

## 7 . 引用文献・参考資料

- 1) Jacobs BL: An animal behavior model for studying central serotonergic synapses. *Life Sci* 19:777-786 (1976)
- 2) Insel TR、 Roy BF、 Cohen RM、 Murphy DL: Possible development of the serotonin syndrome in man. *Am J Psychiatry* 139: 954-955 (1982)
- 3) Mitchell RS: Fatal toxic encephalitis occurring during iproniazid therapy in pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 42:417-424 (1955)
- 4) Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148:705-713、 (1991)
- 5) Francescangeli J、 Karamchandani K、 Powell M、 Bonavia A: The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 20:2280 (2019)
- 6) Isbister GK、 Bowe SJ、 Dawson A、 Whyte IM: Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 42: 277-285 (2004)
- 7) Ebert D、 Albert R、 May A、 Merz A、 Murata H、 Stosiek I、 Zahner B: The serotonin syndrome and psychosis-like side effects of fluvoxamine in clinical use - an estimation of incidence. *Eur Neuropsychopharmacol* 7: 71-74 (1997)
- 8) Mackay FJ、 Dunn NR、 Mann RD: Antidepressants and the serotonin syndrome in general practice. *Br J Gen Pract* 49: 871-874 (1999)
- 9) Hilton SE、 Maradit H、 Moller HJ: Serotonin syndrome and drug combinations: focus on MAOI and RIMA. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 247: 113-119 (1997)
- 10) Boyer ED、 Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352: 1112-1120 (2005)
- 11) Zuschlag ZD、 Warren MW、 K Schultz S. Serotonin Toxicity and Urinary Analgesics: A case report and systematic literature review of methylene blue-induced serotonin syndrome. *Psychosomatics* 59(6): 539-546 (2018)
- 12) Gilbert B、 Akamune IE: A case of serotonin syndrome caused by the concomitant utilization of methylene blue and venlafaxine in an oncological patient. *J Pharm Pract* 2019
- 13) Ng BK、 Cameron AJ、 Liang R、 Rahman H: [ Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review ] . *Can J Anaesth* 55:36-41 (2008)
- 14) Hadikusumo B、 Ng B: Serotonin syndrome induced by duloxetine. *Aust N Z J Psychiatry* 43: 581-582 (2009)
- 15) Liu PT、 Argento V、 Skudlarska B、 Blagodatny M: Serotonin syndrome in an octogenarian after switch from fluoxetine to duloxetine. *J Am Geriatr Soc* 57: 2384 (2009)
- 16) 輪島 善、志賀 俊: デュロキセチン投与をきっかけにセロトニン症候群と思われる症状を呈した帯状疱疹関連痛の1症例. *日本ペインクリニック学会誌*. 22: 61-65 (2015)
- 17) 輿石 徹、奥山 清: ミルナシブラン投与中にセロトニン症候群を疑われた症状を呈し、中止後に離脱症状を経験した1例. *薬学雑誌* 136: 1675-1679 (2016)
- 18) D'Agostino A、 English CD、 Rey JA: Vortioxetine (brintellix): a new serotonergic antidepressant, *P T* 40: 36-40 (2015)
- 19) Kaneda Y、 Ohmori T、 Okabe H: Possible mild serotonin syndrome related to co-prescription of tandospirone and trazodone、 *Gen Hosp Psychiatry* 23: 98-101 (2001 )
- 20) 田村直俊、中里良彦、山元敏正、岩崎慎一、島津邦男: クエン酸タンドスピロンの単独内服後に生じたセロトニン症候群. *臨床神経学* 42: 892-894 (2002)
- 21) Kawano T、 Kosuge T、 Takagi S、 Shimoyama A、 Harunari N、 Tahara Y、 Suzuki N: [ First

