

## 2021年度

号数	月	タイトル
341	2・3	術前に休薬が必要な薬剤について
340	1	注意しておきたい漢方薬の副作用について
339	12	帯状疱疹の治療と予防について
338	11	フォーミュラリの成果について
337	9・10	がん悪液質と治療薬について
336	8	光線過敏症について
335	7	グレープフルーツの成分と薬物と相互作用について
334	6	多剤服用と転倒について
333	4・5	COVID-19ワクチンについて

# ◎ 術前に休薬が必要な薬剤について

(2022.02 改訂版)

周術期における抗血栓薬の管理は、臨床上問題となることがあります。また、抗血栓薬以外にも手術を受ける際に注意が必要となる薬剤も多数あることから、術前の持参薬等の確認は重要となります。

当院では、平成 30 年 4 月より「患者さんの入退院に関する基本情報の一元化と多職種との連携により、安心・安全な医療の提供と円滑な在宅療法を推進する」ことを目的に「患者サポートセンター」が組織化され、常駐薬剤師による持参薬等の情報収集と術前休薬に関する情報を医師や看護師等へ提供しています。

また、次期診療報酬改定においては「周術期における薬学的管理の評価」の項目が新設され、薬剤師による薬学的管理の必要性・重要性が示されました。

そこで今回、患者サポートセンターにて薬剤師が情報提供を行っている「術前休薬期間の目安」(2019 年作成)の内容を改訂しましたので以下に紹介します。

## 1. 術前休薬期間の目安

### 抗血栓薬など

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
抗血小板薬	アスピリン	バイアスピリン錠	7～14日 <sup>1),2),4),10)</sup>
	アスピリン・ダイアルミネート配合剤	バファリン配合錠 A81	
	アスピリン・ランソプラゾール配合剤	タケルダ配合錠	
	アスピリン・クロピドグレル配合剤	コンプラビン配合錠	
	アスピリン・ボノプラザン配合剤	キャブピリン配合錠 ※	
	チクロピジン塩酸塩	パナルジン錠	
	クロピドグレル硫酸塩	プラビックス錠	
	プラスグレル塩酸塩	エフィエント錠	14日以上 <sup>8),10)</sup>
	チカグレロル	ブリリント錠	5日 <sup>6),8)</sup>
	シロスタゾール	プレタール OD 錠	3日 <sup>1),2),4)</sup>

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
抗血小板薬	イコサペント酸エチル	エパデール S	7～10日 <sup>3),4),6),7)</sup>
	ベラプロストナトリウム	ドルナー錠	1～2日 <sup>5),9)</sup>
	サルポグレラート塩酸塩	アンプラーグ錠	
抗凝固薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	3～5日 <sup>1),2),3),4)</sup>
	ダビガトランエテキシラート メタンサルホン酸塩	プラザキサカプセル	24時間～4日 <sup>8)</sup> (腎機能・ 出血リスクにより 変動あり※)
	リバーロキサバン	イグザレルト錠	24時間以上 <sup>8)</sup>
	アピキサバン	エリキユース錠	24時間 (大手術の場合は 48時間以上) <sup>8)</sup>
	エドキサバントシル酸塩	リクシアナ OD 錠	24時間以上 <sup>8)</sup>
血管拡張薬	リマプロストアルファデクス	オパルモン錠	1日 <sup>4),6),7)</sup>
冠血管 拡張薬	トラピジル	ロコルナール錠	2日 <sup>4),9)</sup>
	ジラゼプ塩酸塩	コメリアンコーワ錠	
	ジピリダモール	ペルサンチン錠	1～2日 <sup>6),7)</sup>
脳循環・ 代謝改善薬	イブジラスト	ケタスカプセル	3日 <sup>4),6),7),9)</sup>
	イフェンプロジル酒石酸塩	セロクラール錠	1～2日 <sup>4),6),7),9)</sup>
	ニセルゴリン	サアミオン錠	2日 <sup>4),6),7),9)</sup>
高脂血症 治療薬	ω-3 脂肪酸エチル	ロトリガ粒状カプセル	7～10日 <sup>6),9)</sup>
骨粗鬆症 治療薬	ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ錠	3日 <sup>4),8)</sup>
	バゼドキシフェン酢酸塩	ビビアント錠	

※ CCr>50mL/min: (出血リスク standard)24 時間、(出血リスク High)2～4 日

30mL/min<CCr<50mL/min: (出血リスク standard)少なくとも 2 日(48 時間)、(出血リスク High)4 日

降圧剤

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
ACE 阻害薬	カプトプリル	カプトリル錠	手術前 24時間は 投与しないことが 望ましい <sup>8)</sup>
	エナラプリルマレイン酸塩	レニベース錠	
	アラセプリル	セタプリル錠	
	デラプリル塩酸塩	アデカット錠	
	ベナゼプリル塩酸塩	チバセン錠	
	シラザプリル水和物	インヒベース錠	
	リシノプリル水和物	ロンゲス錠	
	ベナゼプリル塩酸塩	チバセン錠	
	イミダプリル塩酸塩	タナトリル錠	
	テモカプリル塩酸塩	エースコール錠	
	キナプリル塩酸塩	コナン錠	
	トランドラプリル	オドリック錠 プレラン錠	
	ペリンドプリルエルブミン	コバシル錠	
ARB (A II 受容体拮抗薬)および 配合剤	ロサルタンカリウム	ニューロタン錠 プレミネント配合錠	手術前 24時間は 投与しないことが 望ましい <sup>8)</sup>
	カンデサルタンシレキセチル	エカード配合錠 ブロプレス錠 ユニシア配合錠	
	バルサルタン	アテディオ配合錠 エックスフォージ配合錠 コディオ配合錠 ディオバン錠	
	テルミサルタン	ミカルディス錠 ミカムロ配合錠 ミカトリオ配合錠 ミコンビ配合錠	
	オルメサルタンメドキシミル	オルメテック錠 レザルタス配合錠	

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
ARB (AⅡ受容体拮抗薬)および 配合剤	イルベサルタン	アイミクス配合錠 アバプロ錠 イルトラ配合錠 イルベタン錠	手術前 24時間は 投与しないことが 望ましい <sup>8)</sup>
	イルベサルタン	アイミクス配合錠 アバプロ錠 イルトラ配合錠 イルベタン錠	
	アジルサルタン	アジルバ錠 ザクラス配合錠	
ARNI	サクビトリルバルサルタン	エンレスト錠 ※	手術前 24時間は 投与しないことが 望ましい <sup>8)</sup>

### 糖尿病薬

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
ビグアナイド 類および配合 剤	メトホルミン塩酸塩	イニシンク配合錠 エクメット配合錠 グリコラン錠 メタクト配合錠 メトアナ配合錠 メトグルコ錠	手術前48時間は 投与しないことが 望ましい (ヨード造影剤使用 の場合は48時間 前に中止する) <sup>6),8)</sup>
	ブホルミン塩酸塩	ジベトス錠 ジベトン S 腸溶錠	

### アルコール依存症治療薬

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
アルコール 依存症治療薬	ナルメフェン塩酸塩水和物	セリンクロ錠 ※	オピオイド系薬剤 を投与することが 事前にわかる場合 には、少なくとも 1週間前に本剤の 投与を中断する <sup>8)</sup>

## 女性ホルモン関連薬

薬効	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
女性 ホルモン薬	エチニルエストラジオール・ ドロスピレノン	ヤーズ配合錠 ヤーズフレックス配合錠	4週間 (【禁忌】欄に 記載あり) <sup>4),8)</sup>
	エチニルエストラジオール・ レボノルゲストレル	アンジュ 21 28 トリキュラー錠 21 28	
	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン	シンフェーズ T28 錠 フリウエル配合錠 LD ※ フリウエル配合錠 ULD ※ ルナベル配合錠 LD ルナベル配合錠 ULD	
	レボノルゲストレル・ エチニルエストラジオール	ジェミーナ配合錠 ※ ラベルフィーユ 21 28	4週間 (【禁忌】欄に 記載あり) <sup>4),8)</sup>
	デソゲストレル・ エチニルエストラジオール	ファボワール錠 21 28 マーベロン 21 28	
	結合型エストロゲン	プレマリン錠	4週間 (【慎重投与】欄に 記載あり) <sup>8)</sup>
	エストリオール	エストリール錠 ホーリン錠	慎重投与 <sup>8)</sup>
	エストラジオール・ レボノルゲストレル	ウェールナラ配合錠	
	エストラジオール	エストラーナテープ ジュリナ錠 ディビゲル ル・エストロジェル	
	エストラジオール・ 酢酸ノルエチステロン	メノエイドコンビパッチ	

**プラノバル錠**：添付文書の「重要な基本的注意」に以下の記載あり。「本剤服用中にやむを得ず手術が必要と判断される場合には、血栓症の予防に十分配慮すること」

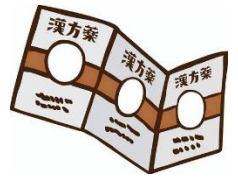
※：今回の改訂にて追加を行った薬剤名

参考文献：

- 1) 心房細動治療ガイドライン (2013年改訂版)
- 2) 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009年改訂版)
- 3) 手術医療の実践ガイドライン (2013年)
- 4) 周術期管理チームテキスト 第3版 (2016年8月発行)
- 5) 麻酔科医のための周術期の薬物使用法 初版 (2015年5月15日発行)
- 6) 薬局 2017 Vol. 68 No. 12
- 7) 月刊薬事 Vol. 57 No. 1
- 8) 添付文書、インタビューフォーム、適正使用ガイド
- 9) メーカー情報
- 10) 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン (2016年)

より抜粋・加筆

# ○ 注意しておきたい 漢方薬の副作用について



従来、漢方薬は副作用が少ない比較的安全な薬剤と思われがちですが、以前から甘草による偽アルドステロン症、麻黄による交感神経刺激症状、附子による神経麻痺症状、大黄による下痢などの副作用が知られています。1967年に医療用漢方薬製剤が初めて薬価収載された後1980年前後に大幅に追補され、一般の医師にも処方拡大するとともに、それまで知られていなかった間質性肺炎、肝機能障害、腸間膜静脈硬化症などの副作用が漢方薬にみられることも知られてきました。そこで、今回は近年増加傾向にある漢方薬の副作用について以下に紹介します。

## I. 漢方薬と副作用

一般に副作用とは、「一定の使用基準に従って薬剤を使用したにもかかわらず、結果的に現れた患者に不利益な反応」を指します。一方、漢方薬においては、伝統的には漢方薬は漢方医学の考え方に従って使用することが原則であり、これに反した使用により患者に不利益な反応が生じた場合は「誤治」あるいは「誤用」と言われてきました。すなわち、漢方薬を漢方医学的診断である「証」に従って使用することは、患者の不利益な反応の発生を減らすうえでも重要だという考え方が根底にあります。しかし、漢方薬が漢方医学的に適切に使用された場合でも副作用が生じることもあります。

## II. 免疫・アレルギー反応による副作用

### ① 肺障害

1989年に小柴胡湯による薬剤性肺障害（間質性肺炎）が初めて報告され、1990年代に入って同様の報告が相次いだため、1996年に当時の厚生省から小柴胡湯に対する緊急安全性情報が出されました。その後、小柴胡湯以外の漢方薬でも間質性肺炎の副作用報告がみられ、なかでも黄芩を含有する処方に多いことが指摘されています。厚生労働省はホームページで副作用報告の資料を公開していますが、解析では漢方薬による肺障害関連副作用の被疑薬は、柴苓湯、防風通聖散、乙字湯、半夏瀉心湯、小柴胡湯、清心蓮子飲、柴胡加竜骨牡蛎湯などの**黄芩含有処方**が69.5%を占めています。

## ② 肝障害

肺障害と同様に、漢方薬による薬剤性肝障害の原因として、**黄芩**含有処方の報告が多いことが指摘されています。厚生労働省の副作用報告資料に基づいた解析では、漢方薬による肝障害関連副作用の被疑薬は、防風通聖散、柴苓湯、柴胡加竜骨牡蛎湯などの**黄芩**含有処方が67.1%を占めていました。

以下に添付文書に重大な副作用として肝機能障害の記載がある医療用漢方製剤を示します。(表1)

表1. 添付文書に重大な副作用として肝機能障害の記載がある医療用漢方製剤

商品名	添付文書の記載内容
<b>柴苓湯</b>	劇症肝炎、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ GTPの著しい上昇(等)を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと
乙字湯、 <b>小柴胡湯</b> 、柴胡桂枝乾姜湯、 <b>黄连解毒湯</b> 、 <b>防風通聖散</b> 、 <b>女神散</b> 、竜胆瀉肝湯、清肺湯、柴朴湯、 <b>辛夷清肺湯</b> 、 <b>清心蓮子飲</b> 、 <b>三黄瀉心湯</b> 、 <b>三物黄芩湯</b> 、 <b>加味逍遙散</b> 、 <b>抑肝散</b>	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ GTPの著しい上昇(等)を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと
<b>大柴胡湯</b> 、柴胡桂枝湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、 <b>半夏瀉心湯</b> 、 <b>荊芥連翹湯</b> 、 <b>潤腸湯</b> 、 <b>温清飲</b> 、 <b>清上防風湯</b> 、 <b>二朮湯</b> 、 <b>小柴胡湯加桔梗石膏</b> 、 <b>葛根湯</b> 、 <b>芍薬甘草湯</b> 、 <b>小青竜湯</b> 、 <b>防己黄耆湯</b> 、 <b>桂枝茯苓丸</b> 、 <b>麦門冬湯</b> 、 <b>補中益気湯</b> 、 <b>十全大補湯</b> 、 <b>大建中湯</b> 、 <b>牛車腎気丸</b> 、 <b>人参養栄湯</b> 、麻黄附子細辛湯、茵陳蒿湯	AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、 $\gamma$ GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと

※ 下線の漢方製剤は、構成生薬として黄芩を含む。

※※ **太文字**の漢方製剤は、当院にて院内または院外処方可能。





### ③ アレルギー性膀胱炎

数は少ないですが、漢方薬によるアレルギー性膀胱炎（間質性膀胱炎）の報告があります。厚生労働省の副作用報告書資料に基づいた解析では、ほとんどが**黄芩**含有処方によるものであり、小柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴朴湯、柴苓湯の添付文書の副作用には、頻尿、排尿痛、血尿、残尿感、膀胱炎（様症状）の記載があります。

### ④ 薬疹

漢方薬によるスティーブンス・ジョンソン症候群を含む薬疹の報告がみられ、厚生労働省の副作用報告書資料に基づいた解析では、**麻黄**含有処方が34.1%を占めています。



## Ⅲ. 過剰投与による副作用

### ① 甘草による偽アルドステロン症

甘草(カンゾウ)に含まれるグリチルリチンによって、偽アルドステロン症、すなわち、浮腫、高血圧、低カリウム血症、さらには低カリウム血症の状態が続くことにより、ミオパチー、横紋筋融解症などの筋障害、不整脈、心不全などの心障害が生じます。

甘草を含有する医療用漢方製剤の添付文書の記載をみると、1日量として甘草を2.5g以上含有する品目では、「アルドステロン症、ミオパチー、低カリウム血症の患者には、これらの疾患や症状が悪化するおそれがある。」として禁忌となっています。

甘草を含有する医療用漢方製剤は148処方中109処方も存在し、偽アルドステロン症の報告が特に多い医療用漢方製剤は**芍薬甘草湯**と**抑肝散**ですが、その要因として甘草含有量が多いこととは別に、処方機会が多いことも関与していると考えられます。芍薬甘草湯は甘草の含有量が多く、筋クランプ（こむら返り）に限らず、疼痛性疾患に処方される機会が多くなっています。また、抑肝散は、甘草含有量は比較的少ないものの、近年、認知症の行動・心理症状に対して処方される機会が増え、偽アルドステロン症の報告の増加につながっているものと考えられています。

