

系統別分類の副作用症状(候)	可能性の高い薬物
11. 非特異的大腸炎または出血性大腸炎・S状結腸穿孔	テトラサイクリン, スルファメトキサゾール-トリメトプリム, クラリスロマイシン, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, ビアベネム
12. 下痢	コルヒチン, リマプロスト, アルプロスタジル, ミソプロストールおよびオルノプロステルなどのプロスタグランジンE <sub>1</sub> 誘導体 <sup>50)</sup> , シスプラチン <sup>49)</sup> , フルオロウラシル <sup>49)</sup> , キニジン, オーラノフィン, ソルビトール, メトホルミン, ソマトロピン, ジダノシン, リトナビル, イリノテカン, サキナビル, ネルフィナビル, ドネベジル
13. 便秘	ベラパミル, 三および四環系抗うつ薬(イミプラミンなど), スルトプリド, フェノチアジン(クロルプロマジンなど), モルヒネおよび他のアヘン薬, リチウム, テルフェナジン, コレスチラミン, コレスチミド, クロニジン, ジソピラミド, オンダンセトロン <sup>51)</sup> , アザセトロン <sup>51)</sup> , ピルメノール
14. 吸収不良(malabsorption)	コルヒチン, 抗生物質の経口投与, コレスチラミン, ネオマイシン, フェニトイン, プリミドン, ソマトロピン
15. 腹部膨満・腸閉塞類似症候群	アカルボース, ボグリボース
16. 肺炎	アザチオプリン, メルカプトプリン, サイアザイド系利尿薬, フルオロウラシル, ドネベジル, ジドブジン, 副腎皮質ステロイド, クロフィブラート, フェノフィブラート, ペンタミジン, バルプロ酸, エナラプリル, カプトプリル, メトロニダゾール, スルファメトキサゾール-トリメトプリム, テガフル・ウラシル, L-アスパラギナーゼ, ザルシタピン, リトナビル, テノホビル, デラビルジン, シプロフロキサシン, ジダノシン <sup>4)</sup> , ラミブジン <sup>4)</sup> , アバカビル, ドセタキセル, プロポフォール, ドキシフルリジン, フルバスタチン, ゲフィチニブ, バルガンシクロビル, ビルルビン, タクロリムス, ミゾリビン, トランドラプリル, シスプラチン
17. 肝細胞性肝障害	ハロタン, メチルドパ, カルバマゼピン, イソニアジド, リファンピシン, アセトアミノフェン <sup>52)</sup> , フェニトイン, アロプリノール(劇症肝炎の報告もある), メトトレキサート <sup>4)</sup> , アスピリン <sup>53)</sup> , ジクロフェナク, バルプロ酸 <sup>53)</sup> , スリンダク, ナブメトン, メチマゾール, プロピルチオウラシル, テトラサイクリン, ケトコナゾール, フルコナゾール, ニコチン酸, ミトキサントロン, アプリンジン, プロパフェノン, シクロスポリン, 三環系抗うつ薬(特にイミプラミン, アミトリプチリン), ダントロレン, プラバスタチン, シンバスタチン, アミオダロン, トラゾドン, ラベタロール, アムリノン, トラニラスト, セラトログラスト, スプラタスト, モンテルカスト, ザフィルルカスト, トドララジン <sup>4)</sup> , ナフシリン, ペモリン <sup>4)</sup> , シメチジン, アザチオプリン, アリルエストレノール, クロルマジノン, ラミブジン, ペンズプロマロン <sup>4)</sup> , リルゾール, フルタミド(劇症肝炎の報告もある), ロキソプロフェン, アムロジピン, キノロン系抗菌薬(シプロフロキサシン, パズフロキサシンなど), サルボグレラート, モフェゾラク, アカルボース(劇症肝炎の報告もある), ボグリボース, アルファカルシドール, リュープロレリン, エルカトニン, ビルジカイニド, エチゾラム, レバミピド, ミゾリビン, ポラプレジック, モサプリド(劇症肝炎の報告もある), グリクラシド, ナフトピジル, テルピナフィン, ニトレンジピン, トリアゾラム(劇症肝炎の報告もある), イマチニブ, ピペラシリン(劇症肝炎の報告もある), ミコフェノレートモフェチル, ドネベジル, ソファルコン, チクロピジン, トレミフェン, クリンドマイシン, エグラボン, アバカビル, アタザナビル, ラマトロバン, オロパタジン, エファピレンツ, ネビラピン, クロルマジノン, フルオロウラシル, フドステイン, レフルノミド, メルファラン, ミルナシプラン, アルガトロバン(劇症肝炎の報告もある), ピタバスタチン, エパルレスタット(劇症肝炎の報告もある), ラベプラゾール(劇症肝炎の報告もある), テリスロマイシン, セベラマー, ミチグリニド, リツキシマブ, リシノプリル, ベグインターフェロンアルファ-2b, オルメサルタン, ミチグリニド, ラロキシフェン, フラボキサート, ドキサゾシ

系統別分類の副作用症状 (候)	可能性の高い薬物	系統別
	ン, リセドロン酸, ロラタジン, クラリスロマイシン (劇症肝炎の報告もある), 加味逍遙散, メフェナム酸 (劇症肝炎の報告もある), ラロキシフェン, ドキサゾシン, フルボキサート, リセドロン酸, トラセミド, インフリキシマブ, 紫胡桂枝乾姜湯, 三物黄芩湯, 六君子湯, エピナスチン, シスプラチン (劇症肝炎の報告もある), ドキサゾシン	3.
18. 胆汁うっ滞性肝障害	フェノチアジン (クロルプロマジンなど), 男性 (蛋白同化) ホルモン (アンドロゲン, テストステロンなど), 経口避妊薬, 金製剤, メチマゾール, クロルプロパミド, ケトコナゾール, ニトロフラントイン, カプトプリル, 三環系抗うつ薬 (特にイミプラミン, アミトリプチリン), アジマリン, シプロヘプタジン, ジソピラミド, インジナビル	4.
19. 一過性肝機能異常とインフルエンザ症候	インターフェロン, クロフィブラート, アロプリノール, エポエチンアルファおよびベータ, ムロモナブ-CD3	5.
20. B型肝炎の増悪	プロパゲルマニウム	6.
21. 胆石症	クロフィブラート, 経口避妊薬, セフトリアキソン	7.
22. 麻痺性イレウス	ロペラミド (8歳未満の幼小児), ファスジル, イマチニブ	8.
23. 結腸壊死	ポリスチレンスルホン酸陽イオン交換樹脂の注腸	9.
24. 逆流性食道炎	インジナビル (約3%)	10.
25. 食道穿孔・潰瘍	アレンドロン酸	11.
26. 腸管穿孔・閉塞	パクリタキセル, 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, セベラマー, コレスチラミン, コレスチミド, ポリスチレンスルホン酸, クエン酸マグネシウム	12.
27. 消化管穿孔	イマチニブ, テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム, ミゾリピン, ベタメタゾン, シスプラチン	13.
28. 肝不全	クラリスロマイシン, エパルレスタット	14.
29. 肝腫大 (脂肪肝)	ラミブジン・アバカビル, アデホビルピボキシル	15.
30. 消化管壊死	パクリタキセル	16.
31. 腸管麻痺	パクリタキセル	17.
32. 憩室炎	セベラマー	18.
33. 虚血性腸炎	セベラマー	19.
34. 虚血性大腸炎	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, ペグインターフェロンアルファ-2b	20.
35. マロリー・ワイス症候群	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	21.
36. 肝・胆道障害	エピルビシン	X.
37. 肝静脈閉塞症	オキサリプラチン	1.
IX. 腎・尿路・婦人科系副作用		
1. ネフローゼ症候群	金製剤, D-ペニシラミン, カプトプリル, プロベネシド, 非ステロイド性抗炎症薬 (インドメタシン, イブプロフェン, ロキソプロフェン, ザルトプロフェンなど), トリメタジオン, スプラタスト, ソマトロピン, リファンピシン, エダラボン, パミドロン酸二ナトリウム	
2. 尿細管壊死 (tubular necrosis) または腎毒性 (nephrotoxicity)	アミノグリコシド系抗生物質 (ゲンタマイシン, トブラマイシン, デビカシン, シソマイシン, アミカシン, イセパマイシン, アルベカシンなど), バンコマイシン, テイコプラニン, 造影剤, シスプラチン, カルボプラチン, アムホテリシン B, ポリミキシン B, コリスチン, メトトレキサート, テトラサイクリン, シクロスポリン, セファロリジン, アストロマイシン, カプ	

