

重篤副作用疾患別対応マニュアル

運動失調

平成22年3月
(令和4年2月時点修正)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本神経学会マニュアル作成委員会

水澤 英洋	東京医科歯科大学脳神経病態学（神経内科学）教授
宇川 義一	福島県立医科大学医学部神経内科学講座教授
大越 教夫	筑波技術大学保健科学部保健学科教授
中瀬 浩史	大森赤十字病院副院長
栗田 正	東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科准教授
清水 利彦	慶應義塾大学医学部神経内科専任講師

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田	康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤	實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本	和則	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することが出来ます。

(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

(<http://www.pmda.go.jp/>)

運動失調

英語名： ataxia

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

運動失調は、医薬品の服用によって起こる場合もあります。睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、抗がん剤など、さまざまな薬で起こることが知られているので、何らかのお薬を服用していて、次のような運動失調の症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足の動きがぎこちない」、「箸が上手く使えなくなった」、「ろれつがまわらない」、「ふらつく」、「まっすぐに歩けない」

1. 運動失調とは？

運動失調とは、手足の麻痺がないにもかかわらず、種々の動作や運動が正しく円滑にできなかったり、ふらついてまっすぐに歩けない状態を指します。通常、私達が何かの動作、運動を行う場合、動きに必要な身体のさまざまな筋肉が同時に、あるいは順を追って全体として協調して収縮します。運動失調では、この筋収縮の協調が失われるために正しい動きができなくなります。口唇、舌の動きもぎこちなくなるため、ろれつがまわらず話しづらくなります。また、体のバランスが失われるためにふらついてしまいます。例えば酒を飲み過ぎて酔っ払ったときのような、グラスにビールを注ごうとしてこぼす、ろれつがまわらず舌足らずな話し方になる、千鳥足でふらついて歩く、といった運動の乱れがその代表です。

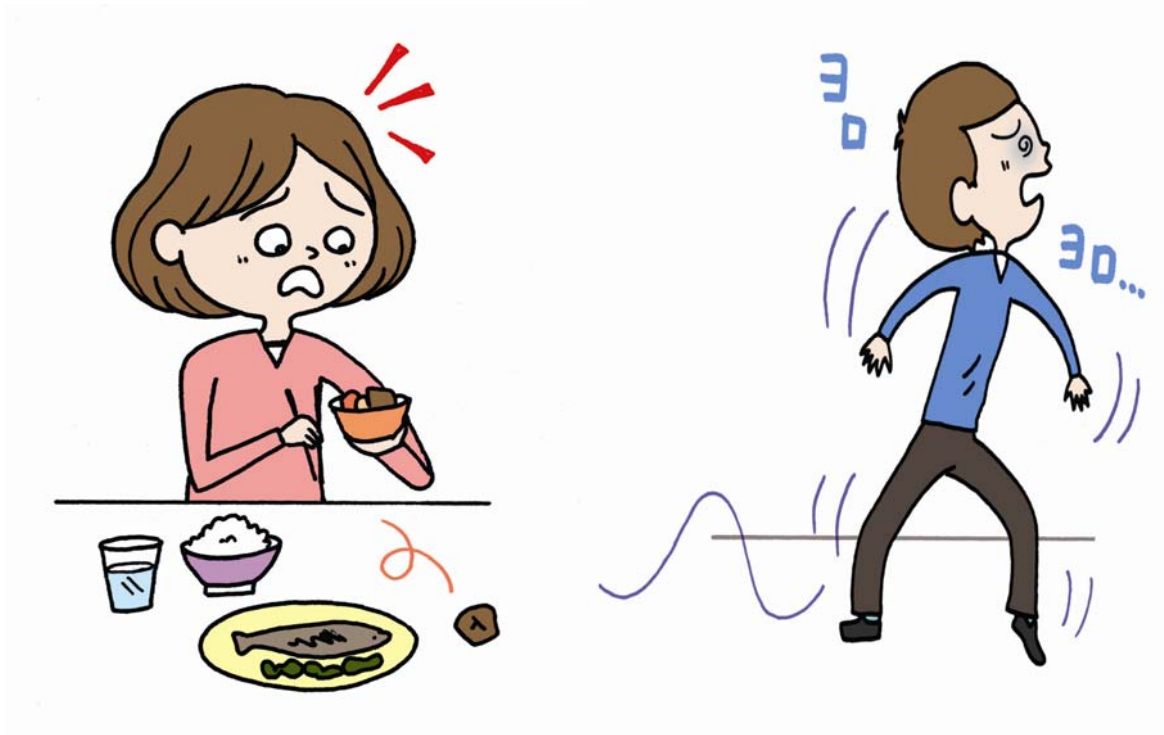
運動失調は、大脳、小脳、前庭、脊髄、末梢神経とさまざまな部位の障害で出現しますが、医薬品の副作用としてあらわれる運動失調は、大脳、小脳の障害に起因することが大半なため、本マニュアルではこれらの原因となる薬剤について解説します。

