

2023年度

号数	月	タイトル
359	3	術前に休薬が必要な薬剤について
358	1・2	市販薬のオーバードーズについて
357	12	授乳婦への薬物治療について
356	10・11	重篤な肝機能障害時に禁忌となる薬剤について
355	9	薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー2023の概要について
354	8	ヘルパンギーナ感染症について
353	6・7	フォーミュラリの成果について（第2報）
352	5	男性の更年期障害とLOH症候群について
351	4	女性の更年期障害と薬物療法について

◎ 術前に休薬が必要な薬剤について

手術を受ける際に注意が必要となる代表的薬剤には、「抗血栓薬」があります。抗血栓薬（抗血小板薬および抗凝固薬）を服用中の患者が出血を伴う処置や手術を受ける際には、出血の増加を防ぐために事前に休薬するなどの対応が必要です。しかしながら急に抗凝固療法を中止すると、リバウンド現象として一過性に血栓形成が亢進し、血栓塞栓症を誘発する可能性が示唆されています。手術それ自体が生体で血栓形成傾向にする要因でもあるため、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、抗血栓薬以外にも注意が必要となる薬剤はいくつかあり、手術を受ける際には持参薬等の確認が重要となります。

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」が組織化されました。「患者サポートセンター」の常駐薬剤師は、患者さんとの入院前面談にて持参薬等の情報を収集し、必要時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。

令和5年8月から術前に休薬が必要な薬剤として「SGLT2阻害薬」が新たに追加されたことから、現在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について改訂されたものを以下に紹介します。

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 ^{1),2),4),10)}
	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・ ボノプラザンフマル酸塩配合剤	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	
	プラスゲレル塩酸塩	エフィエント錠	14日以上 ^{8),10)}
	チカグレロル	ブリリント錠	5日 ^{6),8)}
	シロスタゾール	プレタール OD 錠	3日 ^{1),2),4)}
	イコサペント酸エチル	エパデール S	7～10日 ^{3),4),6),7)}

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	ベラプロストナトリウム	ドルナー錠 プロサイリン錠	1～2日 ^{5),9)}
	サルポグレラート塩酸塩	アンプラーグ錠	1～2日 ^{5),9)}
抗凝固薬	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	3～5日 ^{1),2),3),4)}
	ダビガトランエテキシラート メタンスルホン酸塩	プラザキサカプセル	24時間～4日 ⁸⁾ (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 ⁸⁾
	アピキサバン	エリキューズ錠	24時間 (大手術の場合は 48時間以上) ⁸⁾
	エドキサバントシル酸塩	リクシアナ錠	24時間以上 ⁸⁾
血管拡張薬	リマプロストアルファデクス	オパールモン錠	1日 ^{4),6),7)}
冠血管 拡張薬	トラピジル	ロコルナール錠	2日 ^{4),9)}
	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 ^{6),7)}
脳循環・代謝 改善薬	イブジラスト	ケタスカプセル	3日 ^{4),6),7),9)}
	イフェンプロジル酒石酸塩	セロクラール錠	1～2日 ^{4),6),7),9)}
	ニセルゴリン	サアミオン錠	2日 ^{4),6),7),9)}
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 ^{6),9)}
骨粗鬆症 治療薬	ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ錠	3日 ^{4),8)}
	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 ⁸⁾
	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	
	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	
	トランドラプリル	オドリック錠	
	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 ⁸⁾
	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	
	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 ⁸⁾

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	メトグルコ錠 グリコラン錠 メタクト配合錠 イニシンク配合錠 メトアナ配合錠 エクメット配合錠	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) ^{6),8)}
	ブホルミン塩酸塩	ジベトス錠	

糖尿病薬(SGLT2 阻害剤)

薬効 (適応症)	一般名	代表薬剤名	当院における 休薬期間
糖尿病 心不全 腎臓病	ダパグリフロジンプロピレングリ コール水和物	フォシーガ錠	3 日間 * ^{11),12),13)}
糖尿病 心不全	エンパグリフロジン	ジャディアンス錠	
糖尿病 糖尿病を合併 する腎臓病	カナグリフロジン水和物	カナグル錠	3 日間 ^{11),12),13)}
糖尿病	イプラグリフロジン L-プロリン	スーグラ錠	
	トホグリフロジン水和物	デベルザ錠	
	ルセオグリフロジン水和物	ルセフィ錠 ルセフィ OD フィルム	
	テネリグリプチン臭化水素酸塩水 和物・カナグリフロジン水和物	カナリア配合錠	
	シタグリプチンリン酸塩水和物/イ プラグリフロジン L-プロリン	スージャヌ配合錠	
エンパグリフロジン/リナグリプチン	トラディアンス配合錠		

* 2 型糖尿病を合併しない心不全患者は、術前の終日絶食日(基本は手術日)は休薬

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 ⁸⁾

女性ホルモン関連薬

薬効	一般名	対象薬剤名	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) ^{4),8)}
	エチニルエストラジオール・ ノルエチステロン	ルナベル配合錠 LD ルナベル配合錠 ULD 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	
	レボノルゲストレル・ エチニルエストラジオール	ラベルフィーユ 21 28 ジェミーナ配合錠 アンジュ 21 28 トリキュラー錠 21 28	
	デソゲストレル・ エチニルエストラジオール	マーベロン 21 28 ファボワール錠 21 28	
	結合型エストロゲン	プレマリン錠	
	エストリオール	エストリール錠 ホーリン錠	術前 (【特定の背景を有する 患者に関する注意】欄 に記載あり) ⁸⁾
	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	
	17β-エストラジオール	ジュリナ錠	
		エストラーナテープ	
		ディビゲル ル・エストロジェル	
エストラジオール・ ノルエチステロン	メノエイドコンビパッチ		

プラノパール錠：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」

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)
- 1 1) 糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation
- 1 2) CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation
- 1 3) 心不全治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation
- 1 4) Drug information 第 311 号

より抜粋・加筆

○市販薬のオーバードーズについて

薬物の乱用というのは、覚せい剤など法律に抵触するものを使用した場合や、処方薬や市販薬等を本来の使用目的ではない方法で使用した場合、用法・用量を守らない等、「ルール違反」といえるものがその範疇に入ります。薬物の乱用を繰り返していくと、徐々に薬物がなくてはならないものになり、問題が起きていても行動が修正できないコントロール障害の状態、すなわち薬物への依存に発展していきます。

最近ではより手に入りやすい処方薬や市販薬の乱用が増えてきており、市販薬の乱用は特に 10 歳代の子供において年々増加しています。当院においても、市販薬のオーバードーズで救急搬送される症例も経験しております。

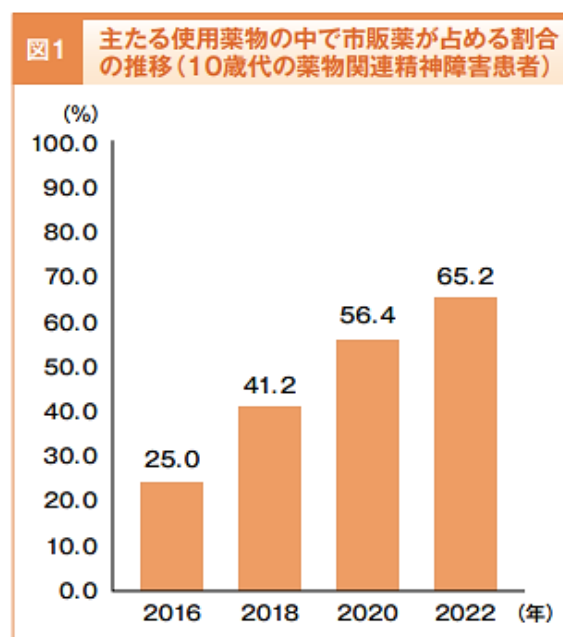
そこで今回、市販薬のオーバードーズ及び一例として近年増加していると言われているカフェイン中毒について以下に紹介します。



1. 薬物乱用について

過去、乱用される薬物は覚せい剤やシンナー等が多かったのですが、近年は医療機関での処方薬であるベンゾジアゼピン系の睡眠薬や抗不安薬、および市販薬等、入手しやすい薬物が多くなってきています。

日本では 1987 年から全国の精神科医療施設に入院または外来で診療を受けた患者の実態調査がほぼ 2 年ごとに実施されており、2022 年には「アルコール以外の精神作用物質使用による薬物関連精神障害患者」を対象に、1 年以内に使用がある主たる薬物（現在の精神科的症状に関して臨床的に最も関連が深いと思われる薬物）の内訳が示されましたが、上位の睡眠薬・抗不安薬 28.7%、覚せい剤 28.2%に次いで、市販薬は 20.0%も占めていました。年代別のデータとして 10 歳代では、市販薬の使用の割合が 2016 年は 25.0%でしたが、2022 年は 62.5%まで増加しています。（図 1）



令和4年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
（医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス政策研究事業）分担研究報告書
全国の精神科医療施設における薬物関連精神疾患の実態調査（研究分担者：
国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 薬物依存研究部 部長 松本俊彦氏）
をもとに作成

2. 乱用等のおそれのある医薬品の成分について

市販薬は家庭内に日常的に存在し、高額ではなく、お酒やタバコとは異なり、未成年でも購入することができます。また、ドラッグストアの複数店舗で同日に購入することも可能であり、ネット販売なども含めると簡単に入手できる状況となっております。

厚生労働省からは、乱用等のおそれのある医薬品として 6 つの成分が指定されています（表 1）。

表 1 乱用等のおそれのある医薬品 6 成分

<ol style="list-style-type: none"> 1. エフェドリン 2. コデイン 3. ジヒドロコデイン 4. プロモバレリル尿素 5. プソイドエフェドリン 6. メチルエフェドリン
<p>これらの成分を含む一般用医薬品等について、リスク区分に応じた情報提供等に加えて</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 購入者が若年である場合の氏名・年齢の確認 ● 他店舗での購入状況や購入理由等の確認 ● 販売時の数量の制限（原則として一人一包装単位）を行っている。

日本の市販薬の特徴は、オピオイドであるコデインや覚せい剤の前駆物質であるエフェドリンなど、さまざまな成分がカクテルのように含まれていることです。依存性の高さや健康被害等によりすでに医療機関で処方されなくなった成分も含まれており、これらの依存性物質が混合されることで依存性もさらに高くなるといわれています。

3. 市販薬の乱用について

先述の実態調査では、薬物関連精神障害患者が使用した市販薬について、成分別の割合も報告されていますが、その大半はジヒドロコデインでした（表 2）。



表 2 薬物関連精神障害患者が 1 年以内に使用した市販薬の含有成分の割合

市販薬（鎮咳薬、感冒薬、鎮痛薬、睡眠薬等）の内訳、重複あり 対象例：204 例（3 名回答なし）	
ジヒドロコデイン含有群	73.5%
デキストロメトルファン含有群	14.7%
プロモバレリル尿素主剤群	16.7%
ジフェンヒドラミン主剤群	8.8%
カフェイン単剤群	4.4%
その他の市販薬群	2.5%

乱用や依存が問題となり得る市販薬の種類には、総合感冒薬、鎮咳薬、鎮痛薬、鎮静薬、睡眠改善薬、カフェイン製剤等さまざまです。

製品として圧倒的に乱用が多いとされるのは鎮咳薬の「ブロン」です。「ブロン」にはジヒドロコデインが含まれています。ジヒドロコデインは総合感冒薬の「パブロン」や「ルル」等にも含まれており、大量に服用すれば麻薬と同様に多幸感が得られます。また、ブロモバレリル尿素は、鎮静薬の「ウット」や鎮痛薬の「ナロンエース」等に含まれています(表 3)。



表 3 乱用の頻度が高い市販薬

製品	成分	乱用の目的や転帰
ブロン/ エスエスブロン錠 (鎮咳薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・ジヒドロコデインリン酸塩 ・dl-メチルエフェドリン塩酸塩 ・クロルフェニラミンマレイン酸塩 ・無水カフェイン 	<ul style="list-style-type: none"> ・乱用例が突出して多い ・家事や仕事の意欲を高める、または不安や緊張を軽減する目的で服用する ・容易に過量、連日の使用となる ・1 瓶 84 錠入りを 1 日に 1~2 瓶飲んでしまう人もいる ・退薬症状として筋肉痛、関節痛、下肢、嘔吐、悪寒等がみられる
パブロンゴールド A (感冒薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・ジヒドロコデインリン酸塩 ・クロルフェニラミンマレイン酸塩 ・アセトアミノフェン ・dl-メチルエフェドリン塩酸塩 ・無水カフェイン ・グアイフェネシン ・リボフラビン(ビタミン B2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ブロン錠とほぼ同じ成分に、消炎鎮痛目的のアセトアミノフェンが加わっている ・アセトアミノフェンは肝障害や腎障害を起こす ・鎮咳薬と同様の目的で使用される
ウット (鎮静薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・ブロモバレリル尿素 ・アリルイソプロピルアセチル尿素 ・ジフェンヒドラミン塩酸塩 	<ul style="list-style-type: none"> ・睡眠薬を処方しても代用できない ・過量服薬で意識障害を起こして救急搬送される ・もうろう状態で転倒・事故、記憶欠損などが生じる ・過量服薬継続後に中断すると強直間代性発作が起こることがある
ナロンエース T (鎮痛薬)	<ul style="list-style-type: none"> ・ブロモバレリル尿素 ・無水カフェイン ・イブプロフェン ・エテンザミド 	<ul style="list-style-type: none"> ・気分の安定や不安の除去を目的として使用される ・過量服薬で意識障害を起こし救急搬送される ・胃潰瘍、肝障害、腎障害を起こすことがある

最近新たに乱用が増えているのが、デキストロメトルファンが含まれる鎮咳薬のメジコンです。デキストロメトルファンは総合感冒薬の「コンタック」にも含まれています。また、アセトアミノフェン等は大量摂取で肝障害や腎障害を起こす懸念があります。

睡眠改善薬の「ドリエル」や鎮痒消炎薬のレスタミンに含まれるジフェンヒドラミンは、気分の安定や不安の除去を目的に使用されることもあります。このほか、カフェイン製剤も乱用されやすい市販薬です。

4. カフェインについて



カフェイン中毒はここ数年、さまざまな自殺ほう助サイトや書籍等で紹介されて以降、搬送件数が増加しているといわれています。

カフェイン製剤は眠気・倦怠感の除去を効能・効果として市販されており、製品のひとつである「エスタロンモカ錠」は1錠あたり100mgの無水カフェインを含有しています。カフェインのヒト経口推定致死量は約10gであり、「エスタロンモカ錠」は約100錠程度で致死量に達します。また、カフェイン1g以上の摂取で中毒症状の発現の可能性があるといわれております。

中毒症状は、悪心、嘔吐、心悸亢進等があり、重症では心停止に至る可能性もあります。

処置法は、胃洗浄や活性炭による吸着、下剤投与、カフェイン等のキサンチン系薬剤排出を促進するアスコルビン酸を添加した輸液投与、興奮、痙攣や頻脈に対しては対症療法を実施します。また、カフェインは水溶性が高く、分子量も小さいという特徴があるため、重症の場合には血液透析や血液吸着を実施します。



最近、特に低年齢層における市販薬のオーバードーズについて報道等でもたびたび取り上げられており、社会的な問題となっております。カフェイン製剤を含め市販薬は医療用医薬品と比較して入手しやすいこともあり、十分な注意が必要です。



【参考資料】

成瀬暢也 増える市販薬オーバードーズ背景と患者心理に真剣に向き合う(2023)

ファーマスタイル 11月号 No.38, 4-10

大垣市民病院薬剤部(平成20年) 急性中毒ファイル第4版 廣川書店

徳洲会救急薬剤師研究会(2023) 薬剤師のためのゼロからわかる救急・急変対応 じほう

より抜粋・加筆

授乳婦への薬物治療について

授乳婦への薬物治療で、薬剤の選択などに困った経験はないでしょうか。授乳中の薬物治療に関する情報は、近年では、各種ガイドラインの記載や専門書籍も出版されており、比較的入手し易くなっていますが、いざ授乳中の患者への対応を迫られたとき、情報をどのように入手し解釈すれば良いのか、対応に苦慮してしまう事も少なくないと思われます。

今回は、授乳中の薬物治療に関する基本的な注意事項および、これまで薬剤局医薬品情報室へ寄せられた授乳中の薬に関する問い合わせ集計とその内訳を以下に紹介いたします。

1. 薬剤の母乳移行について

授乳中でも薬物治療が必要になることがあります。母親が薬を使用すると、ほとんどの薬の成分は母乳へ移行しますが、一般的に母乳への移行量は 1% 以下と極めて微量であると言われています。しかし、乳児に悪い影響を与えるのではないかという心配から薬を飲むのを我慢する、あるいは自分だけの判断で母乳を中断していることもあります。乳児にとって母乳はもっとも好ましい栄養源です。人工乳は、牛乳をはじめとするさまざまな原料から作られた母乳代用品であって、決して母乳と同じものではありません。たいていの場合は、薬の影響を心配して授乳を中断する必要はなく、薬を使いながら母乳育児を続けることができると言われています。