系統別分類の副作用症状(候)	可能性の高い薬物
3. 間質性腎炎 (interstitial nephritis) <sup>54)</sup>	ペニシリン系抗生物質 (特にメスシリン), サルファ剤, フェニトイン, セファロsporin系抗生物質, アロプリノール, 非ステロイド性抗炎症薬 (インドメタシン, イブプロフェン, ロキソプロフェンなど), サイアザイド系利尿薬, フロセミド, リファンピシム, ホスカルネット, ファモチジン, ガンシクロビル, ラニチジン, ラベプラゾール
4. マグネシウム喪失性腎症	アムホテリシン B, シスプラチン, ペンタミジン, シクロスポリン, アミノグリコシド系抗生物質 (ゲンタマイシンなど)
5. 尿路閉塞・後腹膜線維症	鎮痛薬 (特にフェナセチン, アスピリン) 長期連用, アシクロビル, ガンシクロビル
6. 多尿・尿濃縮力低下	リチウム <sup>55)</sup> , デメクロサイクリン <sup>55)</sup> , アムホテリシン B, ニフェジピン, ロベンザリット
7. 出血性膀胱炎様症候	シクロホスファミド, エピルピシム, オキサトミド, トラニラスト, ケトチフェン, インターロイキン製剤, フルダラビン, ゲフィチニブ
8. 排尿障害	ジソピラミド, シベンゾリン, 抗コリン薬 (アトロピン, スコポラミンなど), 三環系抗うつ薬 (イミプラミンなど), クロニジン, ミルナシبران, オランザピン, フェニルプロパノールアミン含有薬
9. 尿失禁 (urinary incontinence)	エフェドリン, プラゾシン, メチルドパ, クロニジン, テオフィリン (いずれも特に高齢者で寝たきり老人などに多く, 利尿薬でも頻度は高いと考えられる)
10. 持続勃起 (priapism)	トラゾドン, クエチアピン, リスペリドン
11. 勃起不全	ドンペリドン
12. 結石	プロスタグランジン E 製剤, インジナビル, ゾニサミド, ネルフィナビル
13. 着色尿	リファンピシム, メトロニダゾール, チニダゾール
14. 腎尿細管性アシドーシス	ゾニサミド
15. 溶血性尿毒症症候群	インターフェロンアルファ, カルボプラチン, ドセタキセル, シプロフロキサシン, オキサリプラチン, シスプラチン
16. プロスタグランジン合成阻害性体液貯留	非ステロイド性抗炎症薬 (インドメタシンなど), COX-2 抗炎症薬 (メロキシカムなど)
17. 子宮頸管裂傷・破裂・過強陣痛・強直性子宮収縮	ゲメプロスト (膣坐薬), プロスタグランジン E <sub>2</sub> (ジノプロストンなど) および F <sub>2α</sub> 製剤 (ジノプロストなど)
18. 羊水過少症	アンジオテンシン変換酵素阻害薬, およびアンジオテンシン受容体1 (AT <sub>1</sub> ) 遮断薬 (ロサルタン, パルサルタン, カンデサルタン, オルメサルタンなど)
19. ヘモグロビン尿症	リバビリン
20. ファンconi症候群	テノホビル
21. 腎不全	ドネペジル, クラリスロマイシム, パミドロロン酸二ナトリウム, アジスロマイシム, ビアベネム, メフェナム酸, シスプラチン, ゴレドロン, ペグインターフェロンアルファ-2b, オルメサルタン, バルガンシクロビル, ロルノキシカム, アデホビルピボキシル
X. 眼科学的副作用	
1. 角膜混濁・沈着物 (corneal opacity/deposit)	ビタミン D, 金製剤 <sup>56)</sup> , アマンタジン, アミオダロン <sup>57)</sup> , インドメタシン, クロルプロマジン, クロファジミン

系統別分類の副作用症状（候）	可能性の高い薬物								
2. 白内障	副腎皮質ステロイド、フェノチアジン、ブスルファン、クロラムブシル								
3. 緑内障またはその悪化・眼内圧亢進	散瞳薬（アトロピン系の抗コリン薬）、副腎皮質ステロイド <sup>59)</sup> 、ジソピラミド、アルプロスタジル、ケタミン、フェノチアジン、抗パーキンソン病薬、三環系抗うつ薬、プロピペリン、マジンドール、メチルフェニデート、ゾルピデム、オランザピン、ドキシサイクリン、サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン								
4. 視神経炎	エタンブトール、ジスルフィラム、イソニアジド、ペニシラミン、フェノチアジン、シスプラチン、ピンクリスチン、クロルプロパミド、タモキシフェン、ジダノシン、オメプラゾール <sup>6)</sup> 、イマチニブ、オキサリプラチン								
5. 視神経症	リネゾリド								
6. 色覚異常	ジギタリス中毒 <sup>59)</sup> 、メタカロン、サルファ剤、エタンブトール、ジスルフィラム <sup>60)</sup> 、チアベンダゾール								
7. 色素性網膜症	フェノチアジン（特にチオリダジン）、デフェロキサミン、ジダノシン（特に小児 HIV 患者にて報告）、インターフェロンアルファまたはベータ								
8. 眼筋調節障害	アトロピン、スコポラミン、ジソピラミド、シベンゾリン、抗パーキンソン病薬、トリメタジオン、リトナビル								
9. 眼周囲浮腫（periorbital edema） <sup>61)</sup>	グアンファシン、スルファドキシシン-ピリメタミン、ヨウ素剤、鉄剤、イマチニブ								
10. 眼球振盪・眼振 <sup>61)</sup>	フェノバルビタール、フェニトイン、ゾニサミド、プリミドン、カルバマゼピン、バクロフェン								
11. 網膜（眼底）出血	インターフェロン、金製剤								
12. 眼性天疱瘡	チモロール点眼薬								
13. 点眼薬による全身性副作用	以下の表のごとくにまとめられる。								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬物</th> <th>副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>フェニレフリン</td> <td>不整脈、頻脈、高血圧、振戦、発汗</td> </tr> <tr> <td>アトロピンおよびアトロピン系薬（ボマトロピンなど）</td> <td>アタキシア、昏迷、口渇、幻覚、尿閉、血圧上昇、頻脈</td> </tr> <tr> <td>β受容体遮断薬</td> <td>気管支喘息様症候、徐脈、血圧低下、インポテンツ</td> </tr> </tbody> </table>	薬物	副作用	フェニレフリン	不整脈、頻脈、高血圧、振戦、発汗	アトロピンおよびアトロピン系薬（ボマトロピンなど）	アタキシア、昏迷、口渇、幻覚、尿閉、血圧上昇、頻脈	β受容体遮断薬	気管支喘息様症候、徐脈、血圧低下、インポテンツ
薬物	副作用								
フェニレフリン	不整脈、頻脈、高血圧、振戦、発汗								
アトロピンおよびアトロピン系薬（ボマトロピンなど）	アタキシア、昏迷、口渇、幻覚、尿閉、血圧上昇、頻脈								
β受容体遮断薬	気管支喘息様症候、徐脈、血圧低下、インポテンツ								
14. 視野・視力障害	コルチコレリン、ソマトレリン（下垂体腺腫の患者にて報告）、ベルテポルフィン、オキサリプラチン								
15. 中心性漿液性網脈絡膜症	メチルプレドニゾロン								
16. 網膜静脈血栓症	イマチニブ								
17. まぶしがり症（photophobia）	エトスクシミド								
18. 皮質盲	シスプラチン								
19. 視覚異常	ベルテポルフィン								
20. 硝子体出血	ベルテポルフィン								
21. 網膜剝離	ベルテポルフィン								
22. 乳頭浮腫	シスプラチン								
23. 球後視神経炎	シスプラチン								
24. 網膜症	ペグインターフェロンアルファ-2b								

副作用

系統別分類の副作用症状 (候)

可能性の高い薬物

XI. 耳鼻科学的副作用

- 1. 前庭器機能障害  
 アミノグリコシド系抗生物質 (ストレプトマイシン, カナマイシン, ゲンタマイシン, トブラマイシン, シソマイシン, イセパマイシン, アルベカシンなど), ミノサイクリン, カプレオマイシン, キニーネ, シスプラチン, エリスロマイシン
- 2. 難聴  
 上記1のアミノグリコシド系抗生物質<sup>63)</sup>, テイコプラニン<sup>63)</sup>, バンコマイシン<sup>63)</sup>, アスピリン, フロセミド, プメタニド, エタクリン酸, プレオマイシン, デフェロキサミン, シスプラチン, エリスロマイシン, アストロマイシン, ペグインターフェロンアルファ-2b
- 3. 耳鳴り  
 上記1の薬物, アスピリン, ループ利尿薬 (フロセミドなど), プロパフェノン