医薬品による運動失調には、もともと神経系の疾患や外傷により運動失調を持っている方が医薬品により症状が悪化する場合と、何の素因もない方が医薬品によって運動失調を起こす場合があります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

運動失調では、とくに先立つ症状(前駆症状)があらわれるわけではありません。医薬品を服用していて次のような失調症状を認めたら、すぐに医師・薬剤師に相談し、病院を受診してください。

「手足の動きがぎこちない」、「箸がうまく使えなくなった」、「字が下手になった」、「ろれつがまわらない」、「ふらつく」、「まっすぐに歩けない」



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。
(<http://www.info.pmda.go.jp/>)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。
(<http://www.pmda.go.jp/>)

B. 医療関係者の皆様へ

医薬品による運動失調には、大脳、小脳以外に脊髄や末梢神経の障害に由来するものや、医薬品自体には運動失調を起こす作用はないものの、その使用によりもたらされる病態により 2 次性にあらわれるものがあるが、本マニュアルにおいてはこれらのものは省く。

1. 早期発見と早期対応のポイント

運動失調に先立つ前駆症状はとくにない。

一般的には初発症状として、書字が下手になる、箸が上手く使えなくなる、正確な動きや円滑な動きができなくなる、といった四肢の失調、ふらつく、よろける、まっすぐに歩けない、といった体幹の失調がある。また、話す際にろれつがまわらず舌足らずになる、といった構音障害もみられる。

患者自身がこれらの症状を運動失調と判断することは難しいと思われる。従って、こうした症状をみたら、予定の受診日を待たずすぐに担当医師に連絡し指示を受けるように家族を含め指導する。

運動失調は、睡眠薬や抗不安薬など一般的に処方されている薬剤でも出現する。これらは、診療科を問わず処方されることが多いため、全処方薬を把握する必要がある。

2. 副作用の概要

薬剤の副作用としてあらわれる運動失調は、小脳の障害に起因するものが代表的であるが、必ずしも責任病巣を特定できない場合も多い。

(1) 症状

① 四肢協調運動障害

通常我々が何かの動作、運動を行う場合、そのために必要な身体のさまざまな筋が全体として協調して収縮し、円滑で正確な運動がなされる。これを協調運動と呼び、小脳が大切な役割を担っている。協調運動が障害されると、字を書く、箸を使うといった細かな動作が下手になり、進行すると手を伸ばして物を取る、といった粗大な動作も下手になる。また、規則正しい運動も下手になり、リズムが崩れる。患者に自分の鼻の先を人差し指で触るように指示すると、指先が正しく円滑に鼻尖に到達しない(指鼻試験)。