以下に主な当院採用漢方薬のカンゾウ含有量一覧を示します。(表2)



表 2. 主な当院採用漢方薬のカンゾウ含有量一覧（1日服用量当たりのカンゾウ(g)）

一般名	製品 No.	カンゾウ含有量 (g)	一般名	製品 No.	カンゾウ含有量 (g)
芍薬甘草湯	ツムラ 68	6.0	加味逍遥散	ツムラ 24	1.5
小青竜湯	ツムラ 19	3.0	十全大補湯	ツムラ 48	
半夏瀉心湯	ツムラ 14	2.5	防己黄耆湯	ツムラ 20	
温経湯（院外）	ツムラ 106	2.0	桃核承気湯（院外）	ツムラ 61	1.5
葛根湯	ツムラ 1		補中益気湯	ツムラ 41	
桂枝加芍薬湯	ツムラ 60		麻黄湯	ツムラ 27	
桂枝加朮附湯（院外）	ツムラ 18		抑肝散	ツムラ 54	1.0
柴苓湯（院外）	クラシエ 114		加味帰脾湯	ツムラ 137	
小柴胡湯	ツムラ 9		荊芥連翹湯	ツムラ 50	
当帰四逆加呉茱萸生姜湯（院外）	ツムラ 38		十味敗毒湯（院外）	ツムラ 6	1.0
麦門冬湯	ツムラ 29		当帰飲子（院外）	ツムラ 86	
白虎加人参湯	ツムラ 34		人参養栄湯（院外）	ツムラ 108	
防風通聖散（院外）	ツムラ 62		六君子湯	ツムラ 43	



## ② 麻黄による交感神経刺激症状

麻黄に含まれるエフェドリン類によって、頻脈、動悸、血圧上昇、発汗過多、排尿障害、興奮などの症状がみられることがあります。麻黄を含有する医療用漢方製剤の添付文書には、交感神経刺激作用が増強されるため、併用注意として、マオウ含有製剤、エフェドリン類含有製剤、モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤、甲状腺製剤、カテコールアミン製剤、キサンチン系製剤があげられ、「不眠、発汗過多、頻脈、動悸、全身脱力感、精神興奮等があらわれやすくなるので、減量するなど慎重に投与すること。」と記載されています。

## ③ 附子・烏頭による神経麻痺症状

附子・烏頭に含まれるアコニチン類によって神経麻痺症状、いわゆる附子（烏頭）中毒の副作用が生じます。附子・烏頭はトリカブトの塊根であり、修治加工して生薬として用いられます。ブシ末、あるいは生薬の附子・烏頭では、投与量が多いと副作用が生じやすいため注意が必要です。

#### ④ 大黃による下痢

大黃に含まれるセンノシド類によって、下痢を生じることがあります。大黃を含む医療用漢方製剤の添付文書には、下痢、軟便のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあるので慎重投与とされています。



## IV. 処方時の注意事項

近年、健康志向の高まりに伴い漢方製剤、健康食品、サプリメントの需要が大きく伸びています。その中の漢方製剤は、医療用のほかに、一般用医薬品（OTC 医薬品）にも数多く存在し、なかには名前を変えて販売されているものが少なからずみられます。肥満症やメタボリックシンドロームの改善目的で、近年よく使われている防風通聖散も、名前を変えて製薬会社から販売されています。この漢方薬は、黄芩、山梔子、甘草、麻草などの生薬を含むため、副作用の出現には特に注意すべき漢方薬の1つであり、実際に一般用医薬品として販売されたものの副作用報告もみられています。

また、最近漢方薬にもポリファーマシーの問題が危惧されており、一般の医師の間にも漢方製剤の処方が普及したものの、一人の患者に対して、複数の診療科あるいは医療機関から複数の漢方製剤が処方されているケースが見られます。漢方処方では複数の生薬を含有するため、結果的に生薬の過剰服用になりやすく、特に多い事例として、複数の甘草含有製剤の服用により偽アルドステロン症の発症リスクが高まることがあります。漢方薬の処方に際しては、漢方製剤の構成生薬や副作用を念頭において、一般用漢方製剤を含め漢方薬の服用状況、さらには漢方薬による副作用の既往の有無を聴取しておくことが肝要です。



参考文献) SDIC 学術版 TOPIC No. 655 2020年11月

肝疾患 VS. 薬物療法 月刊薬事 2020年1月臨時増刊号 (Vol. 62 No. 2)

より抜粋・加筆

## ○ 带状疱疹の治療と予防について



带状疱疹は水痘・带状疱疹ウイルス(varicella-zoster virus:VZV)感染によって、主に体の片側の皮膚や粘膜に神経痛様疼痛を伴う水疱性病変または潰瘍性病変を形成する疾患で、皮膚疾患であるとともに神経にも炎症が起こる神経疾患です。水痘(みずぼうそう)に罹患した人であれば誰でも带状疱疹になる可能性があります。

そこで今回、带状疱疹の治療と予防について以下に紹介いたします。

### 1. 带状疱疹の原因について

水痘罹患後、VZVは水疱部位の知覚神経から求心性に三叉神経節または脊髄後根神経節の神経細胞や外套細胞に潜伏感染し、加齢、ストレス、紫外線、宿主の免疫低下などの要因によって再活性を来すことで、带状疱疹となります。(図1)。特に、加齢は带状疱疹の重要なリスク因子とされ、50歳以上になると発症頻度が高まり、70歳以上でさらに高くなります。また、日本人の多くは幼少期に水痘に罹患しているため、日本の成人の9割以上がVZVを保有しています。

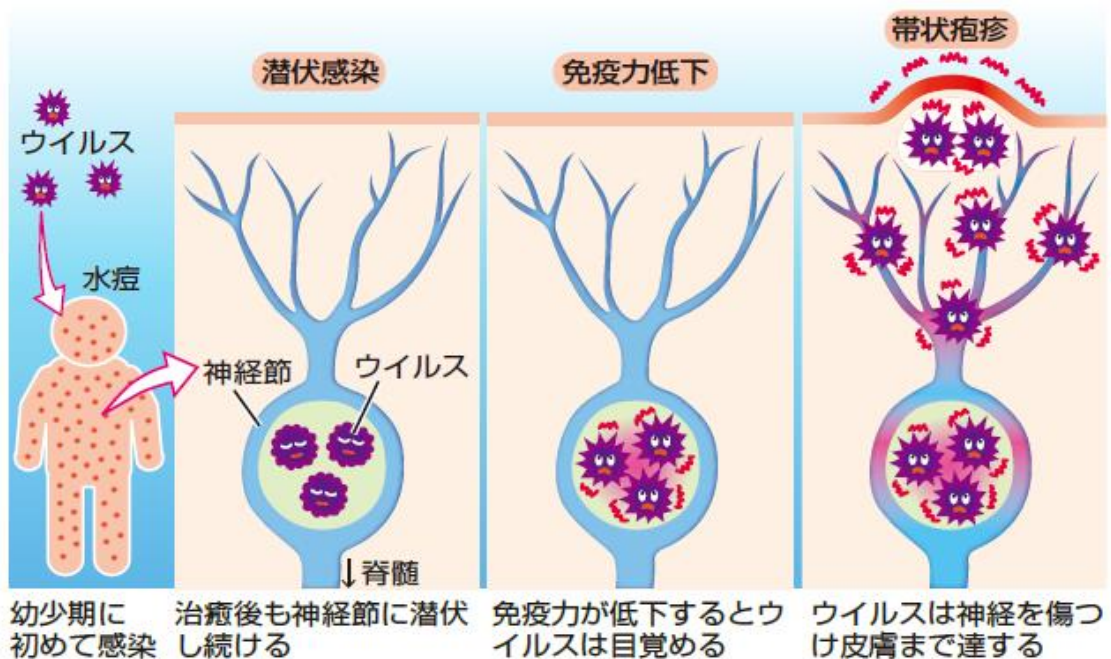


図1) 带状疱疹の原因

## 2. 帯状疱疹の臨床症状

帯状疱疹に罹患すると片側の神経支配領域に一致した疼痛や知覚異常が生じ、神経分布に沿って浮腫性紅斑、紅色丘疹、集簇した小水疱が帯状に出現します。(図2) 再活性時にウイルス血症を来すと、全身に水疱が散発する水痘に類似した汎発性帯状疱疹がみられることもあります。

潜伏部位が神経節であるため、強い痛みを訴えることが多く、これらの痛みを総称して、帯状疱疹関連疼痛(zoster-associated pain: ZAP)と呼びます。ZAPは侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、心因性疼痛に大別され、急性期の疼痛が侵害受容性疼痛であるのに対し、皮疹治癒後に持続する帯状疱疹後神経痛(post-herpetic neuralgia: PHN)では神経障害性疼痛および痛みの記憶による心因性疼痛が病態であるため、治療法は疼痛の時期および重症度に応じた対応が必要となります。



図2) 帯状疱疹の症状

## 3. 治療薬について

急性期疼痛の管理を十分に行い、皮疹を速やかに消退させ、PHN、瘢痕などの発生予防を目標とします。治療の第一選択は抗ウイルス薬の全身投与です。これらの薬剤の薬理作用はウイルスの増殖を抑制することであるため、できるだけ早期の投与が望まれます。早期の抗ウイルス薬の投与は、ウイルス増殖による皮疹の重症化と急性期疼痛を最小限に抑えることができます。治療開始に多少の遅れがあったとしても、水疱がみられる時期にはウイルスが検出されるため、抗ウイルス治療は有効と考えられます。

### 1) 抗ウイルス薬の種類

抗ウイルス薬には点滴・内服・外用薬があり、免疫不全患者を除き、治療には主に内服薬を用います。従来使用されている内服抗ウイルス薬はファムシクロビル(FCV<sub>(※)</sub>)、バラシクロビル塩酸塩(VACV)、アシクロビル(ACV)に加え、2017年7月に「帯状疱疹」の適応症で製造販売承認を取得したアメナメビル(アメンアリーフ<sup>®</sup>)があります。(※) 当院未採用薬

## 2) 投与上の注意点

アメナメビル以外の抗ウイルス薬は腎排泄性であるため、腎機能に応じた用量設定を行わないと急性腎不全などの薬剤性腎障害を起こす可能性があります。抗ウイルス薬による急性腎不全は、尿中薬物濃度が腎尿細管での溶解度を越えた時に結晶化し(図3)、その結晶が尿管管腔を閉塞することで起こると考えられています。

腎機能は加齢に伴い生理的に低下するため、腎不全と指摘されたことのない高齢者を治療する際にも注意が必要となります。

一方、アメナメビルは、主に糞中に排泄されるため腎機能による薬物動態への影響が小さく、クレアチンクリアランスに基づく用量調節は不要な薬剤ですが、空腹時に投与すると吸収されにくいいため、食後服用に関する指導が必要となります。



図3) 尿沈渣: 針状結晶

## 3) 疼痛への対処

ZAPIにおける急性期疼痛に対しては、抗ウイルス薬の併用として非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、アセトアミノフェンの内服が一般的です。NSAIDsはプロスタグランジンの産生を抑制することにより、腎血流量が少なくなります。そのため、NSAIDsを併用すると適切な抗ウイルス薬を投与していても、腎障害を起こす可能性があり、高齢者ではアセトアミノフェンの併用が推奨されます。

神経障害性疼痛において、疼痛治療薬であるプレガバリンは、急性期疼痛をコントロールした後少量から開始し、増量することで有効性が期待できますが、高齢者ではめまい、ふらつきの副作用が出やすいため、注意が必要です。

## 4. 予防について

### 1) 免疫力を高める

帯状疱疹は免疫力の低下によって発症するため、帯状疱疹の予防には、日頃の体調管理が重要となります。食事や睡眠をしっかりととり、適度な運動や、リラックスした時間をもつことでストレスを減らし、免疫力を低下させないように心がけることが重要です。



## 2) ワクチンで予防する

帯状疱疹は、50歳以上になると発症率が急増するため、50歳以上の方は、ワクチン接種で予防することができます。帯状疱疹ワクチン<sup>(※※)</sup>には、生ワクチンと不活化ワクチンの2種類があります。

- ・ 生ワクチン : 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 : 皮下注射 1回
- ・ 不活化ワクチン : シングリックス筋注用 : 2ヶ月間隔で筋肉注射 2回

(※※) 任意接種のため保険適応はありません。



また、帯状疱疹は50歳以上の方のみでなく、免疫抑制薬を服用中の方でも発症率が高くなるため、ワクチン接種が有用とされています。しかし、免疫抑制薬を服用中の方は、「生ワクチン」の接種が「禁忌」であるため、免疫抑制薬投与中でも投与可能な「不活化ワクチン」を接種することが必要となります。

## 3) アシクロビルの内服

造血器腫瘍の治療薬である「プロテアソーム阻害薬」を投与中の方は、アシクロビルの予防服用がガイドライン上で推奨（推奨グレード:カテゴリー2A）されています。

また、「プロテアソーム阻害薬」や「ベンダムスチン塩酸塩」を投与中の方への、アシクロビルの予防服用は、適応外使用ではありますが、保険診療上「妥当適切」と判断されており査定を受けることはありません。

## 5.早期発見、早期治療

帯状疱疹は、早期発見、早期治療が非常に重要です。発見が早ければ早いほど治療効果が高く、重篤化しにくくなります。特に高齢者は帯状疱疹に罹患すると、重篤化したり後遺症が残ったりする可能性が高くなりますので、体の片側の一部にピリピリとした疼痛が現れ継続する場合には、早めの受診が必要です。



### <参考文献>

スズケン メディカル Vol.22-No2 武田薬品工業ホームページ (50歳から気をつけたい帯状疱疹)

月刊 薬事 2021.10 造血器腫瘍診療ライン 2018 各薬剤添付文書

厚生労働省「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱いについて」 より加筆・抜粋



# ○ フォーマュラリの成果について

## 【フォーマュラリについて】

フォーマュラリとは、「医療機関において、患者に対して最も有効・安全かつ経済的な医薬品の使用方針」とされ、欧米を中心に1990年代から導入されている医薬品マネジメントの手法です。近年、国内でも多くの施設で導入が開始されています。(フォーマュラリの詳細については、当院でも「Drug Information 第318号」にて紹介しましたので、詳細はそちらをご覧ください。)

当院では2019年から薬事委員会の下部組織としてフォーマュラリワーキンググループが設立され、昨年からは正式にフォーマュラリ検討小委員会となりました。フォーマュラリワーキンググループ、検討小委員会でこれまでに12薬効群について検討が行われ、フォーマュラリが作成されました。

### 【開催実績】

第1回委員会：令和元年12月13日	HPVワクチン
第2回委員会：令和2年2月26日	プロトンポンプ阻害剤
第3回委員会：令和2年6月8日	ビスホスホネート製剤
第4回委員会：令和2年7月20日	スタチン製剤
第5回委員会：令和2年9月11日	抗インフルエンザ薬
第6回委員会：令和2年10月29日	DPP-4阻害剤
第7回委員会：令和2年12月1日	睡眠剤
第8回委員会：令和3年1月27日	ACE阻害剤
第9回委員会：令和3年2月22日	ARB阻害剤
第10回委員会：令和3年4月12日	抗真菌薬(深在性真菌症)
第11回委員会：令和3年6月11日	内服抗生剤(ペニシリン系薬・第一～三代セフェム系薬)
第12回委員会：令和3年7月30日	内服抗生剤(ニューキノロン系)
第13回委員会：令和3年10月8日	抗ヒスタミン薬