主な薬物の耳毒性のおよその特徴をまとめると以下の表のごとくである。

薬物	難聴	前庭機能障害	耳鳴り	可逆性	耳毒性発現時期	投与中止後回復期	ピーク濃度との相関
アミノグリコシド系抗生物質	+	+	+	約50%あり	3-5日	約2週間	+
エリスロマイシン	+	+	+	あり	約4-8日	1-3日	+
ミノサイクリン	-	+	+	あり	1-3日	48-72時間	+
アスピリン	+	不明	+	あり	不定	数日	+
ループ利尿薬	+	まれ	+	あり	急速静注では5分以内	1-24時間	+
キニーネ	不明	+	+	あり	不定	不明	多分+
シスプラチン	+	+	+	なし	50-100 mg/m <sup>2</sup> 以上にて	不明	多分+

+ = yes, - = no

- 4. 耳下腺炎・顎下腺炎  
 エトポシド
- 5. 嗅覚脱失  
 ドキシフルリジン, フルオロウラシル
- 6. 咽頭喉頭感覚異常  
 オキサリプラチン

XII. 筋・骨格副作用

- 1. 筋力低下 (muscle weakness)・筋障害症 (ミオパチー)・筋痛 (myalgia)  
 副腎皮質ステロイド, 経口避妊薬, クロフィブラート, ベザフィブラート, クリノフィブラート, シンフィブラート, ナイアシン (ニコチン酸), 内因性交感神経刺激作用を有するβ受容体遮断薬 (ピンドロール, カルテオロールなど), アムホテリシン B (CPK 上昇を伴うことが多い), シクロスポリン, ジドブジン, プメタニド, ビンクリスチン, ペニシラミン, アザチオプリン, GM-CSF および G-CSF 製剤, 沈降 B 型肝炎ワクチン, 遺伝子組み換えソマトロピン, アトルバスタチン, フェノフィブラート, ホスアンブレナビル
- 2. 横紋筋融解症 (rhabdomyolysis)  
 フィブラート系高脂血症治療薬 (クロフィブラート, ベザフィブラートなど), アムホテリシン B, アミノカプロン酸, プラバスタチン<sup>64)</sup>, シンバスタチン<sup>64)</sup>, バソプレシン<sup>65)</sup>, キノロン系抗菌薬 (オフロキサシン, エノキサシン, フレロキサシン, バズフロキサシンなど), ジクロフェナク, フルバスタチン<sup>64)</sup>, アトルバスタチン, プロポフェール, スルファメトキサゾール-トリメトプリム, クロミプラミン, マプロチリン, カンデサルタン, プランルカスト, ロキサチジン, コレスチミド, コルヒチン, テルビナフィン, インターフェロンアルファ-2b, ラミブジン・アバカビル, ホスアンブレナビル, オランザピン, シスプラチン, ペグインターフェロンアルファ-2b
- 3. CK (CPK) 上昇  
 ホスアンブレナビル
- 4. 一過性 CPK 上昇<sup>64)</sup>  
 プラバスタチン, シンバスタチン, フルバスタチン

副作用

系統別分類の副作用症状 (候)	可能性の高い薬物
5. 骨粗鬆症 (osteoporosis)	副腎皮質ステロイド, ヘパリン
6. 骨軟化症 (osteomalacia)	フェニトイン, フェノバルビタール, グルテチミド, 水酸化アルミニウム
7. 骨痛・骨壊死	ソマトロピン, GM-CSF および G-CSF 製剤, レチノイド (ビタミン A) 製剤 <sup>66)</sup> , エリスロポエチン製剤
8. 関節炎・関節痛	スルファメトキサゾール-トリメトプリム, ヒドララジン, ミアンセリン, メチルドパ, B 型肝炎ワクチン, キニジン, プメタニド, プロスタグランジン E 製剤 (特に肝障害患者に多い), ソマトロピン
9. ヒダントイン症候群 (hydantoin syndrome) <sup>67)</sup>	フェニトイン (他の抗てんかん薬バルプロ酸またはカルバマゼピンでもみられるとされる)
10. 筋炎	ホスアンプレナビル
11. 線維筋症 (fibromyalgia)	リュープロレリン
12. 皮膚筋炎 (dermatomyositis)	アトルバスタチン, ボツリヌス毒素 A
13. 腱断裂	プレドニゾロン

## XIII. 神経学的副作用

- |   |  |
|---|--|
| 1. 末梢性ニューロパチー (peripheral neuropathy)       | イソニアジド, ピンクリスチン, フェニトイン, ヒドララジン, 金製剤, シスプラチン (特に知覚神経), ジスルフィラム, メトロニダゾール, シクロスポリン, ジドブジン, ジダノシン, アミオダロン, ビダラビン, ザルシタビン (約 30%の頻度), サキナビル, リトナビル, ネルフィナビル, エタンブトール, デラビルジン, ラミブジン・アバカビル |
| 2. 重症筋無力症様症候群 (myasthenic syndrome) またはその悪化 | 薬物による重症筋無力症様症候群誘起性頻度または因果関係の強さによって薬物名を列挙すると以下のごとくである。  |

頻度が最も高く因果関係が最も強いもの (definite)

D-ペニシラミン

報告知見も多く因果関係はかなり高いもの (probable)

アミノグリコシド系抗生物質 (ストレプトマイシン, カナマイシン, ゲンタマイシンなど), シプロフロキサシン, ポリミキシン B, コリスチン, キニジン, プロカインアミド, リチウム, フェニトイン

報告知見はかなりあるが因果関係は強くないもの (possible)

アンピシリン, エリスロマイシン,  $\beta$ 受容体遮断薬 (オクスプレノロール, チモロール, プロプラノロール), トリメタジオン, トリヘキシフェニジル, イプラトロピウム, ベラパミル, 造影剤, ゾルピデム

症例報告は散見されるが因果関係はやや疑問なもの (likely)

イミペネム/シラスタチン, フェノチアジン系抗精神病薬, メトカルバモール, プロパフェノン, インターフェロンアルファ, ピランテル

3. 錐体外路系障害・パーキンソン病様症候群またはその悪化

ハロペリドール, フェノチアジン (クロルプロマジンなど), 三環系抗うつ薬 (イミプラミンなど), メトクロプラミド, シサプリド, アクラトニウム, メチルドパ, スルトプリド, フルナリジン, シンナリジン, ニモジピン, ニフェジピン, ベラパミル, ジルチアゼム, マニジピン, 抗ヒスタミン薬または抗コリン系薬 (スコポラミンなど) の退薬症候群 (withdrawal syndrome) の 1 症候, アムホテリシン B, アプリンジン, プホルミン, カプトプリル, シタラビン, ジスルフィラム, リチウム, インデロキサジン, ドンベリドン, リスベリドン, セレギリン, フルボキサミン, ロメリジン, インターフェロンアルファ, オランザピン, クエチアピン, ペロスピロン, オキサトミド, エトスクシミド, インフリキシマブ

パーキンソン症候群 (パーキンソニズム) の原因となる主な薬物を系統別に分類すると以下のごとくである。

## 系統別分類の副作用症状(候)

## 可能性の高い薬物

1. ベンザミド誘導体消化器用薬
  - ①メトクロプラミド
  - ②シサプリド
2. ベンザミド誘導体精神症状抑制薬
  - ①スルピリド
  - ②チアプリド
  - ③ネモナプリド
3. 脳循環代謝改善薬
  - ①フルナリジン
  - ②シンナリジン
4. フェノチアジン誘導体抗精神病薬
  - ①クロルプロマジン
  - ②フルフェナジン
  - ③ペルフェナジン
  - ④チオリダジン
  - ⑤プロペリシアジン
5. プチロフェノン誘導体抗精神病薬
  - ①ハロペリドール
  - ②スピペロン
  - ③ピバンペロン
  - ④ブロムペリドール
6. その他
  - ①ピモジド
  - ②ドンペリドン
  - ③オランザピン
  - ④クエチアピン
7. 降圧薬
 

$\alpha$ -メチルドーパ
8. セロトニン再取り込み阻害薬
 

フルボキサミン

4. けいれん<sup>68,69)</sup>

アンフェタミン、フェノチアジン(クロルプロマジンなど)、サイクロセリン、イソニアジド<sup>70)</sup>、リドカイン、テオフィリン、イミペネム、メフェナム酸、シメチジン、ペニシリン系抗生物質、ナリジクス酸、フィゾスチグミン、三環系抗うつ薬、リチウム、セファゾリン、ガンシクロビル、エノキサシンまたはガチフロキサシンとフェンブフェンとの併用、フルルビプロフェン<sup>71)</sup>、エリスロポエチン(エポエチンアルファおよびベータ)、シクロスポリン<sup>72)</sup>、タクロリムス、フルナリジン、アセメタシン、インドメタシン、アルネシル、プログルメタシン、マプロチリン、トラマドール、オンダンセトロン、ホスカルネット、セフォセリス<sup>73)</sup>、ソマトロピン、ミルナシプラン、ドンペリドン、フルコナゾール、インターフェロンベータ、インフルエンザHAワクチン、H<sub>2</sub>受容体遮断薬シメチジン、ファモチジンなど(高齢者で腎機能低下患者で注意)、トスフロキサシン、パズフロキサシン、インターフェロンベータ-1a、ペグインターフェロンアルファ-2a、2b、バルガンシクロビル、ラミブジン・アバカビル、クラリスロマイシン、オランザピン、セボフルラン、ホスホマイシン