2. 母乳の大切さについて

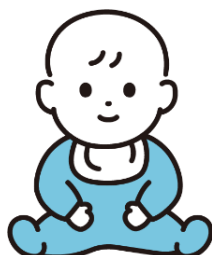
母乳育児のメリットは乳児側と母親側の両方にあり、この効果は母乳を飲んでいる間だけではなく、成人になっても続くことが分かっています。母乳は最も理想的な栄養成分を含み、消化・吸収が良く、アレルギーや感染のリスクを軽減させてくれます。また、母親にとっても分娩後の出血防止や乳がん、卵巣がんなどの発生を減少させるメリットがあると言われています。

3. 授乳時期の配慮について

授乳時期によって対応が異なります。特に注意が必要なのは、生後 1~2 カ月くらいまでです。この時期はまだ、乳児の肝臓や腎臓の働きが不十分で、薬を排泄する能力が低いため、場合によっては、母乳中の薬が乳児の体内に蓄積し、思わぬ症状を起こす恐れがあります。

生後 6 カ月以上になると離乳食を食べ始め、発育とともに母乳を飲む量は減り、薬が与える影響もより小さくなります。万が一影響があったとしても、たいていは一過性の軽い症状であると言われています。

4. 乳児の観察について



薬を使用して授乳を続ける場合は、念のため乳児の様子をよく観察するよう患者に説明する必要があります。母乳の飲み具合、眠り方、機嫌・むずかり、発疹、下痢や嘔吐などに注意するよう説明します。

もし、決まった時間に母乳を飲まなくなったり、1回の睡眠時間が異常に長くなったり、うとうと状態が続く、変にぐずる、下痢、発疹など普段にない症状がみられたら、早めに主治医に相談するよう患者に説明してください。

5. 授乳中の薬剤に関する添付文書の記載

前述の通り、母乳(授乳)には多くのメリットがあり、母乳育児を希望する母親が大半を占めますが、母親が医薬品を使用している場合には、母親も医療者も乳児への影響を心配し、授乳に消極的になってしまいます。2019年に添付文書の新記載要領の運用が開始される以前は、授乳中の薬剤の使用について厳しい制限が設けられていました(表1)。添付文書のみを参考にすると授乳婦が使用可能な薬剤はほとんどなく、薬剤の使用と授乳の両立が非常に困難であり、大きな問題となっていました。新しい記載要領(表2)では、母乳中へ薬剤が移行するかどうかではなく、暴露量を考慮して規制する形となり、臨床の場でより現実的な対応が可能となりました。

(表1) 新規記載要領の運用に伴う添付文書の授乳に関する記載の変更例

<p>【改定前の添付文書の記載例】</p> <p>授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ移行することが報告されている。]</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>【新記載要領に基づく添付文書の記載例】</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中へ移行することが報告されている。</p>
--

(表2) 授乳婦に関する添付文書新記載要領の内容とそのポイント

添付文書の記載事項	注意事項とポイント
授乳を避けさせること	・ヒトで哺乳中の児における影響が認められているもの ・薬理作用等から小児への影響が懸念され、ヒトでの児の血漿中濃度または推定曝露量から、ヒトで哺乳中の児における影響が推定されるもの
授乳しないことが望ましい	・非臨床試験またはヒトで乳汁移行が認められ、かつ薬理作用や曝露量等からヒトで哺乳中の児における影響が懸念されるもの
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること	・非臨床試験で乳汁への移行が認められるが、薬理作用や曝露量等からはヒトで哺乳中の児における影響が不明であるもの ・非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明であるもの ・ヒトで哺乳中の児への影響が懸念されるが、「授乳を避けさせること」「授乳しないことが望ましい」のいずれにも当てはまらないもの
右記の場合には「9.6 授乳婦」を設ける必要はない	・非臨床試験で乳汁移行が認められていないものであって、薬理作用から哺乳中の児への影響が懸念されないもの

6. 薬剤局医薬品情報室への問い合わせ状況

2004年11月～2020年10月に薬剤局医薬品情報室で受けた「授乳婦への薬物治療」に関する問い合わせは、合計100件あり、問い合わせの頻度が高かった上位5薬効の内訳は以下の通り(表3)でした。外来診療で処方される機会の多い、抗菌薬、抗アレルギー薬等の問い合わせが多数寄せられておりました。

(表3) 問い合わせ上位5薬効の内訳

薬効	問い合わせがあった薬品の成分名	合計件数 /内訳
抗菌薬		9
	レボフロキサシン	1
	クラリスロマイシン	1
	ガレノキサシン	1
	アジスロマイシン	3
	セフェピム	1
	マクロライド系	1
	メロペネム	1
抗アレルギー薬		8
	フェキソフェナジン	1
	オロパタジン	1
	ベタメタゾン/d-クロルフェニラミン (商品名：エンペラシン配合錠 等)	1
	ロラタジン	1
	セチリジン	1
	d-クロルフェニラミンマレイン酸	2
	メキタジン	1
胃腸機能改善薬		6
	ビオチアスターゼ	1
	消化酵素薬配合剤 (商品名：エクセラール配合錠 等)	1
	モサプリド	1
	イトプリド	1
	ドンペリドン	2
抗うつ薬		6
	アモキサピン	1
	デュロキセチン	1
	セルトラリン	1
	トラゾドン	2
	パロキセチン	1
抗不安薬		5
	ヒドロキシジン	1
	エチゾラム	1
	ジアゼパム	1
	ロラゼパム	2



7. 汎用薬の母乳移行性について

前記の問い合わせ状況を基に、今後は、問い合わせの頻度が多い薬剤については、薬効別に院内採用薬の母乳移行に関する情報をまとめ、Drug Information へ掲載することを予定しており、今回は抗菌薬について掲載いたします。なお、母乳移行性のデータは、掲載時点でのデータであり、末尾に記載の参考文献を参照しております。推奨薬等の選択肢は院内採用薬を中心に掲載しております。

臨床における個々のケースについては、対象患者に対する必要性と用量、薬剤の特性、乳児の月齢や母乳摂取量などを考慮して、総合的に判断する必要があります。

【薬の母乳移行性の目安となる指標】

M/P 比(母乳中濃度と血中濃度の比):

M/P 比の高い薬剤は母乳中に移行しやすく、M/P 比の低い(<1)薬剤は母乳中に移行しにくい。M/P 比の高い薬剤でも血漿中の薬剤濃度が極端に低ければ、血中濃度の数倍のM/P比でも母乳に移行する量は少量である。

相対的乳児薬物摂取量(RID):

新生児が1日に母乳を介して摂取する薬の用量と、その薬の母親の摂取量を比較した指標。

相対的乳児薬物摂取量(RID) = 乳児薬物摂取量(mg/kg/day) / 母親の薬物摂取量(mg/kg/day)

一般的に RID が 10%以下なら問題なく授乳を続けることができるとされている。

(シリーズ①抗菌薬)

外来診療ではペニシリン系やセフェム系の抗菌薬が処方されることが多いと思います。これらの薬は小児の治療でも必要に応じて使用されます。個々の薬で母乳移行量を調べられた報告などから推測すると、母乳から乳児が摂取する薬の量は乳児自身の治療量よりもずっと少なくなることが分かっています。以下に、「授乳中に安全に使用できるとされている抗菌薬」の一覧(表4)を掲載します。

必ず以下の注意点を御読みいただき、表をご覧ください。

この表は「国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター」のホームページ上で「授乳中に安全に使用できると考えられる薬」として公開されている情報を基に作成しています。大量に投与するような場合には特別な注意が必要となる場合もあります。

また、授乳中の使用に関する研究がないためこの表に記載していない薬であっても、同効薬の情報などから検討すると、授乳中にも安全に使用できると考えられる薬も多数あると言われています。



(表 4) 授乳中に安全に使用できるとされている主な抗菌薬

抗菌薬

成分名	代表的な商品名	半減期 (時間)	分子量 (Da)	M/P比	RID (%)	MMMの 分類 (※)
アジスロマイシン	ジスロマック	61.9	785.02	データなし	5.9	L2
アモキシシリン	サワシリン、パセトシン	1	419	0.043	0.95	L1
アンピシリン	ピクシリン	1.3	403.45	0.58	0.51	L1
イソニアジド	イスコチン	6	137.14	データなし	18	L3
イミペネム/シラスタチン	チエナム	1	317/380	データなし	データなし	L3
エタンブトール	エサンブトール	3.1	277.23	1	1.5	L3
エリスロマイシン	エリスロシン	2	1018.4	0.92	1.7	L3
クラリスロマイシン	クラリス	4.04	747.95	1	2.1	L1
クリンダマイシン	ダラシン	3.79	461.44	0.47	1.8	L2
シプロフロキサシン	シプロキサ	3.68	385.82	1	6.34	L3
セファクロル	ケフラール	0.45	367.81	データなし	データなし	記載なし
セファゾリン	セファメジン	2.5	476.5	0.023	0.8	L1
セフトジジム	モダシン	2	547	データなし	0.9	L1
セフトリアキソン	ロセフィン	8.1	661.6	0.03	4.2	L1
バンコマイシン	バンコマイシン	4.29	1485.7	データなし	6.67	L1
ピペラシリン	ペントシリン	1.3	518	データなし	データなし	L2
ピラジナミド	ピラマイド	10	123	データなし	1.5	L3
ベンジルペニシリンカリウム	ペニシリンGカリウム	0.5	372	0.13	データなし	L1
ホスホマイシン	ホスミシン	4.35	194.14	0.1	データなし	L3
リファンピシン	リファジン	2.26	822.94	0.23	11.5	L2
レボフロキサシン	クラビット	7.89	370.38	0.95	17.2	L2

上記の表における M/P 比、RID は文献値をもとに、標準的な条件下での値を記載しています。

(※)MMM: Medications and Mothers' Milk, 20th ed, 2023

著者の Hale らは、薬剤の母乳移行に関して以下のように分類しています。

L1	Safest	授乳中の多数の母親が使用しているが、児に有害な影響が増加したという報告がない薬。授乳中の女性における対照研究でも、児に対するリスクが示されず、母乳を飲んでいる児に害を与える可能性のほとんどないもの。もしくは、経口的に摂取しても、児に生体利用されないもの。
L2	Safer	研究の数は限られるが、授乳中の女性が用いても児に有害な影響が増加するという報告のない薬。もしくは、授乳中の女性がその薬を使用した後にリスクが認められる可能性があるという根拠がほとんどない薬。
L3	Probably Safe	授乳中の女性における対照試験はないが、母乳を飲んでいる児に不都合な影響が出る可能性のある薬。もしくは、対照試験で極軽微で危険性のない有害作用しか示されていない薬。このような薬は、母親に対する潜在的な有益性が児に対する潜在的なリスクを凌駕する場合においてのみ投与されるべきである。(論文になったデータが全くない新薬は、いくら安全であると考えられても、自動的にこのカテゴリーに分類される)
L4	Possibly Hazardous	母乳を飲んでいる児や乳汁産生にリスクがあるという明らかな証拠があるが、授乳中の母親がその薬を使うことによって得られる有益性が、児に対する危険性を上回ると許容される薬。(たとえば、命を脅かすような状況に必要な薬や、より安全な薬が使えなかったり、他の薬では効果がなかったりするような重篤な疾患の場合など)
L5	Hazardous	授乳中の母親における研究によって、児に対して重大で明かなリスクがあることが、ヒトでの使用経験を基に示されているもの。すなわち、子どもに重大な障害を引き起こすリスクが高い薬。授乳中の女性がこのような薬を使うリスクは、母乳育児のどのような有益性をも明らかに上回っている。母乳育児をしている女性においては禁忌となる薬。

8. 授乳禁忌となる薬剤

抗癌薬と代謝拮抗薬および放射性同位元素等は授乳禁忌となります。しかし、授乳を永久に中止するか、一時的な中断とするかは、個々の薬剤の特性と母親の状況によります。

「授乳中の使用に適さない」とされている代表的な薬剤は表 5 を参照してください。



(表 5) 「授乳中の使用に適さない」とされている代表的な薬剤

成分名	代表的な商品名	代表的な薬効分類
アミオダロン	アンカロン	抗不整脈薬
コカイン	コカイン	麻薬
ヨウ化ナトリウム(123I)	ヨードカプセル-123	放射性ヨウ素
ヨウ化ナトリウム(131I)	ヨウ化ナトリウムカプセル	放射性ヨウ素

注)この表に記載されていない薬が、すべて安全な薬ではありません。

抗悪性腫瘍薬については情報が非常に限られていること、重篤な副作用がある薬が多いことなどから、安全性の評価は難しいため表には記載していません。

9. おわりに

平成 27 年の厚生労働省の調査によると、日本の母親の 9 割以上は母乳育児を希望しています。母乳育児を中断する理由の一つに「母親の薬剤使用」もあげられますが、実際には、感冒に対する処方薬の内服等で授乳を止めてしまう母親も多いと言われています。授乳婦に薬物治療が必要な場合は、母乳育児のメリットと母親の希望を考慮して、安易な授乳中止を避けることが大切です。

患者個々のケースに最適の選択をするための手引きとしてご活用いただければ幸いです。



< 参考文献 >

愛知県薬剤師会「妊娠・授乳と薬 対応基本手引き(改訂第 2 版)」

(妊婦・授乳婦の医薬品適正使用ネットワーク構築に関する研究班)

Medications and Mothers' Milk, 20th ed, 2023, Hale.

妊娠と授乳 服薬指導実践ガイド

(中島 研、八鍬 奈穂 監修、日経ドラッグインフォメーション 編)

国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」ホームページ

より 加筆・抜粋

○ 重篤な肝機能障害時に禁忌となる薬剤について

薬物は体内で「吸収、分布、代謝、排泄」の過程を経ます。腎機能が低下している場合に おいては、薬物の排泄が遅延し薬効増強が引き起こされるため、腎機能値に応じ薬物の投与量を減量する必要性が認識されています。しかし、肝機能障害時の代謝不全に伴う薬物の投与量減量の必要性については、腎機能低下時のように明確な数値での評価が困難であるためか、あまり認識されていないのが現状です。

そこで今回、重篤な肝機能障害時に禁忌となる薬剤について以下に紹介いたします。

1.肝機能障害の評価について

肝機能障害とは何らかの原因で肝臓が障害を受け炎症が起こり、肝細胞が破壊されるため、血液検査で主にAST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン等が高くなり数値が高いほどその障害の程度は高度となります。(表 1)

肝臓は「沈黙の臓器」とも呼ばれるように障害を受けた初期には自覚症状はほとんど現れず健康診断等で異常を指摘されることが多いのが現状です。

肝機能障害は、急性ウイルス性肝炎や薬剤性肝炎の急性肝機能障害と、その他の慢性肝機能障害に分けられます。慢性肝機能障害は、B型・C型肝炎ウイルスによる慢性肝炎、アルコール性肝炎、脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎があり、炎症の継続にて肝臓に線維化が生じ肝硬変となります。肝硬変は高率で肝臓がんを合併すると言われており、継続的な肝機能障害の評価は重要と考えられます。

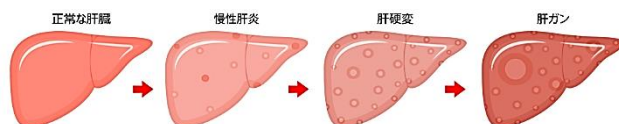


表 1) 肝機能関連検査項目一覧

検査項目	当院基準値	単位	検査からわかること
AST	13~30	U/L	肝および胆道疾患、急性肝炎、急性心筋梗塞などの疾患で上昇します。
ALT	男性 10~42 女性 7~23	U/L	肝硬変、脂肪肝、急性肝炎などの疾患で上昇します。
ALP	38~113	U/L	肝および胆道系疾患などで上昇します。
γ -GTP	男性 13~64 女性 9~32	U/L	閉塞性黄疸、肝癌、アルコール性肝障害などの疾患で上昇します。
総 ビリルビン	04~1.5	mg/dL	急性肝炎・慢性肝炎・肝硬変・閉塞性黄疸・胆汁うっ滞性黄疸・溶血性貧血・体質性黄疸などで高値になります。

急性肝機能障害の中の「薬剤性肝炎」に対する評価方法に、「CTCAE (有害事象共通用語基準)」があり、抗癌剤等の薬物投与時における肝機能障害の重症度評価に汎用されています。重症度は、Grade1(軽度)、Grade2(中等度)、Grade3(重症)、Grade4(生命を脅かす)の「4段階」で評価されます。(表 2)