そこで今回、これまでに作成された薬効群のうち、プロトンポンプ阻害剤(PPI)、ビスホスホネート製剤、スタチン系製剤、眠剤、ACE阻害薬、ARB、DPP-4阻害薬の「7薬効群」について、フォーマュラリ導入前後での処方量の変動<sup>※1</sup>、薬価総額の変動<sup>※2</sup>を以下に報告します。

※1 フォーマュラリ導入前3ヶ月(①)、フォーマュラリ導入後3ヶ月(R3.4-R3.6)(②)の各期間における入院および外来処方の処方量(錠・Cap・包)を集計

※2 各期間の処方量×薬価(円)(集計期間中に薬価改定があった場合はすべて新薬価で算出)

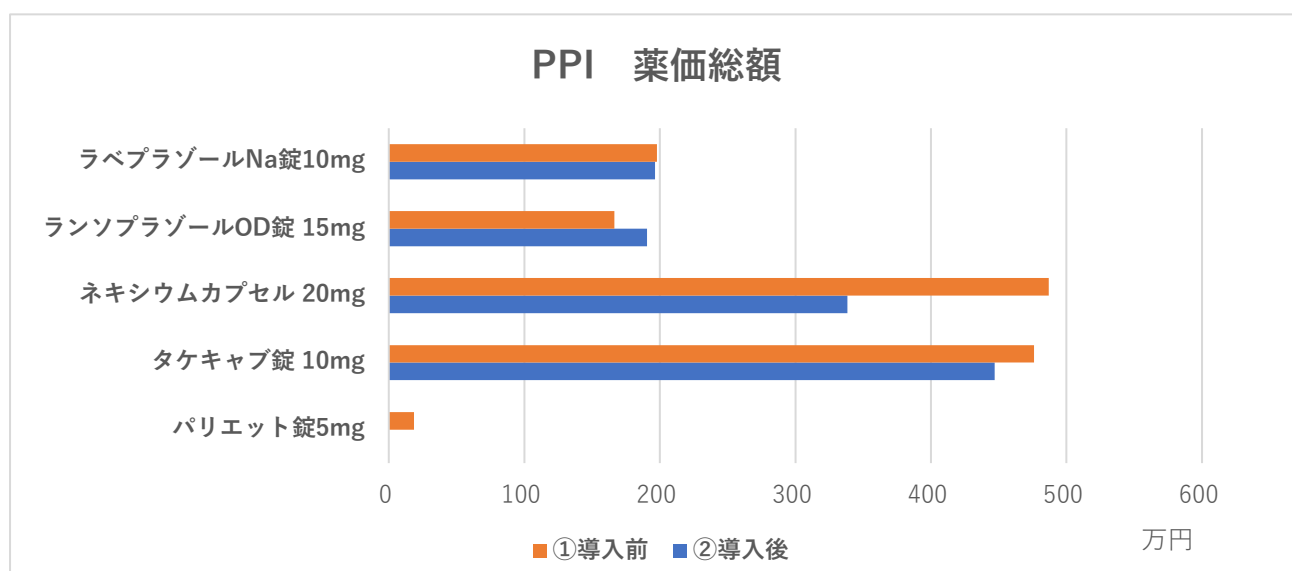
※3 フォーマュラリにおける第一推奨薬を        枠、第二推奨薬または条件付き推奨薬を        枠で表記





# 1. プロトンポンプ阻害剤(PPI)

PPI	薬価	①R2.3-5.総件数	単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数	単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
ラベプラゾールNa錠10mg「サワイ」	39.8	49,713.0	錠	1,978,577.4	49,327.0	錠	1,963,214.6		
ランソプラゾールOD錠15mg「サワイ」	19.3	86,298.0	錠	1,665,551.4	98,729.0	錠	1,905,469.7		
ネキシウムカプセル20mg	108.9	44,717.0	cap	4,869,681.3	31,063.3	cap	3,382,787.9		
タケキャブ錠10mg	125.0	38,090.0	錠	4,761,250.0	35,754.0	錠	4,469,250.0		
パリエット錠5mg	41.7	4,490.0	錠	187,233.0			0.0		
				13,462,293.1			11,720,722.2	1,741,570.9	6,966,283.5



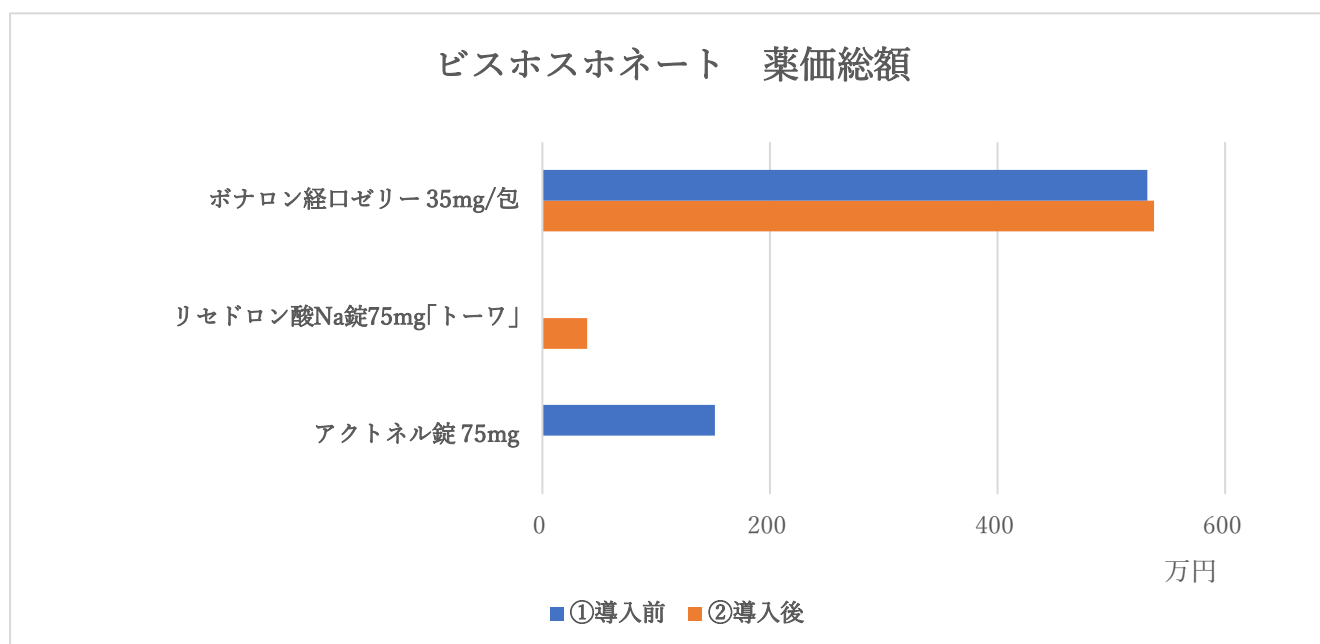
パリエット錠 5mg は R2.6.26 で採用削除となっています。

フォーミュラ導入後、ネキシウムカプセル 20mg とタケキャブ錠 10mg の処方量が減少し、第一推奨薬のランソプラゾール OD 錠 15mg の処方量が増加しました。薬価の高いネキシウムカプセル 20mg とタケキャブ錠 10mg の処方量が減少したため、フォーミュラ導入前に比べて導入後では年間差額に換算すると **6,966,283.5 円の減少**となりました。



## 2. ビスホスホネート製剤

ビスホスホネート	薬価	①R2.7-9.総件数	単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数	単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
ボナロン経口ゼリー 35mg/包	882.4	6,026.0	包	5,317,342.4	6,091.0	包	5,374,698.4		
リセドロン酸Na錠75mg「トーワ」	555.9			0.0	709.0	錠	394,133.1		
アクトネル錠 75mg	1,981.5		765.0 錠	1,515,847.5			0.0		
				6,833,189.9			5,768,831.5	1,064,358.4	4,257,433.6

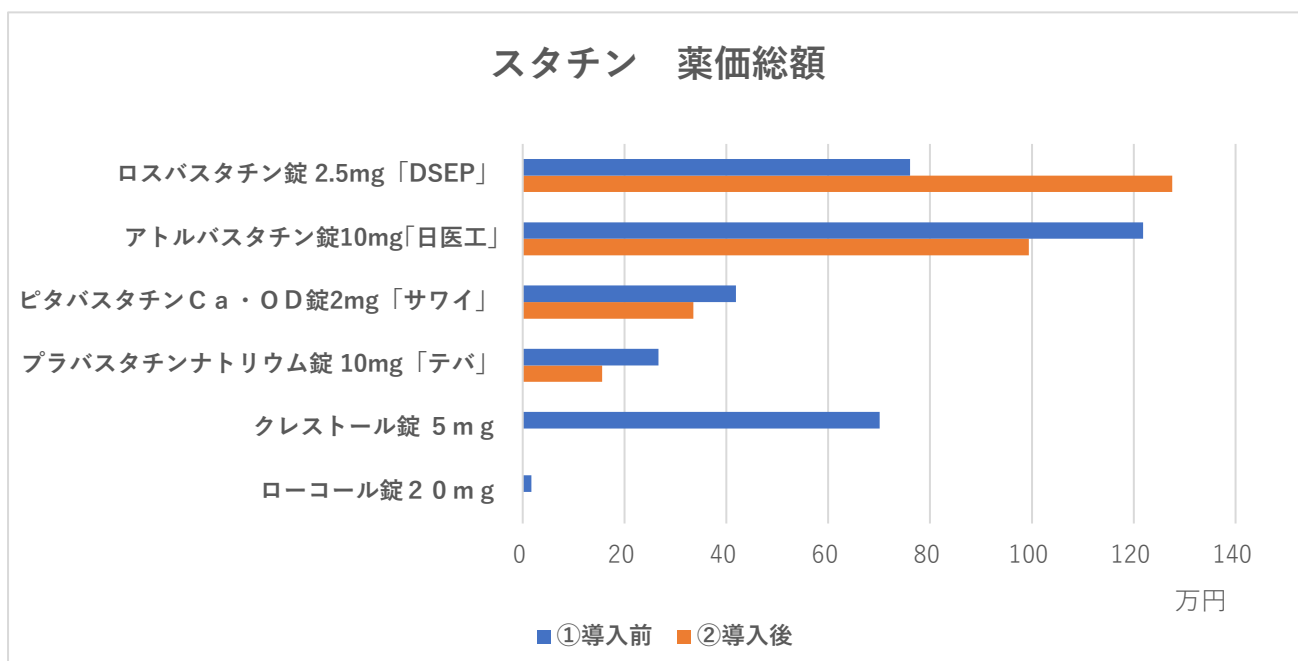


アクトネル錠 75mg は R2.10.30 で後発品のリセドロン酸 Na 錠 75mg に採用が替わりました。薬価の高いアクトネル錠 75mg が後発品に替わったため、フォーミュラリ導入前に比べて導入後では年間差額に換算すると **4,257,433.6 円の減少**となりました。

### 3. スタチン系製剤



スタチン系	薬価	①R2.7-9.総件数	単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数	単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
ロスバスタチン錠 2.5mg 「DSEP」	16.4	46,395.0	錠	760,878.0	77,776.0	錠	1,275,526.4		
アトルバスタチン錠10mg「日医工」	17.6	69,234.5	錠	1,218,527.2	56,471.0	錠	993,889.6		
ピタバスタチンCa・OD錠2mg 「サワイ」	25.8	16,243.0	錠	419,069.4	12,979.0	錠	334,858.2		
プラバスタチンナトリウム錠 10mg 「テバ」	22.0	12,117.5	錠	266,585.0	7,075.5	錠	155,661.0		
クレストール錠 5mg	89.0	7,880.0	錠	701,320.0			0.0		
ローコール錠 20mg	49.3	345.0	錠	17,008.5			0.0		
				3,383,388.1			2,759,935.2	623,452.9	2,493,811.6



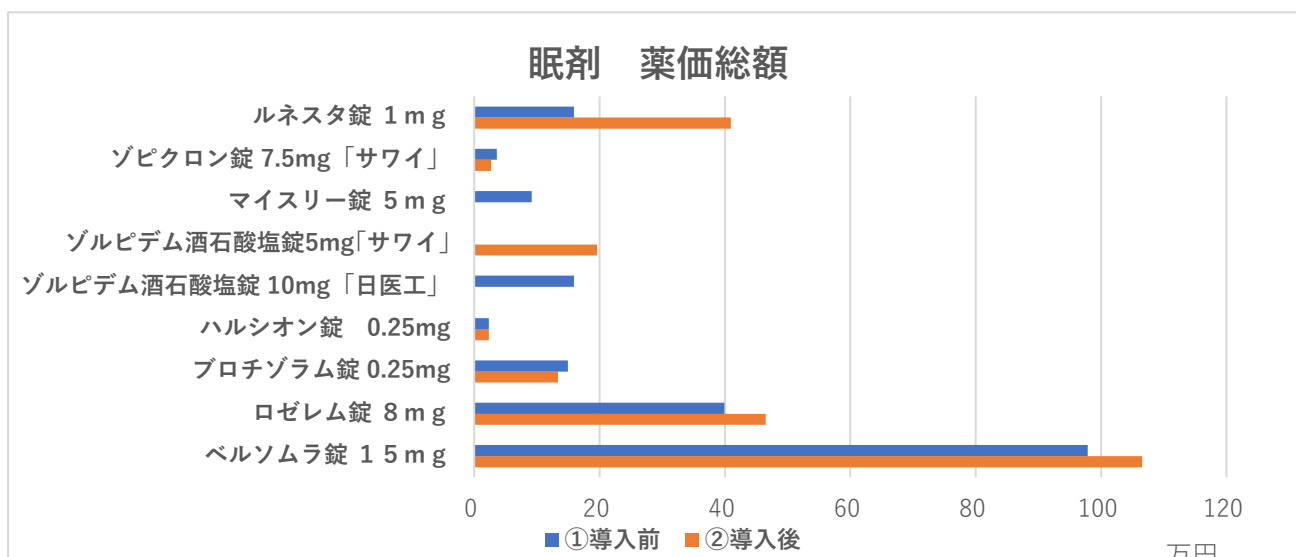
ローコール錠 20mg、クレストール錠 5mg は R2.10.30 で採用削除となっています。

フォーミュラ導入後は、第二推奨薬の薬剤の処方量が減少し、先発品のクレストール錠 5mg の削除に伴い、クレストール錠 5mg の後発品である第一推奨薬のロスバスタチン錠 2.5mg の処方量が大きく増加しました。薬価の高いクレストール錠 5mg が採用削除となったため、フォーミュラ導入前に比べて導入後では薬剤費が年間差額に換算すると **2,493,811.6 円の減少**となりました。



## 4. 眠剤

眠剤	薬価	①R2.11-R3.1総件数	単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数	単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
ルネスタ錠 1mg	45.6	3,490.0	錠	159,144.0	8,977.5	錠	409,374.0		
ゾピクロン錠 7.5mg「サワイ」	6.5	5,575.5	錠	36,240.8	4,142.5	錠	26,926.3		
マイスリー錠 5mg	30.9	2,963.0	錠	91,556.7			0.0		
ゾルピデム酒石酸塩錠5mg「サワイ」	10.1			0.0	19,393.0	錠	195,869.3		
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg「日医工」	12.8	12,446.0	錠	159,308.8			0.0		
ハルシオン錠 0.25mg	11.7	1,996.0	錠	23,353.2	1,980.0	錠	23,166.0		
プロチゾラム錠 0.25mg	10.1	14,821.5	錠	149,697.2	13,254.5	錠	133,870.5		
ロゼレム錠 8mg	86.2	4,628.9	錠	399,006.9	5,392.0	錠	464,790.4		
ベルソムラ錠 15mg	90.8	10,776.0	錠	978,460.8	11,733.0	錠	1,065,356.4		
				1,996,768.3			2,319,352.8	-322,584.5	-1,290,338.1