## 5. 舞踏病様アテトーシス(choreoathetosis)

フェノチアジン系薬物(クロルプロマジンなど)、アンフェタミン、レボドパ

6. 無菌性髄膜炎<sup>73)</sup>

スルファメトキサゾール-トリメトプリム、スルファジアジン、非ステロイド性抗炎症薬(イブプロフェン、トルメチン、スリダク、ロキソプロフェンなど)、アザチオプリン、免疫グロブリン、ポリオワクチン(lot No. 39)、インターフェロンアルファ(髄腔内投与した場合)

## 7. ギラン・バレー症候群

インフルエンザHAワクチン

系統別分類の副作用症状 (候)	可能性の高い薬物
8. 振戦 (tremor)	$\beta_2$ 受容体刺激気管支拡張薬 (サルブタモール, オルシプレナリン, ツロブテロールなど), 三環系抗うつ薬, シベンゾリン, メキシレチン, フレカイニド, アプリンジン, アミオダロン, タクロリムス, ガンシクロビル, バルプロ酸, シクロスポリン, ジスルフィラム, フルナリジン, トリエンチン, リスペリドン, テオフィリン <sup>M)</sup>
9. 不随意運動	セボフルラン
10. 末梢神経症状	オキサリプラチン
11. 脳血栓	経口避妊薬
12. 脳梗塞	ベルテポルフィン, シスプラチン, ペグインターフェロンアルファ-2b
13. 仮性脳腫瘍 (pseudotumor cerebri) または良性脳圧亢進症 (benign intracranial hypertension)	副腎皮質ステロイド, テトラサイクリン, ドキシサイクリン, ビタミン A (レチノイド) 過剰投与, 経口避妊薬, インドメタシン, シメチジン, ニフェジピン, リチウム, スルファメトキサゾール-トリメトプリム, アテノロール, アミオダロン, 遺伝子組み換えソマトロピン, デスマプレシン
14. 脳卒中	パクリタキセル
15. 脳出血	ペグインターフェロンアルファ-2b
16. 頭痛	ニトログリセリンなどの硝酸薬, ヒドララジン, ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 (ニフェジピンなど), インドメタシン, オンダンセトロン, アザセトロン, プロスタグランジン E 製剤, タクロリムス, アガルシダーゼベータ
17. シンコニズム (cinchonism) (耳鳴り, 悪心, 頭痛, 時に眼筋調節障害などの組み合わせ症候)	キニーネ, キニジン, アスピリン
18. 知覚異常	アセタゾラミド, メキシレチン, 上記1の薬物, プロブコール, ノルフロキサシン (発疹の後にみられる), リトナビル
19. 抗精神病薬誘起性悪性症候群 <sup>74)</sup> (neuroleptic malignant syndrome または syndrome malin)	ハロペリドール, ブロムペリドール, フェノチアジン (クロルプロマジン, フルフェナジン, チオリダジン, トリフロペラジンなど), ドパミン拮抗薬 (ネモナプリド, スルピリド, スルトプリド, ペルゴリドなど), リチウム, トラゾドン, ゴテピン, ピモジド, チオチキセン, メトクロプラミド, ビペリデン, リスペリドン, アマンタジン <sup>T)</sup> , フルボキサミン, オランザピン, クエチアピン, ミルナシプラン, アマンタジン, タルチレリン, ペロスピロン, エチゾラム
20. 白質脳症 (leukoencephalopathy)	メトトレキサート (髄腔内投与), 白血病に対する放射線照射, テガフルル・ギメラシル・オテラシルカリウム
21. インフルエンザ脳炎・脳症の悪化	ジクロフェナク
22. 頭蓋内圧上昇	イマチニブ
23. 脳浮腫	イマチニブ
24. 悪性症候群	カベルゴリン

## XIV. 精神科学的副作用

- |                           |  |
|---------------------------|--|
| 1. 統合失調症 (精神分裂病) 様・偏執症様症候 | アンフェタミン <sup>68)</sup> , 三環系抗うつ薬 (イミプラミンなど) <sup>69)</sup> , 副腎皮質ステロイド, ガンシクロビル, ビダラビン, サイクロセリン, メフロキン <sup>75)</sup> , マジンドール, インターフェロンアルファ-2b, バルガンシクロビル, ペグインターフェロンアルファ-2b            |
| 2. うつ病様症候群・うつ傾向           | メチルドパ, クロニジン, プロプラノロール, フルナリジン, シメチジン, メトクロプラミド, インターフェロンアルファ, ベータおよびガンマ-1a, HMG-CoA 還元酵素阻害薬 <sup>76)</sup> , メフロキン <sup>75)</sup> , インターロイキン製剤, オランザピン, ロメリジン, ゴニサミド, ペグインターフェロンアルファ-2b |



系統別分類の副作用症状(候)	可能性の高い薬物
3. 幻覚状態	アマンタジン, 抗コリン薬 (アトロピン, スコポラミンなど) <sup>68)</sup> , ペンタゾシン <sup>68)</sup> , 三環系抗うつ薬 <sup>68)</sup> , ガンシクロビル, ビダラビン, シメチジン <sup>68)</sup> , メフロキシン <sup>75)</sup> , セレギリン, オセルタミビル, リバビリン, ガチフロキサシン, バルガンシクロビル, ペグインターフェロンアルファ-2b
4. せん妄錯乱状態	上記3の薬物, フェノチアジン (クロルプロマジンなど), イソニアジド <sup>68)</sup> , レボドパ <sup>68)</sup> , 副腎皮質ステロイド, アセタゾラミド, シメチジン <sup>68)</sup> , プロモクリプチン, ガンシクロビル, メフロキシン <sup>75)</sup> , タクロリムス, セレギリン, デラビルジン, ラミブジン・アバカビル, フルコナゾール, リバビリン, ガチフロキサシン
5. 一過性健忘症	トリアゾラム <sup>77)</sup> , ゾピクロン, ゾルピデム
6. 記憶障害・注意力低下	トリアゾラム <sup>77)</sup> , インドメタシン, スリンダク
7. 催眠障害	アミノフィリン <sup>78)</sup> , アンフェタミン, シプロフロキサシン, エノキサシン, タクロリムス, インターフェロンアルファ, エファビレンツ
8. 突発性傾眠	カベルゴリン, タリペキソール
9. うとうと状態 (drowsiness) または催眠, 意識低下傾向	抗不安薬 (ベンゾジアゼピンおよびバルビツレート系薬物 <sup>68)</sup> , クロニジン, 抗ヒスタミン薬 <sup>68)</sup> , インターフェロンアルファおよびベータ, ビダラビン
10. 悪夢 (bad dream)	プロプラノロール, ニトラゼパム <sup>79)</sup> , フルラゼパム <sup>79)</sup> , アミオダロン <sup>79)</sup> , バルサルタン
11. 多幸症 (euphoria)	副腎皮質ステロイド, エファビレンツ
12. セロトニン症候群 (serotonin syndrome) <sup>80)</sup>	サフラジン (モノアミン酸化酵素阻害薬: MAOI), フルボキサミン, ミルナシプラン, トラゾドン, タンドスピロン, クロミプラミン, イミプラミン, アミトリプチン
13. ジスルフィラム様症候群 <sup>81)</sup>	メトロニダゾール, チニダゾール, プロカルバジン
14. 躁病 (mania)	エファビレンツ, ファモチジン, クエチアピン, ペグインターフェロンアルファ-2b
15. 精神神経症状	オセルタミビル
16. 精神神経障害	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム
17. 自殺企図	ペグインターフェロンアルファ-2b
XV. その他の分類できない副作用 (全身性の副作用を含む)	
1. 血管迷走神経反応	ベルテポルフィン
2. 全身性の疼痛	ベルテポルフィン
3. 真菌感染症などの日和見感染	インフリキシマブ, エタネルセプト
4. 腫瘍出血	イマチニブ
5. 失神	ドネペジル
6. コリン作動性クリーゼ	ジスチグミン
7. 意識障害, 失神	イオパミドール, イオプロミド, イオメプロール
8. 悪性新生物	アザチオプリン
9. 脱髄疾患	エタネルセプト
10. APL 分化症候群	三酸化ヒ素
11. 自己免疫現象	ペグインターフェロンアルファ-2b

