亡例のほとんどは80歳以上の高齢者である。ニフレックの他に、オーペグ、スクリット、ニフプラス、ムーベンがある。大腸内視鏡検査前処置には、通常1袋を2Lの水に溶かし、2時間（1L/時）で服用する。また通常、検査前日は残渣の少ない検査食を摂取する。

#### (1) 機序と臨床症状

本剤の服用により腸管内圧が上昇し、腸管穿孔を起こすことがある。ショック、アナフィラキシー様症状（顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気継続、顔面浮腫等）が現れることがある。

#### (2) 対処法

腹痛、嘔気、嘔吐等の消化器症状が現れた場合は、服用を中止するよう指導する。1Lを服用しても排便がない場合は、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを確認して継続服用する。2Lを服用しても排便がない場合は、これ以上の服用を中止し直ちに受診し診察を受ける。

副作用が現れた場合、対応が困難な場合があるので一人での服用は避けるよう指導する。ショック、アナフィラキシー様症状について説明し、このような症状が現れた場合は、服用を中止し、直ちに受診をするよう指導する。

## 25. 抗がん剤による腫瘍崩壊症候群

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) は、悪性腫瘍の治療の際に抗がん剤治療や放射線療法の効果によって、腫瘍が急速に死滅 (崩壊) するとき起きる。急速な細胞崩壊のために、細胞内成分とその代謝産物が腎の生理的排泄能力を越えて体内に蓄積し、尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシス、さらに乏尿を伴う急性腎不全を含む多彩な病態を生じる。副作用の好発時期は、原因治療薬の開始後、通常 12~72 時間で発症する。

報告頻度の高い医薬品は、レナリドミド (レブラミド注)、イマチニブ (グリベック錠)、ニロチニブ (タシグナ Cap)、フルダラビン (フルダラ錠・フルダラ注)、サリドマイド (サレド Cap)、リツキシマブ (リツキサン注)、カペシタビン (ゼローダ錠)、セツキシマブ (アービタックス注)、スニチニブ (スーテント Cap)、ドセタキセル (タキソテール注)、ゲムシタビン (ジェムザール注)、ベバシズマブ (アバスチン注) などである。

### (1) 機序と臨床症状

典型的な症状は治療開始 6 時間以内において、まず高カリウム血症が現れる。少し遅れて 24~48 時間後にリン、カルシウム、尿酸が変動し、それ以後に血清クレアチニンが上昇し急性腎不全が生じやすい。高カリウム血症は、腫瘍細胞内は細胞外に比べカリウム濃度が高いため、崩壊されると生じる。症状として、筋力低下、知覚異常や嘔気、嘔吐などの消化器症状が含まれるが、血清カリウム値が 6.5mEq/L 以上になると致死性不整脈の危険が高まる。

高尿酸血症は細胞崩壊により大量に放出された核酸より産生される尿酸によって生じる。尿が尿細管を移動して集合管に至るとき、尿酸濃度が最大となる。このとき、尿酸結晶が集合管内で析出すると尿細管閉塞が起こり、急性尿酸腎症となり急性腎不全に至ることがある。

リン、カルシウムは、白血病治療開始 24-48 時間に尿細管でのリン酸の再吸収は元のレベルの 20-70%に低下し、尿中の排泄が 3-24 倍に増量するといわれている。尿細管でのリン酸濃度の上昇により、リン酸カルシウム塩の尿細管内析出がはじまり、急性腎不全を生じる。

腫瘍崩壊症候群における乳酸アシドーシスの原因は明らかではないが、乳酸産生の機序をミトコンドリアの機能不全に続く代償性の嫌気性解糖の亢進の結果とみられ、大量の腫瘍細胞が一举にアポトーシスを起こす時に、一過性に乳酸産生の亢進が起きる可能性が示唆されている。

### (2) 対処法

本症は、初期症状を自覚して早期発見することは難しい副作用である。そのための確に副作用を把握するには、「血液検査」、「尿検査」、「尿量測定」が重要となる。水分補給予防策が大切である。通常治療開始後 12~72 時間に発生し、この時間以内に尿量が減少したと気付いたら、医師、看護師、薬剤師に知らせる。

腫瘍細胞が大きい場合、薬剤または放射線に対し、高い感受性を有する場合、たとえば Burkitt リンパ種、またはその関連する ALL-L3 や T リンパ種、あるいは白血球数の多い急性白血病 (ALL や AML) はリスクファクターとなるので留意しておく。

腫瘍崩壊症候群の高尿酸血症に対して予防的、治療的にアロプリノール (ザイロリック、アロシトール) が用いられる。尿酸産生は相対的に減少するものの、前駆体のヒポキサンチンとキサンチンの尿中排泄が増大する。高キサンチン尿症からの腎不全の可能性もあり、高キサンチン尿症を予防するために尿酸酸化酵素であるラスブリカーゼ (ラスリテック点滴注: がん化学療法に伴う高尿酸血症) を使用する。

### <治療法>

#### ①水分負荷、利尿

急激な細胞崩壊により大量に発生した尿酸・リン・カリウムを速やかに体外に排泄し、尿酸とリン酸カルシウム塩の尿細管内析出を防ぐために、大量補液を開始して尿流量を確保する。化学療法開始すくなくとも 24~48 時間前より補液を始める。

## ②アロプリノール

急激な細胞崩壊により生じる高尿酸血症を予防するために、アロプリノールを投与する。アロプリノール投与に伴うキサンチン腎症の予防のためにも水分負荷は必須である。

## ③尿アルカリ化

アルカリの投与（重曹、クエン酸塩）を尿酸値が高い時期には行なう。**強度の尿アルカリ化は、高リン血症患者においてはリン酸カルシウム沈着を促すので注意する。**クエン酸塩にはカリウムも含まれるため高カリウム患者には十分注意すること。