② 起立・歩行障害

小脳には、起立、歩行の際に身体のバランスを保つ機能もある。運動失調では、起立の際にふらついてまっすぐに立っていられなくなる。また、

歩行では姿勢を保つために下肢を左右に開き、ふらふらと酔っ払いのように歩く。患者に、綱渡りをするように左右の踵を交互につま先に当てて直線上を歩くように指示すると、よろけて上手く歩けない(つぎ足歩行)。

③ 構音障害

我々が滑らかに話すことができるのは、発音に関わる口唇、舌、咽頭などの筋が順序立って協調して収縮し、次々と母音、子音を作り出すためである。運動失調では、これらの筋収縮の協調性が失われるため、ろれつがまわらず舌足らずな話し方になる。

④ 眼振

被検者に眼前の指標を眼だけで追うように指示し、指標をさまざまな方向に動かして止めると、ある場所で眼球が停止せず、ゆっくり動いて素早く戻る、といった往復運動を繰り返す。これを眼振と呼ぶ。眼振自体は、運動失調の症状ではないが、小脳、脳幹、前庭などさまざまな部位の障害で認められるため、運動失調の診断に重要な症候となる。例えば、後述するフェニトイン中毒では、眼振が診断の重要な手掛かりとなる。

(2) 発生機序

抗がん剤、抗てんかん薬では、小脳 Purkinje 細胞の脱落や神経線維の脱髄が起こる。抗不安薬、睡眠薬などでは、後述のように中枢神経系の広範な抑制や筋弛緩作用により、一時的に運動失調のような症状があらわれるものの、神経系に器質的障害は起こらない。

(代表的薬剤)

フェニトイン^{1,2)}

概要： フェニトインは代表的な抗てんかん薬のひとつで、過量投与により運動失調をはじめとする精神・神経症状が出現する。本剤の血中濃度治療域は 10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で運動失調があらわれる。通常、減量、休薬により症状は改善するが、長期使用例では Purkinje 細胞の脱落、小脳萎縮を生じ不可逆性となる場合もある。

症状： 運動失調、眼振、精神症状

好発時期： 不定。薬物血中濃度の上昇に依存する。

転帰： 本剤の減量、中止により症状は改善する。長期使用例の場合、小脳に器質的変化を生じ不可逆性となる。

機序： 中枢神経系全般に対する抑制作用としてあらわれるふらつきのほか、長期使用により小脳 Purkinje 細胞が障害され失調が起こる。

リチウム^{3,4)}

概要: リチウムは躁うつ病(双極性障害)の治療薬で、過量投与により運動失調、振戦、不随意運動、傾眠、錯乱などの中枢神経症状、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、心伝導障害、腎機能不全などが出現する。これらの中毒症状は血中濃度に依存して出現する。本剤の有効治療域は 0.6-1.2 mEq/L と狭いため、容易に中毒域に達しやすい。腎機能障害、脱水などを合併する場合や、チアジド系利尿薬、非ステロイド性抗炎症薬などを併用する場合、血中濃度が上昇しやすいのでとくに注意を要する。このため、定期的な血中濃度のモニタリングが不可欠である。

症状: 運動失調、振戦、不随意運動、傾眠、錯乱、嘔気、嘔吐、下痢

好発時期: 血中濃度に依存

転帰: 薬剤の中止により症状は改善するが、過量投与の期間が長くその血中濃度が高いほど中毒症状は増悪し、最悪の場合死に至る。このため、中毒と判断すれば補液、利尿薬の投与によりリチウムの体外排泄を促す。重症例では、血液透析により血中のリチウムを急速に除去する。

機序: 詳細は不明であるが、短時間血中濃度が上昇しても中毒症状は出現せず、1-2 日続いてから起こるため、脳内リチウム濃度の上昇による神経毒性と考えられている。

フルオロウラシル⁵⁾

概要: フルオロウラシルは、主に消化器癌、乳癌などに用いられる代謝拮抗作用を有する抗がん剤で、神経系に対する副作用として、急性の小脳障害や大脳白質脳症がある。神経病理学的には、神経組織の脱髄を認める。フルオロウラシルによる神経系副作用の頻度は 5%前後とされている。大半は急性発症で、1 回投与量、最高血中濃度に依存し、蓄積毒性は報告がない。本剤の減量・中止により軽快することが多い。