系統別分類の副作用症状（候） 可能性の高い薬物

12. 投与関連反応：発熱反応，心血管系症状，過敏症，消化管症状，疼痛症状  
アガルシダーゼベータ

【III. の注釈とその追記事項・コメント】

■注釈 1) - 80) は 1997 年版までに報告されている知見に基づいて記述されている。

- 1) 特にペニシリンおよびセファロスポリン系抗生物質。テトラサイクリン，エリスロマイシン，クリンダマイシン，アミノグリコシド系およびクロラムフェニコールではきわめてまれ。
- 2) 性差はみられず発症年齢に関係ない。腎および中枢神経系障害はまれ。特発性ループスに比し抗核抗体（ANA）は抗 DNA ではなく抗ヒストン抗体で免疫複合体（immune complexes）の陽性はまれ。HLA 抗原は HLA-DR<sub>w4</sub> が多い。
- 3) 構造式中のスルホンアミドが関与するとされる。
- 4) 0.1-0.2%の頻度で治療開始後1週間以内（1時間以内でも起こる）に多くの場合みられる。舌，口唇，咽頭，顔面の浮腫から発症することが多く，アンジオテンシン変換酵素阻害薬のなかでもエナラプリルとリシノプリルに比較的が多いとされる。エピネフリン（アドレナリン 1/1,000 溶液 0.3 mL 注），抗ヒスタミン薬または副腎皮質ステロイド（ヒドロコルチゾン注）の投与または併用を行う。
- 5) 結節，紫斑，皮膚潰瘍，じん麻疹様発疹，発熱，神経炎，糸球体腎炎などを伴う症候群。
- 6) 特にクロルプロバミド，トルブタミド。
- 7) 50%の頻度で甲状腺腫を伴う。抗甲状腺抗体は約 20%で陽性。
- 8) 自己免疫現象によるとされる。抗甲状腺ミクロソーム抗体の上昇を伴う。
- 9) フェニトインにより拮抗される。よって治療に用いる。
- 10) 腎でのバソプレシン 2 (V<sub>2</sub>) 受容体活性亢進によるとされる。
- 11) アンジオテンシン変換酵素阻害薬との併用では特に起こりやすく，併用は禁忌（IV. 薬物相互作用の項参照）。
- 12) ループ利尿薬（フロセミドなど）は血中カルシウムを減少させる。
- 13) 高カルシウム血症の治療薬となる。
- 14) PGE<sub>2</sub> 合成抑制による骨再吸収に対する効果によるとされる。
- 15) 利尿薬との併用では特に起こりやすい。
- 16) 降圧薬のインスリン感受性（insulin sensitivity）の変化は以下のように知られている。

降圧薬	インスリン感受性の変化
サイアザイド系利尿薬	↓
ループ利尿薬	↓
非選択的β受容体遮断薬 プロプラノロール，ピンドロール	↓
心選択的β受容体遮断薬 メトプロロール，アテノロール	↓
α受容体遮断作用を有するβ受容体遮断薬 カルベジロール	↑
β <sub>2</sub> 受容体刺激作用を有するβ受容体遮断薬 セリプロロール	↑
α, β受容体遮断薬 カルベジロール	↑
Ca拮抗薬 アンジオテンシン変換酵素阻害薬 カプトプリル，エナラプリルなど	→
α <sub>1</sub> 受容体遮断薬 プラゾシン，ドキサゾシンなど	↑

↓ = 低下，よって耐糖能悪化，→ = 不変，↑ = 増加，よって耐糖能改善

一定の血糖値を維持するために要する点滴静注インスリン量が有意に多いか血中インスリン濃度が高い状態（hyperinsulinemia）をインスリン抵抗性（insulin resistance）があるという。本態性高血圧症の患者にはインスリン抵抗性があるとの欧米での報告が多い（ただし民族差がある）。よってインスリン抵抗性を有する高血圧患者に対してはインスリン感受性を低下させない降圧薬が理論的には優先されよう。インスリン抵抗性または高インスリン血症，高血圧，肥満，高脂血症などを併せもっている症候群を“syndrome X”という。

副作用

- 17) ジアゾキシドは低血糖症候群の治療薬となる。ペンタミジンでは高および低血糖の双方が起こるがその機序不明。
- 18) 総コレステロール、トリグリセリドおよび LDL コレステロールが上昇。
- 19) トリグリセリド上昇, HDL コレステロール低下。ただしピンドロールやオクスプレノロールなどの内因性交感神経刺激作用を有するもの、また  $\alpha$ ,  $\beta$  遮断薬ラベタロールではみられないがカルベジロールではトリグリセリドは低下し HDL コレステロールは上昇。他の降圧薬プラゾシン, Ca 拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (カプトプリルなど) などでも脂質増加の報告はない。プラゾシンはむしろ脂質低下作用を有する。
- 20) 総コレステロールと LDL コレステロールが上昇。
- 21) 総コレステロールも増加するが, HDL コレステロールも増加。よって動脈硬化に対する効果が相殺されるか否かは不明。
- 22) うっ血性心不全患者への長期投与にて報告されている。
- 23) メトホルミンによるビタミン B<sub>1</sub> の吸収阻害によるとされる。
- 24) 約 20% のてんかん患者に肝障害がなくともみられる。
- 25) 伝染性単核症併発時には 100% にみられるとされる。高尿酸血症においても発現率は高い。
- 26) 特に爪の青色様色素沈着 (bluish nail)。
- 27) 剝脱性発疹, 発熱, リンパ節腫大, 肝障害, 腎炎および好酸球増多を伴う症候群。3 週以内までに生ずることが多いとされる。
- 28) 構造式中に SH 基を有することと関係があるとされる。
- 29) 高ヒスタミン血症によるとされ, 抗ヒスタミン薬や副腎皮質ステロイドホルモン (ヒドロコルチゾンなど) が効くとの報告がある。上半身, 特に頸部・顔面が発赤することより "red man syndrome" と呼ぶことがある。また血圧低下, 頻脈, ショック症候を伴うことがある。
- 30) 特に妊婦に多いとの報告がある。
- 31) メトホルミンによる葉酸吸収阻害によるとされる。
- 32) 発熱を起こしうる薬物 (I の 1, drug fever) では通常 10,000 - 20,000/mm<sup>3</sup> の白血球増多, 好酸球増多 (正常の 5% 前後) および赤沈亢進 (通常 100 mm/時間前後) がみられる。
- 33) メチルチオテトラゾール構造を有するセファロスポリン系抗生物質による低プロトロンビン血症によって生ずる。
- 34) ダブソンによるメトヘモグロビン血症はシメチジンにより抑制される。その機序はダブソンの N-水酸化代謝物により生ずるメトヘモグロビン血症がシメチジンによる肝での代謝物生成抑制によって阻止されるためとされている。
- 35)  $\beta$  受容体遮断薬またはクロニジンの突然の投与中止により, 悪性高血圧様発作または狭心症の悪化がみられることがある。この現象を退薬 (禁断) 症候群 (withdrawal syndrome) という。ただし内因性交感刺激作用を有する  $\beta$  遮断薬 (ピンドロール, オクスプレノロール, カルテオロール) では起こらないとされる。
- 36) 抗不整脈薬による不整脈誘起性を "proarrhythmia" とか "arrhythmogenicity of antiarrhythmics" という。本邦にて認可され臨床上使用されている各抗不整脈薬の "proarrhythmia" の知られている発現頻度はおおよそ以下のごとくである。

抗不整脈薬	発現頻度	抗不整脈薬	発現頻度	抗不整脈薬	発現頻度
キニジン	15%	プロプラノロール	15%	フレカイニド	6 - 13%
プロカインアミド	10%	メトプロロール	7%	アミオダロン	2%
ジソピラミド	6%	ピンドロール	15%		
アプリンジン	10%	プロパフェノン	10%		
メキシレチン	10%				

- 37) 発作性上室性頻拍に適応を有しているものの, 心房細動または粗動などの上室性不整脈を生ずるとの一見パラドックスな知見が報告されている。
- 38) 褐色細胞腫 (pheochromocytoma) の患者では悪性高血圧また緊急高血圧症を発現。よって禁忌。
- 39) 高齢患者により多く発現するとされる。
- 40) Vaughan - Williams の抗不整脈薬の分類に従い, QT 間隔を含む心電図上の知見と心室性不整脈または頻拍を生ずるか否かをまとめると, おおよそ以下のごとくである。

抗不整脈薬	PR 間隔	QRS 間隔	QTc 間隔*	心室性不整脈 または頻脈
クラス Ia キニジン プロカインアミド ジソピラミド	延長	延長	延長	あり
クラス Ib				

副作用

リドカイン } メキシレチン }	不変	不変	不変	まれにあり
フェニトイン クラス Ic	まれに延長	不変	時に短縮	なし
フレカイニド } ピルジカイニド } プロパフェノン } ニフェカラント }	時に延長	延長	不変	あり
クラス II (β 受容体遮断薬)	延長	不変	不変	なし
クラス III アミオダロン } ソタロール }	延長	延長	延長	あり
クラス IV (Ca 拮抗薬) ベラパミル } ジルチアゼム }	延長	不変	時に延長	なし

\* 補正QT間隔, つまりQTcは Bazett の式,  $QTc = QT / \sqrt{RR}$  より. 正常QTcは < 440 ms (ECG では lead II がよいとされる)

41) QT延長症候群および torsades de pointes を生ずることがあるとされる薬物をカテゴリーに沿って分類すると以下のごとくである\* (頻度は女性 70%, 男性 30%と, 女性にみられることが多い).