## ④高カリウム血症への対処

高カリウム血症が著しい場合には Glucose-Insulin (GI) 療法、陽イオン交換樹脂投与、フロセミド投与、透析など適切に行なう。

## ⑤乳酸アシドーシスの早期診断

死亡率が高いので早期診断早期発見が必要である。

## ⑥尿酸を分解するラスブリカーゼの予防投与

尿酸を酸化シアラントインにする。主として腫瘍崩壊症候群予防のために使用する。化学療法開始前 4～24 時間に初回投与を静注で行い、1 日 1 回 5～7 日投与する。副作用としてアナフラキシー、溶血、ヘモクロビン尿、メトヘモグロビン血症がある。

## ⑦透析の適応

腎不全、著しい高カリウム血症・高尿酸血症・乏尿など通常の治療にては対処不能な時は、人工透析を行なう。

## 26. 解熱鎮痛薬による小児の急性脳症

**小児急性脳症は急激な脳の機能不全によって生じる症候群であり、意識障害を主徴とする。**ウイルス感染症による発熱に伴うことが多く、けいれんや脳圧亢進症候を随伴する事が多い。小児急性脳症はさまざまな要因で起こりうるが、**共通する病理的主体は炎症を伴わない脳の急激な浮腫であり、意識障害は小児急性脳症の診断において中核をなす症候**である。

小児急性脳症発症に関連すると報告されて薬剤としては、**解熱鎮痛薬**（アセチルサリチル酸：アスピリン、メフェナム酸：ポンタール、ジクロフェナクナトリウム：ボルタレン、など）、**キサンチン製剤**（テオフィリン：テオドール）、**バルプロ酸ナトリウム**（デパケン）、**抗ヒスタミン薬**、**カルシニューリン阻害薬**（シクロスポリン：サンディミュン、タクロリムス：プログラフ）、**グリセオール**などがある。

### (1) 機序と臨床症状

① **サリチル酸系製剤**は、高アンモニア血症、肝機能異常、低血糖、血液凝固異常などを特徴とするライ症候群の原因となる。サリチル酸はミトコンドリアを膨化させ、代謝機能不全を来たすことによりライ症候群を引き起こす。

② **ジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸**はシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することや炎症サイトカイン産生を助長することなどによる血管内細胞障害が原因と考えられている。

③ **テオフィリン**痙攣の発症機序としてテオフィリンは①痙攣の閾値を低下させる、②アデノシンの受容体への結合を競合的に阻害する（**神経細胞の自発放電を減少させるアデノシン受容体を阻害**）、③5-ヌクレオチダーゼ活性を阻害し内因性アデノシンの生成を低下させる、④ピリドキサルキナーゼを阻害しリン酸ピリドキシン濃度を低下させ、GABA 生成を抑制する、⑤てんかん性放電の引き金になり、その保持に関与する脳内 cyclic GMP を増加させる、⑥GABA 受容体への直接的阻害作用、などの機序が推定されている。②の作用が主体であると考えられている。

④ **バルプロ酸ナトリウム**関連脳症に認められている高アンモニア血症の機序は、①バルプロ酸ナトリウム代謝の過程でプロピオン酸、バルプロイル-CoA が増加し、尿素サイクルにおいて重要

な酵素カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS-I) の活性が阻害される。②カルニチン低下によって中鎖脂肪酸のミトコンドリア内への取り込み低下により  $\beta$ -酸化が抑制される結果アンモニアが上昇するなどが考えられている。またバルプロ酸ナトリウム関連脳症は低血糖や高乳酸血症をきたし結果としてライ症候群類似の臨床所見を招来しうる。

⑤ **抗ヒスタミン薬**が痙攣を発症する機序は、脳内へ薬剤が移行することでヒスタミン神経系の機能を逆転させてしまう機序による。**ヒスタミンも痙攣抑制的に作用する神経伝達物質であるため、抗ヒスタミン薬が脳内へ移行し拮抗することは望ましくない。**

⑥ **カルシニューリン阻害薬**に関連する脳症発症の機序は不明であるが、血液脳関門が機能不全に陥り、血管透過性が亢進し、血管性浮腫をきたすことが考えられる。この病因としてカルシニューリン阻害薬は血管内皮細胞に対する毒性を持ちエンドセリンの放出による血管収縮、トロンボキサン A2 やプロスタサイクリンによる微小血栓などが想定される。またカルシニューリン阻害薬は血液脳関門を通過しないが、放射線照射や骨髄移植、かんせん、肝障害、などによって血液脳関門が障害を受ければ、カルシニューリン阻害薬は容易に中枢神経に移行し、障害をきたすことも一因と考えられている。

⑦ **グリセオール**の場合、新生児や飢餓状態ではグルコースの体内供給が不足するため、また一部先天代謝異常症では、糖新生の経路に異常があるためグリコーゲンから糖新生を行なう。このような状態においてグリセオールを投与すると中間代謝物が増加し、その代謝に ATP などエネルギーを消費するとともに、グリコーゲンリン酸化酵素の活性が抑制される。従ってエネルギー消費の助長およびグリコーゲンからの糖新生の抑制が起こり、低血糖、高乳酸血症、アシドーシスなどを来す。

**\*カルシニューリン (酵素)** は、免疫制御剤であるシクロスポリンやタクロリムスの標的分子で、それらの薬剤により活性が阻害される。この活性阻害機序は細胞内結合蛋白であるそれぞれに特異的なイムノフィリンと結合し、この免疫抑制剤-イムノフィリン複合体が CnB を介して結合し、カルシニューリンの触媒部分の立体障害を生じることに起因するカルシニューリンは脱リン酸化酵素の 1 つで、リンパ球の活性化に必須の役割を果たしている。その阻害薬であるシクロスポリンやタクロリムスは、拒絶抑制に使われている。最近では脳や心臓での役割も注目されている。