症状: 急性の運動失調のほか、白質脳症として意識障害、言語障害をはじめとするさまざまな高次脳機能障害、認知機能障害が出現する。

好発時期: 時期は不定で、総投与量との関係は明らかにされていない。

転帰: 本剤の減量・中止により大半は軽快することが多いが、投与を継続すると神経系に重度の器質性変化が起き不可逆的となる。

機序: フルオロウラシルはいくつかの段階を経て fluorocitrate に代謝される。本物質は細胞呼吸に重要な TCA 回路を障害し、神経系の脱髄が起こると考えられている。

注) 同系薬としてカルモフル、テガフルなどがあり、白質脳症とともに小

脳失調も起こることが知られている。
(白質脳症のマニュアルも参照)

ベンゾジアゼピン系抗不安薬、睡眠薬⁶⁾

概要：ベンゾジアゼピン系薬は、抗不安、鎮静、睡眠薬として広く用いられているほか、ジアゼパムはてんかんのけいれん発作時の治療としても用いられる。本剤には、抗不安作用、鎮静・催眠作用、筋弛緩作用があり、これらは用量依存性に増強する。副作用として、小脳、脊髄を含む中枢神経系全般に対する抑制と筋弛緩作用により、眠気、ふらつき、運動失調、歩行失調、健忘を認める。高用量では血圧低下、呼吸抑制にまで至る。

症状：眠気、ふらつき、めまい、倦怠感、脱力感、運動失調、歩行失調、健忘、呼吸抑制

好発時期：血中濃度に依存

転帰：本剤に神経組織を不可逆的に障害する作用はなく、薬物の減量、中止により症状は軽快する。高齢者では、本剤によるふらつきが転倒、骨折の主因となるため、使用量を少なくし作用時間の短い薬剤を選ぶといった注意が必要である。高用量では、血圧低下や呼吸抑制が出現するため、大量の過量服薬の際には、胃洗浄、吸着剤・下剤の投与、補液、利尿剤の投与により薬剤の排泄を促す。ベンゾジアゼピン系薬の過量服用が間違いない場合には、ベンゾジアゼピン受容体の拮抗薬であるフルマゼニルを投与する。

機序：ベンゾジアゼピン受容体は、大脳辺縁系、大脳基底核、小脳、脊髄と広く分布しており、薬剤の受容体への結合により神経細胞の抑制作用を示す。副作用は神経系に対する過剰な抑制を反映するものである。

(3)臨床検査、画像所見、病理所見

抗不安薬、睡眠薬などによる運動失調は一過性で可逆的なものであり、とくに検査に異常を認めない。

抗がん剤、とくにフルオロウラシルによる障害は、中枢神経系の脱髄によるものであり、投与を続けると神経線維に器質的变化を生じる。MRI T2 強調画像において大脳白質や小脳に高信号域を認める。

抗てんかん薬フェニトインは、長期使用により小脳萎縮を生じ、頭部 CT、MRI でこれを確認することができる。病理学的には小脳 Purkinje 細胞の脱落を認める。

運動失調を認めた場合に鑑別すべき疾患として、脳血管障害、脊髄小脳

変性症などの神経変性疾患、多発性硬化症などの脱髄性疾患、神経感染症を含む小脳炎、代謝性障害による脳症、中枢神経系の悪性腫瘍、および他臓器の悪性腫瘍に伴う傍腫瘍症候群がある。これらの鑑別診断のために、頭部 MRI、髄液検査、脳波検査、SPECT (single photon emission computed tomography)などが行われる。

3. 副作用の判別基準・判別方法

まず、運動失調の存在を確定することが大切である。このためには、四肢の協調運動障害、起立・歩行障害、構音障害の有無を症候学的に判定する。疑わしければ専門医への相談が望ましい。