表 2 CTCAEver.5.0 における肝機能障害関連事象のグレード一覧【一部改変】

項目	ベースライン	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
		軽度	中等度	重症	生命を脅かす
AST	基準範囲内	>ULN~3.0×ULN 31-90	>3.0~5.0×ULN 91-150	>5.0~20.0×ULN 151-600	>20.0×ULN >600
	異常値	>1.5~3.0×ベースライン	>3.0~5.0×ベースライン	>5.0~20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン
ALT	基準範囲内	>ULN~3.0×ULN 男性:43-126 女性:24-69	>3.0~5.0×ULN 男性:127-210 女性:70-115	>5.0~20.0×ULN 男性:211-840 女性:116-460	>20.0×ULN 男性:>840 女性:>460
	異常値	>1.5~3.0×ベースライン	>3.0~5.0×ベースライン	>5.0~20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン
ALP	基準範囲内	>ULN~2.5×ULN 114-282.5	>2.5~5.0×ULN 283-565	>5.0~20.0×ULN 566-2,260	>20.0×ULN >2,261
	異常値	>2.0~2.5×ベースライン	>2.5~5.0×ベースライン	>5.0~20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン
T-bil	基準範囲内	>ULN~1.5×ULN 1.6-2.25	>1.5~3.0×ULN 2.26-4.50	>3.0~10.0×ULN 4.51-15.0	>10.0×ULN >15.0
	異常値	>1.0~1.5×ベースライン	>1.5~3.0×ベースライン	>3.0~10.0×ベースライン	>10.0×ベースライン

ULN:基準範囲上限 太文字は当院での基準値を基に算出した値

また、「肝予備能」に対する評価方法は、一般的に「Child-Pugh 分類」(表 3)が用いられ、治療方針を決める上で重要となります。

表 3 Child-Pugh 分類

項目	スコア (ポイント)			
	1	2	3	
肝性脳症	なし	1,2 度(軽度)	3,4 度 (時々昏睡)	
腹水	なし	少量	中等度	
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2	2~3	>3	
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8	
プロトロンビン時間 (いずれかの指標で評価)	延長時間(秒)	<4	4~6	>6
	活性値(%)	>70	40~70	<40
	INR	<1.7	1.7~2.3	>2.3

【各項目のスコア合計値による肝機能障害の重症度分類】

5~6:分類 A (軽度) 7~9:分類 B (中等度) 10~15:分類 C (重度)

日本肝癌研究会編「臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第 5 版【補訂版】

「Child-Pugh 分類」以外の評価方法は、「ALBI グレード」があります。「ALBI グレード」は、統計学的手法をもとにアルブミンと総ビリルビンのわずか2つの一般的な採血項目を $(\log_{10}(17.1 \times \text{血清ビリルビン値}[\text{mg/dL}]) \times 0.66) + (10 \times \text{血清アルブミン値}[\text{g/dL}] \times -0.085)$ の計算式で算出し、グレードが低いほど肝予備能は良好と判断します。

近年では、「ALBI グレード」の中間グレード(グレード 2)のカバー範囲が広いため、統計学的に求められた値 ALBI スコア -2.27 で 2 つのサブグレードに分けて 4 段階評価 (1, 2a, 2b, 3)とした modified ALBI (mALBI)グレードが提唱されて分子標的治療の分野で使用されるようになってきています。(表 4)

表 4 ALBI グレード

ALBI grade	Grade1 : ≤ -2.60
	Grade2 : > -2.60 to ≤ -1.39
	Grade3 : > -1.39

mALBI grade	Grade1 : ≤ -2.60
	Grade2a : > -2.60 to ≤ -2.27 以下
	Grade2b : > -2.27 to ≤ -1.39 以下
	Grade3 : > 1.39

日本肝癌研究会編「臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第 6 版 [補訂版]

2019 Hiraoka A, Kumada T. Liver Cancer 2017/Liver Cancer 2019

2. 肝障害時に禁忌となる薬剤について

添付文書での肝障害に関する禁忌表現は、「肝障害」・「肝機能障害」・「高度の肝障害」・「重篤な肝障害」・「重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)」等と様々であり、具体的な重症度分類の記載がない場合には判断に迷うこととなります。その様な場合には、前述の肝機能障害の評価方法を参考に禁忌対象か否かの判断を行うことで薬剤の適正使用と、患者の不利益回避に繋がると考えます。下記に肝機能障害時に禁忌(原則禁忌は除く含まず)となる当院採用の主な薬剤一覧(表 5)を記載いたします。

表 5 肝機能障害時に禁忌となる当院採用の主な薬剤一覧

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
アグリリンカプセル 0.5mg	重度の肝機能障害のある患者	院外専用
アジレクト錠 1mg	中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B 又は C) のある患者	
アスピリン	重篤な肝障害のある患者	
アセトアミノフェン坐剤小児用 200mg	重篤な肝障害のある患者	
アセトアミノフェン錠 200mg	重篤な肝障害のある患者	
アセトアミノフェンドライシロップ 40%	重篤な肝障害のある患者	
アセリオ静注液 1,000mg バッグ	重篤な肝障害のある患者	
アゾセミド錠 60mg	肝性昏睡の患者	
アデムバス錠 0.5mg	重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者	臨時採用薬
アドシルカ錠 20mg	重度の肝障害のある患者	臨時採用薬

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
アトルバスタチン OD 錠 10mg	肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸	
アベロックス錠 400mg	重度の肝障害のある患者	呼内限定
アボネックス筋注 30 µg ペン	非代償性肝疾患の患者 自己免疫性肝炎の患者	臨時採用薬
アボネックス筋注用シリンジ 30 µg	非代償性肝疾患の患者 自己免疫性肝炎の患者	院内専用
アミゼット B 輸液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
アルドメッド錠 250mg	急性肝炎、慢性肝炎・肝硬変の活動期の患者	臨時採用薬
アンジュ 28 錠	重篤な肝障害のある患者	産科限定
アンヒバ坐剤小児用 100mg	重篤な肝機能障害のある患者	
アンベック坐剤 10mg	重篤な肝機能障害のある患者	
アンベック注 200mg	重篤な肝障害のある患者	
イグザレルト OD 錠 10mg	中等度以上の肝障害(Child-Pugh 分類 B 又は C に相当)のある患者	
イグザレルト OD 錠 15mg	中等度以上の肝障害(Child-Pugh 分類 B 又は C に相当)のある患者	院外専用
イグザレルト錠 2.5mg	中等度以上の肝障害(Child-Pugh 分類 B 又は C に相当)のある患者	
イグラモチド錠 25mg	重篤な肝障害のある患者	
イスコチン注 100mg	重篤な肝障害のある患者	
イスコチン錠 100mg	重篤な肝障害のある患者	
イダマイシン静注用 5mg	重篤な肝障害のある患者	
イトラコナゾール内用液 1%	重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者	
イトリゾールカプセル 50	重篤な肝疾患の現症、既往歴のある患者	
イニシク配合錠	重度の肝機能障害のある患者	院外専用
イノラス配合経腸用液	高度の肝・腎障害のある患者	
イミグラン点鼻液	重篤な肝機能障害を有する患者	臨時採用薬
イムブルピカカプセル 140mg	中等度以上の肝機能障害のある患者	臨時採用薬
イントラリポス輸液 20% 50mL・250mL	重篤な肝障害のある患者	
インフリーS カプセル 200mg	重篤な肝機能障害のある患者	院外専用
ヴォリブリス錠 2.5mg	重度の肝障害のある患者	臨時採用薬
ウブトラピ錠 0.2mg	重度の肝障害患者	臨時採用薬
ウルソデオキシコール酸塩錠 100mg	劇症肝炎の患者	
エクフィナ錠 50mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	
エスエーワン配合 OD 錠 T20・T25	重篤な肝障害のある患者	
SG 配合顆粒	重篤な肝障害のある患者	
エストラサイトカプセル 156.7mg	重篤な肝障害のある患者	
エストラーナテープ 0.72mg	重篤な肝障害のある患者	
エストラーナテープ 0.09mg・0.18mg・0.36mg	重篤な肝障害のある患者	臨時採用薬
エストリール錠 1mg	重篤な肝障害のある患者	

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
エゼチミブ錠 10mg	本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者	
エトドラク錠 200mg	重篤な肝障害のある患者	
エドルミズ錠 50mg	中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B 又は C)のある患者	
エネーボ配合経腸用液	高度の肝・腎障害のある患者	
エリキユース錠 2.5mg	血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者	
エリキユース錠 5mg	血液凝固異常及び臨床的に重要な出血リスクを有する肝疾患患者	院外専用
エルネオパNF1 号輸液	重篤な肝障害のある患者	院外専用
エルネオパNF2 号輸液	重篤な肝障害のある患者	院外専用
エンレスト錠 100mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	
エンレスト錠 200mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	院外専用
オダイン錠 125mg	肝障害のある患者	臨時採用薬
オプスミット錠 10mg	重度の肝障害のある患者	臨時採用薬
オプソ内服液 5mg・10mg	重篤な肝障害のある患者	
オンジェンティス錠 25mg	重度肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	
カデュエット配合錠 4 番	肝代謝機能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸	院外専用
クリアミン配合錠 A1.0	肝又は腎機能障害のある患者	臨時採用薬
グリミクロン錠 40mg	重篤な肝又は腎機能障害のある患者	
グリメピリド錠 1mg	重篤な肝又は腎機能障害のある患者	
グルトパ注 600 万	重篤な肝障害のある患者	
クロミッド錠 50mg	肝障害又は肝疾患のある患者	
ケレンディア錠 10mg・20mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	腎内・循内・ 内分泌内科限定
コセルゴカプセル 10mg・25mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	臨時採用薬
コデインリン酸塩散 1%	重篤な肝機能障害のある患者	
コララン錠 2.5mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	臨時採用薬
コルヒチン錠 0.5mg	肝臓又は腎臓に障害のある患者で、肝代謝酵素 CYP3A4 を強く 阻害する薬剤又は P 糖蛋白を阻害する薬剤を服用中の患者	
ザイティガ錠 250mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	
サイバインコ錠 100mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者	臨時採用薬
ザガーロカプセル 0.5mg	重度の肝機能障害のある患者	院外専用
サノレックス錠 0.5mg	重症の腎・肝障害のある患者	臨時採用薬
サムスカ OD 錠 30mg	常染色体優性多発性のう胞腎の場合 慢性肝炎、薬剤性肝機能障害等の肝機能障害(常染色体優性多発性の う胞腎に合併する肝のう胞を除く)又はその既往歴のある患者	腎内限定
ザルティア錠 5mg	重度の肝障害のある患者	泌尿器科限定/ 院外専用

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
ジェブタナ点滴静注 60mg	肝機能障害を有する患者	臨時採用薬
ジクロフェナク Na 錠 25mg	重篤な肝機能障害のある患者	
ジクロフェナクナトリウム坐剤 12.5mg・25mg・50mg	重篤な肝障害のある患者	
ジセラカ錠 100mg	重度の肝機能障害を有する患者	
ツムラ小柴胡湯エキス顆粒	肝硬変、肝癌の患者、慢性肝炎における肝機能障害で血小板数が 10万/mm ³ 以下の患者	
セララ錠 50mg	重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当)のある 患者	
ゼルヤンツ錠 5mg	重度の肝機能障害を有する患者	臨時採用薬
セレコキシブ錠 100mg	重篤な肝障害のある患者	
セレニカ R 顆粒	重篤な肝障害のある患者	
ソランタール錠 100mg	重篤な肝障害のある患者	
ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg	重度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)	
ゾルピデム酒石酸塩錠 5mg	重篤な肝障害のある患者	
ダイアモックス注射用 500mg	肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者	
ダイアモックス錠 250mg	肝硬変等の進行した肝疾患又は高度の肝機能障害のある患者	
タルグレチンカプセル 75mg	重度の肝障害のある患者	臨時採用薬
ダントリウムカプセル 25mg	肝疾患のある患者	
チガソンカプセル 10mg	肝障害のある患者	
チクロピジン塩酸塩錠 100mg	重篤な肝障害のある患者	
チザニジン錠 1mg	重篤な肝障害のある患者	
注射用メソトレキセート 5mg・50mg	肝障害のある患者	
ツインライン NF 配合経腸用液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
デエビゴ錠 5mg	重度の肝機能障害のある患者	
デュタステリドカプセル 0.5mgAV	重度の肝機能障害のある患者	
デュファストン錠	重篤な肝障害・肝疾患のある患者	
デュロキセチンカプセル 20mg	高度の肝機能障害のある患者	
テルミサルタン錠 40mg	胆汁の分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者	
トビエース錠 4mg	重度の肝障害のある患者(Child-Pugh 分類 C)	院外専用
トラクリア錠 62.5mg	中等度あるいは重度の肝障害のある患者	
トラセミド OD 錠 8mg	肝性昏睡の患者	
トラムセット配合錠	重篤な肝障害のある患者	院外専用
トリーメク配合錠	重度の肝障害患者	臨時採用薬
トルバプタン OD 錠 7.5mg	適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者	
ナポール SR カプセル 37.5mg	重篤な肝機能障害のある患者	
ニコランジル点滴静注用 12mg	重篤な肝・腎機能障害のある患者	循内限定
ニコランジル点滴静注用 48mg	重篤な肝・腎機能障害のある患者	

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
ニトプロ持続静注液	重篤な肝機能障害のある患者	心外・血外・循内・ 麻酔科限定
ネオアミュー輸液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
ノウリアスト錠 20mg	重度の肝障害のある患者	
バイアグラ錠 50mg	重度の肝機能障害のある患者	泌尿器科限定/ 院外専用
ハイカリック RF 輸液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
バルプロ酸ナトリウム細粒 40%	重篤な肝障害のある患者	
バルプロ酸ナトリウム徐放錠 A100・A200	重篤な肝障害のある患者	
バルプロ酸ナトリウムシロップ 5%	重篤な肝障害のある患者	
パルモディア錠 0.1mg	重篤な肝障害、Child-Pugh 分類 B 又は C の肝硬変のある患者 あるいは胆道閉塞のある患者	
PL 配合顆粒	重篤な肝障害のある患者	
ピオグリタゾン錠 15mg	重篤な肝機能障害のある患者	
ヒスロン H 錠 200mg	重篤な肝障害のある患者	
ピタバスタチン Ca・OD 錠 2mg	重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者	
ビーフリード輸液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
ビムパット錠 50mg	重度の肝機能障害のある患者	
ビムパット点滴静注 100mg	重度の肝機能障害のある患者	臨時採用薬
ビムパットドライシロップ 10%	重度の肝機能障害のある患者	臨時採用薬
ピラマイド原末	肝障害のある患者	
フィコンパ錠 2mg	重度の肝機能障害のある患者	
フィコンパ錠 4mg	重度の肝機能障害のある患者	院外専用
フェジン静注 40mg	重篤な肝障害のある患者	
プラノバル配合錠	重篤な肝障害のある患者	
フルオレサイト静注 500mg	肝硬変の患者	
フルカリック1号 ・2号輸液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
プレアミン P 注射液	肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者	
プレマリン錠 0.625mg	重篤な肝障害のある患者	
プレミネント配合錠 LD	重篤な肝機能障害のある患者	院外専用
プロスタール錠 25mg	重篤な肝障害・肝疾患のある患者	
フロセミド錠 20mg・40mg	肝性昏睡の患者	
プロベラ錠 2.5mg	重篤な肝障害・肝疾患のある患者	
フロベン顆粒 8%	重篤な肝障害のある患者	
ベサノイドカプセル 10mg	肝障害のある患者	臨時採用薬
ベタニス錠 25mg	重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh スコア 10 以上)	

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
ベタフェロン皮下注用 960 万国際単位	非代償性肝疾患の患者 自己免疫性肝炎の患者	院内専用
ベンズブロマロン錠 50mg	肝障害のある患者	
ペンタサ顆粒 94%(1000mg/包)	重篤な肝障害のある患者	
ペンタサ顆粒 94%(2000mg/包)	重篤な肝障害のある患者	院外専用
ペンタサ坐剤 1g	重篤な肝障害のある患者	
ペンタサ注腸 1g	重篤な肝障害のある患者	
ポンタールシロップ 3.25%	重篤な肝機能障害のある患者	
マヴィレット配合錠	重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害のある患者	
マクサルト RPD 錠 10mg	重度の肝機能障害を有する患者	
ミカムロ配合錠 AP	胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者	院外専用
ミコンビ配合錠 AP・BP	胆汁分泌が極めて悪い患者又は重篤な肝障害のある患者	院外専用
ミレーナ 52mg	重篤な肝障害のある患者	
メサラジン徐放錠 250mg	重篤な肝障害のある患者	
メサラジン腸溶錠 400mg	重篤な肝障害のある患者	
メソトレキセート錠 2.5mg	肝障害のある患者	臨時採用薬
メソトレキセート点滴静注液 200mg	肝障害のある患者	
メトジェクト皮下注シリンジ 7.5mg・ 10mg・12.5mg・15mg	慢性肝疾患のある患者	臨時採用薬
メトホルミン塩酸塩錠 250mgMT	重度の肝機能障害のある患者	
メノエイドコンビパッチ	重篤な肝障害のある患者	
モルヒネ塩酸塩水和物原末	重篤な肝障害のある患者	
モルヒネ塩酸塩注射液 10mg/1mL・50mL/5mL	重篤な肝障害のある患者	
ヤーズフレックス配合錠	重篤な肝障害のある患者	院外専用
ラコール NF 配合経腸用半固形剤	高度の肝・腎障害のある患者	
ラコール NF 配合経腸液	高度の肝・腎障害のある患者	
ラシックス注 20mg	肝性昏睡の患者	
ラミシール錠 125mmg	重篤な肝障害のある患者	
ラメルテオン錠 8mg	高度な肝機能障害のある患者	
リアルダ錠 1200mg	重篤な肝障害のある患者	
リクシアナ OD 錠 30mg	〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉 凝血異常を伴う肝疾患の患者	
リクシアナ OD 錠 60mg	〈非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制〉 凝血異常を伴う肝疾患の患者	院外専用
リファンピシカプセル 150mg	胆道閉塞又は重篤な肝障害のある患者	