(2) 対処法

・**アスピリンなどの解熱薬、抗ヒスタミン薬を含むかぜ薬、気管支拡張の喘息薬、てんかん用薬、免疫抑制薬などの一部に小児の急性脳症が起こる場合がある。**初期症状として、特に、乳幼児で「**痙攣が 5 分以上止まらなかった場合**」、「**痙攣が止まったあと意識が無く、ずっとぐったりしている場合**」、「**痙攣が起きなくても、いつもと違った意味不明な言動があったり、ぐったりしている場合**」には、急性脳症の可能性がある。救急車を呼んで受診をする。お薬手帳や薬情を持参する。

<治療方法>

原因薬の中止が原則となるが、全身状態を保つための支持療法が主体となる。継続的な心肺機能の正確な評価と呼吸器管理・循環器管理が適切に行なわれること、水分電解質・血糖値などの基本的な管理が十分に行なわれることが必要である。中枢神経に対しては意識状態の評価を経時的に行い、脳浮腫・痙攣の治療を適切に行なう。

・水痘やインフルエンザ罹患時にサリチル酸系製剤は使用しない。

・インフルエンザ脳症にはジクロフェナクナトリウムとメフェナム酸は使用しない。

・**一般に小児の解熱剤としてサリチル酸製剤、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は推奨できない。アセトアミノフェンが推奨される。**

・テオフィリンが痙攣を起こしやすくするという根拠は乏しいが、一度起きた痙攣を遷延化し、治療的抵抗性にする。

・テオフィリン痙攣に対して、ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤やフェニトインは有効性が低い。**バルビタール系薬剤の有用性**が示唆されている。したがって、ベンゾジアゼピン系薬剤が無効の場合、速やかにバルビタール系薬剤に変更する。

・バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア脳症では、蛋白制限、アルギニン・カルニチン・N-carbamoyl glutamate 投与、血液透析を施行する。

## 27. テラプレビルによる重篤な腎機能障害

テラプレビル（**テラビック錠**）は、C型慢性肝炎治療薬として販売（2011年11月）されたが、急性腎不全を含む重篤な**腎機能障害**が報告されるに至った（2012年5月）。敗血症を含む重篤な**感染症**が70例報告され、2例の死亡例がある（2013.2.21）。

### (1) 臨床症状

血中クレアチニン 4mg/dL 以上、血中尿素 40mg/dL 以上を示す副作用重篤度分類基準の「グレード3」に該当する副作用である急性腎不全、または腎不全が発現している。**投与開始早期の1週間以内に重篤な腎機能障害が多く発生している。**

#### \*副作用のグレード分類

グレード1：軽微な副作用と考えられるもの。

グレード2：重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの。

グレード3：重篤な副作用と考えられるもの。

### (2) 対処法

・急性腎不全の初期症状として、「足や足首の腫れ、手や顔のむくみ、尿量減少」などがある。急性腎不全の状態が続いて代謝性老廃物が体内に蓄積すると、疲労感を感じ、集中力の低下、食欲減退、吐き気、全身のかゆみが生じる。心拍数の増加（頻脈）やめまいが起こることもあり、疲労感を感じ、集中力の低下、食欲減退、吐き気、全身のかゆみが生じることがある。

・**投与開始1週間以内は、少なくとも週2回の腎機能検査を実施する。**血中クレアチニンの顕著な増加がある場合は、リスク・ベネフィットを考慮して、投与中止など適切な処置を行なう。

## 28. インクレチン関連薬による急性膵炎、腸閉塞

**インクレチン関連薬**の重要な副作用に関する新たな情報が、厚生労働省から公表された。DPP-4 阻害薬では、因果関係が否定できない副作用として、横紋筋融解症、**急性膵炎**、肝機能障害・黄疸、皮膚粘膜症候群・多形紅斑、**腸閉塞**の報告があった。**GLP-1 受容体作動薬でも腸閉塞**の副作用報告があった（No. 291 2012年6月）。膵炎・前がん病変の告発報道を受けて、米学会はメーカーに全インクレチン関連薬の患者データの提出を求めた（2013.6.13）。

DPP-4 阻害薬：アログリプチン（ネシーナ）、アログリプチン・ピオグリタゾン（リオベル配合剤）、シタグリプチン（グラクティブ / ジャヌビア）、ビルダグリプチン（エクア）、リナグリプチン（トラゼンタ）など。

GLP-1 受容体作動薬：エキセナチド（バイエッタ皮下注）、リラグルチド（ビクトーザ皮下注）など。

### (1) 臨床症状と機序

**急性膵炎**：アログリプチン（**ネシーナ**）、ビルダグリプチン（**エクア**）で本症が発生している。

・DPP-4 阻害薬がなぜ急性膵炎を起こすかは不明である。**薬剤性の膵炎はアレルギー反応**で起きる場合が多い、DPP-4 阻害薬も恐らくアレルギーであろうと考えられている。**発現頻度は極めて低率**である。（2010年日本での急性膵炎の発症率は27.7/10万人/年）

投与開始後まもなく発症するケースが多く、**服用中止により回復**する例が多い。服用59日や服用半年以上で膵炎を発症した例もある。

・ジョンスホプキンス医科大学は、米国の公的 data-base を用いて、**case-control study (症例対照研究)** を実施し、エキセナチド (バイエッタ皮下注)、シタグリプチン (グラクティブ / ジャヌビア) は急性膵炎による入院リスクの 2 倍以上の増加を報告した (2013. 2. 26)。