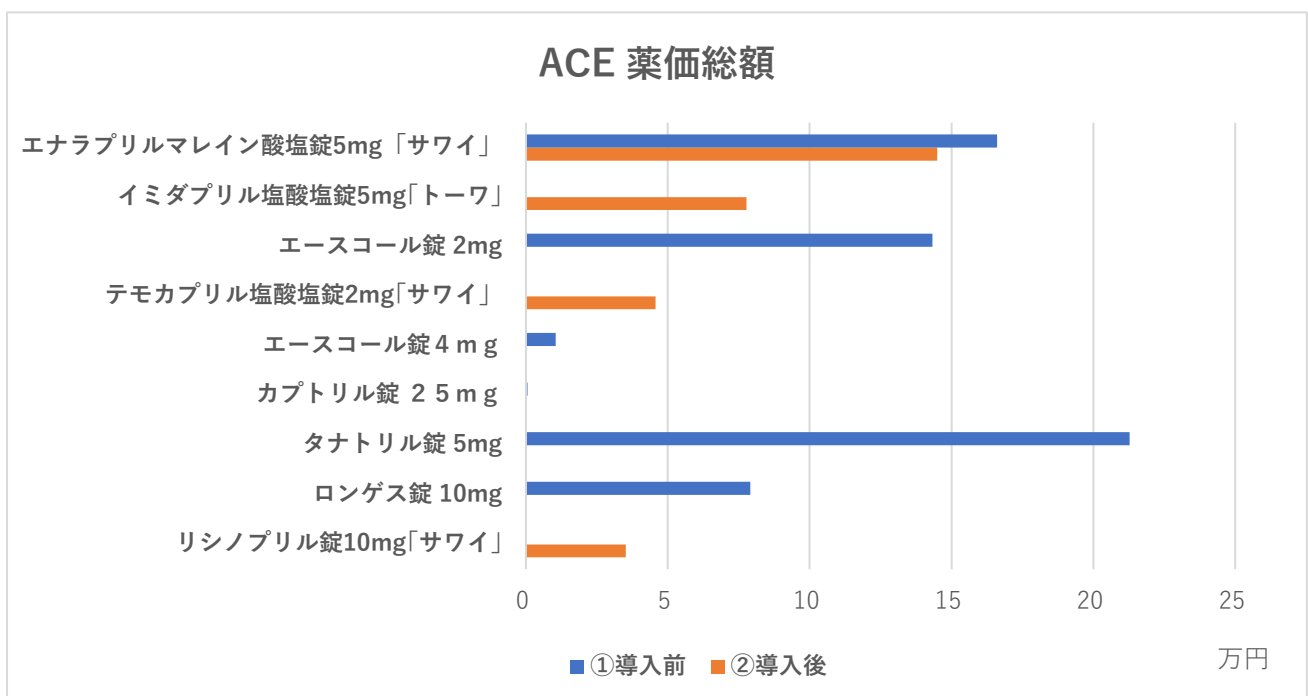
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg と院外専用採用薬のマイスリー錠 5mg が R3.2.5 で削除となり、後発品のゾルピデム酒石酸塩錠 5mg が採用となりました。

フォーミュラ導入後は第一推奨薬のルネスタ錠 1mg の処方量が増加しました。ルネスタ錠 1mg (薬価: 45.6 円) は他の非ベンゾジアゼピン系、ベンゾジアゼピン系に比べて薬価が高いため、フォーミュラ導入前に比べて導入後では薬剤費が年間差額に換算すると **1,290,338.1 円の増加**となりました。(但し、ルネスタ錠 1mg に関しては R3.10.29 で後発品のエソゾピクロン錠 1mg「DSEP」(薬価: 17.0 円)へ採用が切り替わっています。)

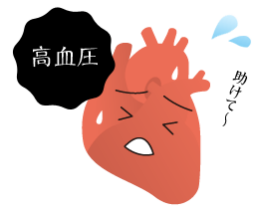


## 5. ACE 阻害薬

ACE	薬価	①R3.1-3総件数	単位	薬価総額	②R3.4-6総件数	単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
エナラプリルマレイン酸塩錠5mg「サワイ」	10.1	16,441.0	錠	166,054.1	14,358.7	錠	145,022.9		
イミダプリル塩酸塩錠5mg「トーワ」	19.7			0.0	3,945.0	錠	77,716.5		
エースコール錠 2mg	53.7	2,668.8	錠	143,314.6			0.0		
テモカプリル塩酸塩錠2mg「サワイ」	22.3			0.0	2,050.0	錠	45,715.0		
エースコール錠 4 m g	107.3	98.0	錠	10,515.4			0.0		
カプトリル錠 2 5 m g	13.2	42.0	錠	554.4	10.0	錠	132.0		
タナトリル錠 5mg	45.4	4,685.5	錠	212,721.7			0.0		
ロンゲス錠 10mg	26.6	2,971.5	錠	79,041.9			0.0		
リシノプリル錠10mg「サワイ」	15.1			0.0	2,332.0	錠	35,213.2		
				612,202.1			303,799.6	308,402.5	1,233,610.0

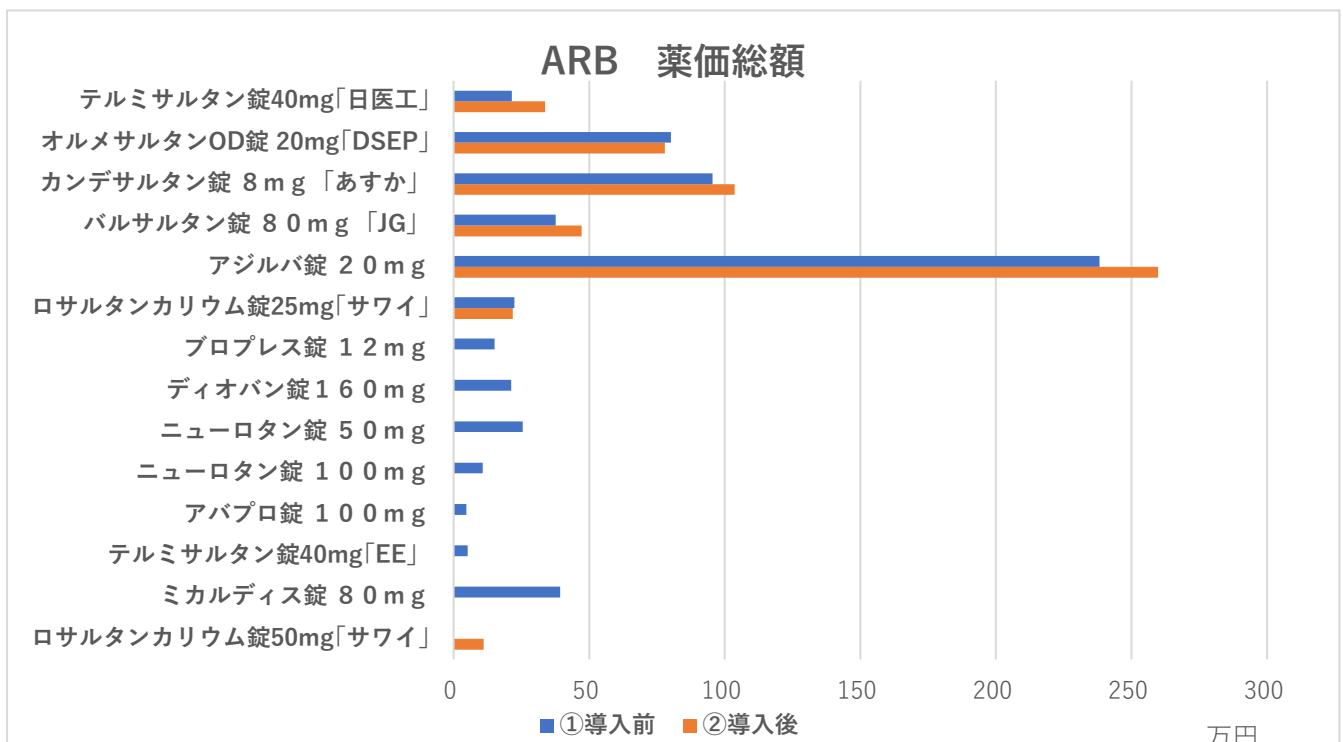


R3.4.2 で先発品のエースコール錠 4mg は削除され、それ以外の先発品は後発品に採用が替わりました。(タナトリル錠 5mg→イミダプリル塩酸塩錠 5mg、エースコール錠 2mg→テモカプリル塩酸塩錠 2mg、ロンゲス錠 10mg→リシノプリル錠 10mg) ACE 阻害薬の処方量は、全体的に減少が認められ、また薬価の安い後発品への変更により、フォーミュラ導入前に比べて導入後では薬剤費が年間差額に換算すると **1,233,610.0 円の減少**となりました。



## 6. ARB 阻害剤

ARB	薬価	①R2.11-R3.1総件数 単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数 単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
テルミサルタン錠40mg「日医工」	12.7	16,926.0 錠	214,960.2	26,545.0 錠	337,121.5		
オルメサルタンOD錠 20mg「DSEP」	29.8	26,910.5 錠	801,932.9	26,148.5 錠	779,225.3		
カンデサルタン錠 8 m g 「あすか」	45.1	21,165.8 錠	954,577.6	22,991.0 錠	1,036,894.1		
バルサルタン錠 8 0 m g 「JG」	18.8	20,045.5 錠	376,855.4	25,111.8 錠	472,101.8		
アジルバ錠 2 0 m g	140.2	16,987.0 錠	2,381,577.4	18,532.5 錠	2,598,256.5		
ロサルタンカリウム錠25mg「サワイ」	14.9	15,060.0 錠	224,394.0	14,677.5 錠	218,694.8		
プロプレス錠 1 2 m g	148.7	1,016.0 錠	151,079.2		0.0		
ディオバン錠 1 6 0 m g	145.9	1,452.0 錠	211,846.8		0.0		
ニューロタン錠 5 0 m g	92.3	2,756.0 錠	254,378.8		0.0		
ニューロタン錠 1 0 0 m g	134.1	798.0 錠	107,011.8		0.0		
アバプロ錠 1 0 0 m g	85.0	553.0 錠	47,005.0		0.0		
テルミサルタン錠40mg「EE」	12.7	4,082.5 錠	51,847.8		0.0		
ミカルディス錠 8 0 m g	128.3	3,067.0 錠	393,496.1		0.0		
ロサルタンカリウム錠50mg「サワイ」	29.2		0.0	3,792.5 錠	110,741.0		
			6,170,962.9		5,553,035.0	617,927.9	2,471,711.8

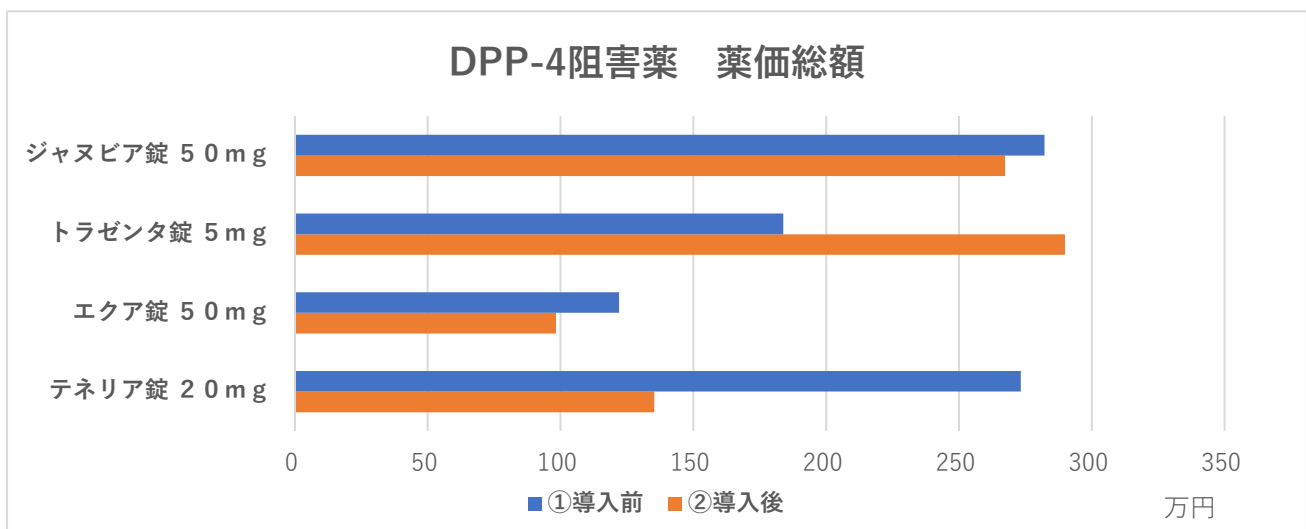


R3.4.2 で院外専用薬のアバプロ錠 100mg、ディオバン錠 160mg、ニューロタン錠 100mg、プロプレス錠 12mg、ミカルディス錠 80mg、が削除され、ニューロタン錠 50mg は、後発品へ採用が替わりました。薬価の高い先発品が削除となったため、フォーミュラリ導入前に比べて導入後では薬剤費が年間差額に換算すると **2,471,711.8 円の減少**となりました。



## 7. DPP-4 阻害薬

DPP-4阻害薬	薬価	①R2.11-R3.1総件数 単位	薬価総額	②R3.4-6.総件数 単位	薬価総額	3か月差額	年間差額
ジャヌビア錠 50mg	122.8	22,980.8 錠	2,822,036.1	21,775.8 錠	2,674,062.1		
トラゼンタ錠 5mg	137.5	13,368.5 錠	1,838,168.8	21,080.5 錠	2,898,568.8		
エクア錠 50mg	69.0	17,693.0 錠	1,220,817.0	14,241.5 錠	982,663.5		
テネリア錠 20mg	134.7	20,292.0 錠	2,733,332.4	10,046.0 錠	1,353,196.2		
			8,614,354.3		7,908,490.6	705,863.7	2,823,454.8



R3.2.5 でテネリア錠 20mg は、正規採用から、院外専用薬へ、トラゼンタ錠 5mg は、院外専用採用から正規採用へ採用区分の切り替えが行われました。また R3.6.25 より、エクア錠 50mg とテネリア錠 20mg が削除されたため、エクア錠 5mg とテネリア錠 20mg の処方量は減少し、トラゼンタ錠 5mg の処方量が増加しました。フォーミュラ導入前に比べて導入後では薬剤費が年間差額に換算すると 2,823,454.8 円の減少となりました。

### 【おわりに】

今回の調査結果より、「7 薬効群」のフォーミュラ導入後における経済的効果は、計算上ではありますが、年間差額は「約 1,900 万円」程度の減少が見込めると考えます。

フォーミュラは、患者のための合理的で経済的な薬物治療を目指すためのものであり、医師の処方を制限するものではありません。引き続き推奨薬の使用促進にご協力をお願いいたします。

順次、同種同効薬の検討が行われていきますので、定期的にフォーミュラの成果について報告させていただきます。



# ○ がん悪液質と

## 治療薬について



がん悪液質は、がんに伴う体重減少（特に筋肉量の減少）や食欲不振を特徴とする複合的な代謝異常症候群です。がん悪液質は患者さんの生活の質（QOL）や予後などに対して顕著な影響を及ぼすことが分かってきていますが、これまでに国内でがん悪液質の治療薬として承認された薬剤はありませんでした。

しかし、2021年4月に「非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌におけるがん悪液質」の効能または効果があるアナモレリン（商品名：エドルミズ®錠）が発売となりました。アナモレリンは、国内で治療法がなかったがん悪液質に対する新しい治療選択肢となり、患者さんのQOLの改善に貢献できるものと期待されています。