薬剤名	添付文書「禁忌」項目の記載内容	採用状況 (空欄は正規採用薬)
リットーロカプセル 50mg	重度の肝機能障害(Child Pugh 分類 C)のある患者	臨時採用薬
リルゾール錠 50mg	重篤な肝機能障害のある患者	
リンヴォック錠 15mg	重度の肝機能障害を有する患者	
リンヴォック錠 7.5mg	重度の肝機能障害を有する患者	臨時採用薬
ル・エストロジェル 0.06%	重篤な肝障害のある患者	院外専用
ルナベル配合錠 ULD	重篤な肝障害のある患者 肝腫瘍のある患者	
レバチオ錠 20mg	重度の肝機能障害のある患者(Child-Pugh Class C)	臨時採用薬
レペタン注 0.2mg	重篤な肝機能障害のある患者	
レベトールカプセル 200mg	重篤な肝機能障害患者	臨時採用薬
レボノルゲストレル錠 1.5mg	重篤な肝障害のある患者	
ロキソプロフェン Na 錠 60mg	重篤な肝障害のある患者	
ロコアテープ	重篤な肝機能障害のある患者	膠原病内科・ 整形外科限定/ 院外専用
ロサルタンカリウム錠 25mg	重篤な肝障害のある患者	
ロサルタンカリウム錠 50mg	重篤な肝障害のある患者	院外専用
ロスバスタチン OD 錠 2.5mg	肝機能が低下していると考えられる以下のような患者 急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸	
ロピオン静注 50mg	重篤な肝障害のある患者	
ロルカム錠 4mg	重篤な肝機能障害のある患者	院外専用
ワーファリン錠 0.5mg	重篤な肝障害のある患者	心外・血外・循内・ 神内・小児科限定
ワーファリン錠 1mg	重篤な肝障害のある患者	
ワーファリン錠 5mg	重篤な肝障害のある患者	心外・血外限定

<参考文献>

日本肝癌研究会編「臨床・病理 原発性肝癌取り扱い規約 第6版 [補訂版]

2019 Hiraoka A, Kumada T. Liver Cancer 2017/Liver Cancer 2019

CTCAEver.5.0

日扇会第一病院 消化器コラム

医療法人 誠恵会 野中内科 ホームページ

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター 肝炎情報センター ホームページ

一宮市立市民病院 医療技術局 臨床検査科作成「検査からわかること」・「血液検査の見方」

各種薬剤添付文書

より加筆・

○ 薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー 2023 の概要について



米国口腔顎顔面外科学会 (the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: AAOMS) は、薬剤関連顎骨壊死 (medication-related osteonecrosis of the jaw: MRONJ) に関するポジションペーパーを 2014 年以來 8 年ぶりに改訂しました。その背景には、いまだ完全に発症機序が解明されたわけではありませんが、頻度も含めて発症や予防・治療に関する研究が多く出されたことがあります。

一方、本邦においても骨吸収抑制薬 (antiresorptive agent: ARA) 関連顎骨壊死 (ARA-related osteonecrosis of the jaw: ARONJ) のポジションペーパーが 2016 年に発表されましたが、その後も患者数は増加傾向であり、予防や治療に関するエビデンスも蓄積されてきたことから、日本口腔外科学会が中心となり、日本骨粗鬆症学会も含めた 6 学術団体の合同で新たなポジションペーパー 2023 が作成されましたので以下に紹介します。

I. 呼称の変遷について

2003 年に米国から高用量の経静脈ビスホスホネート薬 (BP) を使用している患者で難治性の顎骨壊死が発症することを初めて報告されました。2004 年には、低用量である経口 BP 使用の骨粗鬆症患者でも難治性顎骨骨髄炎あるいは顎骨壊死が起こることが報告され、BP 関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) と呼ばれるようになりました。

BP とは骨吸収抑制作用の機序が異なる抗 RANKL 抗体デノスマブ (denosumab: Dmab) では、顎骨壊死は発現しないと当初想定されていましたが、高用量と低用量双方において顎骨壊死が報告されたため、Dmab によるものはデノスマブ関連顎骨壊死 (denosumab-related osteonecrosis of the jaw: DRONJ)、BRONJ と DRONJ の両者を合わせて ARONJ と呼ぶこととなりました。

更に、新たにベバシズマブやスニチニブを含む血管新生阻害薬等による顎骨壊死が報告され、AAOMS 2014 では、MRONJ と記載されました。ポジションペーパー 2016 では ARONJ と記載されていましたが、世界的に MRONJ が一般的になってきていることもあり、広く骨代謝に影響する薬剤に関連する顎骨疾患という位置づけで、ポジションペーパー 2023 では MRONJ に変更されています。

II. 診断基準 (定義) の変更について

診断基準 (定義) では、対象薬剤はポジションペーパー 2016 と同様に、「BP やデノスマブによる治療歴がある」としています (表 1)。AAOMS 2014 では、BP および Dmab の ARA と血管新生阻害薬は並列でしたが、AAOMS 2022 では「ARA 単独、もしくは免疫抑制薬・血管新生阻害薬との併用」と変更されています。

また、骨露出や骨への達する瘻孔の持続が「8 週間」以上については変更していませんが、いわゆるドライソケットと呼ばれる抜歯後の治癒不全を想定した期間と考えられ、臨床・画像所見で骨壊死が明らかであれば、治療を開始するために 8 週間未満でも MRONJ と診断することを支持するとしています。

MRONJ に類似した所見を示すことがあるため「顎骨への放射線照射歴がなく、顎骨へのがん転移でない」ことは従来の定義と同様ですが、ARA を使用中の患者の抜歯後の骨露出の持続が MRONJ とは限らないことに注意を啓発する目的で、「顎骨病変が原発性がんでない」こともポジションペーパー2023 に追加されています。

表 1 MRONJ の診断基準

以下の 3 項目を満たした場合に MRONJ と診断する

1. BP や Dmab による治療歴がある
2. 8 週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出を認める
または口腔内あるいは口腔外から骨を触知できる瘻孔を 8 週間以上認める
3. 原則として顎骨への放射線照射歴がない。また顎骨病変が原発性がんや顎骨へのがん転移でない

Ⅲ. わが国での MRONJ 発症率について

発症頻度についてのデータは充実し、AAOMS 2022 では癌の骨転移などの悪性腫瘍患者では BP のゾレドロン酸で 5%未満(1 桁前半)、Dmab も同等と報告されています。一方、骨粗鬆症患者では、BP で 0.02~0.05%、Dmab で 0.3%とされています。しかしながら、わが国では、MRONJ 患者に占める骨粗鬆症患者の割合が高いなど、欧米とは異なる部分があります。

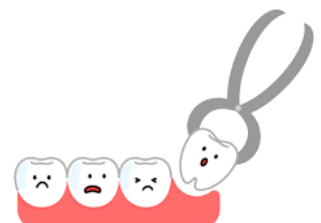
Ⅳ. 発症の危険因子としての感染

MRONJ 発症の危険因子として、従来は抜歯などの侵襲的歯科処置が重視されてきました。実際、ARA の添付文書にも「投与中は侵襲的歯科処置をできる限り避ける」という文言があり、本来抜歯すべき歯であるにもかかわらず歯科で抜歯してもらえない「抜歯難民」が多数生じ、その結果、抜歯していないにもかかわらず、MRONJ を生じる患者が増加しました。

また、低用量 BP 使用患者では慎重に施術すれば MRONJ を生じることは少ないことから、「(治療として抜歯を必要とする) 歯周病や根尖病変などの炎症性歯科疾患の存在がリスク」であり、「抜歯は MRONJ の発症を促すのではなく、顎骨骨髓由来の MRONJ を顕在化させる」と考えられるようになってきており、抜歯せず感染を持続することがリスクとなっています。

Ⅴ. 予防的休薬について

抜歯前 2~3 カ月間の低用量 BP の休薬でも BRONJ の発症が有意に減少しなかったことや、ARA 休薬による待期間中に顎骨壊死が進行するリスクも考慮し、ポジションペーパー2023 においては「原則として抜歯などの前の予防的休薬をしないこと」を提案しています。ただし、抜歯以外の手術での対応や、きわめて MRONJ 発症リスクが高いケースでのごく短期間の休薬の是非についての検証が必要とされています。

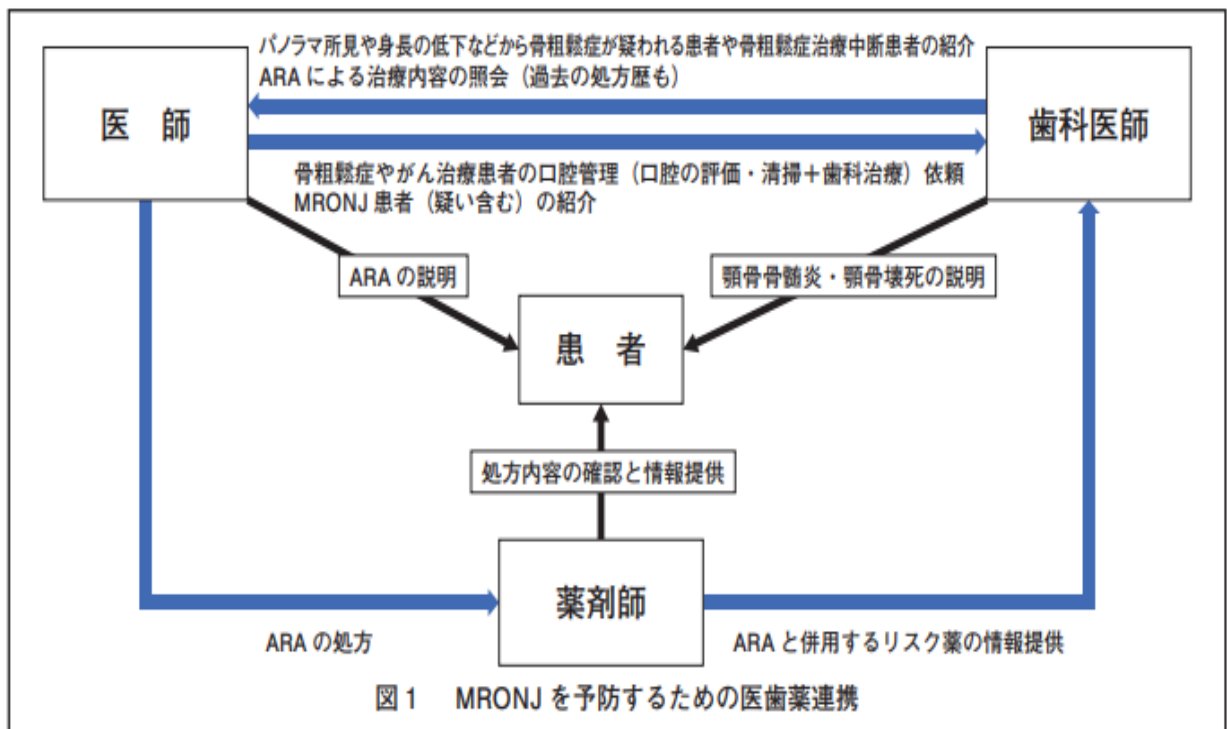


VI. 医歯薬連携の充実について

ARA の添付文書には「投与前は口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて、患者に対し適切な歯科検査を受け、侵襲的な歯科処置をできる限り済ませておくように指導すること」となっています。しかし、歯科受診を「必要に応じて」では基準が不明であり、患者に口頭での指導では確実性に欠けるため、ルーチンで文書での情報提供による連携が望ましいとされています。ポジションペーパー2023 では医歯薬連携の充実を促しており、「原則としてARA 開始時には全例が歯科スクリーニングの対象となる」としています。



MRONJ を予防するためには医師、歯科医師および薬剤師の連携が極めて重要となります（図 1）。また、医歯薬連携のためには、医師は歯科医師の、歯科医師は医師の役割や治療の重要性を十分理解する必要があり、薬剤師は、医師、歯科医師および患者を繋ぐ重要な役割を担います。医歯薬連携には、医師、歯科医師および薬剤師がコミュニケーションを十分にはかることが大切であり、ポジションペーパー2016 発表後より各地域で医歯薬連携の取り組みが試みられ、成果が得られています。医師会、歯科医師会、そして薬剤師会を加えた連絡会や、お互いの分野の治療内容を知るための研修会の開催が有効であるとされており、研修会では医師、歯科医師、薬剤師の知識の共有と意見交換によって MRONJ の予防対策のコンセンサスを得ることや、円滑な連携のための資料の作成が行われています。更に医歯薬連携には看護師など多職種の間与も求められ、患者への説明ツールを作成しその説明を実施するのは医師のみでなく多職種で行う方がより効果的です。



VI. 添付文書、医薬品リスク管理計画(RMP)で顎骨壊死 について注意喚起されている医薬品



① 骨吸収抑制薬(ARA)

・ビスホスホネート

一般名	高用量/ 低用量	主な商品名	使用目的	リスク※
ゾレドロン酸水和物	高用量	ゾメタ点滴静注	<ul style="list-style-type: none"> ・多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 	●●●●
	低用量	リクラスト点滴静注液	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●
パミドロン酸二ナトリウム水和物	高用量	パミドロン酸二 Na 点滴静注用	<ul style="list-style-type: none"> ・乳癌の溶骨性骨転移 ・骨形成不全 ・悪性腫瘍による高カルシウム血症 	●●●●
アレンドロン酸ナトリウム	低用量	ボナロンゼリー	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●
イバンドロン酸ナトリウム水和物	低用量	ボンビバ	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●
ミノドロン酸水和物	低用量	ボノテオ錠 リカルボン錠 ミノドロン酸錠	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●
リセドロン酸ナトリウム水和物	低用量	アクトネル錠 ベネット錠 リセドロン酸Na錠	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●
エチドロン酸二ナトリウム	低用量	ダイドロネル錠	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 	●●

・抗RANKLモノクローナル抗体

一般名	高用量/ 低用量	主な商品名	使用目的	リスク※
デノスマブ	高用量	ランマーク皮下注	<ul style="list-style-type: none"> ・多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ・骨巨細胞腫 	●●●●
	低用量	プラリア皮下注	<ul style="list-style-type: none"> ・骨粗鬆症 ・関節リウマチに伴う骨びらの進行抑制 	●●

※: ●数が多いほどリスクが高い

②その他の医薬品

分類	一般名(主な商品名)	主な商品名
ヒト化抗スクレロステンモノクローナル抗体	ロモゾブマブ	イベニティ
抗 VEGF 抗体	ベバシズマブ	アバステン
VEGF 阻害薬	アフリベルセプトベータ	ザルトラップ
マルチキナーゼ阻害薬	スニチニブリンゴ酸塩 カボザンチニブリンゴ酸塩	スーテント カボメティクス
チロシンキナーゼ阻害薬	ニンテダニブエタン スルホン酸塩	オフエブ



参考文献)

薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー2023 の概要: 日本骨粗鬆症学会雑誌
 薬剤関連骨壊死の病態と管理: 薬剤関連顎骨壊死ポジションペーパー2023
 より抜粋・加筆

○ ヘルパンギーナ感染症について

「ヘルパンギーナ」は夏に患者が増えるウイルス性の感染症で、90%以上は5歳以下に発症し、1歳代がもっとも多いためヘルパンギーナは通常「小児の感染症」と言われます。

しかし、大人もしばしば感染し、ウイルスへの接触機会が増えれば発症の確率はあがります。

そこで今回、「ヘルパンギーナ感染症」について以下に紹介いたします。



1. ヘルパンギーナとは

ヘルパンギーナは、発熱と口腔粘膜にあらわれる水疱性の発疹を特徴とした急性のウイルス性咽頭炎であり、乳幼児を中心に夏季に流行する、いわゆる夏かぜの代表的疾患です。その大多数はエンテロウイルス属に属するウイルスに起因し、主にコクサッキーウイルス A 群である場合が多いですが、コクサッキーウイルス B 群やエコーウイルスで発症する場合があります。

2. 疫学について

疫学パターンはエンテロウイルス属の特徴に沿い、熱帯では通年性にみられ、温帯では夏と秋に流行がみられます。我が国では毎年5月頃より増加し始め、7月頃にかけてピークを形成し、8月頃から減少を始め、9～10月にかけてほとんど見られなくなります。国内での流行は例年西から東へと推移し、その流行規模はほぼ毎年同様の傾向があります。