- death case of serotonin syndrome in Japan induced by fluvoxamine and tandospirone ] .  
Chudoku Kenkyu 24: 305-310 (2011)
- 22) 西嶋康一 : セロトニン症候群 . 臨床麻酔 24: 695-700 (2000)
  - 23) Silins E、 Copeland J、 Dillon P: Qualitative review of serotonin syndrome、 ecstasy (MDMA) and the use of other serotonergic substances: hierarchy of risk. Aust N Z J Psychiatry 41: 649-655 (2007)
  - 24) Huang V、 Gortney JS: Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. Pharmacotherapy 26: 1784-1793 (2006)
  - 25) Taylor JJ、 Wilson JW、 Estes LL: Linezolid and serotonergic drug interactions: a retrospective survey. Clin Infect Dis 43: 180-187 (2006)
  - 26) Hasani R、 Sarma J、 Kansal S: Serotonin syndrome induced by combined use of sertraline and linezolid. Anesth Essays Res 13: 188-190 (2019)
  - 27) Kaneda Y、 Kawamura I、 Fujii A、 Ohmori T: Serotonin syndrome-"potential" role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians、 Int J Neuropsychopharmacol 5: 105-106、 (2002)
  - 28) Sallee FR、 DeVane CL、 Ferrell RE: Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. J Child Adolesc Psychopharmacol. 10: 27-34 (2000)
  - 29) Sato A、 Okura Y、 Minagawa S、 Ohno Y、 Fujita S、 Kondo D、 Hayashi M、 Komura S、 Kato K、 Hanawa H、 Kodama M、 Aizawa Y: Life-threatening serotonin syndrome in a patient with chronic heart failure and CYP2D6\*1/\*5. Mayo Clin Proc 79: 1444-1448 (2004)
  - 30) 笹川嘉久、松山哲晃、佐々木史、高丸勇司、岩崎俊司、松原繁廣: 常用量の trazodone によりセロトニン症候群を呈した躁うつ病の1例 脳萎縮・梗塞の関与. 精神医学 41: 727-732 (1999)
  - 31) 安田和幸、篠原学、碓氷章、塩江邦彦、本橋伸高: Paroxetine および lithium を投与中に尿路感染が契機となってセロトニン症候群を呈した難治性うつ病の1例. 精神科 7: 75-79 (2005)
  - 32) Mills KC: Serotonin syndrome. Critical Care Clinics 13: 763-783 (1997)
  - 33) Mann SC、 Caroff SN、 Keck Jr PE、 Lazarus A. Serotonin syndrome. p.75-92. Neuroleptic malignant syndrome and related conditions. American Psychiatric Publishing、 Inc. Wahshington、 DC、 (2003)
  - 34) O'Connell MT、 Sarna GS、 Curzon G: Evidence for postsynaptic medication of the hypothermic effect of 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation. Br J Pharmacol 106: 603-609 (1992)
  - 35) Mazzola Pomietto P、 Aulakh CS、 Wozniak KM、 Hill JL、 Murphy DL: Evidence that 1-(2、 5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-amino-propane (DOI)-induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT<sub>2A</sub> receptor. Psychopharmacol 117: 193-199 (1995)
  - 36) Nisijima K、 Nibuya M、 Sugiyama H: Abnormal CSF monoamine metabolism in 5-HT syndrome. J Clin Psychopharmacol 23: 528-531 (2003)
  - 37) Haberzettl R、 Fink H、 Bert B: Role of 5-HT<sub>1A</sub>- and 5-HT<sub>2A</sub> receptors for the murine model of the serotonin syndrome. J Pharmacol Toxicol Methods 70: 129-133 (2014)
  - 38) Dunkley EJ、 Isbister GK、 Sibbritt D、 Dawson AH、 Whyte IM: The hunter serotonin toxicity criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. QJM 96: 635-642 (2003)
  - 39) Radomski JW、 Dursun SM、 Reveley MA、 Kutcher SP: An exploratory approach to the serotonin syndrome: an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. Med Hypotheses 55: 218-224 (2000)
  - 40) Birmes P、 Coppin D、 Schmitt L、 Lauque D. Serotonin syndrome: a brief review. CMAJ 168: 1439-1442、 (2003)
  - 41) Hegerl U、 Bottlender R、 Gallinat J、 Kuss HJ、 Ackenheil M、 Mueller HJ: The serotonin syndrome scale: first results on validity. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 248: 96-103 (1998)
  - 42) 兼田康宏、大森哲郎、Ulrich Hegerl: The serotonin syndrome scale 日本語版 (JSSS). 脳神経 52: 507-510 (2000)