**腸閉塞**：シタグリプチン (グラクティブ / ジャヌビア)、ビルダグリプチン (エクア)、  
リラグルチド (ピクトーザ皮下注) で本症が発生している。

・インクレチン関連薬の有害事象に胃内容物排出遅延作用による便秘や悪心等の消化器症状が投与初期に報告されている。腸閉塞例は腹部手術又は腸閉塞の既往のある患者で認められている。

(2) 対処法

**急性膵炎**：持続的な**激しい腹痛、嘔吐**などの初期症状があらわれた場合は、服薬を中止して直ちに受診するよう指示する。

**腸閉塞**：**高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐**などの初期症状があらわれた場合は、服薬を中止して直ちに受診するよう指示する。

**\* 症例対照研究**による膵炎に関する検証

イタリアの地方行政データベースを用いた **case-control study** では、**インクレチン関連薬と急性膵炎の関連は否定的**であった (2013. 11. 14)。

**\* DPP-4 阻害薬 4 剤に重大副作用追記** (2018. 3. 20)

厚生労働省は 2 型糖尿病治療薬の配合剤を含む DPP-4 阻害薬 4 剤の使用上の注意に対し、重大な副作用の項に「**急性膵炎**」の追記などを求める改訂指示を出した。国内症例が集積したことなどを受けての措置である。

改訂指示の対象となったのはアナグリプチン (スイニー錠)、リナグリプチン (トラゼンタ錠)、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 (テネリア錠)、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物配合錠 (カナリア配合錠)。重大な副作用の項に加え、重要な基本的注意の項にも**急性膵炎**に関する注意事項を追記する。国内副作用症例として報告された急性膵炎関連症例は、スイニーで 4 例 (因果関係が否定できない症例 2 例)、トラゼンタで 19 例 (同 5 例)、テネリアで 9 例 (同 4 例) あった。

カナグリフロジン (カナグル：SGLT2 阻害薬) での報告はなかった。

## 29. 辛夷清肺湯、加味逍遙散による腸間膜静脈硬化症

**腸間膜静脈硬化症**は、腸間膜静脈 (下腸間膜静脈と上腸間膜静脈がある。門脈へ合流する静脈で胃腸からの血液が通る) の線維性肥厚・石灰化によって起こる虚血性の腸病変で、大腸内視鏡所見で結腸粘膜が暗青色、青紫色を呈し、病変は回盲部。上行結腸に始まり横行結腸、下行結腸、直腸へと 3~10 年の経過で進行する。本症の発症には、**山梔子 (さんしし)** を含有する漢方薬を長期間服用していた。**辛夷清肺湯**や**加味逍遙散**などによる腸間膜静脈硬化症が報告されている。辛夷清肺湯を 17 年間服用し発症した例がある。山梔子による副作用に色素沈着が報告されている。

(1) 臨床症状と機序

山梔子の主成分ゲニポシドは、下部消化管で腸内細菌により分解されてゲニピンとなり、これがアミノ酸と反応して青色色素を生じ、大腸粘膜に沈着すると同時に大腸壁から静脈に流出、なんらかの機序で**腸間膜静脈を硬化させ大腸の血行を阻害し、大腸の管腔狭窄、浮腫、石灰化**を起こすと考えられる。大腸内壁の青色色素沈着はこの疾患に特有で、その程度は回盲部で最も著しく、直腸に進むにしたがい薄くなり病変も軽度になることから、回盲部から吸収された青色色素との因果関係が示唆される。

## (2) 対処法

腸間膜静脈硬化症は原因不明とされるものが多いが、民間薬、生薬、ハーブ、サプリメントは服薬歴の申告や聴取から漏れがちで、こうしたものに山梔子が含まれている可能性がある。**辛夷清肺湯や加味逍遙散など山梔子を含む漢方薬を3年間以上服用している場合は、大腸内視鏡検査が勧められる。**症状が出てから受診したケースでは、結腸摘除術を受け、中には結腸全摘術を受け、術後の生活に支障がでることがある。(2013. 2. 2)

### \* 添付文書の改訂 (2018. 2. 13)

重要な基本的注意の項に追記：①

「サンシシ含有製剤の長期投与（多くは**5年以上**）により、大腸の色調異常、浮腫、びらん、潰瘍、狭窄を伴う**腸間膜静脈硬化症**があらわれるおそれがある。長期投与する場合にあっては、定期的にCT、大腸内視鏡等の検査を行うことが望ましい。」

重大な副作用の項に追記：②

腸間膜静脈硬化症：長期投与により、腸間膜静脈硬化症があらわれることがある。**腹痛、下痢、便秘、腹部膨満等が繰り返し**あらわれた場合、又は**便潜血陽性**になった場合には投与を中止し、CT、大腸内視鏡等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。なお、腸管切除術に至った症例も報告されている。

茵ちん蒿湯、黄連解毒湯、加味逍遙散、辛夷清肺湯：①

温清飲、加味帰脾湯、荊芥連翹湯、五淋散、柴胡清肝湯、梔子柏皮湯、清上防風湯、清肺湯、防風通聖散、竜胆瀉肝湯：①、②

## 30. ゼプリオン水懸筋注シリンジによる死亡症例

統合失調症治療薬・ゼプリオン水濁筋注の成分のパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解し、**活性本体のパリペリドン**（リスペリドン：リスパダールの活性体）に加水分解され、全身に移行する。**4週間に1回筋注**する持続性製剤である。

2013年11月19日の販売開始より2016年2月までに医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告された死亡者数は計**85人**になるが、ゼプリオンと死亡との因果関係は分かっていない。「安全性速報」ブルーレター（2014年4月・14-01号）が発行された。