患者の年齢は先に示したとおり5歳以下が全体の90%以上を占め、1歳代がもっとも多く、ついで2、3、4歳代の順で、0歳と5歳はほぼ同程度の症例が報告されています。

3. 病原体について

エンテロウイルスとは、ピコルナウイルス科に属する多数のRNAウイルスの総称であり、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス A 群、コクサッキーウイルス B 群、エコーウイルス、エンテロウイルス(68～71型)など多くを含みます。

ヘルパンギーナに関しては、コクサッキーウイルス A 群が主な病因であり、2、3、4、5、6、10型などの血清型が分離されます。またコクサッキーウイルス B 群、エコーウイルスなどが関係することもあります。

エンテロウイルス属の宿主はヒトだけであり、感染経路は接触感染を含む糞口感染と飛沫感染です。急性期にもっともウイルスが排泄され感染力が強いです。エンテロウイルス感染としての性格上、回復後にも2~4週間の長期にわたり便からウイルスが検出されることがあります。

4. 臨床症状について



2~4日の潜伏期を経過し、突然の発熱に続いて咽頭痛が出現し、咽頭粘膜の発赤が顕著となり、口腔内、主として軟口蓋から口蓋弓にかけての部位に直径1~2mm、場合により大きいものでは5mmほどの紅暈(こううん、皮膚が部分的に充血して赤く見えること)で囲まれた小水疱が出現しますが、小水疱はやがて破れ、浅い潰瘍を形成し、疼痛を伴います。発熱については2~4日間程度で解熱し、それにやや遅れて粘膜疹も消失します。発熱時に熱性けいれんを伴うことや、口腔内の疼痛のため不機嫌、拒食、哺乳障害、それによる脱水症などを呈することがありますが、ほとんどは予後良好です。

エンテロウイルス感染は多彩な病状を示す疾患であり、ヘルパンギーナの場合にもまれには無菌性髄膜炎、急性心筋炎などを合併することがあります。前者の場合には発熱以外に頭痛、嘔吐などに注意すべきですが、項部硬直は見られないことも多いです。後者に関しては、心不全徴候の出現に十分注意することが必要であります。鑑別診断として、単純ヘルペスウイルス1型による歯肉口内炎(口腔病変は歯齦・舌に顕著)、手足口病(ヘルパンギーナの場合よりも口腔内前方に水疱疹が見られ、手や足にも水疱疹がある)、アフタ性口内炎(発熱を伴わず、口腔内所見は舌および頬部粘膜に多い)などがあげられます。

5. 病原診断について

確定診断には、患者の口腔内拭い液、特に水疱内容を含んだ材料、糞便、髄膜炎を合併した例では髄液などを検査材料としてウイルス分離を行うか、あるいはウイルス抗原を検出します。遺伝子診断(PCR-シーケンス法等)も可能です。確定診断にはウイルスを分離することが原則ですが、乳のみマウス以外では分離率が低いためVP1領域の塩基配列決定による分子型別が用いられています。

血清学的診断は、急性期と回復期のペア血清を用い、中和反応(NT)、補体結合反応(CF)などで4倍以上の抗体の有意な上昇を確認することで行われます。しかしながら、エンテロウイルスでのCFは交差反応が多いので、一般には行われません。また、実際には臨床症状による診断で十分なことがほとんどであります。



6. 治療・予防について

特異的な治療法はなく通常は対症療法のみであり、発熱や頭痛などに対してはアセトアミノフェンなどを用いることもあります。時には脱水に対する治療が必要なこともあります。無菌性髄膜炎や心筋炎の合併例では入院治療が必要となりますが、後者の場合には特に循環器専門医による治療が望まれます。

特異的な予防法ありませんが、ヘルパンギーナは、くしゃみなどの際に出る飛沫によって感染する「飛沫感染」と、舐めて唾液や鼻水がついたおもちゃの貸し借りなど、手が触れることで感染する「接触感染」が主な感染経路であるため、感染者との密接な接触を避けることや、流行時にうがいや手指の消毒を励行することなどで予防することができます。



また、回復後も口（呼吸器）から 1～2 週間、便から 2～4 週間にわたってウイルスが排出されるので、おむつなどの交換後に汚染された手指を介して感染が広がりますので注意が必要です。

7. 感染症法における取り扱いについて

ヘルパンギーナは 5 類感染症定点把握疾患に定められており、指定届出機関（全国約 3,000 カ所の小児科定点医療機関）より毎週届け出が必要となります。

報告のための届出基準は、下記の 1 の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見からヘルパンギーナが疑われ、かつ、2 の臨床症状 2 つ全てを満たし、ヘルパンギーナ患者と診断した場合に届け出が必要となります。

届出基準

1. 臨床的特徴：潜伏期は 2～4 日、初夏から秋にかけて、乳幼児に多い。突然の 38～40℃の発熱が 1～3 日間続き、全身倦怠感、食欲不振、咽頭痛、嘔吐、四肢痛などがある場合もある。咽頭所見は、軽度に発赤し、口蓋から口蓋帆にかけて 1～5mm の小水疱、これから生じた小潰瘍、その周辺に発赤を伴ったものが数個認められる。
2. 臨床症状：ア. 突然の高熱での発症、イ. 口蓋垂付近の水疱しんや潰瘍や発赤

参考資料)

- ・ 国立感染症研究所 HP
- ・ 厚生労働省 HP より抜粋・加筆



○ フォーマュラリの成果について(第2報)

【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。)

「Drug Information 第338号」にてフォーマュラリの成果について報告しましたが、その後もフォーマュラリ検討小委員会では様々な薬効群について順次検討が行われています。今回はフォーマュラリの成果の第2報として、1. プロトンポンプ阻害剤、2. ビスホスホネート製剤、3. スタチン製剤、4. DPP-4阻害剤、5. 睡眠剤、6. ACE阻害剤、7. ARBは令和4年度までの処方量の変動^{*1}、薬価総額の変動^{*2}を、8. 抗ヒスタミン薬、9. Ca拮抗薬、10. 神経障害性疼痛治療薬、11. 高尿酸血症治療薬はフォーマュラリ導入前後の処方量の変動^{*3}、薬価総額の変動^{*2}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令和3年度(R3.4-R3.6)(②)、フォーマュラリ導入後令和4年度(R4.4-R4.6)の各期間における入院および外来処方処方量(錠・Cap・包・g)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 フォーマュラリ導入前3ヶ月(①)、フォーマュラリ導入後3ヶ月(それぞれ、抗ヒスタミン薬：R4.4-6、Ca拮抗薬：R4.4-6、神経障害性疼痛治療薬：R4.10-12、高尿酸血症治療薬：R4.10-12)の各期間における入院および外来処方処方量(錠・Cap・包・g)を集計

枠はフォーマュラリにおける第一推奨薬、 枠は第二推奨薬または条件付き推奨薬を表記

【開催実績】	
第1回 令和元年12月13日：HPVワクチン	第12回 令和3年7月30日：内服抗生剤(ニューキノロン系)
第2回 令和2年2月26日：プロトンポンプ阻害剤	第13回 令和3年10月8日：抗ヒスタミン薬
第3回 令和2年6月8日：ビスホスホネート製剤	第14回 令和3年12月6日：Ca拮抗薬
第4回 令和2年7月20日：スタチン製剤	第15回 令和4年2月14日：免疫グロブリン製剤
第5回 令和2年9月11日：抗インフルエンザ薬	第16回 令和4年4月11日：神経障害性疼痛治療薬
第6回 令和2年10月29日：DPP-4阻害剤	第17回 令和4年6月13日：高尿酸血症治療薬
第7回 令和2年12月1日：睡眠剤	第18回 令和4年9月12日：便秘症治療薬
第8回 令和3年1月27日：ACE阻害剤	第19回 令和4年12月12日：高カリウム血症治療薬
第9回 令和3年2月22日：ARB	第20回 令和5年2月28日：プロトンポンプ阻害剤(2巡目)
第10回 令和3年4月12日：抗真菌薬(深在性真菌症)	第21回 令和5年3月9日：HPVワクチン(2巡目)
第11回 令和3年6月11日：内服抗生剤 (ペニシリン系薬・第一～三世代セフェム系薬)	第22回 令和5年6月1日：抗がん剤制吐剤



1. プロトンポンプ阻害剤(PPI)

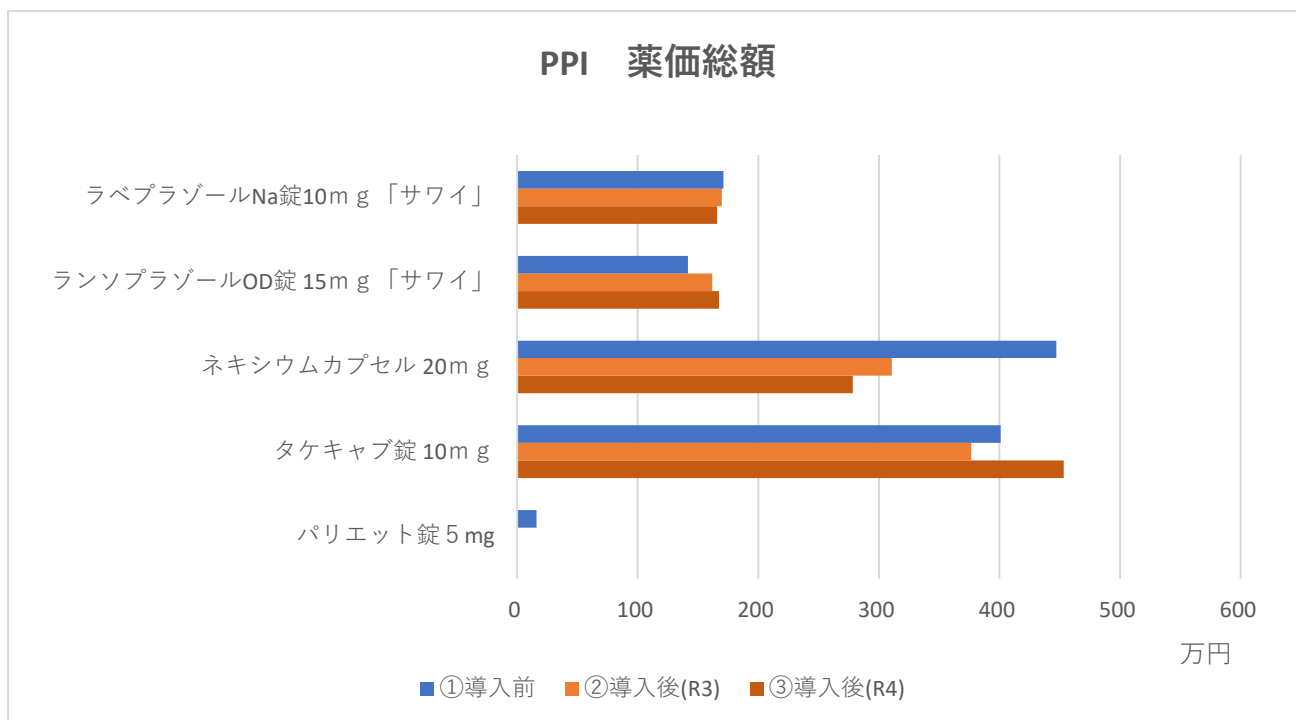
<当院でのフォーミュラ: 消化器領域>

プロトンポンプ阻害剤推奨薬(2巡目)リスト【令和5年2月第2版】

推奨薬	・軽症逆流性食道炎・ 十二指腸潰瘍の初期治療	ランソプラゾール OD錠「サワイ」	15mg
		ラベプラゾール Na錠「サワイ」	10mg
		エソメプラゾールカプセル「トーフ」	20mg
	・小児	エソメプラゾールカプセル「トーフ」	20mg
	・逆流性食道炎の PPI 無効例もしくは重症 逆流性食道炎の初期治療 ・十二指腸潰瘍の重症例と 急性期 治療 ・ヘリコバクターピロリ除菌の一次治療	タケキャブ錠	10mg

PPI	薬価	①R2.3-5 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
ラベプラゾールNa錠10mg「サワイ」	34.4	49,713.0 錠	1,710,127.2	49,327.0 錠	1,696,848.8	48,178 錠	1,657,323
ランソプラゾールOD錠15mg「サワイ」	16.4	86,298.0 錠	1,415,287.2	98,729.0 錠	1,619,155.6	102,129 錠	1,674,916
ネキシウムカプセル20mg	100	44,717.0 cap	4,471,700.0	31,063.3 cap	3,106,325.0	27,826 cap	2,782,550
タケキャブ錠10mg	105.3	38,090.0 錠	4,010,877.0	35,754.0 錠	3,764,896.2	43,046 錠	4,532,744
パリエット錠5mg	35.7	4,490.0 錠	160,293.0		0.0		0
			11,768,284.4		10,187,225.6		10,647,533

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
1,581,058.8	-460,307.0
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
6,324,235.2	-1,841,228.0



フォーミュラリ導入前と導入後(R3)の比較では、薬剤費が年間差額に換算すると**6,324,235.2 円の減少**となっていました。しかし、導入後(R3)と導入後(R4)の比較ではネキシウムカプセル 20mg の処方量は約 10%減少しましたが、タケキャブ錠 10mg の処方量は約 20%増加したため、薬剤費が年間差額に換算すると**1,841,228 円の増加**となりました。

注：R4.3 からネキシウムカプセル 20mg は後発品のエソメプラゾールカプセル 20mg に切り替わっています。

また、フォーミュラリ検討小委員会(第 20 回)で PPI(2 巡目)の検討が行われ、R5.3 よりネキシウムカプセル 20mg から後発品のエソメプラゾールカプセル 20mg への切り替えと、薬効から PPI と P-CAB の 2 つに分類され、タケキャブ錠 10mg と他 3 薬剤で異なる位置づけが決定されました。



2. ビスホスホネート製剤

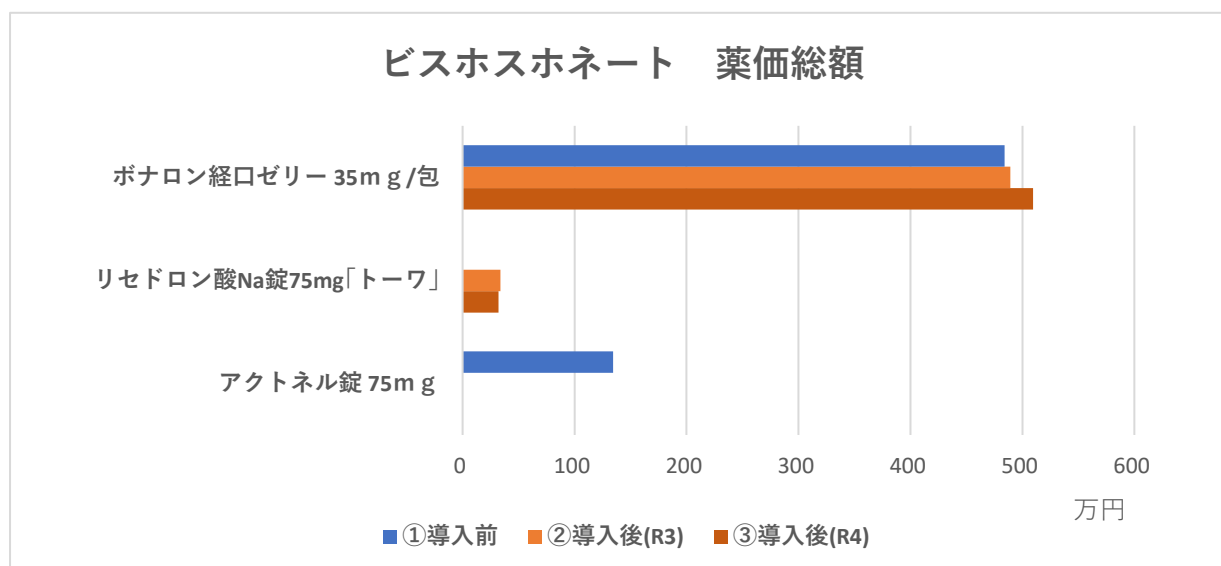
<当院でのフォーミュラリ: 整形外科領域>

BP 製剤推奨薬リスト【令和2年6月第1版】

推奨薬	内服薬	ボナロン経口ゼリー (週1回製剤)	35mg
		リセドロン酸Na錠「トーフ」 (月1回製剤)	75mg
	注射薬	リクラスト点滴静注液 (年1回製剤)	5mg

ビスホスホネート	薬価	①R2.7-9 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
ボナロン経口ゼリー 35mg/包	803	6,026 包	4,840,686	6,091 包	4,892,900	6,344 包	5,096,135
リセドロン酸Na錠75mg「トーフ」	477		0	709 錠	338,122	671 錠	320,000
アクトネル錠 75mg	1,758	765 錠	1,345,176		0		0
			6,185,862		5,231,022		5,416,135

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
954,839.4	-185,112.7
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
3,819,357.6	-740,450.8



フォーミュラリ導入前と導入後(R3)の比較では薬剤費が年間差額に換算すると **3,819,357.6 円**の減少となりました。導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、ボナロン経口ゼリー35mg の使用量が若干増加し、薬剤費が年間差額に換算すると **740,450.8 円**の増加となりました。