そこで今回、がん悪液質と治療薬について以下に紹介します。

### ● 悪液質とは

悪液質（Cachexia）とは「何らかの原因疾患によって体内でたんぱく質が合成できず、逆に筋肉内のたんぱく質が破壊されることで栄養不良状態が生じ衰弱した状態」を指す言葉として古くから用いられてきました。しかし、その病態は複雑で明確な定義が無く、あいまいな概念でした。

2006年に行われたコンセンサス会議では、「悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪量の減少の有無に関わらず筋肉量の減少を特徴とする。臨床症状として成人では体重減少、小児では成長障害がみられる。」と定義されました。

また、2011年に発行された「悪液質に対するガイドライン（EPCRCガイドライン）」ではがんの特性を考慮し、「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無にかかわらず）を特徴とする多因子性の症候群」と定義されています。

### ● QOLに与える影響

悪液質は悪性腫瘍だけでなく、心不全、慢性肺疾患、腎疾患など、多くの基礎疾患に合併して見られる病態です。

悪液質発生の機序はいまだ不明な点が多いですが、近年その病態が解明しつつあり、食欲



低下や炎症反応の亢進状態、インスリンへの抵抗性、蛋白異化状態の亢進など、複合的な代謝障害であることがわかってきています。

例えば、がん患者の場合、原発部位や進行度により差はあるものの、食欲不振や体重減少に陥り、次第に栄養不良となることが多く、中等度の食欲不振はがん患者の半数以上に、また、体重減少は30～80%に認められていると報告されています。

がん悪液質が進行すると、痩せた外見や食が細くなることを気にして、外出や外食を控えたり、人に会うことに抵抗を感じたりしてしまいます。また、痩せた姿を見ると家族は何とか少しでも食べてほしいと願い、その思いが本人との対立関係を引き起こしてしまうこともあります。このように、悪液質によって社会的な孤立状態を引き起こしやすく、QOLの低下につながることもあります(図1)。

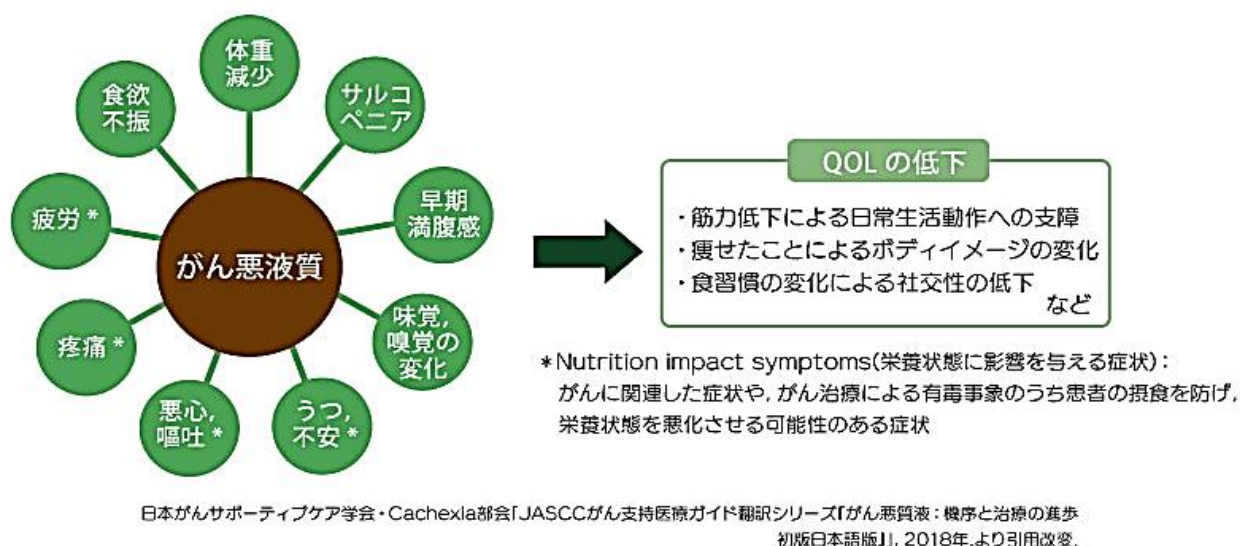


図1：がん悪液質を伴う患者に見られる症状

## ● 悪液質のステージ分類

悪液質には「前悪液質」、「悪液質」、「不応性悪液質」の3つのステージがあり、すべての悪液質患者がエンド・オブ・ライフの段階にあるわけではありません(図2)。

一般的に前悪液質～悪液質の段階では可逆的とされていますが、進行した悪液質における栄養障害の改善は困難であり、予防がより重要であるとされています。

典型的な悪液質の症状を示さず、慢性疾患を合併した患者の食欲不振や代謝異常などの兆候を認めた場合は、前悪液質を疑って評価し、栄養サポートを行っていくことがより重要と

なります。兆候が軽度な早期の状態から栄養サポートを行うことにより、栄養不良の進行を遅らせたり、他の原因による栄養不良を改善する可能性が高くなります。

但し、不応性悪液質の状態になってから過度に介入することはかえって本人の負担を増大させてしまう可能性があります。不応性悪液質の場合は、緩和的治療を目的としつつ、栄養補助食品の提案や食べ方や調理方法の工夫などを取り入れていく必要があります。

がん悪液質			
ステージ	前悪液質 (pre-cachexia)	悪液質 (cachexia)	不応性悪液質 (refractory-cachexia)
介入	集学的な(薬物・運動・栄養・心理療法など) 早期介入が必要とされる		緩和的治療を主体とする
臨床的特徴	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去6ヵ月間の体重減少<math>\leq</math>5%</li> <li>食欲不振・代謝異常</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>経口摂取不良/全身性炎症を伴う</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪液質の症状に加え、異化亢進し、抗がん治療に抵抗性を示す</li> <li>PS不良 (WHOの基準でPS 3または4)</li> <li>予測生存期間&lt;3ヵ月</li> </ul>
診断基準		<ul style="list-style-type: none"> <li>①過去6ヵ月間の体重減少&gt;5%</li> <li>②BMI&lt;20, 体重減少&gt;2%</li> <li>③サルコペニア*, 体重減少&gt;2%</li> </ul> 上記①,②,③のいずれか	

\* DXA(dual energy X-Ray absorptiometry), BIA(bioelectrical impedance analysis), CT, 上腕三頭筋面積などにより診断。

図2：がん悪液質のステージ分類

## ● 治療薬について

がん悪液質の治療薬であるアナモレリンは選択的かつ新規の経口グレリン様作用薬です。グレリンは、主に胃から分泌される内在性ペプチドです。グレリンがその受容体に結合すると、体重、筋肉量、食欲および代謝を調節する複数の経路を刺激します。アナモレリンは、がん悪液質の患者さんにおける体重および筋肉量の増加並びに食欲の増加効果を示しています。

アナモレリンは、グレリン受容体である GHS-R<sub>1a</sub> (成長ホルモン放出促進因子受容体タイプ 1a) を作動して作用を発現します。GHS-R<sub>1a</sub> は多くの組織に分布し、脳下垂体では成長ホルモン (GH) の放出、視床下部では食欲の亢進に関与しています。

脳下垂体から分泌された GH は、肝臓からインスリン様成長因子-1 (IGF-1) を分泌させ、IGF-1 は筋肉の蛋白合成を促進させます。アナモレリンは、GHS-R<sub>1a</sub> の活性化を介して GH の分泌を促進するとともに食欲を亢進することで、筋肉量及び体重増加作用を示すことが考えられています (図3)。



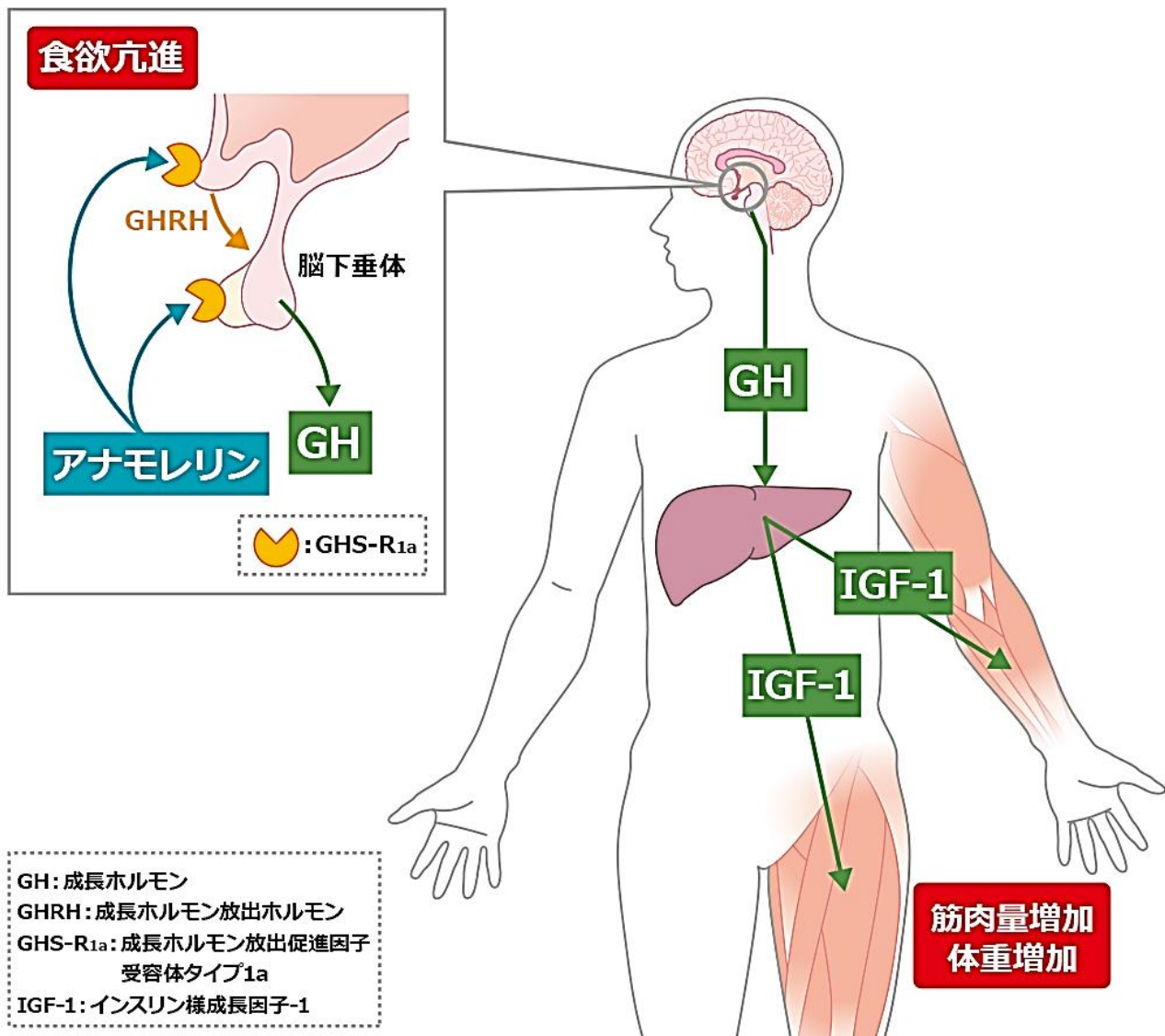


図3：アナモレリンの作用機序

(参考文献)

- ・日本終末期ケア協会ホームページ
- ・小野薬品工業株式会社ホームページ

(オノ オンコロジー) エドルミズ作用機序

より抜粋・加筆



# ○ 光線過敏症について

紫外線による日焼けはある程度の紫外線に当たれば誰にでも起こるものですが、普通は反応を起こさないような紫外線量でも敏感に炎症を起こす疾患を『光線過敏症』と言い、その原因は薬剤性やクロレラなどの食品による「外因性」と遺伝や代謝疾患、体質などによる「内因性」に分けられます。

今回、光線過敏症と光線過敏症を起こす可能性のある主な医薬品及び注意点について以下に紹介します。

## I. 光線過敏症とは

光線過敏症には内因性ならびに外因性の光毒性反応があり(表1)、その臨床像も、①光曝露中の発赤、②遅延型皮膚炎、③異常な皮膚角質化ならびに細胞の空胞化、④皮膚の落屑をはじめとして多岐にわたります。

内因性光毒性反応の多くは遺伝的疾患や代謝疾患による光線過敏性皮膚症であり、メラニン色素やニコチン酸の減少、DNA 修復欠損、ポルフィリン増加などがその原因と考えられています。

一方、外因性光線過敏症の原因となる化合物は医薬品、食品、化粧品素材など、これまでに多く特定されており、一部の化合物は本来そのような毒性反応を示さないもの、体内において構造変換を受けることによって初めて光毒性反応を示すものもあるため注意が必要です。

**表1 光線過敏症の種類**

タイプ	発症原因	疾患名
内因性	メラニン色素の減少	色素欠乏症
		色素性乾皮症
	DNA 修復機能の欠落	コケイン症候群
		ブルーム症候群
		ポルフィリン症
	皮膚中ポルフィリン類の増大	ハートナップ病
	ニコチン酸合成の減少	ヒドロキシキヌレニン尿症
小人症トリプトファン尿症		
外因性	光毒性物質(医薬品、化粧品、食品など)の摂取	光刺激性(狭義の光毒性)
		光アレルギー性
		光遺伝毒性・光がん原性

## II. 光線過敏症の発現リスクが高いとされる医薬品

これまでに薬剤性光線過敏症の原因となる医薬品は多く特定されていますが、特に一部の抗菌薬（キノロン系、スルホンアミド系、テトラサイクリン系など）、抗ヒスタミン薬、抗精神薬、利尿薬、消炎鎮痛薬において顕著な光毒性を認めることがあります。必ずしもこれらの光毒性薬物間に構造上の明確な類似性があるわけではありませんが、既報の光毒性薬物の構造上の特徴としては、①分子内に UV/VIS を強く吸収する発色団、②ハロゲン化アリール、③アリールスルホンアミド構造、④2-アリルプロピオン酸構造、あるいは⑤多環芳香族などを有することが多いとされています。薬剤性光線過敏症の発現リスクが高いとされる主な医薬品の一覧を表2に示します。



表2 薬剤性光線過敏症の発現リスクが高いとされる主な医薬品の一覧

分類	成分名	当院採用薬
降圧剤	カプトプリル	カプトリル錠 25mg (臨時採用薬)
	カンデサルタン	カンデサルタン錠 8mg
チアジド系利尿薬	トリクロルメチアジド	フルイトラン錠 2mg
降圧配合薬 (チアジド系含有)	カンデサルタン + ヒドロクロロチアジド	エカード配合錠 HD (院外専用薬)
	バルサルタン + ヒドロクロロチアジド	コディオ配合錠 EX (院外専用薬)
	テルミサルタン + ヒドロクロロチアジド	ミコンビ配合錠 AP・BP (院外専用薬)
抗ウイルス薬	リバビリン	レベトールカプセル 200mg
	ポリコナゾール <sup>※1,2</sup>	ポリコナゾール錠 200mg
抗うつ薬・抗精神薬	クロミプラミン	アナフラニール錠 10mg (院外専用薬)
抗悪性腫瘍薬	アレクチニブ	アレセンサカプセル 150mg (臨時採用薬)
	エルロチニブ	タルセバ錠 150mg タルセバ錠 25mg・100mg (臨時採用薬)
	クリゾチニブ	ザーコリカプセル 200mg・250mg (臨時採用薬)
	ダブラフェニブ	タフィンラーカプセル 50mg・75mg (臨時採用薬)
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg・100mg
	パクリタキセル	アブラキサン点滴静注用 100mg