薬物カテゴリー	薬物名
抗不整脈薬	キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド, アミオダロン, フレカイニド, ピルジカイニド, ペプリジル, ソタロール, ニフェカラント
抗精神病薬	チオリダジン, ハロペリドール, ピモジド, フルフェナジン, トリフロペラジン, リスペリドン, ケチアピン, スルピリド, スルトプリド, クロルプロマジン
三・四環系抗うつ薬	イミプラミン, クロミプラミン, マプロチリン
トリアゾロピリジン系抗うつ薬	トラゾドン
抗高脂血症薬	プロブコール
ヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体拮抗薬	ジフェンヒドラミン, クレマスチン
ヒスタミン H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬	ファモチジン
β <sub>2</sub> 受容体刺激性気管支拡張薬	フェノテロール, サルブタモール, テルブタリン
抗菌薬	アンピシリン, エリスロマイシン, ペンタミジン, クラリスロマイシン, ガチフロキサシン, スパルフロキサシン, アジスロマイシン, シプロフロキサシン
化学療法薬	スルファメトキサゾール-トリメトプリム
抗真菌薬	フルコナゾール, ホスフルコナゾール
抗インフルエンザ A 薬	アマンタジン
抗エイズウイルス薬	エファビレンツ
抗サイトメガロウイルス薬	ホスカルネット
抗マラリア薬	クロロキン, メフロキン (オーファンドラッグ)
消化管機能促進薬	ドンペリドン
麻酔前投薬	ドロペリドール
アントラサイクリン系抗腫瘍薬	ドキシソルピシン, ダウノルピシン, イダルビシン
呼吸中枢刺激薬	ドキサプラム†

\* QT延長症候群がすでに存在しているか, 低カリウムまたは低マグネシウム血症, 徐脈, QTcが 500 msec 以上, 低Ca血症, コカイン乱用, 甲状腺機能低下症, エイズ感染患者などで特に起こりやすい. アトロピン, エピネフリンまたはイソプロテレンール静注, 電解質補正およびペーシングなどを直ちに行う. アミオダロンとペプリジルはQTcは延長するが他の抗不整脈薬に比して torsades de pointes の発現は少ないとされる.

† 新生児に対する投与よりの症例報告である。

- 42) 静注時のみにみられるが、吸入では起こらない。
- 43) 特に抗真菌薬ケトコナゾールとの併用患者に起こるとされる。ただし他の抗真菌薬フルコナゾールでは相互作用は起こらないとの知見がある。
- 44) 約2-4%の頻度で見られるとの報告がある。
- 45) 投与開始後2週間以内で起こることが多く、じん麻疹様の皮膚症状を伴うことがある。また喘息患者ではより起こりやすいとされている。
- 46) いずれかの肺障害は報告により異なるが、その頻度は1-10%。ステロイド投与が効くとされている。
- 47) ニフェジピンでは10-38%の頻度で、特に長期投与の患者で見られるとの報告がある。ベラパミルでは4-19%の頻度で見られるとされる。ジルチアゼムでは約20%の頻度で見られるとの報告がある。しかし最近これら以外のCa拮抗薬でも起こることより、歯肉増殖症はすべてのCa拮抗薬の共通の副作用である可能性を否定できない。
- 48) 多くの薬物が上腹部不快感、悪心、嘔吐などの副作用を生ずるが、ここではそのような症候が中毒発現を示唆することがありうるものに限っている。
- 49) 通常、抗生物質投与第4-9日目の間に発症することが多い。しかし投与中止後に発症することもある。通常投与中止後10日以内に下痢消失をみることが多いが2週以上続くこともある。クロストリジウムデフィシル (*Clostridium difficile*) の増生による。シスプラチンとフルオロウラシルでも起こるとされる。
- 50) 妊婦では流産の危険があることにより投与禁忌。また下痢の頻度は投与量に比例するとされる。
- 51) セロトニン受容体3 (5-HT<sub>3</sub>) 遮断薬の消化管への薬理作用によるとされる。
- 52) 慢性飲酒者ではアセトアミノフェンによる肝障害は非飲酒者に比し有意に頻度は高い。
- 53) ライ症候群 (Reye's syndrome) に類似することがある。この副作用はウイルス感染罹患児 (通常15歳くらいまで) に頻発し、脂肪肝、脳症、激しい嘔吐、高アンモニア血症、低血糖、代謝性アシドーシスを特徴とする。ただし黄疸は軽度であることのほうが多い。アスピリンによるときはサリチル酸血中濃度が高い (>150μg/mL) 小児により多発するとされる。
- 54) 血尿、発熱、好酸球増多が約80%、発疹が約20%、BUNの上昇が約50%にみられる。これらの薬物投与後2-40日 (平均2週後) にみられ、予後は薬物投与を中止すればよい。薬物投与中止後1か月半 (45日) 以上経て、腎機能は正常化することが多い。
- 55) ADH分泌不適切症候群 (SIADH) の治療に適応となりうる。リチウムのパソプレシン2 (V<sub>2</sub>) 受容体拮抗作用があることより腎性尿崩症を生じるとされる。
- 56) 紫色様沈着物がみられる。
- 57) 赤褐色様沈着物がみられる。ただし視力障害にはならないとされる。
- 58) 一部の患者に遺伝的 (常染色体優生) にみられるとされている。
- 59) ジギタリス薬のNa/K ATPase抑制作用によるMüller細胞でのK<sup>+</sup>取り込み障害によるとされる。特に黄または緑色覚異常が多い。
- 60) 赤緑色覚異常が多い。機序不明。
- 61) 眼科用化学療法薬にて起こる主な局所性およびまれに起こる全身性副作用はおおよそ以下のとおりである。

分類	薬物名	剤形		副作用
		点眼液	眼軟膏	
ペニシリン系 抗生物質	スルベニシリン	○		アレルギー反応, 眼瞼浮腫, 発赤, 眼瞼縁炎, 結膜充血, 癢痒感, 睫毛 白変, 眼瞼皮膚白変, ショック
セフェム系 抗生物質	セフメノキシム	○		アレルギー反応, ショック
アミノグリコシ ド系抗生物質	カナマイシン		○	アレルギー性眼瞼結膜炎, 睫毛白 変, 眼瞼皮膚白斑
	ゲンタマイシン	○		
	ジベカシン	○		
	トブラマイシン	○		
	シソマイシン	○		
	ミクロノマイシン	○		
マクロライド系 抗生物質	エリスロマイシン		○	アレルギー性眼瞼結膜炎
	エリスロマイシン/ コリスチン	○	○	
テトラサイクリ ン系抗生物質	オキシテトラサイ クリン	○		アレルギー性眼瞼結膜炎, 濾胞性結 膜炎

	オキシテトラサイ クリン/ポリミキシ ンB	○	
フェニコール・ コリスチン系抗 生物質	クロラムフェニ コール/コリスチン	○	
サルファ剤	スルフィソキサ ゾール	○	アレルギー反応, 過敏症
キノロン系 抗菌薬	オフロキサシン	○	○ アレルギー性眼瞼結膜炎
抗真菌薬	ピマリシン	○	○ 結膜浮腫, 角膜混濁, 角膜上皮障害
抗ウイルス薬	イドクスウリジン アシクロビル	○	○ 過敏症, 角膜上皮障害 ○ びまん性表在性角膜炎, 結膜びらん, 角膜潰瘍, 眼瞼炎
非ステロイド性 抗炎症薬	ジクロフェナク ブロムフェナク	○ ○	角膜潰瘍・穿孔