3. スタチン系製剤



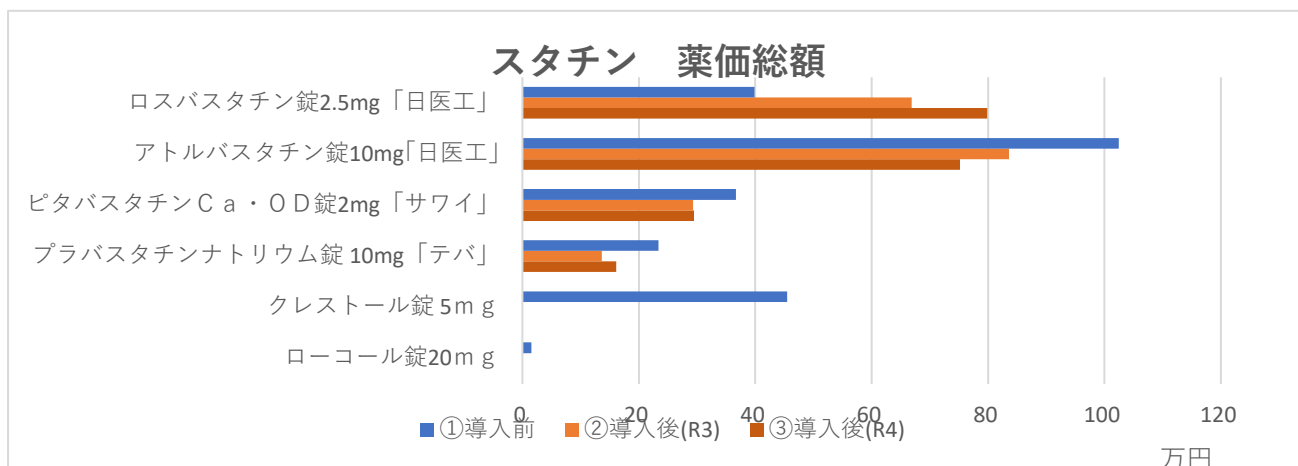
<当院でのフォーミュラリ: 循環器科領域>

スタチン推奨薬リスト【令和2年7月第1版】

第一推奨薬	ロスバスタチン OD 錠「日医工」	2.5mg
第二推奨薬	アトルバスタチン錠「日医工」	10mg
	ピタバスタチン Ca・OD 錠「サワイ」	2mg
	プラバスタチンナトリウム錠「テバ」	10mg

スタチン系	薬価	①R2.7-9 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
ロスバスタチン錠2.5mg「日医工」	8.6	46,395.0 錠	398,997.0	77,776.0 錠	668,873.6	92,837.0 錠	798,398.2
アトルバスタチン錠10mg「日医工」	14.8	69,234.5 錠	1,024,670.6	56,471.0 錠	835,770.8	50,782.5 錠	751,581.0
ピタバスタチンCa・OD錠2mg「サワイ」	22.6	16,243.0 錠	367,091.8	12,979.0 錠	293,325.4	13,034.0 錠	294,568.4
プラバスタチンナトリウム錠10mg「テバ」	19.3	12,117.5 錠	233,867.8	7,075.5 錠	136,557.2	8,356.0 錠	161,270.8
クレステール錠5mg	57.7	7,880.0 錠	454,676.0		0.0		0.0
ローコール錠20mg	44.7	345.0 錠	15,421.5		0.0		0.0
			2,494,724.7		1,934,527.0		2,005,818.4

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
560,197.7	-71,291.5
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
2,240,790.8	-285,165.8



フォーミュラリ導入前と導入後(R3)の比較では薬剤費が年間差額に換算すると **2,240,790.8 円** の減少となりました。導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、アトルバスタチンの使用量は約10%減少し、ロスバスタチンの使用量は約20%増加しました。プラバスタチンナトリウム錠10mg「テバ」の使用量も約18%の増加を示したため、薬剤費が年間差額に換算すると **285,165.8 円** の増加となりました。薬剤費としては増加していますが、フォーミュラリの推進が図られていると考えられます。



4. 眠剤

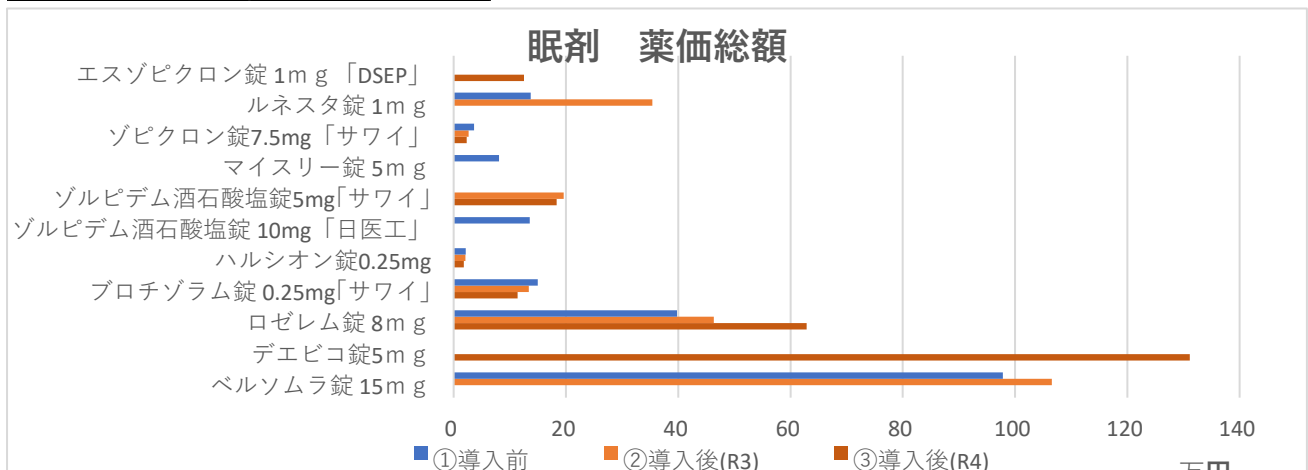
<当院でのフォーミュラリ: 精神・神経領域>

睡眠剤推奨薬リスト【令和2年12月第1版】

推奨薬	エスゾピクロン錠「日新」	1mg
-----	--------------	-----

眠剤	薬価	①R2.11-R3.1 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
エスゾピクロン錠 1mg 「DSEP」	13.3		0.0		0.0	9,410.0 錠	125,153
ルネスタ錠 1mg	39.4	3,490.0 錠	137,506.0	8,977.5 錠	353,713.5	錠	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	3,540.0 錠	23,010
マイスリー錠 5mg	27.3	2,963.0 錠	80,889.9		0.0		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	18,153.0 錠	183,345
ゾルピデム酒石酸塩錠 10mg 「日医工」	10.9	12,446.0 錠	135,661.4		0.0		0
ハルシオン錠0.25mg	10.7	1,996.0 錠	21,357.2	1,980.0 錠	21,186.0	1,694.0 錠	18,126
プロチゾラム錠 0.25mg「サワイ」	10.1	14,821.5 錠	149,697.2	13,254.5 錠	133,870.5	11,282.0 錠	113,948
ロゼレム錠 8mg	85.9	4,628.9 錠	397,618.2	5,392.0 錠	463,172.8	7,318.8 錠	628,681
デエビゴ錠5mg	87.9		0.0	錠	0.0	14,915.0 錠	1,311,029
ベルソムラ錠 15mg	90.8	10,776.0 錠	978,460.8	11,733.0 錠	1,065,356.4	錠	0
			1,937,431.4		2,260,094.7		2,403,291

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
-322,663.3	-143,196.7
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
-1,290,653.1	-572,786.9



フォーミュラリ導入前と導入後(R3)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **1,290,653.3 円** の増加となりました。ルネスタ錠 1mg が R3.10 で後発品のエスゾピクロン錠 1mg「DSEP」へ採用が切り替わったものの、導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **572,786.9 円** の増加となりました。年々、ロゼレム錠 8mg とオレキシン受容体拮抗薬(ベルソムラ錠 15mg およびデエビゴ錠 5mg)の使用量が増加していることが大きな要因と考えられます。

注: R4.10 からは後発品のラメルテオン錠 8mg「武田テバ」へ切り替わっています。



5. ACE 阻害薬

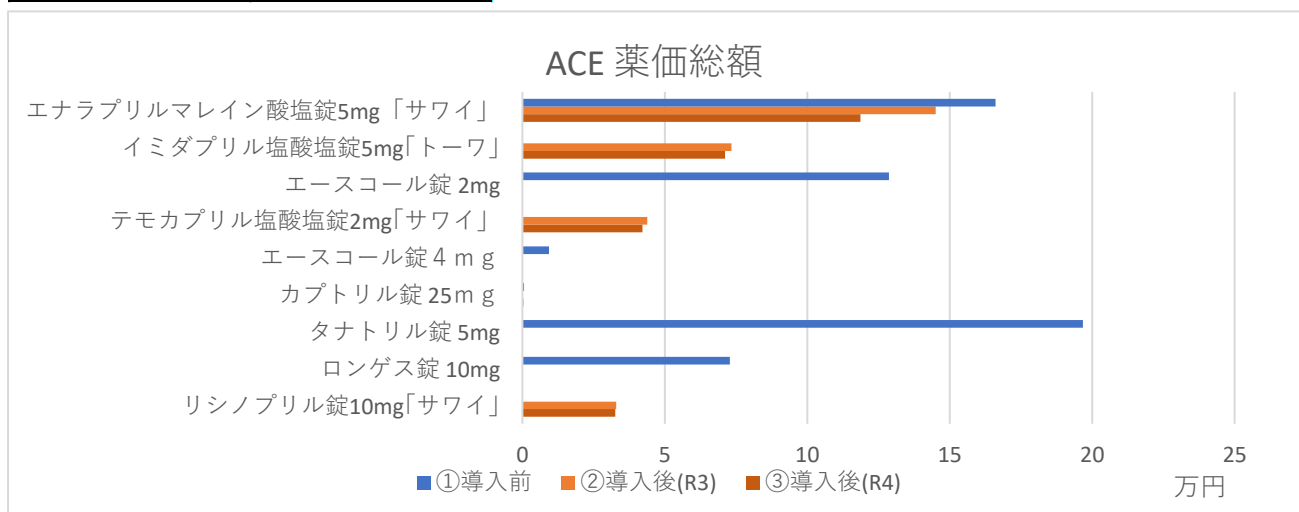
<当院でのフォーミュラ: 循環器科領域>

ACE 阻害剤推奨薬リスト【令和3年1月第1版】

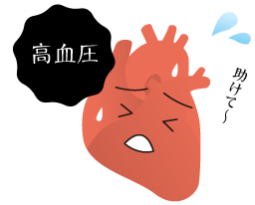
第一推奨薬	エナラプリルマレイン酸塩錠「サワイ」	5mg
第二推奨薬	イミダプリル塩酸塩錠「トーフ」	5mg

ACE	薬価	①R3.1-3 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
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	11,747.1 錠	118,646
イミダプリル塩酸塩錠5mg「トーフ」	18.6		0.0	3,945.0 錠	73,377.0	3,825.5 錠	71,154
エースコール錠 2mg	48.2	2,668.8 錠	128,636.2		0.0		0
テモカプリル塩酸塩錠2mg「サワイ」	21.4		0.0	2,050.0 錠	43,870.0	1,969.0 錠	42,137
エースコール錠 4mg	95.6	98.0 錠	9,368.8		0.0		0
カプトリル錠 25mg	12.4	42.0 錠	520.8	10.0 錠	124.0	26.0 錠	322
タナトリル錠 5mg	42.0	4,685.5 錠	196,791.0		0.0		0
ロンゲス錠 10mg	24.5	2,971.5 錠	72,801.8		0.0		0
リシノプリル錠10mg「サワイ」	14.1		0.0	2,332.0 錠	32,881.2	2,307.5 錠	32,536
			574,172.6		295,275.1		264,795

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
278,897.5	30,480.3
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
1,115,590.2	121,921.2



フォーミュラ導入前と導入後(R3)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **1,115,590.2 円の減少**となりました。導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **121,921.2 円の減少**となりました。



6. ARB 阻害剤

<当院でのフォーミュラ: 循環器科領域>

ARB 推奨薬リスト【令和3年2月第1版】

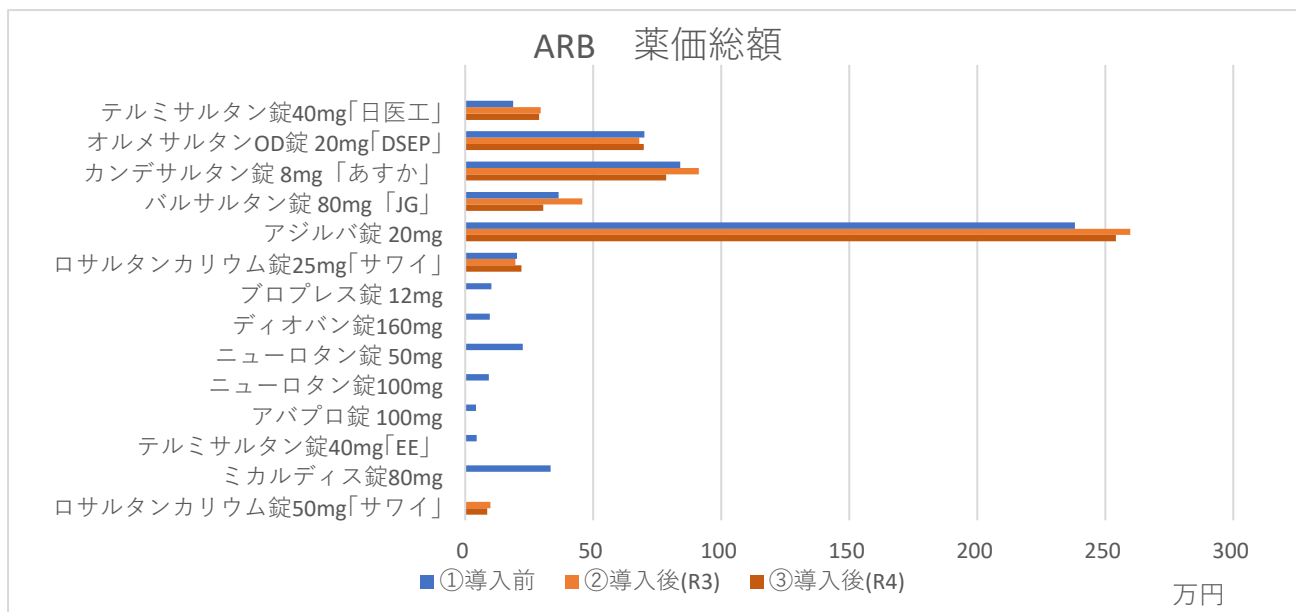
第一推奨薬	テルミサルタン錠「日医工」	40mg
	オルメサルタンOD錠「DSEP」	20mg
	カンデサルタン錠「あすか」	8mg
第二推奨薬	バルサルタン錠「JG」	80mg

【条件付き推奨薬】

他剤効果不十分な場合	アジルバ錠	20mg
腎保護作用が必要な場合	ロサルタンカリウム錠「サワイ」	25mg

ARB	薬価	①R2.11-R3.1 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
テルミサルタン錠40mg「日医工」	11.1	16,926.0 錠	187,878.6	26,545.0 錠	294,649.5	26,038.5 錠	289,027
オルメサルタンOD錠 20mg「DSEP」	26.0	26,910.5 錠	699,673.0	26,148.5 錠	679,861.0	26,845.0 錠	697,970
カンデサルタン錠 8mg 「あすか」	39.7	21,165.8 錠	840,282.3	22,991.0 錠	912,742.7	19,781.8 錠	785,335
バルサルタン錠 80mg 「JG」	18.2	20,045.5 錠	364,828.1	25,111.8 錠	457,034.8	16,752.3 錠	304,891
アジルバ錠 20mg	140.2	16,987.0 錠	2,381,577.4	18,532.5 錠	2,598,256.5	18,128.0 錠	2,541,546
ロサルタンカリウム錠25mg「サワイ」	13.4	15,060.0 錠	201,804.0	14,677.5 錠	196,678.5	16,415.5 錠	219,968
プロプレス錠 12mg	100.9	1,016.0 錠	102,514.4		0.0		0
ディオバン錠160mg	66.0	1,452.0 錠	95,832.0		0.0		0
ニューロタン錠 50mg	81.4	2,756.0 錠	224,338.4		0.0		0
ニューロタン錠100mg	115.2	798.0 錠	91,929.6		0.0		0
アパプロ錠 100mg	76.0	553.0 錠	42,028.0		0.0		0
テルミサルタン錠40mg「EE」	11.1	4,082.5 錠	45,315.8		0.0		0
ミカルディス錠80mg	108.9	3,067.0 錠	333,996.3		0.0		0
ロサルタンカリウム錠50mg「サワイ」	26.1		0.0	3,792.5 錠	98,984.3	3,302.5 錠	86,195
			5,611,997.8		5,238,207.2		4,924,932