### (1) 臨床症状と機序

**いずれの死亡症例も本薬剤との因果関係は不明**とされ、死因は心筋梗塞、多臓器不全、嘔吐物による窒息や自殺などもあった。投与開始から死亡までの日数は数日から100日以上例であった。

### (2) 対処法

・**急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者に本剤を使用しない。**

・リスペリドン持効性懸濁注射液（リスパダールコンスタ筋注用）から本剤への切り替えは過量投与に注意する。

リスパダールコンスタ筋注用	→	ゼプリオン水濁筋注シリンジ
25mg (2週間に1回)	→	50mg (4週間に1回)
50mg (2週間に1回)	→	100mg (4週間に1回)

・パリペリドンやリスペリドンの治療経験がない場合は、一定期間経口パリペリドン（インヴェガ）やリスペリドン（リスパダール）を投与して症状が安定した後、これらの**経口剤を併用せずに本剤の投与を開始**する。



### 31. タビガトランによる出血、リバーロキサバンによる間質性肺疾患

直接トロンビン阻害剤タビガトラン（プラザキサ Cap）発売の2011年3月14日から2011年8月11日までの間に、重篤な出血性の副作用が81例報告され、そのうち、因果関係が否定できないとされる**死亡例は5例（胃腸出血、肺胞出血）**の高齢者であった。

選択的直接作用型第Xa因子阻害剤リバーロキサバン（イグザレルト錠）の2013年推計使用者数は、約20万人（2013年12月バイエル社推計）と報告されている。

本剤による間質性肺炎は、発売した2012年4月から2014年1月までに、70代前半から80代後半の患者13例が報告され、4例は因果関係が否定できないが、**報告13例のうち死亡は7例**で、因果関係が否定できないのは1例であった。

#### (1) 臨床症状と機序

本剤の薬効による肺胞出血である可能性を考慮し、間質性肺炎に限定せず「**間質性肺疾患**」と添付文書は改訂された。

#### (2) 対処法

血痰、肺胞出血を伴う場合もあるので、咳嗽（がいそう）、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱、肺音の異常等認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施する。間質性肺疾患が疑われた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

「**咳嗽、血痰、息切れ、呼吸困難、発熱**」等の症状があらわれたら場合には、**速やかに主治医に連絡**するよう患者に指導する。

### 32. SGLT2 阻害薬による死亡例

SGLT2 阻害薬は**インスリン作用とは独立して、血液中の過剰な糖を尿中に積極的に排泄**させることで血糖値を減少させる。新規作用機序の経口血糖降下薬である。

（SGLT：sodium glucose cotransporter：Na<sup>+</sup> /グルコース トランスポーター）

主な副作用として、頻尿、口渇、体重減少、脱水、性器感染、尿路感染などが報告されている。

2014年10月上旬までにメーカー各社が公表したSGLT2阻害薬に関する市販直後調査の中間報告から、同薬3剤で**5人の死亡例**が報告されている。

① イプラグリフロジン（スーグラ）の死亡例は1名で、動悸、胸痛、発熱、冷汗が発現し本剤の投与を中止したが、その5日後に自宅で倒れているところを発見された。調査の結果、死因、発見時の状況などは不明だった。

② ダパグリフロジン（フォシーガ）は、3例の死亡例である。

・60歳代男性、併用糖尿病薬はグリメピリド、ボグリボース、シタグリプチン。本剤投与約2カ月後、患者自身が低血糖症状を訴えて来院。グリメピリドが中止された。4日後に倒れて救急車で搬送され、搬送先の病院で死亡した。死因不明。

・50歳代男性、グリメピリド、ビルダグリプチン、メトホルミン、プラバスタチン、テルミサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤、ニフェジピン、センノシド、酸化マグネシウム、抗リウマチ薬（ステロイド、免疫抑制薬）。本剤開始46日後に下痢、嘔吐、倦怠感、発汗を訴え、補液開始15分後にショック状態となったため救急蘇生術を施行した。救急隊により他院搬送されたが、約9時間後に死亡。

・60歳代女性、イルベサルタン・トリクロルメチアジド配合剤、アスピリン、ニフェジピン、ピタバスタチン、アレンドロン酸。本剤開始50日後、自宅の布団の中で死亡しているのを家人が発見。死亡直前の服薬状況および死因は不明。

③ トホグリフロジン（デベルザ/アプルウェイ）の死亡例は1名。60歳代男性で、慢性心不全、低酸素症、発作性心房細動などを合併していた。本剤開始119日目、下痢・嘔吐が頻回に発現し

ていたが水分摂取が不十分であり、脱水により高血糖昏睡が発現し死亡に至ったとみられる。脱水の原因として、本剤以外に、下痢、嘔吐、入浴による発汗、利尿薬併用が考えられた。

#### (1) 臨床症状と機序

SGLT2 阻害薬の服用と死亡との関係は明確ではない。主に医療機関からの自発報告に基づくため、総投与患者数が明らかでない。そのため発現頻度は不明である。

SGLT2 阻害薬と利尿薬の併用によるイベントリスクの上昇が指摘されている。

SGLT2 の阻害によりナトリウムも体外に排泄される。生体の代償反応によって遠位の尿細管でナトリウムの再吸収が高まるが、利尿薬を併用しているとそれも抑制され、**脱水が顕著**になる。

糖尿病のため動脈硬化の進行も早い患者であるだけに、**脱水による易血栓性の亢進**がイベントにつながりやすい。**脱水に注意**する。これに嘔吐や下痢が加われば脱水はさらに高度になり、リスクも増す。

利尿薬の併用は併用注意とされ、利尿薬の用量を調節する注意が必要である。

#### (2) 対処法

嘔吐や下痢などを来した、いわゆる「**シックデイ**」のときは**すぐに SGLT2 阻害薬を休薬**するよう指導しておくことも大切である。

### 33. 酸化マグネシウム製剤による高マグネシウム血症

医薬品医療機器総合機構（PMDA）は、直近（2015年10月）3年で酸化マグネシウム製剤使用例での**高 Mg 血症**が29例（因果関係が否定できない19例）、死亡例4例（同1例）を報告した。