分類	成分名	当院採用薬
抗悪性腫瘍薬	ベキサロテン <sup>※1</sup>	タルグレチン 75mg (臨時採用薬)
非ステロイド性 抗炎症薬 (NSAIDs)	ケトプロフェン <sup>※2-4</sup>	ケトプロフェンテープ 40mg モーラスパップ XR120mg
	ジクロフェナク	ジクロフェナク Na 錠 25mg ジクロフェナク Na ゲル 1% ジクロフェナクナトリウム坐剤 12.5mg・25mg・50mg ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg ナポール SR カプセル 37.5mg
光線力学診断用薬	アミノレプリン	アラベル内用剤 1.5g (臨時採用薬)
抗線維化薬	ピルフェニドン <sup>※1,2</sup>	ピレスパ錠 200mg (臨時採用薬)
抗アレルギー薬	クロルフェニラミン	ネオレスタール注射液 10mg
その他	シロリムス <sup>※2</sup>	ラパリムスゲル 0.2% (臨時採用薬)
	スルファジアジン	ゲーベンクリーム 1%

※1: 外出時: 長袖衣服、帽子、日傘、サンスクリーンの使用の記載あり

※2: 「重要な基本情報」として添付文書に記載されている

※3: 光線過敏症の既往歴のある患者には禁忌

※4: 「重大な副作用」として添付文書に記載されている

NSAIDs の中では、特にケトプロフェンを含有する外用薬では光アレルギー性接触皮膚炎の副作用がよく知られており、頻度も低くありません。使用したことを忘れた数か月後に症状が出ることもあり注意が必要です。

また同じプロピオン酸系の医薬品との間に交叉反応が認められるため、同じ系統の外用・内服薬により光接触皮膚炎や光線過敏型薬疹が誘発されるので注意が必要です。

かつてはサイアザイド系利尿薬や解熱鎮痛薬、ニューキノロン系抗菌薬による光線過敏症が多くみられていましたが、光線過敏症を生じにくい新しい医薬品が開発されるとともに使用頻度は減少し、薬剤性の光線過敏症は減少していました。しかし近年はサイアザイド系利尿薬を配合した降圧剤が次々に発売され、再び光線過敏症の発症が増えています。服用開始後 1~2 ヶ月後に発症することが多いといわれています。



#### 【光線過敏症を起こさない貼付剤】

MS 冷シップ(院外専用薬)・MS 温シップは光線過敏症の副作用は報告されておりません。

また、ロキソプロフェン Na テープ(院外専用薬)は、光線過敏症を起こす原因となる化学構造式のベンゾイル基を持っていないため光線過敏症を起こさないと言われています。



### Ⅲ. 光線過敏症に対する主な注意点

#### 【外用剤使用上の注意点】

貼付剤を剥がした後も皮膚炎を起こすことがあります。外用剤を使用している時、使用後4週間は衣服やサポーターで患部を隠すようにします。

また、薬剤性光線過敏症では交差性が認められることがあり、患者から光線過敏症の被疑薬について情報収集した際には、被疑薬と同系列の医薬品についてもリスクが存在することを情報提供する必要があります。

#### 【日常生活での注意点】

光線過敏症は医薬品によるものだけではなく、セロリ、クロレラ、ドクダミなどの食品や化粧品でも起きる可能性があります。また前記で挙げた医薬品は一部であり医薬品によっても症状が異なります。

#### 【日焼け止め使用時の注意点】

光線過敏症を予防するためには、衣服やサポーターなどを用いることと、サンスクリーン剤の使用も効果的です。しかし、海外ではケトプロフェン外用剤と日焼け止めを併用することにより、光線過敏症が増強され重篤な副作用へ発展する症例が報告されています。日焼け止めに含まれるオキシベンゾンやオクトクリレン物質とケトプロフェンが交叉感作するためです。これらの成分を含む製品は避けるよう指導する必要があります。



#### 参考文献)

各社添付文書、インタビューフォーム

日経 DI クイズ皮膚科編

薬剤性光線過敏症 薬局,Vol.71 No.8 2020

埼玉協同病院薬剤科 DI ニュース

高の原中央病院 DI ニュース

より抜粋・加筆



## ○グレープフルーツの成分と薬物との

### 相互作用について (2021/7 改訂)

食品と薬物との相互作用が注目されており、その代表的な例として、グレープフルーツとカルシウム拮抗剤の関係があります。グレープフルーツはカルシウム拮抗薬の消化管における吸収や代謝に影響して、薬物の効果を増強する可能性があります。また、最近では、グレープフルーツ以外の柑橘類も薬物との相互作用を起こす可能性が示されており、実際に患者さんからグレープフルーツ以外の柑橘類の薬物への影響について問い合わせを受けることもあります。

食品と薬物の相互作用の有無を単なる言葉としては知っていても、その情報の具体的な内容を理解していなければ、相互作用の影響を過大評価したり過小評価したりすることにつながります。正確な情報を入手することができれば、安全性に十分配慮しながら、柔軟な対応をすることが可能となります。

そこで今回、グレープフルーツ及びその他の柑橘類と薬物の相互作用について以下に紹介します。

#### 1. グレープフルーツの種類と相互作用を起こす成分

グレープフルーツが薬物と相互作用を起こす成分は、ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチン等のフラノクマリン類であることが明らかにされています。例えば、グレープフルーツジュースからフラノクマリン類（ベルガモチンやジヒドロキシベルガモチン）を除去したものでは、フェロジピン（グレープフルーツとの相互作用がよく知られているカルシウム拮抗薬）との相互作用は認められないことが示されています。

薬物との相互作用に関与する成分がフラノクマリン類であることが明らかにされるのに伴い、それら成分のグレープフルーツ中含量が測定されています。

フラノクマリン含量は、ピンクヤルビー種よりも白色種の方が多く、またその含量は果皮>果肉>種の順になっていることが報告されています。フラノクマリン類が果皮に多く含まれていることから、フラノクマリンを含む果皮を使用したマーマレード等でもその摂取量によっては相互作用が懸念されます。また、その影響は果汁だけではなく、果肉の摂取によっても起こるとの報告があります。フラノクマリン類は市販されているグレープフルーツオイルからも検出されています。同一製品でもロット番号が異なればフラノクマリン類の含有量は異なり、相互作用にも違いが生じる可能性があることに留意しなければなりません。



## 2. グレープフルーツと薬物の相互作用について

グレープフルーツによって相互作用を受ける薬物の特徴としては、ほとんどが CYP3A4 の基質となっています。そしてグレープフルーツは薬物の循環血液中からの除去速度には影響しない、また薬物を静脈内投与した条件では影響しないという理由から、相互作用を起こす部位は消化管と考えられています。

グレープフルーツの影響は CYP3A4 で代謝を受ける薬物で認められ、その作用機序は次のように考えられています。

代謝を受けやすい薬物は、本来ならば小腸上皮細胞に存在する薬物代謝酵素 CYP3A4 によってある程度代謝を受け不活性化されるため、循環血液中に入る薬物量が少なくなります。しかし、グレープフルーツ中のフラノクマリン類が CYP3A4 を阻害すると、薬物が不活性化されないため、循環血液中に入る薬物量は多くなり、その結果として体内濃度の指標となる AUC や Cmax が大幅に増加し、結果として薬物が効きすぎてしまう状況になります。

グレープフルーツジュース 200mL 程度の摂取でもカルシウム拮抗薬（フェロジピン、ニソルジピン）の効果が増強されるとの報告があります。また、グレープフルーツの薬物に対する相互作用は長く持続し、長いものでは3～7日間持続するとの報告もあります。そのため、薬物への相互作用を避けるためには、グレープフルーツの摂取を2、3日控えた方がよいとの考え方も示されています。



## 3. 添付文書にグレープフルーツ（ジュース）との

### 相互作用について記載のある主な当院採用薬

表1 添付文書にグレープフルーツ（ジュース）との相互作用について記載のある主な当院採用薬

※(院外)：院外専用採用薬 (臨)：特定患者臨時採用薬 (科)：科限定採用薬

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
抗てんかん薬	カルバマゼピン	本剤の代謝が抑制され血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤投与時は、グレープフルーツジュースを摂取しないよう注意すること。グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の小腸での代謝酵素を抑制し、血中濃度を上昇させるためと考えられている。 <b>【併用注意】</b>
	テグレトール細粒 50% テグレトール錠 100mg・200mg	
精神神経用薬	ピモジド	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがあるので、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。グレープフルーツジュースがチトクロム P450 (CYP3A4) による薬物代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 <b>【併用注意】</b>
	オーラップ錠 1mg(臨)	

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
中枢神経系用剤 その他の	ナルフラフィン塩酸塩	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。 <b>【併用注意】</b>
	レミッチ OD錠 2.5μg(院外)	
強心剤	無水カフェイン	カフェインの血中濃度が増加し、カフェインの作用が増強されるおそれがある。肝薬物代謝酵素 CYP1A2 を阻害し、カフェインのクリアランスを減少させる。 <b>【併用注意】</b>
	レスピア静注・経口液 60mg	
利尿剤	トルバプタン	代謝酵素の阻害により、本剤の作用が増強するおそれがある。本剤の代謝酵素である CYP3A4 を阻害し、本剤の血漿中濃度を上昇させる。 <b>【併用注意】</b> （【薬物動態】にも関連情報あり）
	サムスカ OD錠 7.5mg(科) サムスカ OD錠 30mg(臨)	
血圧降下剤	アジルサルタン・アムロジピンベシル酸塩	降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 <b>【併用注意】</b>
	ザクラス配合錠 HD(院外)	
	アゼルニジピン	本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A4 による本剤の代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。 <b>【併用注意】</b> （【薬物動態】にも関連情報あり）
	カルブブロック錠 8mg カルブブロック錠 16mg(院外)	
	アゼルニジピン・オルメサルタンメドキシミル	アゼルニジピンの血中濃度が上昇することが報告されている。降圧作用が増強されるおそれがあることから、本剤の服用中はグレープフルーツジュースを飲用しないよう注意すること。グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A4 によるアゼルニジピンの代謝を阻害し、クリアランスを低下させるためと考えられる。 <b>【併用注意】</b>
	レザルタス配合錠 HD(院外)	
アムロジピンベシル酸塩	本剤の降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分が本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 <b>【併用注意】</b>	
アムロジピン OD錠 5mg「明治」		

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
血圧降下剤	イルベサルタン・アムロジピンベシル酸塩	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用しないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 【併用注意】
	アイミクス配合錠 HD(院外)	
	カンデサルタンシレキセチル ・アムロジピンベシル酸塩	降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 【併用注意】
	ユニシア配合錠 HD(院外)	
	シルニジピン	本剤の血中濃度が上昇することが確認されている。発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の薬物代謝酵素の CYP3A4 を抑制するためと考えられる。 【併用注意】
	アテレック錠 10mg	
	エプレレノン	グレープフルーツジュースの摂取によりエプレレノン 100mg を投与した後のプレレノンの AUC <sub>0~∞</sub> 及び C <sub>max</sub> はそれぞれ 1.2 倍及び 1.3 倍の増加であった。 【薬物動態】
	セララ錠 50mg	
	テルミサルタン・アムロジピンベシル酸塩	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用しないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	ミカムロ配合錠 AP (院外)	
	ニフェジピン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合、本剤を減量するなど適切な処置を行う。またグレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。グレープフルーツジュースに含まれる成分が CYP3A4 を阻害し、本剤のクリアランスを低下させるためと考えられている。 【併用注意】
	アダラート L 錠 20mg(院外) ニフェジピン CR 錠 20mg「サワイ」	
	ニルバジピン	本剤の作用が増強するおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。相手薬が薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させるおそれがある。 【併用注意】
	ニバジール錠 4mg(院外)	
	バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 【併用注意】
エックスフォージ配合錠(院外)		

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
血圧降下剤	マニジピン塩酸塩	本剤の血中濃度が上昇することが報告されている。グレープフルーツ中の成分が、本剤の肝薬物代謝酵素である CYP3A4 を阻害することが考えられている。 【併用注意】
	カルスロット錠 20mg	
血管拡張剤	ベニジピン塩酸塩	血圧が過度に低下することがある。グレープフルーツジュースが、肝臓における本剤の代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇する。 【併用注意】
	ベニジピン塩酸塩錠 4mg「サワイ」	
	ニトレンジピン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されることがある。患者の状態を注意深く観察し、過度の血圧低下等の症状が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が本剤の肝代謝酵素（チトクローム P450）を抑制し、クリアランスを低下させるためと考えられている。 【併用注意】
	バイロテンシン錠 5mg(院外)	
	ベラパミル塩酸塩	
ワソラン錠 40mg	本剤の血中濃度を上昇させることがある。異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行うこと。また、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないよう注意すること。グレープフルーツジュースに含まれる成分のチトクローム P450(CYP 3A4)の阻害作用により、本剤の血中濃度を上昇させる。【併用注意】	
高脂血症用剤	アトルバスタチンカルシウム水和物	グレープフルーツジュース 1.2L/日との併用により、本剤の AUC <sub>0-72h</sub> が約 2.5 倍上昇したとの報告がある。グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害が考えられている。 【併用注意】
	アトルバスタチン錠 10mg「日医工」	
その他の循環器官用薬	ボセンタン水和物	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の副作用が発現しやすくなるおそれがあるので、本剤投与時はグレープフルーツジュースを摂取しないようにすること。グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	トラクリア錠 62.5mg	
	アムロジピンベンシル酸塩 ・アトルバスタチンカルシウム水和物	アムロジピンの降圧作用が増強されるおそれがある。同時服用をしないように注意すること。グレープフルーツに含まれる成分がアムロジピンの代謝を阻害し、アムロジピンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。 【併用注意】
	カデュエット配合錠	

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
消化器官用薬 その他の	ブデソニド	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4を抑制するためと考えられる。 【併用注意】
	レクタブル 2mg 注腸フォーム	
子宮収縮剤	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	本剤の血中濃度が上昇し、血管れん縮等の重篤な副作用を起こすおそれがある。本剤での報告はないが、CYP3A4の競合阻害により、本剤の代謝が阻害されるおそれがある。 【併用注意】
	パルタン M錠 0.125mg	
官及び肛門用薬 その他泌尿生殖器	タダラフィル	グレープフルーツジュースによる CYP3A4 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	ザルテア錠 5mg(科・院外)	
血液・体液用薬 その他の	シロスタゾール	本剤の作用が増強するおそれがある。グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意すること。これらの薬剤あるいはグレープフルーツジュースの成分が CYP3A4 を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇することがある。 【併用注意】(【薬物動態】にも関連情報あり)
	シロスタゾール OD錠 100mg プレタール OD錠 50mg(院外)	
痛風治療剤	コルヒチン	本剤の作用が増強することがある。併用する場合は減量あるいは低用量から開始するなど注意すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者には肝代謝酵素 CYP3A4 を強く阻害する薬剤は投与しないこと。肝代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより本剤の血中濃度を上昇させることがある。 【併用注意】
	コルヒチン錠 0.5mg 「タカタ」	
他に分類されない代謝性医薬品	シクロスポリン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時はグレープフルーツジュースの飲食を避けることが望ましい。グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。 【併用注意】
	ネオーラルカプセル 10mg・25mg・50mg ネオーラル内用液 10%(臨)	
	タクロリムス水和物	本剤の血中濃度が上昇し、腎障害等の副作用が発現することがある。本剤血中濃度のモニターを行い、必要に応じ減量・休薬等の処置を行う。本剤は主として薬物代謝酵素 CYP3A4 にて代謝される。この酵素で代謝される他の薬物との併用により、本剤の代謝が阻害され血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	プログラフカプセル 0.5mg・1mg プログラフ顆粒 0.2mg(臨)	
	トファシチニブクエン酸塩	
ゼルヤンツ錠 5mg(臨)	本剤の曝露量が増加するおそれがある。本剤とCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール(経口剤;国内未承認)併用での単回投与時に、本剤のAUCが103%、Cmaxが16%増加したとの報告があるので、併用時には本剤を5mg1日1回に減量するなど用量に注意すること。CYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】	