- 62) 抗けいれん薬で生ずる場合は有効域以上（中毒域）の血中濃度にて起こる。よって初期中毒症候の指標となる。
- 63) ゲンタマイシン, トブラマイシン, ネチルマイシンの最高血中濃度 10-12 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, 最低血中濃度 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, アミカシン最高血中濃度 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, 最低血中濃度 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, およびバンコマイシン 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$  またはテイコプラニン 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で頻発する。
- 64) フィブラート系薬（クロフィブラートなど）, シクロスポリンまたはエリスロマイシンとの併用により起こるとされているが, 正確な因果関係は向後の研究に待つところが多い。
- 65) 食道静脈瘤破裂に伴う出血防止の治療症例にて報告。
- 66) 過剰投与による中毒症候と考えられる。脳圧亢進症状を併発することあり（XIIIの9を参照）。
- 67) 顔面裂, 心房間壁開存, 未熟児または発育障害, 手指発育欠損などが, てんかん患者の母親より生まれた新生児にみられる症候群。
- 68) いずれも過剰投与によるか自殺企図による中毒症状の一部として起こることがほとんどである。テオフィリンでは 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上, リドカインでは 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の血中濃度で起こるとされている。リチウムでは 3.5 mEq/L 以上で起こることが多い。メフェナム酸では通常 40-150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , シメチジンでは投与直前濃度 1.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上で起こることが多い。キノロン系抗菌薬（特にエノキサシン）と非ステロイド性抗炎症薬（特にフェンブフェン）との併用は中枢 GABA 受容体を相加的に抑制してけいれん閾値を低下させるとされる。すべてのキノロン系抗菌薬とフェンブフェンだけではなく他の非ステロイド性抗炎症薬との併用は避けたほうがよいであろう。
- 69) 退薬症候群（withdrawal syndrome）の症候の一部として生ずるけいれんはエタノール（多量の飲酒）, ベンゾジアゼピン系薬物（ジアゼパムなど）, バルビツレート系薬物（フェノバルビタールなど）を長期投与されている患者の突然の投与中止によっても起こる。また低血糖または ADH 分泌不適切症候群（SIADH）を生ずる薬物（IIIの1を参照）によってもけいれんを生ずることがある。また Reye's syndrome の一部としてけいれんがみられることがある（注釈の53に既述）。
- 70) ビリドキシン（ビタミン B<sub>6</sub>）が特効的治療薬となる。遅延代謝型（slow acetylator）に多発するとされる。神経学的副作用（XIIIの1）のイソニアジドによるニューロパチーについても同様である。
- 71) キノロン系抗生物質（エノキサシン, ロメフロキサシン）との併用時により起こりやすいとの報告がある。
- 72) 抗真菌薬ケトコナゾールとの併用時にみられることより, ケトコナゾールによるシクロスポリンの肝代謝抑制, つまり相互作用の機序が想定されている。
- 73) ウイルス性髄膜炎との鑑別が必要であるが, 時に困難であるとされる。特に SLE 患者に多くみられ, イブプロフェンに特に多くみられるとの報告がある。
- 74) 錐体外路系症候（筋強直, 振戦, パーキンソン様顔貌など）, 発熱, 過敏反射および自律神経系亢進症候（頻脈, 発汗, 高血圧など）を呈し, 検査所見では CPK および LDH 増加, 白血球増多, SGOT, BUN, クレアチニンなどの増加がみられる症候群である。男女比は 2:1 と男性に多く, 死亡率は 5-22% と報告者により異なるが高い。以前は電気ショック治療などが行われたが, ジアゼパム, アマンタジンなどがむしろ有効であるとされてきた。しかし最近では, これらの薬物に加えてダントロレンおよびプロモクリプチン, カルビドパなどがより有効であるとの知見が多い。
- 75) 熱帯熱マラリア（*Plasmodium falciparum*）に対する有効な治療・予防薬であるが, このような副作用のため国際線飛行乗務員（air crew）のマラリア予防薬とはならず禁忌である。
- 76) 生体内における強力なコレステロール生合成抑制はうつ傾向を増強させる以外に反社会的性向

(antisocial violence)を増幅するとの報告があるが、正確な因果関係は向後の研究に待つところが多いと思われる。

- 77) トリアゾラムにて最近報告されてきた症候として高度の不安状態 (severe anxiety state), パラノイア (paranoia), 幻聴, 自殺企図 (suicidal ideation), 人格変化 (depersonalization: 離人症), 臭覚および味覚変化 (altered sense of smell and taste) などがある。健忘症, 記憶力障害および上記の症候のいずれかが併発することが報告されている。このような臨床症候群をクラスター症候群 (cluster syndrome) とよぶことがある。このような症候の発現は通常低用量 (0.25 mg) では起こらないとされる。このような症候の正確な頻度, 用量-発現頻度関係などは結論が出ていない。
- 78) 投与初期にみられるが連続投与で徐々に消失する。
- 79) 投与初期, 特に投与開始後1週以内に起こることがある。
- 80) 錯乱, 昏迷, 興奮, 悪寒・発熱, ミオクローヌス, 反射亢進, 発汗, 振戦, 下痢, 協調運動不能などの3項目以上の症候を伴う症候群。ただし上記の症候発現前に他の抗精神病薬の追加または増量がないときと定義されている。向精神薬誘起性悪性症候群 (neuroleptic malignant syndrome, NMS) との鑑別が必要であるが, 困難であるとの知見がある。

■ A) から N) は 1997 年版発刊後の知見に基づいて追記したものである。また O) 以下は 1998 年版発刊後, U と V) は 1999 年, W) は 2000 年版発刊後の知見に基づいて追記している。X - Z) は 2001 - 2002 年版発刊後に追記したものである。

- A) AIDS 患者においてペンタミジンとの併用時に多いとされる。
- B) 肝硬変患者にみられることが多い。
- C) 市場より回収されることが決定された。
- D) AIDS 患者の約 40% にみられ, 多くの場合白血球数  $500/\text{mm}^3$  以下。
- E) AIDS 患者の約 15% にみられ, 多くの場合血小板数  $30,000/\text{mm}^3$  以下。
- F) アムリノンの投与では約 10% の心不全患者で血小板数減少がみられるが, ミルリノンではその頻度はより低いとされている。
- G) シクロホスファミド, メルカプトプリン, アザチオプリンにてみられ, 非ホジキン型リンパ腫が起るとされる。メトトレキサートについても報告があるが, 因果関係は定かではない。
- H) 最近の臨床薬理学研究によれば, 短時間作用型非徐放性 Ca 拮抗薬 (特にニフェジピン) による虚血性心疾患 (心筋梗塞など) の発現率リスクは降圧利尿薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬,  $\beta$  受容体遮断薬に比して有意に高いとされている。ただしアムロジピンなどの長時間作用型 Ca 拮抗薬では有意差はないとされている。また Ca 拮抗薬では高齢患者に上部消化管出血と癌の発現率が高いとの報告がある。
- I) QT 延長症候群 (torsades de pointes) がみられる。よってテルフェナジンなどと同様の注意が必要である (注釈 41 参照)。
- J) 投与量の減量にて軽快するとされ, またステロイド治療 (プレドニゾロンなど) は著効を示すとされている。発現頻度は報告により異なるが 5% 以下。
- K) リウマチ性関節炎患者の約 30% にみられるとされる。乾癬 (psoriasis) 患者の約 25% で肝硬変に進展するとの報告がある。
- L) 劇症肝炎の報告がある。
- M) 特に本態性振戦 (essential tremor) では悪化するとの知見がある。
- N) 飲酒に伴い顔面紅潮, 頻脈, 動悸性頭痛などの血管拡張症候に続いて悪心, 嘔吐, 発汗, 腹痛を伴い, 心電図上 T 波の平低化, ST 低下などに続いて昏迷, 錯乱などの精神症候, まれにけいれんがみられる。よってジスルフィラム, メトロナゾール, チニダゾール, プロカルバジン服用中の患者では飲酒は禁忌。
- O) インスリンまたは経口糖尿病薬との併用で約 14% の頻度でみられるとされる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬によるプラジキニンの増加が関与するとの知見がある。
- P) 熱帯熱マラリア (*P. falciparum*) の患者にみられることが多く, インスリン分泌亢進によるとされる。クロロキンまたはメフロキン投与にても報告がある。
- Q) ニトロプルシドの静注速度を  $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  以下に保ち, 昏迷, 精神症状などのシアン中毒に対しては直ちにチオ硫酸ナトリウムを静注する。
- R) NO とヒスタミン放出によるとされる。
- S) 網膜プロトンポンプ阻害によるとの仮説が提唱されている。
- T) パーキンソン病患者にて突然の投薬中止時にみられるとされる。
- U) 喘息, 好酸球性血管炎, 肺浸潤などを伴う症候群。
- V) 腎不全や高齢患者に多く, 投与禁忌となっている。
- W) 腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) として側腹部痛, 血尿, 高尿酸血症, 高 K および P 血症, 低 Ca 血症, 代謝性アシドーシス, 腎不全などが報告されている。
- X) リトナビル・サキナビル併用およびサキナビル-インジナビル-ネルフィナビル併用に多い。
- Y) ラミブジンでは起こらないとされる。
- Z) 高コレステロール血症, 高トリグリセリド血症およびインスリン抵抗性糖尿病などを伴う。