薬物の副作用による運動失調を診断する特異的な検査はない。服薬歴と運動失調の発症の時間的關係を病歴から確認することが大切である。リチウムやフェニトインでは、薬物血中濃度の測定が決め手となる。

鑑別すべき疾患として、前述のようなさまざまなものがあるため、薬剤性のものと区別するために画像診断、髄液検査、脳波検査などを行う。

4. 治療法

まず原因薬剤の減量、中止を行う。急性中毒の場合には、補液、利尿剤の投与、あるいは血漿交換などにより薬物の体外排泄を促すことが必要な場合がある。

5. 典型的症例

【症例1】 70歳代、男性⁷⁾

主訴:歩行時のふらつき

現病歴:20歳代にてんかんの診断を受け、フェニトイン 300 mg/日の投与が開始された。約50年間服用後、400 mg/日に増量された。増量16日後、歩行時のふらつき、嘔気、嘔吐が出現、2 日後に入院した。入院時、失調性歩行、眼振、振戦を認め、フェニトイン中毒と診断、同薬を中止し、補液、利尿剤の投与が開始された。頭部 CT では小脳萎縮を認めた。中止1日後、嘔気は消失したが失調性歩行は残存、フェニトイン血中濃度は 53.6 μ g/mL であった。中止11日後、血中濃度は 3.0 μ g/mL 以下となった。18 日後、軽度の失調性歩行を残すのみとなった。小脳萎縮を来す他の疾患は否定的で、フェニトイン長期服用による小脳萎縮に急性のフェニトイン中毒が加わったものと診断した。

【症例 2】 48歳、女性⁸⁾

主訴:運動失調、意識障害、不随意運動

現病歴: 乳癌のため乳房切除術を受け、術後化学療法として OK-432、タモキシフェン、シクロホスファミド等が投与された。術後 3 年 4 ヶ月目より、カルモフル 400 mg/日 35 日間、600 mg/日 14 日間の投与が行われた。このとき胸椎転移を認めており、2 ヶ月の休薬後、同剤 600 mg/日の投与が再開された。その 2 ヶ月後より歩行時のふらつき、眼振、測定障害や協調運動障害が出現した。頭部 CT は正常で服薬を続けたところ、2 週間後にはろれつがまわらず無表情になった。その 2 日後、体が揺れて起き上がれず、意識も混濁したため入院した。入院後、脊髄液検査に異常を認めず、カルモフル脳症と判断して薬剤を中止したが意識障害は進行、無動無言となった。頭部 CT では、側脳室深部白質に低吸収域を認めた。入院 2 ヶ月後、話しかけに対して声を出すようになった。しかし、癌の全身性転移が進行、入院 10 ヶ月後に死亡した。

6. 引用文献

- 1) 高橋幸利. 薬物副作用による神経・筋障害. 抗てんかん薬の副作用. 日内医誌 2007;96;1608-13.
- 2) 武市佳己, 井門敬子, 末丸克矢, 荒木博陽. てんかん治療薬と患者への説明. 薬局 2005;56 増刊号;232-260.
- 3) 興津裕美, 坂元薫. 各種薬物の処方と注意点(1)精神科領域. 抗うつ薬・気分安定薬・精神刺激薬. 医学と薬学 2008;60;178-85.
- 4) 天正雅美. 気分障害治療薬と患者への説明. 薬局 2005;56 増刊号;354-71.
- 5) 大田恵子, 岸田修三. 薬物副作用による神経・筋障害. 薬剤性白質脳症. 日内医誌 2007;96;1641-45.
- 6) 竹内尚子. 不眠症治療薬と患者への説明. 薬局 2005;56 増刊号;385-96.
- 7) 医薬品・医療機器等安全性情報 220:18-21, 2005
- 8) 古谷明子, 矢野雄三, 城山はるみ, 岸田修二, 桶田理喜. Carmofur による白質脳症の 1 剖検例. 臨床神経 27: 1430-40, 1987