- 43) Caroff SN、 Mann SC: Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am* 77: 185-202 (1993)
- 44) Nishijima K: Serotonin syndrome overlapping with neuroleptic malignant syndrome: A case report and approaches for differentially diagnosing the two syndromes. *Asian J Psychiatr* 18: 100-101 (2015)
- 45) Graudins A、 Stearman A、 Chan B: Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *J Emerg Med* 16: 615-619 (1998)
- 46) McDaniel WW: Serotonin syndrome: early management with cyproheptadine. *Ann Pharmacother* 35: 870-873 (2001)
- 47) Sternbach H: The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 148: 705-713 (1991)
- 48) Ruiz F: Fluoxetine and the serotonin syndrome. *Ann Emerg Med* 24(5): 983-985 (1994)
- 49) Lappin RI and Auchincloss EL.: Treatment of serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med* 331(15): 1021-1022 (1994)
- 50) Gillman PK: The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol* 13: 100-109 (1999)
- 51) John L、 Perreault MM、 Tao T、 Blew PG: Serotonin syndrome associated with nefazodone and paroxetine. *Ann Emerg Med* 29: 287-289 (1997)
- 52) Jones D、 Story DA: Serotonin syndrome and the anaesthetist. *Anaesth Intensive Care* 33: 181-187 (2005)
- 53) Kaufman KR、 Levitt MJ、 Schiltz JF、 Sunderram J: Neuroleptic malignant syndrome and serotonin syndrome in the critical care setting: case analysis. *Ann Clin Psychiatry* 18: 201-204 (2006)
- 54) 小早川英夫、大森寛、藤田康孝、坪井きく子、竹林実. Sertraline によるセロトニン症候群を呈した1例. *精神医学* 51(2): 125-127 (2009)

**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. 23.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数	
平成 29 年度 (2020 年 2月集計)	セロトニン症候群	ベンラファキシン塩酸塩	9	
		パロキセチン塩酸塩水和物	8	
		ミルタザピン	8	
		トラマドール塩酸塩・アセトアミノ フェン配合剤	7	
		セルトラリン塩酸塩	6	
		デュロキセチン塩酸塩	5	
		クエチアピソフマル酸塩	3	
		アモキサピン	2	
		フェンタニルクエン酸塩	2	
		ミルナシプラン塩酸塩	2	
		塩酸メトクロプラミド	2	
		その他	21	
		合計		75
		平成 30 年度 (2020 年 2月集計)	セロトニン症候群	ベンラファキシン塩酸塩
デュロキセチン塩酸塩	14			
トラマドール塩酸塩・アセトアミノ フェン配合剤	5			
パロキセチン塩酸塩水和物	4			
フルボキサミンマレイン酸塩	4			
セルトラリン塩酸塩	3			
トラマドール塩酸塩	3			
プレガバリン	3			
ミルタザピン	3			
アモキサピン	2			
プレクスピプラゾール	2			
ラサギリンメシル酸塩	2			

		その他	9
		合計	72

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.23.0 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、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「セロトニン症候群」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、「セロトニン症候群」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
PT : 基本語 (Preferred Term) セロトニン症候群	Serotonin syndrome

### 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. 23.0 に収載されている用語（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
成27～令和元年度 （令和2年8月集計）	セロトニン症候群	精神神経用剤(117)	9

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

（<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>）

## 参考4 医薬品副作用被害救済制度について

### ○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

### ○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

### ○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合  
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のとき

から 2 年以内。
-----------

○救済給付の請求

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

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

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