酸化マグネシウム製剤には、「酸化マグネシウム原末・錠・細粒」「重質酸化マグネシウム」「マグミット」「マグラックス」「重カマ」などがあり、「マーロックス」には水酸化マグネシウムが配合されている。OTC医薬品の「3A マグネシア」なども販売されている。

#### (1) 臨床症状と機序

高 Mg 血症は軽度では症状が出現しない。血清 Mg 値が 4.8mg/dL を超えると、**嘔吐や筋脱力**、傾眠、除脈、低血圧などがみられ、12mg/dL 以上になると（基準値：1.7～2.6mg/dL）、意識混濁・消失や呼吸筋麻痺が生じ、心停止に至ることがある。深部腱反射の低下は高 Mg 血症の指標となり、心電図では、PR 間隔の延長が特徴的である。**腎機能が低下した高齢者**に発現し易い。

PMD によると、症例検討の結果、

- ①高齢者での集積が多く、重篤な転帰をたどる例が多かった。
- ②便秘症患者での集積が多く、腎機能が正常な場合や常用量以下の使用でも重篤な転帰をたどる例が報告されていた。
- ③定期的な血清 Mg の測定が行われておらず、意識消失などの重篤な症状が現れるまで発症に気付かれない症例が多く見られた。高 Mg 血症は神経伝達を妨げ、筋肉の麻痺が起こる。したがって、心筋の規則正しい収縮、拡張ができなくなる。Mg が過剰になると心臓刺激系の速度が遅くなり、房室ブロックや心停止に繋がる。

#### (2) 対処法

高 Mg 血症の初期症状として、「吐き気、嘔吐、立ちくらみ、めまい、脈が遅くなる、皮膚の発赤、力が入らない、体がだるくなる、傾眠」などが現れたら、酸化マグネシウム製剤の服用を中止し、受診するよう指示する。

治療は、まず酸化マグネシウム製剤の投与を中止する。中程度までなら、これで十分といわれている。生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液（ラクテックなど）1Lほど輸液する。またフルセミド（ラシックス）を使用する。心臓や呼吸に影響が出ている場合は、カルチコール注（グルコン酸カルシウム）を静注或いはカルチコール+5%ブドウ糖を点滴投与する。カルシウムがマグネシウムに拮抗する。高度の高 Mg 血症には血液透析を行う。

### 34. C型肝炎用薬による肝不全

我国のC型慢性肝炎患者は高齢者が多いため、従来の肝炎の治療において**ウイルス学的持続着効**（SVR：sustained virological response）の達成だけでなく、発がん抑制にポイントがおかれていた。これまでのC型肝炎治療GLは、インターフェロン（IFN）の方が経口抗ウイルス薬よりも発がん抑制効果が高いことから、IFN療法に重点がおかれていた。

しかし、C型代償性肝硬変において、SVR率が高い**直接作用型抗ウイルス薬**（DAA：direct acting antivirals）の出現により、IFNの発がん抑制効果よりも**高SVR率を重視**する方向になり、**IFNフリー療法**が期待されている。ソホスブビル（SOF：ソバルディ：2015年5月発売）とレジパスビル（LDV）の配合剤である**ハーボニー配合錠**（2015年9月発売）は、ジェノタイプ1b型にSVR率が高く、副作用は少ない。

ダクラタスビル（ダクルインザ錠：2014年9月発売）とアスナプレビル（スンベプラCap：2014年9月発売）の併用は、**ジェノタイプ1b型にほぼ100%近いSVR**があり薬効が高い。厚生省によると、2014年9月の販売開始から2015年4月までに約3万1千人が使用と推計され、21人に副作用として肝機能低下が発生し、その内の70代男性1人が副作用とみられる劇症肝炎・肝不全で死亡した。**ダクルインザ錠とスンベプラCapに、肝不全、間質性肺炎、多形紅斑が重大な副作用に追加された**。なおB型肝炎ウイルスキャリア又は既往患者において、両剤によってC型肝炎ウイルス量が低下する一方、**B型肝炎ウイルスが再活性化し、肝機能障害**に至った症例が報告され、死亡例（1例）も報告された。B型肝炎ウイルスマーカーのモニタリングが必要とされている（2016年4月）。

オムビタスビル、パリタプレビル、リトナビルの配合剤である**ヴィキラックス配合錠**（2015年11月発売）の重大な副作用に肝不全が報告された。また14例の**急性腎不全関連症例**が報告され、**Ca拮抗薬併用例で死亡**が1例報告されている。

**IFN療法で併用されるシメプレビルナトリウム（ソブリアードCap.）**投与により血中ビリルビン値が著しく上昇し、肝機能障害、腎機能障害等を発現し、死亡に至った症例が3例報告されている。

#### （1）臨床症状と機序

ALT（GPT）、AST（GOT）、**血中ビリルビンなどの増加**、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下等が現れ、黄疸、腹水、肝性脳症等を伴う肝不全に至ることがある。

#### （2）対処法

「**目や皮膚が黄色**くなった、尿の色が濃くなった、疲れやすい、食欲不振・吐き気、嘔吐、かゆみ」などの初期症状が現れたら、直ちに受診する。

肝機能異常の悪化が認められた場合は投与を中止する。**ALT（GPT）が基準値上限の10倍を持続的に超える場合**や肝不全の徴候が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