■ I)～II)は2003年度版, III)～V)は2004年度版発刊後2005年版発刊までに追記されている。

- I) 1-6%の頻度で起こるがラミブジンおよびザルシタビンに比しジダノシンでは頻度がより高い。
- II) 抗エイズ(AIDS)薬の中で唯一多幸症, 躁病様症候を生ずるとされている。
- III) グルクロン酸抱合酵素(UDP-glucuronosyltransferase) 1A1の遺伝的多型変異患者に多発する。
- IV) 抗エリスロポエチン抗体産生によるとされる。
- V) 汎白血球減少症, 無顆粒球症を生ずる薬物ではいずれもDICを生ずる可能性がある。



# IV. 临床上重要な薬物相互作用 (相互作用を起こされる薬物名を薬効順に記述)

分類・処方薬	併用薬	禁忌または注意	処方薬の変化	対応・処置
<b>解熱・鎮痛・抗炎症薬</b>				
非麻薬性鎮痛薬 (オピオイド) オピオイド  トラマドール  ..	アルコール, ハロペリドール, 睡眠・鎮静薬, フェノチアジン チオリダジン	注意  注意	中枢神経抑制作用の増強  併用によりけいれん出現例が報告されている	中枢抑制作用のある薬物は用途を問わず慎重な投与が必要。 トラマドールとフェノチアジン系抗精神薬の併用は慎重にすべき。 トラマドールと CYP 3A 阻害薬との併用は避けるのが望ましい。
	イトラコナゾール, フルコナゾール	注意	併用によりけいれん出現例が報告されている	
	カフェイン  慢性エタノール飲用			カフェインにより鎮痛薬の効果が増強するとされる 通常 10 g 以上で生じる肝毒性が 5 g 前後でも生じることがあるので注意
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) サリチル酸 アスピリン  アリール酢酸 ジクロフェナク  インドメタシン	プレドニゾン, デキサメタゾンなどの副腎皮質ステロイド製剤	注意	処方薬の効果減弱, また併用薬中止時には処方薬の作用増強	必要なら血中サリチル酸の TDM を行い, アスピリン投与量を調整する必要があるとされている。 またはアスピリン以外の抗炎症薬を用いるべきである。
	シクロスポリン	注意	腎毒性の増強の可能性可能性	臨床的に併用薬を代替できない場合が多いので頻回の腎機能モニタリングを行う。
	アスピリン  プロベネシド		注意	不明  理論的には効果または副作用が増加する可能性がある
プロピオン酸 ケトプロフェン	キノロン系抗菌薬	シプロフロキサシン禁忌, 他のキノロン系注意 禁忌	処方薬が併用薬の中枢興奮作用を増強	処方薬服用患者では他の抗菌薬を使用すべき。
フェンブフェン, フルルピプロフェン	キノロン系抗菌薬 (エノキサシン, パズフロキサシン, プルリフロキサシンなど)		処方薬が併用薬の中枢興奮作用を増強し, けいれんなどを生じることがある	処方薬服用患者では他の抗菌薬を使用すべき。

副作用

分類・処方薬	併用薬	禁忌または注意	処方薬の変化	対応・処置
オキシカム ピロキシカム  メロキシカム  その他 非ステロイド性抗炎症薬	リトナビル  非ステロイド性抗炎症薬 (インドメタシン, イブプロフェンなど)  コレステラミン, コレスチミド  キノロン系抗菌薬 (特にエノキサシン) シクロスポリン	禁忌  注意  注意  禁忌  注意	処方薬の作用と副作用増強の可能性 処方薬の作用と副作用増強の可能性  理論的には併用薬への吸着により処方薬の効果が低下する  処方薬が併用薬の中樞興奮作用を増強 腎毒性の増強の可能性	処方薬を他の NSAID に変更すべき。 安易な併用は避けるべき。  酸性 NSAID を慢性炎症に長期間用いる患者では併用薬を相互作用のないスタチン薬などに変更する。 処方薬服用患者では他の抗菌薬を使用すべき。 臨床的に併用薬を代替できない場合が多いので頻回の腎機能モニタリングを行う。
<b>2. 片頭痛治療薬</b>				
麦角アルカロイド エルゴタミン      ジヒドロエルゴタミン   トリプタン系薬剤 スマトリプタン, ゾルミトリプタン, エレトリプタン   エレトリプタン	カフェイン      トリアセチルオレアンドマイシン, エリスロマイシン, クラリスロマイシン リトナビル    リトナビル   エルゴタミン系薬 (エルゴタミン, ジヒドロエルゴタミン, エルゴメトリンなど) モノアミン酸化酵素 (MAO) 阻害薬 (セレギリンなど), フルボキサミン  リファンピシン, カルバマゼピン, デキサメタゾン, セントジョーンズ・ワート含有食品・漢方薬	市販のエルゴタミン製剤はカフェインとの配合剤(カフェルゴット)である 禁忌  禁忌  禁忌  禁忌  禁忌  注意	処方薬の効果増強      CYP 3A 阻害による処方薬の毒性増強  処方薬の毒性増強   処方薬の毒性増強   処方薬の毒性増強  処方薬の毒性増強  処方薬の作用減弱	有用な相互作用。      併用薬を CYP 3A 阻害作用のない薬物 (βラクタム薬など) に変更する。  偏頭痛治療薬はいずれも CYP 3A による代謝なので, 強いていえば相互作用の影響の少ない塩酸ロメレジンに変更すべきかもしれない。 偏頭痛治療薬はいずれも CYP 3A による代謝なので, 強いていえば相互作用の影響の少ない塩酸ロメレジンに変更すべきかもしれない。  使用はいずれかにすべき。  MAO 阻害作用のある薬物を使用しない。パーキンソン病ではあえてセレギリンは使用しない。 必要なら処方薬の増量。

副作用



分類・処方薬	併用薬	禁忌または注意	処方薬の変化	対応・処置
短期作用型 ミダゾラム	イトラコナゾール		処方薬の効果増強	通常、併用薬の投与の必要性の方が高いので、処方薬を抱合代謝により消失するロラゼパムなどに変更する。 併用薬をCYP3A阻害作用のない薬物(βラクタム薬など)に変更する。 通常併用薬の投与の必要性の方が高いので、処方薬の投与量を増量する。  併用薬の投与の方が臨床的意義が高ければ処方薬をCYP3A代謝を受けないロラゼパムなどに変更。それ以外はCYP3A阻害作用のない同効薬に変更。
	エリスロマイシン		処方薬の効果増強	
	リファンピシン	注意	処方薬の効果減弱	
	エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ジルチアゼム, ベラパミル, グレープフルーツジュース飲用, イトラコナゾール, フルコナゾール, ネルフィナビル, テルビナフィン, フェンタニル, エファビレンツ, サキナビル, デラビルジン, 経口避妊薬, インドメタシン, クロルゾキサゾン, テリスロマイシン	注意	処方薬の効果増強	
中期作用型 フルニトラゼパム フルラゼパム	リファンピシン, フェニトイン, カルバマゼピン, 副腎皮質ホルモン(デキサメタゾンなど)	注意	処方薬の効果減弱	併用薬の投与の方が臨床的意義が高ければ処方薬をCYP3A代謝を受けないロラゼパムなどに変更。 併用薬の投与の方が臨床的意義が高ければ処方薬をCYP3A代謝を受けないロラゼパムなどに変更。それ以外はCYP3A阻害作用のない同効薬に変更。 临床上併用の必要があれば循環管理を慎重に行う。 鎮静効果の観察。
	リトナビル	禁忌	処方薬の効果増強	
	プロポフォール	注意	処方薬の鎮静効果増強, 血圧低下作用増強	
長期作用型 クアゼパム	エリスロマイシン, イトラコナゾール		臨床的に意義のある変化の可能性は少ない	鎮静効果の増強 リトナビルは強力なCYP3A4阻害作用があるので併用時には他薬の効果増強に注意。
	フルラゼパム	禁忌	鎮静効果の増強	
	リトナビル, シメチジン	リトナビル: 禁忌 シメチジン: 注意	鎮静効果の増強	併用薬の半減期は長いので相互作用の影響が遷延する。併用が必要なら短半減期の薬物か抱合代謝を受けるロラゼパムなどに変更。
<b>6. 抗不安薬</b>				
ベンゾジアゼピン系 中期作用型 高力価型 ベンゾジアゼピン系抗不安・鎮静薬(ジアゼパムなど)	テオフィリン		鎮静効果の減弱	処方薬の増量が必要となる可能性がある。