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
抗腫瘍性植物成分製剤	イリノテカン塩酸塩水和物	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する上記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身曝露量が増加することが考えられる。【併用注意】
	イリノテカン塩酸塩点滴静注液 40mg・100mg「ホスピーラ」	
その他の腫瘍用薬	アキシチニブ	グレープフルーツジュースが CYP3A4/5 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。【併用注意】
	インライタ錠 1mg・5mg(臨)	
	アベマシクリブ	本剤服用時は飲食を避けること。これらの薬剤等が CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。【併用注意】
	ページニオ錠 50mg・100mg・150mg(臨)	
	イマチニブメシル酸塩	本剤の血中濃度が上昇することがある。本剤服用中はグレープフルーツジュース飲食を避けること。発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分がCYP3A4を阻害することにより、本剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。【併用注意】
	グリベック錠 100mg	
	イブルチニブ	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。食品中に CYP3A 阻害作用を有する成分が含まれている。【併用注意】
	イムブルビカカプセル 140mg	
	エベロリムス	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用中はグレープフルーツジュース飲食を避けること。グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。【併用注意】
	アフィニトール錠 5mg(臨)	
	エルロチニブ塩酸塩	CYP3A4阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。【併用注意】
	タルセバ錠 100mg タルセバ錠 25mg・150mg(臨)	
オラパリブ	本剤投与時はグレープフルーツ含有食品を摂取しないよう注意すること。CYP3A 阻害作用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。【併用注意】	
リムパーザ錠 100mg・150mg		

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
その他の腫瘍用薬	ゲフィチニブ	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため、CYP3A4阻害剤との併用で、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。 【併用注意】
	イレッサ錠 250mg	
	スニチニブリンゴ酸塩	本剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤の用量を減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。これらの薬剤等が CYP3A4 の代謝活性を阻害するため、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	スーテントカプセル 12.5mg(臨)	
	ダサチニブ水和物	CYP3A4 阻害作用のない又は低い代替薬の使用が推奨される。CYP3A4 阻害作用の強い薬剤との併用が避けられない場合は、有害事象の発現に十分注意して観察を行い、本剤を減量して投与することを考慮すること。グレープフルーツジュースが CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 【併用注意】
	スプリセル錠 20mg・50mg	
	タミバロテン	本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。本剤の代謝には主に CYP3A4 が関与しているため、本剤の代謝が阻害され血中濃度が増加する可能性がある。 【併用注意】
	アムノレイク錠 2mg(臨)	
	テムシロリムス	テムシロリムス及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度が上昇する可能性があるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。CYP3A4を阻害することにより、本剤及びその代謝物であるシロリムスの血中濃度を上昇させるおそれがある。 【併用注意】
	トーリセル点滴静注液 25mg(臨)	
	ニロチニブ塩酸塩水和物	グレープフルーツジュースは CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝を促進し、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 【併用注意】
	タシグナカプセル 150mg・200mg	
	バゾパニブ塩酸塩	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。CYP3A4 活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	ヴォトリエント錠 200mg(臨)	
ベネトクラクス	本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、摂取しないよう注意すること。CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】	
ベネクレクスタ錠 100mg(臨)		

薬効	一般名	添付文書記載内容【記載箇所】
	当院採用薬	
その他の腫瘍用薬	ポスチニブ	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。CYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	ボシュリフ錠 100mg(臨)	
	ポナチニブ	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。CYP3A の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。 【併用注意】
	アイクルシグ錠 15mg(臨)	
	ラパチニブトシル酸塩水和物	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
タイケルブ錠 250mg		
アレルギー	ロールラチニブ	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。 【併用注意】
	ローブレナ錠 25mg・100mg(臨)	
ルス剤	ルバタジンフマル酸塩	同時摂取により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。CYP3A4 阻害により本剤の代謝が阻害される。 【併用注意】
	ルバフィン錠 10mg	
抗ウィ	アメナメビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。本剤の代謝を阻害すると考えられる。 【併用注意】
	アメナリーフ錠 200mg	
抗原虫剤	メフロキン塩酸塩	CYP3A4 酵素阻害作用を有するグレープフルーツジュースとの併用により本剤の血中濃度血中濃度が変動するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。本剤は肝チトクローム P-450 3A により代謝されることが示唆されているため、相互に影響を受ける可能性が考えられる。 【併用注意】
	メファキン「ヒサミツ」錠 275(臨)	



#### 4. グレープフルーツ以外の柑橘類と薬の相互作用について



グレープフルーツ以外の柑橘類にもフラノクマリン類を含有するものがあり、そのような柑橘類はグレープフルーツと同様に相互作用に注意が必要とされています。

代表的な柑橘類について、フラノクマリン類含有の有無(表 2)と、柑橘類の果汁・果皮に含まれるフラノクマリン類の量について、甘夏ミカンのフラノクマリン類含有量を 1 とした時の値(表 3)を以下に紹介します。

表 2 フラノクマリン類含有の有無

フラノクマリン類を含有するもの	スウィーティー、メロゴールド、バンペイユ、レッドポメロ、ダイダイ、ブンタン (ザボン)、ハッサク、サワーポメロ、メキシカンライム、甘夏ミカン、サンパウカン
フラノクマリン類が極微量または検出されなかったもの	ネーブルオレンジ、温州ミカン、ポンカン、イヨカン、デコポン、ユズ、レモン、スダチ、カボス

表 3 柑橘類の果汁・果皮に含まれるフラノクマリン類の量

※甘夏ミカンのフラノクマリン類含有量を 1 とした時の値

柑橘類	果汁	皮	柑橘類	果汁	皮
グレープフルーツ	21.7	3.5	日向夏	0.2	0.03
スウィーティー	20.8	2.3	レモン	0.1	0.2
バンペイユ	20.8	0.07	ネーブルオレンジ	0.1	0.0002
ダイダイ	5.3	0.07	スウィートオレンジ	0.02	0.02
ブンタン	3.8	0.6	ユズ	0.02	0.0004
カボス	1.7	0.001	イヨカン	—	0.0002
ハッサク	1.5	0.02	スダチ	—	0.0001
甘夏ミカン	1	1	ポンカン	—	0.00008
			キンカン	—	0.00002
			温州ミカン	—	—
			デコポン	—	—



【参考資料】

SDIC 質疑応答(DI-00140) 各医薬品添付文書 小児科臨床 57(12)2677、2004 月刊薬事 44(8)145、2002 薬事日報(10112)10、2005 調剤と情報 17(6)717、2011 日経ドラッグインフォメーション 214、p052、2015 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所「健康食品」の安全性・有効性情報 Rp.+ (レシビプラス) Vol.20 No.3 2021 夏 より抜粋・加筆

## ○ 多剤服用と転倒について

高齢者医療の現場では、「転倒」はしばしば発生するアクシデントの一つです。世界保健機構(WHO)の報告によると、65歳以上の高齢者の約30%が少なくとも年に1回は転倒し、85歳以上では50%に増加することが示されている。転倒を起こす高齢者の多くは、薬剤を多剤服用しており、その中の薬剤が転倒の危険因子となる場合があります。

そこで今回、薬剤と転倒について以下に紹介いたします。



### 1. 転倒による日常生活動作(ADL)障害

2019年の「国民生活基礎調査の概況」に報告されている要介護となった主な原因を見ると、「骨折・転倒」は要支援者、要介護者ともに3位となっています(表1)。また、2019年の「人口動態統計調査」では、「転倒・転落・墜落」による死亡は9,580人と報告されており、そのうちの多くを65歳以上の高齢者が占めています。2007年の大腿骨近位部骨折発生数は148,100人(男31,300人、女116,800人)であり、わが国では増加傾向が続いており、2030年には約30万人の大腿骨頸部/転子部骨折が発生すると推計されています。

このように転倒は高齢者のADLや生命予後に多大な影響を及ぼすため、転倒予防は高齢者医療の重要なテーマといえます。

表1 支援・介護が必要となった主な原因 2019(令和元)年

	要支援者	要介護者
1	関節疾患 (18.9%)	認知症 (24.3%)
2	高齢による衰弱 (12.8%)	脳血管疾患 (19.2%)
3	<b>骨折・転倒 (14.2%)</b>	骨折・転倒 (12.0%)
4	脳血管疾患 (10.5%)	高齢による衰弱 (11.4%)
5	心疾患 (7.1%)	関節疾患 (6.9%)
6	認知症 (5.2%)	心疾患 (3.3%)

厚生労働省:国民生活基礎調査の概況より



## 2. 転倒の要因

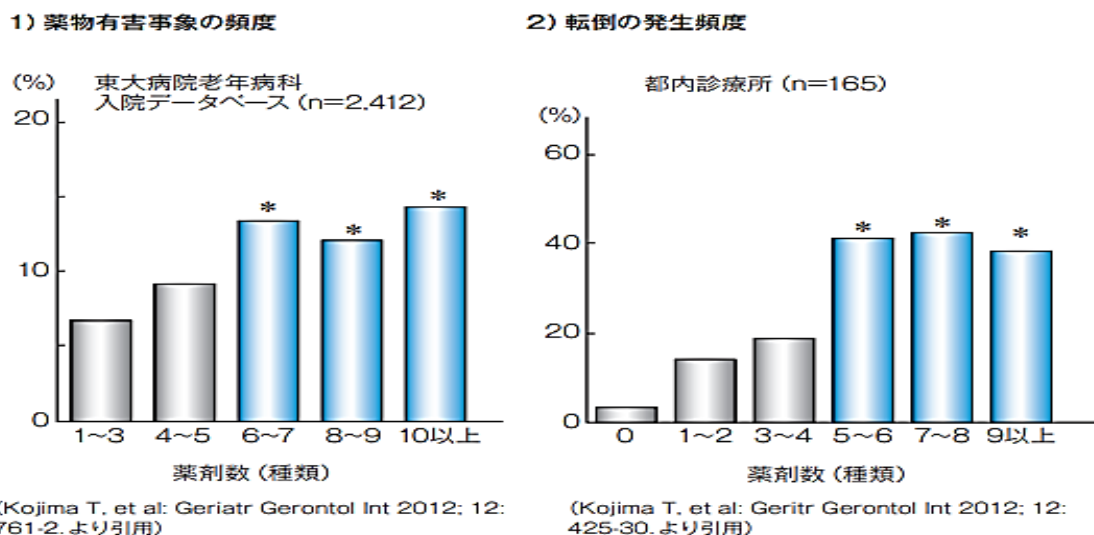
転倒の要因は、大きく「内的要因」と「外的要因」に分けられます。「内的要因」は、患者自身の身体に関連する問題で、加齢に伴う筋力や視力・聴力の低下や疾患(脳血管障害後遺症、糖尿病神経障害、パーキンソン病など)に加え、薬剤使用(睡眠薬、降圧剤、血糖降下薬など)も含まれます。「外的要因」は、患者を取り巻く環境に関わる問題で、段差や暗い照明、手すりの有無などの住環境やかかとの無いまたは滑りやすい履物などがあります。これら、「内的要因」と「外的要因」が重なることでより転倒が発生しやすくなります。

## 3. 多剤服用の原因とポリファーマシー

高齢者では、併存疾患が増加することで、複数の診療科・医療機関の受診により重複処方が生じるリスクが高くなります。また、症状が非特異的で診断がつきにくく、訴えも多くなるため、各症状への対処療法として処方薬剤が追加されやすく「多剤服用」を招きやすくなります。2019年の社会医療診療行為別統計の概況によると、院外処方において75歳以上の4割が5種類以上、約1/4が7種類以上の薬剤を処方されて多剤服用となっています。そして、多剤服用のなかでも有害なもの(薬物有害事象のリスク増加、服薬過誤、服薬アドヒアランス低下など)を「ポリファーマシー」として区別されます。薬物有害事象は薬剤数にほぼ比例して増加し、6種類以上が特に薬物有害事象の発生増加に関連します。また、転倒の発生頻度は5種類以上で高くなるとの報告があります。(図1)

一方、治療に6種以上の薬剤が必要な場合もあれば3種類で問題が生じる場合もあり、本質的にはその中身が重要です。そのため、診療開始時に薬剤の処方状況全体の把握、または薬局の一元化などの実施が、ポリファーマシーの解消に繋がるのではと期待されています。

図1 多剤処方と薬物有害事象および転倒の発生リスク





## 4. 転倒と薬剤

薬剤の副作用の中で、眠気・ふらつき・めまいなどの精神機能に影響を及ぼすものや脱力感・筋弛緩・パーキンソン症候群など運動機能に影響を及ぼすものが転倒のリスク要因と考えられます。代表的な薬剤は、向精神薬(鎮静/催眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬)、抗パーキンソン病薬、抗けいれん薬、心血管系作動薬(降圧薬、利尿薬)、抗コリン薬、麻薬などが含まれます。高齢者では薬物動態の変化、身体機能低下も相まって転倒リスクが高くなります。また、転倒のリスク要因となる薬剤を多種服用すればするほど、転倒リスクは上昇すると考えられているため注意が必要です。(表2)



表2) 転倒につながる薬剤の原因別リスト

転倒につながる副作用	代表的な薬効例
脱力、筋緊張低下	筋弛緩薬、抗不安薬、睡眠薬
眠気、ふらつき、 集中力・注意力低下	抗不安薬(ベンゾジアゼピン系)、睡眠薬、抗てんかん薬、 抗うつ薬、抗精神病薬(フェノチアジン系、ブチロフェノン系、 ベンザミド系)、麻薬、抗ヒスタミン薬
失神、起立性低血圧、 めまい	糖尿病治療薬(インスリン、経口糖尿病薬)、降圧薬(カルシウム拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE阻害薬など)、利尿薬、抗うつ薬、精神神経用薬
せん妄状態	抗パーキンソン病薬、ジギタリス製剤、オピオイド、 ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、抗コリン薬、利尿薬
失調	抗てんかん薬
視覚障害	抗コリン薬、抗うつ薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 抗結核薬
パーキンソンニズム	制吐薬、抗うつ薬、抗精神病薬





## 5. ポリファーマシーの防止と解消

ポリファーマシーと考えられる多剤服用患者に対し、薬剤を減量・変更することはもちろん重要ですが、現在までに系統的な減薬手順は確立されていません。減薬は、高齢者 ADL 改善・QOL 向上のための手段の一つではありますが、減薬すること自体が目的とはなりません。むしろ薬剤を減らすことにより新たな有害事象が生じることもあり、患者にとって適切かどうかを各段階で評価することが重要です。

また、患者やその家族など、医療を受ける側のポリファーマシーに対する理解を深めることも重要です。多剤服用にはリスクがあることを認識してもらい、複数の医療機関で処方を受ける際の注意を喚起する、サプリメントや OTC 医薬品を服用する際には、かかりつけの医師や薬剤師に相談するなど、常に自分の内服が「不適切」になっていないかを確認することの重要性を認識してもらえよう、医療従事者が伝えていくことが必要です。

更に、われわれ医療従事者は、特に高齢者は薬物有害事象を起こしやすいこと、いったん転倒・骨折を起こすと ADL や生命予後に大きな影響を与えてしまうことを念頭置かなくてはなりません。高齢者の身体・認知機能、生活環境は日々変化していきます。同じ処方であってもいつの間にか「不適切」な処方になっていないかということに注意を払う必要があります。