#### \* インターフェロンフリーC型代償性肝硬変用薬（内服薬併用療法）

- ① ハーボニー配合錠：ジェノタイプ1（1b型）  
ソホスブビル（ソバルディ錠）＋レジパスビル
- ② ヴィキラックス配合錠：ジェノタイプ1（1b型）、ジェノタイプ2型  
オムビタスビル＋パリタプレビル＋リトナビル
- ③ ダクラタスビル（ダクルインザ錠）＋アスナプレビル（スンベプラ錠）：ジェノタイプ1型
- ④ ソホスブビル（ソバルディ錠）＋リバビリン（レベトールCap.）：ジェノタイプ2型  
**ジェノタイプ3～6型**（適応拡大取得2017.3.28）
- ⑤ ジメンシー配合錠：アスナプレビル＋ダクラタスビル＋ベクラブビル：ジェノタイプ1型

### 35. リラグルチドのインスリンからの切り替えによるケトアシドーシス、高血糖

GLP-1 受容体作動薬リラグルチド（ビクトーザ皮下注）は、2010年6月11日～2010年10月7日の間に、本剤投与症例全体で、糖尿病性ケトアシドーシスが4例（死亡2例）、高血糖16例が発現した。これら20例のうち、17例が**インスリン治療を中止し本剤に切り替えた後に発症**したものであった。

#### (1) 臨床症状と機序

本剤は、体内のインスリンの分泌を促進することで血糖値を下げる薬剤であることから、インスリン分泌能のない**1型糖尿病患者へは投与は禁忌**とされており、2型糖尿病のうちインスリン治療が不可欠な患者への投与には注意が必要である。

#### (2) 対処法

糖尿病性ケトアシドーシスは、糖尿病患者において、インスリンの絶対的欠乏によって、血液が酸性に傾く状態となる。初期症状として、「**吐き気、嘔吐、腹痛、下痢や早い呼吸、深く大きな呼吸**」が起る。

- ① 本剤は**インスリンの代替薬ではない**。
- ② インスリン依存状態の患者（1型糖尿病、インスリン治療が不可欠な2型糖尿病）へは、インスリンから本剤への切り替えは行わない。
- ③ 本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断する。
- ④ 既に切り替えを行った患者に対しても、血糖コントロールの状態を確認するなど、インスリン治療に戻す必要のある患者に対して必要な処置を行う必要がある。

### 36. デノスマブによる重篤な低カルシウム血症

骨病変用薬デノスマブ（ランマーク皮下注120mg）は、2012年4月17日から2012年8月31日までの間に、重篤な**低カルシウム血症**の副作用が32例報告され、死亡原因との関連が完全には否定できないとされた2例報告された（推定使用患者数約7,300人）。

同成分のプラリア皮下注60mgは、骨粗鬆用薬で6ヵ月に1回投与する。

#### (1) 臨床症状と機序

本剤は、高い親和性でヒトRANKL（破骨細胞分化因子）に結合するヒト型IgG2モノクローナル抗体であり、多発性骨髄腫及び骨転移を有する固形癌の骨病変における**破骨細胞の活性化を抑制することで骨吸収を抑制**する。

本剤は、低カルシウム血症を起こすおそれがあり、低カルシウム血症の患者や重度の腎機能障害の患者においては慎重に投与する。治療開始後数日から、低カルシウム血症があらわれることがある。

#### (2) 対処法

**手足のふるえ、筋肉の脱力感、けいれん、しびれ、不整脈**などの症状があるときは直ちに主治医に相談するよう指示する。

低カルシウム血症の予防に**デノタスチュアブル配合錠**（沈降炭酸カルシウム762.5mg：カルシウムとして305mg、コレカルシフェロール0.005mg（200IU）、炭酸マグネシウム59.2mg：マグネシウムとして15mg：1日1回2錠）を併用処方する。

①本剤による治療開始前には、血清カルシウム等の電解質濃度を測定する。血清補正カルシウム値を確認し、低カルシウム血症が認められた場合には、是正を行ってから開始する。低カルシウム血症は、治療開始後数日からあらわれることがある。

本剤投与後は、頻回に血清カルシウムの電解質濃度を測定する。患者の状態に注意する。

②本剤による重篤な低カルシウム血症の発現を軽減するため、血清補正カルシウム値が高値でない限り、毎日少なくとも**カルシウムとして500mg**及び**天然型ビタミンDとして400IU**の投与を行う。腎機能障害患者では、ビタミンDの活性化が障害されているため、活性型ビタミンDを

使用する。

③重度の腎機能障害患者では低カルシウム血症を起こすおそれが高いため慎重に投与する。

④ 低カルシウム血症が認められた場合には、カルシウム及びビタミンDの経口投与に加えて、緊急を要する場合には、カルシウムの点滴投与を併用する。

## \* Appendix

認知症薬・不整脈治療薬・抗菌薬などに**自動車運転に関する注意**を追加、PMDAが添付文書改訂を指示（2013.11.26）。**使用上の注意に意識障害があるもの**などが追加された。

アルツハイマー型認知症治療薬：ドネペジル（アリセプト）

抗不整脈薬：ピルジカイニド（サンリズム）、ベプリジル（ベプリコール）、  
プロパフェノン（プロノン）

慢性動脈閉塞症、肺高血圧症治療薬：ベラプロストナトリウム  
（ドルナー、プロサイン、ケアロード、ベラサス）

抗菌薬：アジスロマイシン（ジスロマック）※小児用は除く

オフロキサシン＜経口＞（タリビッド）、メシル酸ガレノキサシン（ジェニナック）、  
レボフロキサシン＜経口・注射＞（クラビット）

抗ウイルス薬：アシクロビル＜経口・注射＞（ゾビラックス）、  
バラシクロビル（バルトレックス）、ファムシクロビル（ファムビル）、  
テラプレビル（テラビック）