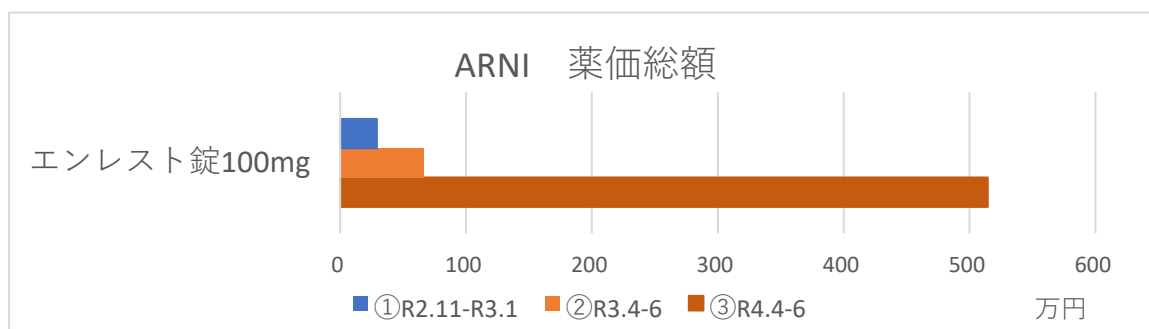
3か月差額(①-②)		3か月差額(②-③)	
373,790.6		313,274.9	
年間差額(①-②)		年間差額(②-③)	
1,495,162.4		1,253,099.5	



フォーミュラ導入前と導入後(R3)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **1,495,162.4 円の減少**となりました。導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **1,253,099.5 円の減少**となりました。アジルバ錠 20mg は ARB の中で使用量としては多くありませんが、先発品で薬価が高いため薬剤費で占める割合が多いと考えられます。

補足として、ACE 阻害薬と ARB は全体的に使用量が減少傾向となっていますが、年々心不全の治療薬としてエンレスト錠 100mg の使用量が急激に増加しています。

ARNI	薬価	①R2.11-R3.1 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
エンレスト錠100mg	114.4	2,550.3 錠	291,748.6	5,780.5 錠	661,289.2	44,964.5 錠	5,143,939



3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
-369,540.6	-4,482,649.6
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
-1,478,162.4	-17,930,598.4

R3とR4の比較では、エンレスト錠 100mg の薬剤費は年間差額に換算すると **17,930,598.4 円の増加**となりました。



7. DPP-4 阻害薬

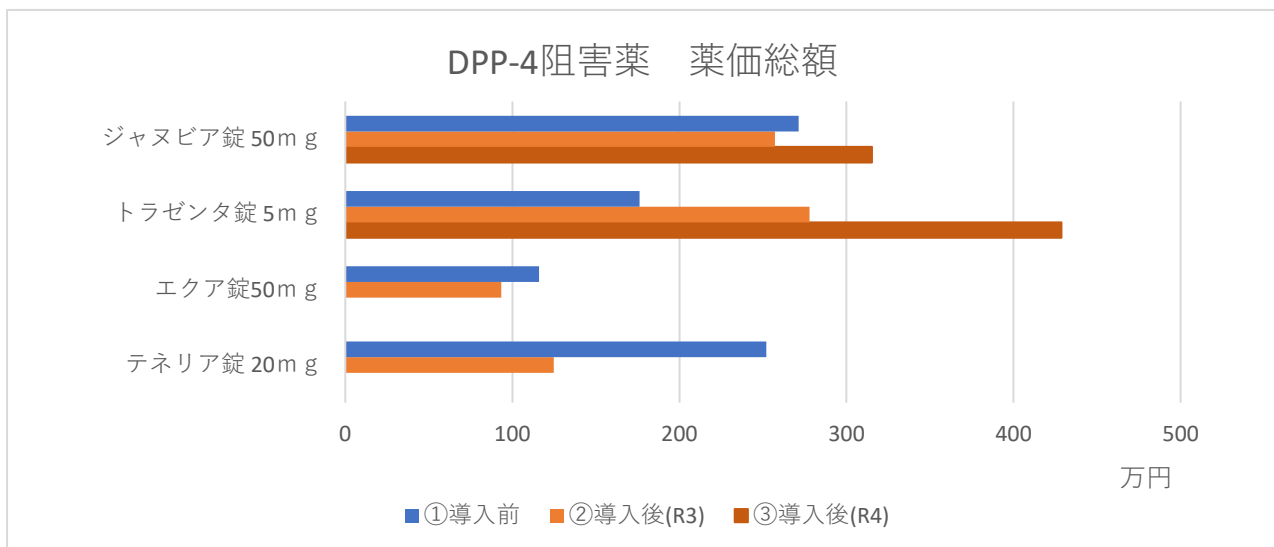
<当院でのフォーミュラリ: 糖尿病領域>

DPP-4 阻害剤推奨薬リスト【令和 2 年 10 月第 1 版】

推奨薬	ジャヌビア錠	50mg
腎機能障害患者	トラゼンタ錠	5mg

DPP-4阻害薬	薬価	①R2.11-R3.1 単位	薬価総額	②R3.4-6 単位	薬価総額	③R4.4-6 単位	薬価総額
ジャヌビア錠 50m g	118.1	22,980.8 錠	2,714,026.6	21,775.8 錠	2,571,716.1	26,691.5 錠	3,152,266
トラゼンタ錠 5m g	131.8	13,368.5 錠	1,761,968.3	21,080.5 錠	2,778,409.9	32,531.0 錠	4,287,586
エクア錠50m g	65.5	17,693.0 錠	1,158,891.5	14,241.5 錠	932,818.3	錠	0
テネリア錠 20m g	124.2	20,292.0 錠	2,520,266.4	10,046.0 錠	1,247,713.2	錠	0
			8,155,152.8		7,530,657.4		7,439,852

3か月差額(①-②)	3か月差額(②-③)
624,495.4	90,805.5
年間差額(①-②)	年間差額(②-③)
2,497,981.4	363,221.9



フォーミュラリ導入前と導入後(R3)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると**2,497,981.4 円**の減少となりました。導入後(R3)と導入後(R4)の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると**363,221.9 円**の減少となりました。

注: R3.6 より、エクア錠 50mg とテネリア錠 20mg は採用が削除となっています。



8. 抗ヒスタミン薬

〈当院でのフォーミュラ: 皮膚科・耳鼻いんこう科・小児科領域〉

抗ヒスタミン薬推奨薬リスト【令和3年10月第1版】

小児		
推奨薬	アレジオンドライシロップ 1%	10mg/g
	レボセチリジン塩酸塩シロップ 0.05%「サワイ」	0.5mg/mL
	アレグラドライシロップ 5%	50mg/g
	クラリチンドライシロップ 1%	10mg/g
成人		
第一推奨薬	オロパタジン塩酸塩錠「サワイ」	5mg
	フェキソフェナジン錠「サワイ」	60mg
	レボセチリジン塩酸塩錠「武田テバ」	5mg
第二推奨薬	ビラノア錠	20mg
	ルパフィン錠	10mg

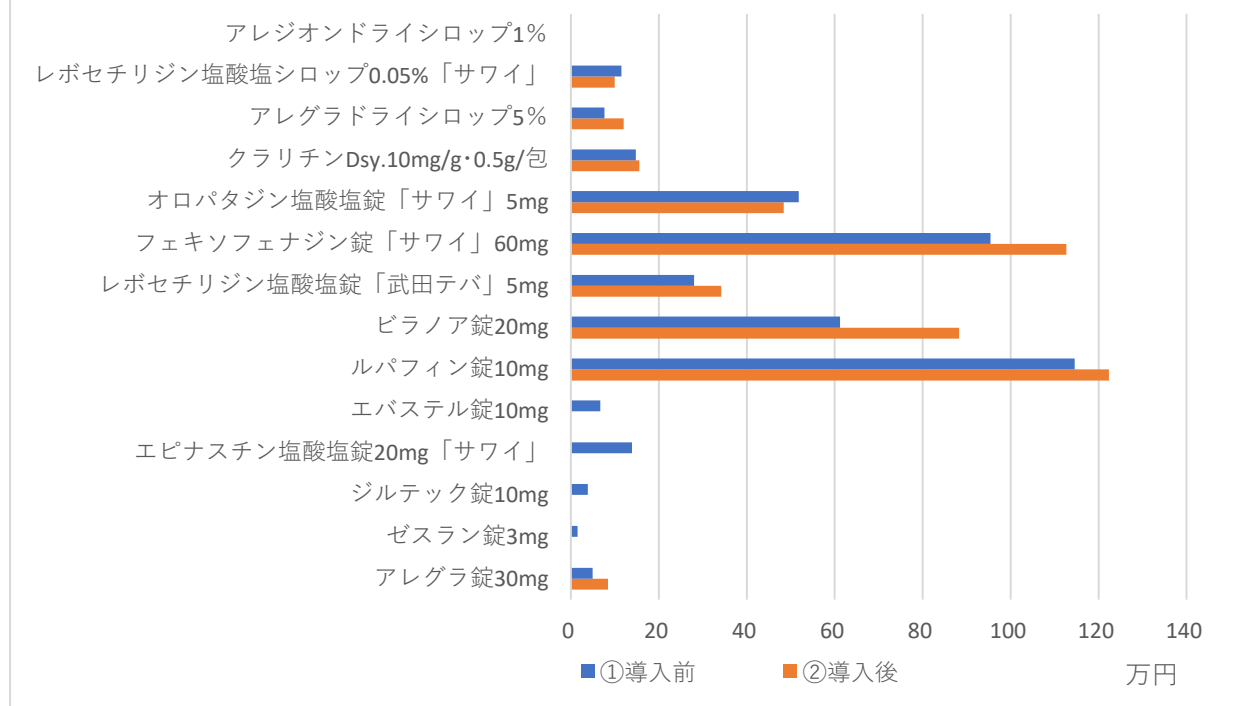
抗ヒスタミン薬	薬価	①R3.10-12 単位	薬価総額	②R4.4-6 単位	薬価総額
アレジオンドライシロップ1%	43.8		0.0		0.0
レボセチリジン塩酸塩シロップ0.05%「サワイ」	6.7	17,167.5 ml	115,022.3	14,862.5 ml	99,578.8
アレグラドライシロップ5%	88.2	866.4 g	76,416.5	1,362.0 g	120,128.4
クラリチンDsy.10mg/g・0.5g/包	67.7	2,178.0 包	147,450.6	2,299.0 包	155,642.3
オロパタジン塩酸塩錠「サワイ」 5mg	10.5	49,386.5 錠	518,558.3	46,103.5 錠	484,086.8
フェキソフェナジン錠「サワイ」 60mg	13.6	70,165.0 錠	954,244.0	82,865.5 錠	1,126,970.8
レボセチリジン塩酸塩錠「武田テバ」 5mg	22.3	12,550.8 錠	279,881.7	15,346.5 錠	342,227.0
ビラノア錠20mg	61.9	9,889.0 錠	612,129.1	14,270.0 錠	883,313.0
ルパフィン錠10mg	54.9	20,874.0 錠	1,145,982.6	22,282.5 錠	1,223,309.3
エバステル錠10mg	64.2	1,041.5 錠	66,864.3	錠	0.0
エピナスチン塩酸塩錠20mg「サワイ」	24.1	5,757.7 錠	138,760.6	錠	0.0
ジルテック錠10mg	38.8	998.0 錠	38,722.4	錠	0.0
ゼスラン錠3mg	8.4	1,791.3 錠	15,047.2	錠	0.0
アレグラ錠30mg	32.7	1,518.0 錠	49,638.6	2,590.0 錠	84,693.0
			4,158,718.1		4,519,949.2

3か月差額(①-②) 年間差額(①-②)

-361,231.1

-1,444,924.5

抗ヒスタミン薬 薬価総額



抗ヒスタミン薬のうち、小児の推奨薬である、アレジオンドライシロップ 1%、レボセチリジン塩酸塩シロップ 0.05%「サワイ」、アレグラドライシロップ 5%、クラリチン Dsy.10mg/g・0.5g/包の処方量には大きな変動はありませんでした。一方で成人の第一推奨薬であるフェキソフェナジン錠「サワイ」60mgと第二推奨薬であるビラノア錠 20mg の処方量は大きく増加し、特にビラノア錠 20mg の処方量は 40%超の増加で先発品であるため薬剤費増加の一要因となりました。フォーミュラリ導入前と導入後の全体の比較では、薬剤費は年間差額に換算すると **1,444,924.5 円**の増加となりました。

9. Ca拮抗薬



<当院でのフォーミュラリ:循環器領域>

Ca拮抗薬(ジヒドロピリジン系)リスト【令和3年12月第1版】

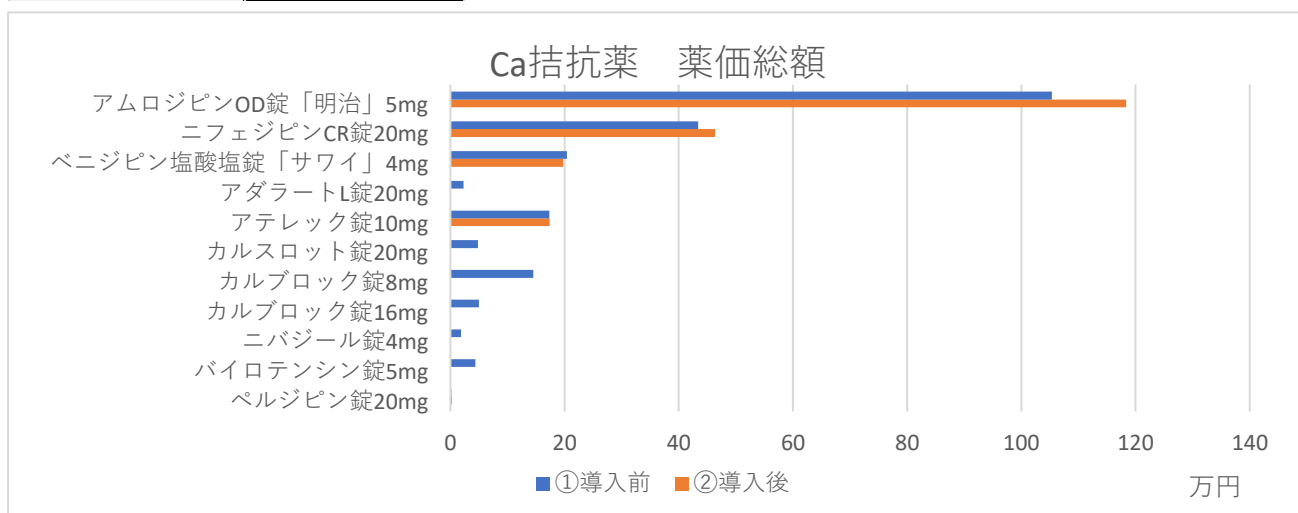
第一推奨薬	アムロジピンOD錠「明治」	5mg
第二推奨薬	ニフェジピンCR錠「サワイ」	20mg
	ベニジピン塩酸塩錠「サワイ」	4mg

Ca拮抗薬	薬価	②R3.10-12.総件数	単位	薬価総額	③R4.4-6.総件数	単位	薬価総額
アムロジピンOD錠「明治」5mg	10.8	97,521.5	錠	1,053,232.2	109,578.5	錠	1,183,448
ニフェジピンCR錠20mg	8.1	53,540.0	錠	433,674.0	57,251.0	錠	463,733
ベニジピン塩酸塩錠「サワイ」4mg	12.5	16,310.5	錠	203,881.3	15,764.0	錠	197,050
アダラートL錠20mg	13.3	1,724.0	錠	22,929.2		錠	0
アテレック錠10mg	35.2	4,923.5	錠	173,307.2	4,944.5	錠	174,046
カルスロット錠20mg	36	1,343.5	錠	48,366.0		錠	0
カルブロック錠8mg	21.4	6,776.0	錠	145,006.4		錠	0
カルブロック錠16mg	39	1,280.0	錠	49,920.0		錠	0
ニバジール錠4mg	21.1	886.0	錠	18,694.6		錠	0
バイロテンシン錠5mg	19.6	2,228.0	錠	43,668.8		錠	0
ペルジピン錠20mg	11.2	140.0	錠	1,568.0	224.0	錠	2,509
				2,194,247.7			2,020,786

3か月差額(②-③) 年間差額(②-③)

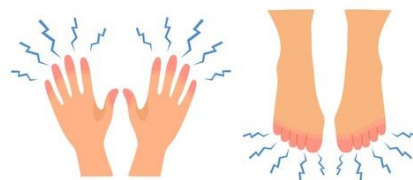
173,461.6

693,846.2



フォーミュラリ導入前と導入後の全体の比較では、アムロジピン OD 錠「明治」5mg とニフェジピン CR 錠 20mg の使用量が増加しましたが、R4.2 からは、薬価の高い先発品(カルスロット錠 20mg、カルブロック錠 8mg、カルブロック錠 16mg、ニバジール錠 4mg、バイロテンシン錠 5mg) 5 薬剤の採用が削除となったため、薬剤費は年間差額に換算すると **693,846.2 円**の減少となりました。