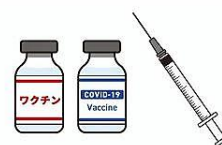
### <参考文献>

月刊薬事 2021.2

高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015

より加筆・抜粋

# ○ COVID-19 ワクチンについて



ワクチンはこれまで多くの疾病の流行防止と死亡者の大幅な減少をもたらし、現在もたくさんの方の感染症の流行を抑制しています。COVID-19 の感染拡大防止に、ワクチンの開発と普及が重要であることは言うまでもありません。一方で、ワクチンは感染症に罹患していない健常人や基礎疾患のある人に接種することから、きわめて高い安全性が求められます。

そこで今回 COVID-19 ワクチンの開発状況や各ワクチンの作用機序、副反応について以下に紹介します。

## 1. 現在の開発状況

世界で多数の COVID-19 ワクチンが開発中ですが、現時点での国内外のおもなワクチンを表 1 に示します。わが国ではファイザーの COVID-19 ワクチン(コミナティ筋注)が 2020 年 12 月 18 日に承認申請が行われ、2021 年 2 月 14 日に薬事承認、2 月 16 日に政省令が改正されました。また、アストラゼネカのワクチンは 2 月 5 日、モデルナのワクチンは 3 月 5 日に承認申請が行われています。わが国でも従来の組換えタンパク質などさまざまな方法によるワクチン開発が進んでおり、すでに臨床試験が開始されたものもみられます。

表 1. COVID-19 ワクチン開発状況

国	企業/アカデミア	ワクチンの種類	進行状況
米独	ファイザー/ビオンテック	mRNA	海外：緊急接種許可または承認 米・英・EU 等で接種開始 国内：薬事承認
米	モデルナ	mRNA	海外：緊急接種許可、米で接種開始 国内：武田薬品が臨床試験開始
英	アストラゼネカ/オックスフォード	ウイルスベクター	海外：承認、英で接種開始 国内：承認申請
米	ジョンソンエンドジョンソン	ウイルスベクター	海外：米国で緊急接種許可 国内：第 I 相臨床試験
仏	サノフィ	組換えタンパク <sup>a</sup> mRNA <sup>b</sup>	<sup>a</sup> 米で第 I / II 相臨床試験 <sup>b</sup> 2021 年第 1 四半期に第 I / II 相臨床試験予定
米	ノババックス	組換えタンパク質	海外：英米で第 III 相臨床試験 国内：武田薬品が製造販売予定
日本	塩野義/感染研/UMN ファーマ	組換えタンパク質	国内：第 I / II 相臨床試験
日本	アンジェス阪大/タカラバイオ	DNA	国内：第 II / III 相臨床試験
日本	第一三共/東大医科研	mRNA	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	KM バイオロジクス/東大医科研/ 感染研/基盤研	不活化(従来型)	国内：2021 年 3 月から臨床試験
日本	ID ファーマ/感染研	ウイルスベクター	国内：2021 年 3 月から臨床試験

## 2. ワクチンの作用機序

### 1) 生ワクチンと不活化ワクチン

ワクチンとは、病原体特異的な免疫を獲得させるために投与する弱毒化または死滅させた病原体および病原体の成分を含む生物学的製剤の一種です。特異的な免疫というのは、標的とした病原体だけに有効な免疫という意味です。弱毒化した病原体を用いるものを「生ワクチン」、死滅させた病原体や病原体の成分を用いるものを「不活化ワクチン」と呼んでいます。この他に、感染性のあるウイルスベクターを用いたワクチンも開発されています。現在開発中の COVID-19 ワクチンには、不活化ワクチンまたはウイルスベクターワクチンが多くみられますが、生ワクチンの開発も行われています。

各ワクチンの仕組み並びに特徴について図1に示します。これまでの不活化ワクチンに用いられた病原体の成分は、タンパク質や多糖体が主体でしたが、COVID-19 ワクチンでは、mRNA（メッセンジャーRNA）、DNA などの核酸が用いられています。核酸ワクチンやウイルスベクターワクチンは迅速に実用化できる利点があり、緊急性が求められるパンデミックワクチンの方法として有用です。

図1. ワクチンの仕組みと特徴

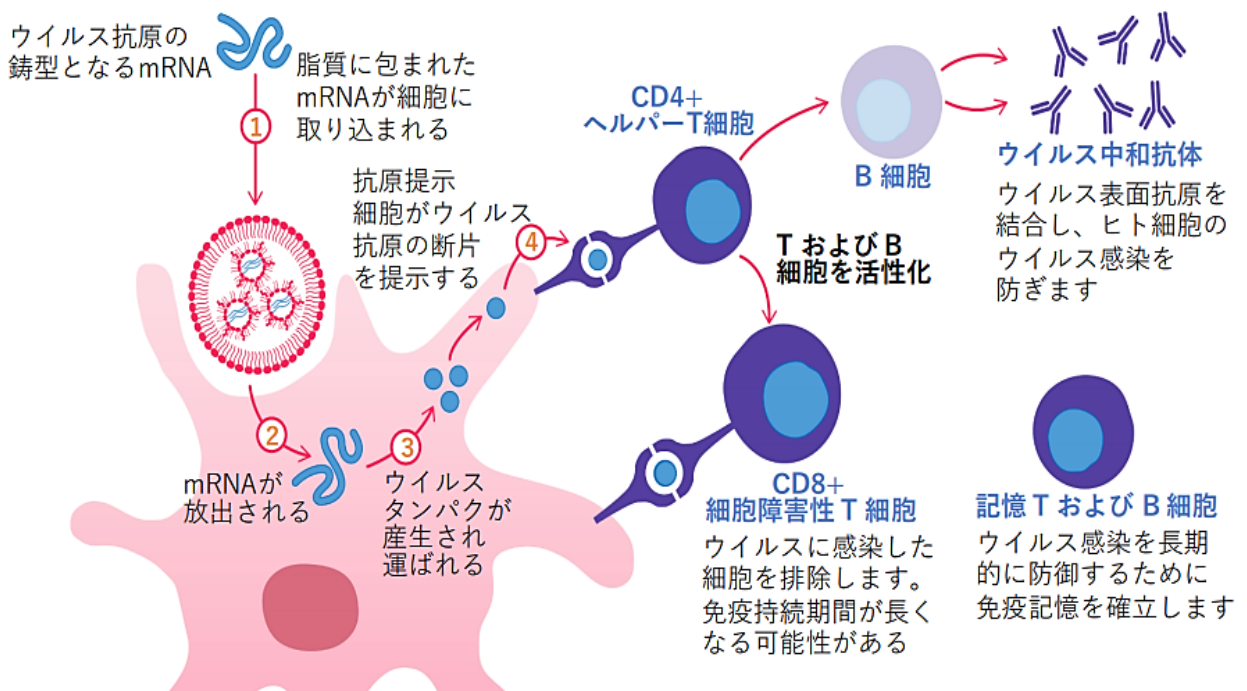


## 2) mRNA ワクチンの作用機序

mRNA は、人体や環境中の RNA 分解酵素で簡単に破壊されるため、構造の改変・最適化したのち、分解を防ぐために脂質でできた脂質ナノ粒子 (lipid nanoparticle, LNP) で包んでカプセル化しています。また、この LNP によって人の細胞内に mRNA が取り込まれやすくなります。mRNA ワクチンは筋肉内注射で投与されますが、筋肉細胞や樹状細胞という免疫担当細胞の中で mRNA を鋳型としてタンパク質が作られ、生成されたタンパク質の一部がリンパ球に提示され、免疫応答が起こります。また、mRNA 自体が自然免疫を刺激する働きもあり、免疫誘導を促進します。(図 2)

ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンはいずれもスパイクタンパク質の遺伝子全体を用いており、mRNA ワクチン接種により筋肉細胞内でスパイクタンパク質が生成され、結果的に生体内にスパイクタンパク質に対する特異抗体が誘導されます。新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) がヒトの細胞内に侵入するためにはヒト細胞上のアンギオテンシン転換酵素 2 (ACE2) と結合することが必要ですが、ワクチンによって誘導されたスパイクタンパク質に対する特異抗体は、SARS-CoV-2 の細胞内侵入を阻止すると考えられます。mRNA ワクチンの臨床試験はすでに HIV 感染症や各種のがんワクチンなどでも行われてきましたが、ヒトに実用化されたのは今回が初めてです。

図 2. mRNA ワクチンの作用機序





### 3) ウイルスベクターワクチンの作用機序

ウイルスベクターワクチンとは、アデノウイルスなど感染力のあるウイルスに特定の遺伝子を組み込み人体に投与するものです。すでに先天性の代謝疾患や癌の治療に応用されており、感染症の領域でもエボラ出血熱のワクチンとして海外で実用化されています。mRNA ワクチンと同様に、ヒトの細胞内で遺伝子からタンパク質が合成され、免疫応答が起こります。

ベクター（運び屋）としてのウイルス自体には病原性はありませんが、人体内で複製されて増殖するものと、複製されず人体内で増殖できないものがあります。アストラゼネカのウイルスベクターワクチンはチンパンジーアデノウイルスを用いたもので、人体内で複製できません。ベクターに SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の遺伝子全体を組み込んであり、スパイクタンパク質に対する免疫が誘導されます。

## 3. ワクチンの安全性について

### 1) ワクチン接種後の副反応と対応・準備すべき医薬品等について

ワクチンの副反応とは、ワクチン自体によって誘導された健康上不利益なことまたはそれが疑われるものですが、副反応がまったくないワクチンはありません。接種部位には腫脹や痛みなど何らかの局所反応が必ずみられますし、一定の頻度で発熱や倦怠感などの全身症状も一過性にみられます。ごくまれに、接種直後のアナフィラキシーショックなどの重篤な健康被害も発生します。ワクチン接種後の副反応（表2）とそれに対する対応・準備すべき医薬品等（表3）について以下に示します。

表2. ワクチンによる主な副反応

不活化ワクチン	<ul style="list-style-type: none"><li>● アナフィラキシー、じんましん等のアレルギー反応、発熱、熱性けいれん、脳症等</li><li>● 局所症状：注射部位の発赤、硬結、疼痛等</li></ul>
生ワクチン	接種後24時間以内に発熱等が起きることは極めてまれ。 <ul style="list-style-type: none"><li>● 弱毒したウイルス・細菌等による感染症状</li></ul>
COVID-19ワクチン (コミナティ筋注)	<ul style="list-style-type: none"><li>● アナフィラキシー、疲労、頭痛、発熱等</li><li>● 局所症状：注射部位の疼痛、腫脹、発赤・紅斑等</li></ul>

表 3. 重篤な副反応に対する対応

アナフィラキシー	第一選択治療はアドレナリン(ボスミン)(0.01mg/kg、最大0.5mg)あるいはエピペン注射液0.3mgの筋肉注射。同時に酸素吸入と生理食塩水の急速点滴投与、呼吸困難が強い場合は短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬 (pMDI)の吸入。
けいれん	数分であれば、襟元を楽にして静かに寝かせ、けいれんの型、持続期間等を観察する。短時間でけいれんが止まらない場合は、以下の処置を行い、直ちに専門医療機関へ搬送。 ジアゼパム坐薬 0.4~0.5mg/kg 人工呼吸と静脈路確保が可能な場所であれば、ジアゼパム静注 0.3mg/kg(呼吸停止に注意)
心停止	胸骨圧迫、気道確保、人工呼吸
自律神経性ショック	頭部を低く、仰向けで安静、長引けば酸素吸入
じんましん	抗ヒスタミン剤投与。重症例ではヒドロコルチゾンの静注・筋注

## 2) COVID-19 ワクチンの副反応の発現頻度について

COVID-19 ワクチンとして開発されているワクチン、とくに mRNA は分解されやすく長期間細胞内に残存することはなく、またヒトの染色体に組み込まれることはありませんので、比較的安全性は高いことが予想されます。しかしながら、mRNA を今後繰り返し投与する場合の安全性や LNP に含まれる脂質の長期的な安全性はまだ明らかになっていません。いずれの COVID-19 ワクチンもヒトでは初めての試みですので、どのような副反応がどのくらいの頻度でみられるのかを理解し、接種後の健康状態をよく観察しておくことが重要です。

COVID-19 ワクチンの局所反応では、mRNA ワクチンの疼痛(痛み)の頻度が70~80%台と高いことが報告されています。(ファイザーのコミナティ筋注では、活動に支障が出る中等度以上の疼痛が、1回目接種後の約30%、2回目接種後の約15%に、日常生活を妨げる重度の疼痛が、1回目で0.7%、2回目で0.9%報告されています。)疼痛の70~80%という頻度は、成人における不活化インフルエンザワクチン接種時の頻度10~22%に比べてはるかに高く、比較的接種部位の疼痛が強いとされている23価肺炎球菌ワクチン(PPSV23)の58.3%、13価肺炎球菌ワクチン(PCV13)の68.2%と比べて同等もしくはそれ以上です。なおこの接種後の疼痛は接種数時間後から翌日にかけてみられるもので、1~2日間ほどで軽快します。注射の際の痛みは軽微と思われます。

mRNA ワクチンでは、さらに全身反応の有害事象が高頻度にみられています。とくに、倦怠感、頭痛、寒気、嘔気・嘔吐、筋肉痛などの頻度が高くなっていますが、これ

らの症状は対照群でもある程度みられていることに注意が必要です。

発熱（38℃以上）は1回目では少ないですが、2回目の接種後に10～17%みられています。発熱は対照群ではほとんどみられていませんので、ワクチンによる副反応の可能性が高いと思われます。とくに高齢者よりも若年群で頻度が高い傾向があります。不活化インフルエンザワクチン、PPSV23、PCV13の発熱の頻度は、それぞれ1～2%、1.6%、4.2%ですので、mRNA ワクチンでは注意が必要です。

これらの臨床試験の被接種者は白色人種がほとんどで、アジア系の割合が少ないため、人種による副反応の頻度の違いがあることを前提に、国内での被接種者の安全性の確認が欠かせません。

アナフィラキシーの頻度については、米国の調査では mRNA ワクチン 100 万接種あたり 4.5 とされており、すべてのワクチンでの頻度(1.31)に比べて高くなっています。ファイザーとモデルナの mRNA ワクチンのアナフィラキシーに関する報告をまとめると、女性が 94.5%を占め、アナフィラキシーの既往をもつ方の割合は 38.7%、接種後 15 分以内に 77.4%、30 分以内に 87.1%が発症しています。アナフィラキシーの症状は、ほとんどが皮膚症状と呼吸器症状を伴うもので、アナフィラキシーショックを疑わせる血圧低下は 1 例のみでした。アナフィラキシーの原因物質のひとつに、LNP の表面に存在するポリエチレングリコール (PEG) があげられており、IgE を介した即時型アレルギー反応が推定されています。PEG は薬剤や化粧品などに広く使用されているため、これらに対するアレルギーの既往を持つ方ではとくに注意が必要です。

### 3) ワクチン接種後の発熱・疼痛に対する対応

ワクチン接種後の発熱や疼痛に対してアセトアミノフェンや非ステロイド性解熱鎮痛薬を使用することは可能です。ただし、発熱・疼痛の出現する前にあらかじめ内服しておくことは望ましくありません。解熱鎮痛薬をあらかじめ使用することでワクチンの免疫原性が低下するという報告もあり、解熱鎮痛薬の投与が免疫原性に影響を与える可能性には注意が必要です。接種後の発熱や疼痛は一過性のものであり、ワクチンによって免疫が誘導されていることを示す症状であることを理解してもらうことが重要です。

参考文献) 日本感染症学会：COVID-19 ワクチンに関する提言（第2版）  
厚生労働省 Hp：新型コロナワクチンについて  
Pfizer Hp：mRNA ワクチンについて  
内閣官房 Hp：新型コロナウイルス感染症対策分科会 資料  
スズケン医療情報課：質疑応答（DI-00169）  
武田薬品工業：News Release より抜粋・加筆