## 引用文献

1. 日本病院薬剤師会雑誌, Vol. 33, No. 1, 1997～Vol. 35, No. 3, 1999  
注意したい副作用とそのモニター法：その 1～22
2. 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集, 1 (1997),  
2 (1998), 3 (1999), 4 (2001) 薬業時報社
3. 松田重三編集：この薬のこの副作用, 医歯薬出版 KK, 1996
4. 高久史麿、矢崎義雄 監修：治療薬マニュアル 2009、医学書院、2009
5. 上島国利監修：向精神薬の副作用・症状と対策, 吉富薬品 KK・ウェルファイド KK, 2001
6. ゲフィチニブ（イレッサ錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎（ILD）に関する専門家会議最終  
報告, アストラゼネカ社, 2003
7. 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、腫瘍崩壊症候群 2011 年
8. 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル、小児の急性脳症 2011 年
9. ラミクタール錠の適正使用のお願い、グラクソ・スミスクライン社、2011 年 12 月
10. テラビック錠適正使用に関する重要なお知らせ、田辺三菱製薬、2012 年 5 月
11. 厚生労働省：医薬品・医療機器等安全情報 No.291、2012 年 6 月
12. 第 51 回副作用はこわくない（42）臍臓を癒すつもりが  
<http://www.okajima-pharmacy.co.jp/remedy/article/article51.htm>
13. エキセナチド、シダグリプチンの使用で急性膵炎入院 2 倍、MT Pro、2013 年 2 月 26 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1302/1302058.html>
14. 漢方薬の副作用「腸間膜静脈硬化症」に注意、内藤裕史、MT Pro、2013 年 2 月 2 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1208/1208011.html>
15. C 型肝炎治療薬テラプレビルの重篤な感染症に関する注意喚起  
MT Pro、2013 年 2 月 21 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1302/1302050.html>
16. 認知症薬・不整脈治療薬・抗菌薬などに自動車運転に関する注意を追加  
MT Pro、2013 年 11 月 27 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1311/1311061.html>
17. インクレチン関連薬と急性膵炎の関連は否定的  
MT Pro、2013 年 11 月 14 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1311/1311027.html>
18. 安全性速報 ゼプリオン水懸筋注 25mg 50mg 75mg 100mg 150mg シリンジの使用  
中の死亡症例について  
2014 年 4 月 14-01 号 ヤンセンファーマ株式会社（ブルーレター）
19. 抗凝固薬イグザレルト錠による間質性肺炎 厚労省が添付文書に明記指示  
ミクス On line 2014 年 2 月 7 日  
<https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/46524/Default.aspx>
20. 安全性速報 月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について（ブルーレター）  
2014 年 1 月 13-02 号 バイエル薬品株式会社

21. 安全性速報 ラミクタールによる重篤な皮膚障害について (ブルーレター)  
2015年2月 14-03号 グラクソ・スミスクライン株式会社
22. ラミクタール 皮膚障害後の死亡でブルーレター  
日経メディカル 2015年2月5日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201502/540611.html>
23. SGLT2阻害薬の市販後調査で5人の死亡例  
日経メディカル 2014年10月17日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201410/538956.html>
24. 5剤目のSGLT2阻害薬が間もなく登場、安全性に関する最新情報も解説、京大・稲垣暢也氏  
MT Pro 2014年8月9日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1408/1408077.html>
25. 酸化マグネシウム製剤 適正使用に関するお願い  
PMDA 2015年10月  
<https://www.pmda.go.jp/files/000207871.pdf>
26. 便秘薬使用に伴う高Mg血症で3年に死亡4例  
Medical Tribune 2015年10月20日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1020037633/>
27. C型肝炎治療GL改訂のポイント  
Medical Tribune 2015年10月16日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1016037596/>
28. 続々登場するC型肝炎新薬のお知らせ：あなたに適する治療法は (’15年10月1日改訂版)  
千葉肝臓友の会 (TLC)  
<http://chiba-kantomo.com/hepatitis-commentary/929>
29. 添付文書  
ハーボニー配合錠 (ギリアド・サイエンシズ株式会社) : 2015年6月改訂  
ヴィキラックス配合錠 (アッヴィ合同会社) : 2015年11月改訂  
ソバルディ錠400mg (ギリアド・サイエンシズ株式会社) : 2015年5月改訂  
ダクルインザ錠60mg (ブリストル・マイヤーズ株式会社) : 2015年11月改訂  
スンベプラカプセル100mg (ブリストル・マイヤーズ株式会社) : 2015年11月改訂
30. 吉野鉄大：甘草含有漢方薬の副作用、偽アルゲステロン症を予測  
Medical Tribune 2016年6月28日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0628503893/>
31. 石田和之：神経内科に役立つ漢方薬：症例と頓服処方、  
臨床神経学、53(11) 938-940 2013
32. プラザキサカプセル ブルーレター  
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 2011年8月
33. リラグリチド (ビクトーザ皮下注) ブルーレター  
ノボノルディスクファーマ株式会社 2010年10月

34. ランマーク ブルーレター  
第一三共株式会社 2012年9月
35. ソブリアードカプセル ブルーレター  
ヤンセンファーマ株式会社 2014年10月 14-02号
36. DPP-4 阻害薬4剤重大副作用追記、厚労省、急性膵炎で改訂指示  
臨床ニュース、 m3.com 2018年3月20日  
<https://www.m3.com/clinical/news/592692>
37. 使用上の注意改訂情報、漢方製剤（サンシシ含有製剤）  
PMDA 平成30年2月13日指示分  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/calling-attention/revision-of-precautions/0328.html>
38. 竹田 貴雄：第2回 からだとこころのリラックス薬「芍薬甘草湯」  
日経メディカル 2018年12月17日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/series/kanpokoza/201812/559055.html>