表 添付文書に運動失調が記載されている主な医薬品(2008年現在)

	薬効分類	一般名	
催眠鎮静剤, 抗不安剤	バルビツール酸系	アモバルビタール	
		セコバルビタールナトリウム	
	ベンゾジアゼピン系	バルビタール	
		ペントバルビタール	
		クアゼパム	
		クロキサゾラム	
		トリアゾラム	
		フルニトラゼパム	
	抱水クロラール系	メキサゾラム	
		トリクロホスナトリウム	
抗てんかん剤	その他	抱水クロラール	
		ブロモバレリル尿素	
		臭化カルシウム	
		臭化カリウム	
		臭化ナトリウム	
		アセチルフェネトライド	
		エトスクシミド	
		エトイン	
		カルバマゼピン	
		クロナゼパム	
		スルチアム	
		ゾニサミド	
		トリメタジオン	
		フェニトイン	
		フェニトイン・フェノバルビタール	
		フェニトイン・フェノバルビタール・安息香酸ナトリウムカフェイン	
		フェノバルビタール	
		プリミドン	
		抗パーキンソン剤	
プロフェナミン			
モサプラミン塩酸塩			
精神神経用剤	イミノジベンジル系	クロルプロマジン・プロメタジン配合剤	
		フェノチアジン系	ブロムペリドール
			スルピリド
		ブチロフェノン系	アミトリプチリン塩酸塩
			アモキサピン
	ベンザミド系	イミプラミン塩酸塩	
		クロミプラミン塩酸塩	
		ドスレピン塩酸塩	
		トリミプラミンマレイン酸塩	
	三環系抗うつ剤	ノルトリプチリン塩酸塩	
		ロフェプラミン塩酸塩	
		セチプチリンマレイン酸塩	
		マプロチリン塩酸塩	
		ミアンセリン塩酸塩	
	四環系抗うつ剤		フルボキサミンマレイン酸塩
			トラゾドン塩酸塩
	その他の抗うつ剤		

躁病・躁状態治療剤	炭酸リチウム
アルツハイマー型認知症治療剤	ドネペジル塩酸塩
骨格筋痙攣弛緩剤	メトカルバモール
過敏大腸症治療剤	メペンゾラート臭化物・フェノバルビタール
副交感神経抑制散瞳剤	シクロペントラート塩酸塩
不整脈治療剤	アミオダロン塩酸塩
抗アルドステロン性利尿降圧剤	スピロラクトン
5-HT1B1D 受容体作動型片頭痛治療剤	リザトリプタン安息香酸塩
鎮咳・鎮痛・解熱剤	ジプロフィリン・ジヒドロコデイン配合剤
活性型葉酸製剤	レボホリナートカルシウム
免疫抑制薬	シクロスポリン
	タクロリムス水和物
抗悪性腫瘍剤	シクロホスファミド水和物
	テモゾロミド
	ネララビン
	フルオロウラシル
	シタラビン
	パクリタキセル
	ビンクリスチン硫酸塩
	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
アレルギー性疾患治療剤	シプロヘプタジン塩酸塩水和物
	ジフェンヒドラミン塩酸塩・臭化カルシウム
抗生物質	ポリミキシンB硫酸塩
結核化学療法剤	イソニアジド
	イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム水和物
	リファンピシン
抗ウイルス剤	ガンシクロビル
	ホスカルネットナトリウム水和物
	サニルブジン
	ザルシタビン
	エファビレンツ
	ロピナビル・リトナビル
	アシクロビル
	バルガンシクロビル塩酸塩
抗マラリア剤	スルファドキシシン・ピリメタミン

表 添付文書に歩行失調が記載されている主な医薬品(2008年現在)

標榜薬効	一般名
催眠鎮静剤, 抗不安剤	ベンゾジアゼピン系
	エスタゾラム
	エチゾラム
	クロチアゼパム
	クロルジアゼポキシド
	ジアゼパム
	ニトラゼパム
	ハロキサゾラム
	プラゼパム
	ブロマゼパム
	メダゼパム
	ロラゼパム

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
- 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。
- 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. 24.0 に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年3月集計)	運動失調	アフリベルセプト（遺伝子組換え）	1
		カルバマゼピン	1
		クロバザム	1
		スチリペントール	1
		バラシクロビル塩酸塩	1
		ハロペリドール	1
		プレガバリン	1
		メトロニダゾール	1
		ラコサミド	1
		レベチラセタム	1
		酢酸亜鉛水和物	1
	合計	11	
2019年度 (2021年3月集計)	運動失調	ペランパネル水和物	2
		アスピリン	1
		シタラビン	1
		プレガバリン	1
		ベンラファキシン塩酸塩	1
		ミロガバリンベシル酸塩	1
		ワルファリンカリウム	1
		合計	8

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018 年度 (2021 年 3 月集計)	小脳性運動 失調	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	2
		エファビレンツ	1
		シタラビン	1
		テガフル・ウラシル	1
		ノギテカン塩酸塩	1
		フェニトイン	1
		リバーロキサバン	1
		乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン	1
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	1
		沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	1
	合計	11	
2019 年度 (2021 年 3 月集計)	小脳性運動 失調	アベルマブ（遺伝子組換え）	1
		トスフロキサシントシル酸塩水和物	1
		ブロモバレリル尿素	1
		ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	1
		ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	1
		レボフロキサシン水和物	1
		乾燥弱毒生水痘ワクチン	1
		合計	7

※ 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. 24.0 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) 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「運動失調」に関連するMedDRAのPT (基本語) 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、「運動失調」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 運動失調	Ataxia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 運動失調増悪 失調性 随意運動不能 痙性運動失調 感覚性運動失調 運動性運動失調 失調性歩行	Ataxia aggravated Ataxic Dystaxia Spastic ataxia Sensory ataxia Motor ataxia Ataxic gait
OPT : 基本語 (Preferred Term) 小脳性運動失調	Cerebellar ataxia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 指鼻運動失調症	Finger-nose ataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 前庭性運動失調	Vestibular ataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 前庭小脳性運動失調症候群	Vestibulocerebellar syndrome
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 前庭小脳性運動失調	Vestibulocerebellar ataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 大脳性運動失調	Cerebral ataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 片側運動失調	Hemiataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 無虹彩症・小脳性運動失調・精神遅滞	Aniridia-cerebellar ataxia-mental deficiency

OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ギレスピー症候群	Gillespie syndrome
OPT : 基本語 (Preferred Term) 毛細血管拡張運動失調	Ataxia telangiectasia
OPT : 基本語 (Preferred Term) フリードライヒ運動失調症	Friedreich's ataxia
OPT : 基本語 (Preferred Term) 運動失調評価尺度	Ataxia assessment scale
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 国際協調運動障害評価尺度	International cooperative ataxia rating scale
OPT : 基本語 (Preferred Term) 遺伝性運動失調症	Hereditary ataxia
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 先天性小脳性運動失調 脊髄小脳失調症 遺伝性運動失調症NOS 発作性運動失調症 常染色体優性小脳性運動失調 常染色体優性遺伝性運動失調症	Congenital cerebellar ataxia Spinocerebellar ataxia Hereditary ataxia NOS Episodic ataxia Autosomal dominant cerebellar ataxia Autosomal dominant hereditary ataxia

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27年度～令和元年度の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. 23.1 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27年～令和元年度 （令和3年1月集計）	●運動失調	その他の中枢神経系用薬(119)	1
		合計	1
	●小脳性運動失調	精神神経用剤(117)	9
		ワクチン類(631)	3
		抗てんかん剤(113)	2
		合計	14

※ 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、その死亡の時から2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼

し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)