10. 神経障害性疼痛治療薬



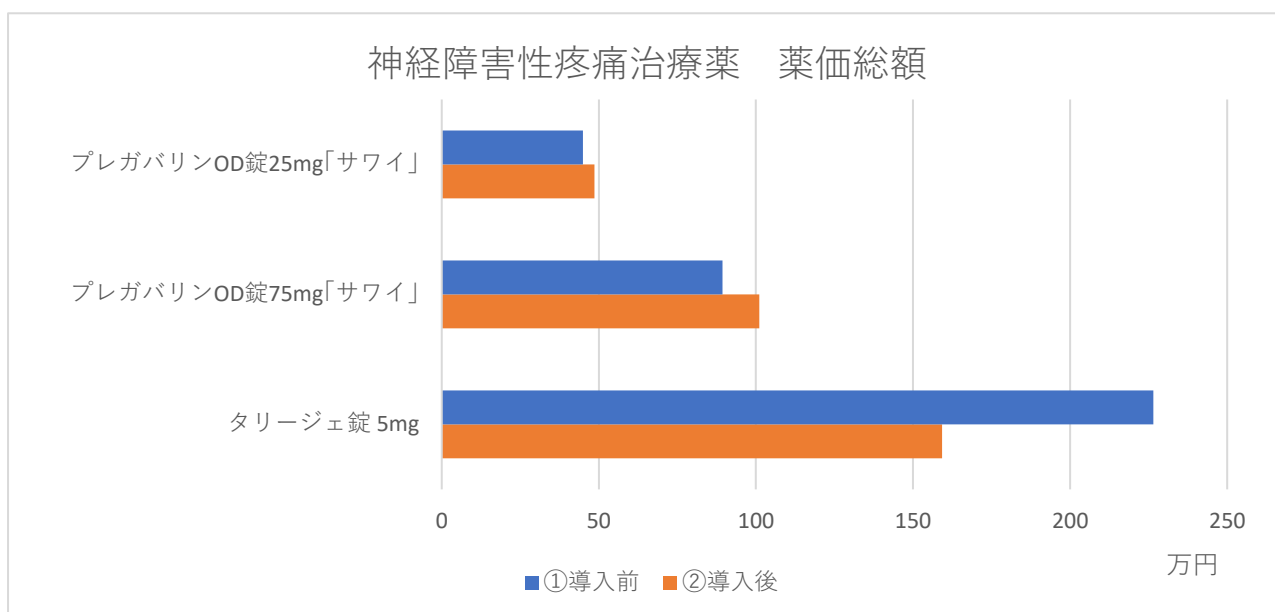
<当院でのフォーミュラリ: 整形外科・皮膚科・血管外科領域>

神経障害性疼痛治療薬リスト【令和4年4月第1版】

推奨薬	プレガバリンOD錠「サワイ」	25mg・75mg
-----	----------------	-----------

神経障害性疼痛治療薬	薬価	①R4.2-4	単位	薬価総額	②R4.10-12	単位	薬価総額
プレガバリンOD錠25mg「サワイ」	17.6	25,559.0	錠	449,838.4	27,621.0	錠	486,130
プレガバリンOD錠75mg「サワイ」	28.9	30,905.0	錠	893,154.5	34,991.0	錠	1,011,240
タリージェ錠 5mg	100.4	22,562.5	錠	2,265,275.0	15,865.0	錠	1,592,846
				3,608,267.9			3,090,216

3か月差額(①-②)	年間差額(①-②)
518,052.4	2,072,209.6



フォーミュラリ導入前と導入後の全体の比較では、タリージェ錠 5mg の使用量が約 30%と大きな減少を示し、薬剤費は年間差額に換算すると **2,072,209.6 円** の減少となりました。



11. 高尿酸血症治療薬

<当院でのフォーミュラ: 循環器内科・腎臓内科・血液内科領域>

高尿酸血症治療薬リスト【令和4年6月第1版】

尿酸生成阻害薬		
第一推奨薬	フェブキソスタット錠「トーワ」(注1)	20mg
第二推奨薬	アロプリノール錠「サワイ」(注2)	100mg

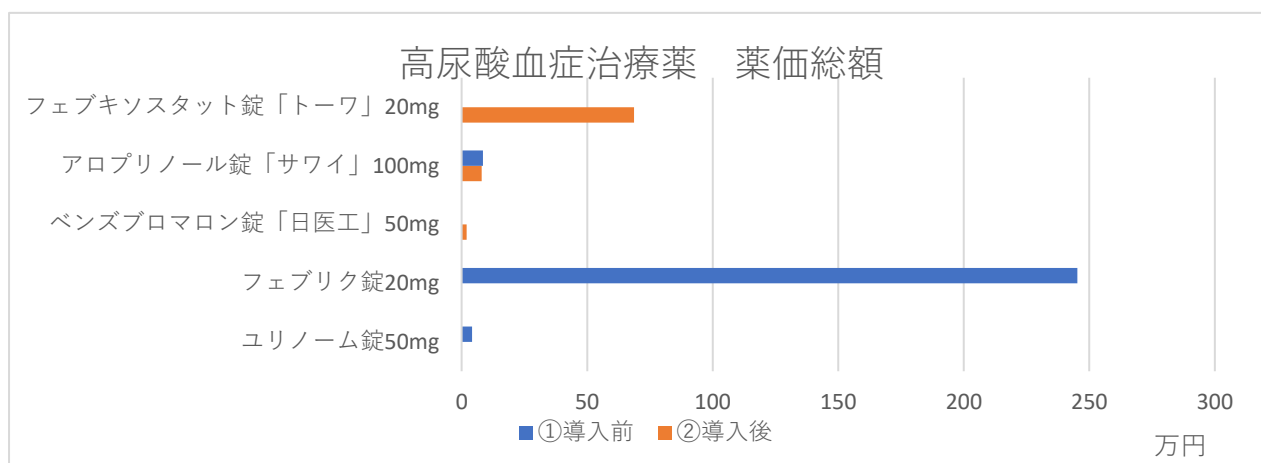
(注1) 心血管障害の患者に注意

(注2) 腎機能障害の患者に注意

尿酸排泄促進薬		
第一推奨薬	ベンズプロマロン錠「日医工」	50mg

高尿酸血症治療薬	薬価	①R4.4-6	単位	薬価総額	②R4.10-12	単位	薬価総額
フェブキソスタット錠「トーワ」20mg	13.9		錠	0.0	49,429.5	錠	687,070
アロプリノール錠「サワイ」100mg	7.8	10,913.5	錠	85,125.3	10,158.5	錠	79,236
ベンズプロマロン錠「日医工」50mg	5.9		錠	0.0	3,426.5	錠	20,216
フェブリク錠20mg	49.5	49,554.5	錠	2,452,947.8		錠	0
ユリノーム錠50mg	14	2,959.0	錠	41,426.0		錠	0
				2,579,499.1			786,523

3か月差額(①-②)	年間差額(①-②)
1,792,976.4	7,171,905.4



フォーミュラ導入前と導入後の全体の比較では、処方量に大きな変化はありませんでしたが、フェブリク錠 20mg が後発品のフェブキソスタット錠「トーワ」20mg に切り替わったため、薬剤費は年間差額に換算すると **7,171,905.4 円** の減少となりました。

【おわりに】

フォーミュラリは、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リの成果について報告させていただきます。



○男性更年期障害と LOH 症候群について

更年期障害とは、男女ともに 40 歳を過ぎた頃から見られる、様々な体調の不良や情緒不安定などの症状であり、Drug Information 第 351 号では「女性の更年期障害」について紹介いたしました。今回は、男性更年期障害の原因のひとつである Late onset hypogonadism syndrome :LOH 症候群（加齢男性性腺機能低下症候群）を中心に以下に記します。

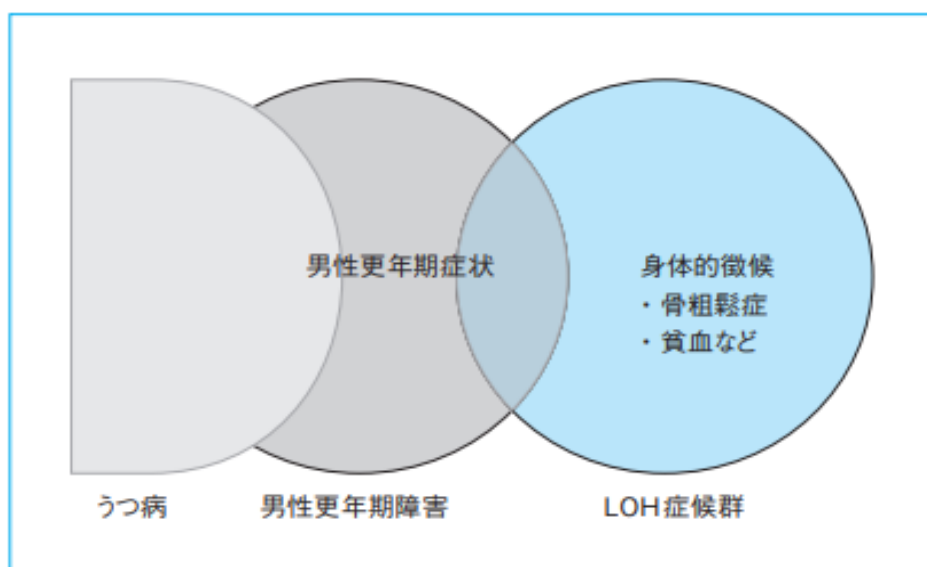
1. 男性更年期障害と LOH 症候群

男性更年期障害とは特徴的な精神・心理症状や身体症状、性機能関連症状を示すいわゆる更年期前後の男性に起こる状態のことを言います。

男性更年期障害の原因として男性ホルモン(アンドロゲン)の低下が関連するとされておりますが、必ずしもアンドロゲン低下のみで起こるわけではありません。内分泌異常を伴わない男性更年期障害も存在し、これらは古典的には精神科領域の疾患とされてきました。また、内分泌的異常もアンドロゲンの低下のみならず、グルココルチコイドや成長ホルモンの異常なども男性更年期障害を惹起しうるとされています。

一方、「加齢によるアンドロゲンの緩徐な低下に伴う症状を呈する状態」を意味する用語として LOH 症候群があり、男性更年期障害と同義語のように扱われることもあります。

男性更年期障害と LOH 症候群の位置づけを以下の(図 1)に示します。

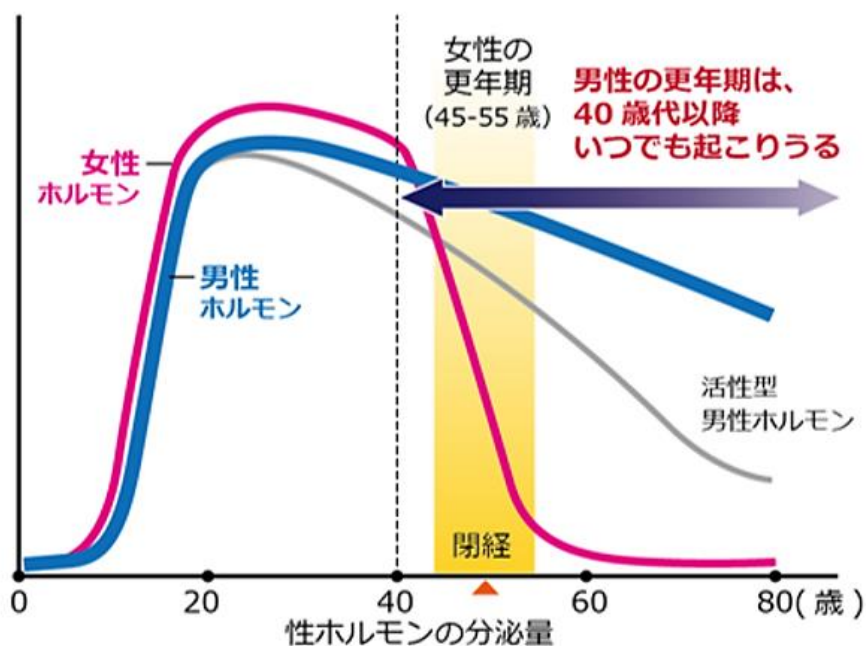


(図 1) 男性更年期障害と LOH 症候群の位置づけ

男性ホルモンの大部分を占める「テストステロン」は、20代をピークに中年以降緩やかに減少しますが、活性型男性ホルモンは急に低下する特徴があります。(図2)

テストステロンが減少する原因は、主に加齢によるものと言われていますが、環境の変化やストレスなども大きな要因となります。40代以降の男性なら、どの年代でも起こる可能性があります。発症期間も長く、終わりが無いのが女性更年期との大きな違いです。

加齢と性ホルモン分泌の変化



(図2) 加齢と性ホルモン分泌の変化

2. 男性更年期障害の症状について

男性更年期障害症状としては、精神・心理症状、身体症状、性機能関連症状があります。

(表1) 精神症状はうつ病と類似しており、注意が必要です。

(表1) 男性更年期障害の症状

精神、心理症状	落胆、抑うつ、いら立ち、不安、神経過敏 生氣消失、疲労感
身体症状	骨・関節・筋肉関連症状 発汗、ほてり 睡眠障害、記憶・集中力の低下 肉体的消耗感
性機能関連症状	性欲低下、勃起障害、射精間の減退



3. 男性更年期障害と女性更年期障害との違いについて

男性と女性で現れる症状は似ているものの、男性の場合は、男性ホルモンである「テストステロン」、女性の場合は、女性ホルモンである「エストロゲン」の減少が大きく関わっています。

なお、テストステロン、エストロゲンの両者は男女とも体内に有していますが、分泌される量が異なることから「男性ホルモン」「女性ホルモン」という呼び方がされています。

以下に、男性と女性の更年期障害の違いについてまとめます。(表 2)

(表 2) 男性と女性の更年期障害の違い

	男性	女性
原因	テストステロン(男性ホルモン)の減少	エストロゲン(女性ホルモン)の減少
発症しやすい年齢	個人差が大きく、30代から90代まで幅広い	平均閉経年齢は約50歳だが、40代前半から50代後半までと個人差も大きい
更年期障害の期間	女性の閉経のような区切りがないため、始まりも終わりも自覚しにくい	40代後半から閉経後5年ほどで落ち着いてくる

4. LOH 症候群の薬物療法について

血液検査によるテストステロン値があまり低くなく、症状が軽度の場合、まずは生活習慣の改善を行い、それでも症状が改善されない場合は漢方薬や ED 治療薬、抗うつ薬などが処方されることもあります。(図 3)

男性更年期障害の治療法

男子ホルモン値があまり低くなく症状の軽い場合

まずは**生活習慣の改善**

それでも症状が改善されなければ

- 漢方薬… 補中益気湯など

症状への対処策

- 性機能の低下→ED治療薬
- うつや不安症状→抗うつ薬、抗不安薬など
- 骨粗しょう症予防→骨粗しょう症治療薬

男子ホルモン値が低く症状が重い場合

- 男性ホルモン補充法
保険適用は、テストステロン製剤の筋肉注射のみ

著しく男性ホルモンの値が低く、症状が強いときには、アンドロゲン補充療法 (androgen replacement therapy : ART) を行います。(表 3)



(図 3) 男性更年期障害の治療法

(表 3) ART の適応

LOH症状および徴候を有する40歳以上の男性 かつ、血中遊離型テストステロン値が以下の場合	
8.5pg/mL未満	ARTを第一に行う
8.5pg/mL以上 11.8pg/mL未満	症状や徴候の程度や、ARTのリスクおよび有用性を説明し、治療選択肢の1つとする
11.8pg/mL以上	ARTは行わず、症状に応じて以下の治療を考慮する ・性機能症状：PDE5阻害薬 ・精神・心理症状：精神神経科医・心療内科医と相談し、抗うつ薬・抗不安薬を投与する ・身体症状：骨粗鬆症に対しては専門家と相談し薬物療法、筋力低下に対しては生活習慣の改善などを指導する

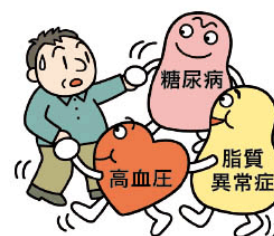
5. LOH 症候群と病気のリスクについて

男性において、アンドロゲンは多くの重要な生理的働きを担っており、筋、骨、中枢神経系、前立腺、骨髄、性機能への影響があります。

男性ホルモンが減少した状態が続くと、中性脂肪やコレステロール代謝が低下し、内臓脂肪や皮下脂肪が増えることで肥満や糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生活習慣病を招きやすくなるほか、動脈硬化が進むことで心筋梗塞や狭心症、脳卒中などのリスクも高まります。

予防のためには適度な運動が効果的です。テストステロンには筋肉増強の作用がありますが、運動によりテストステロンが増加するということが研究により明らかにされています。

自分では「男性の更年期障害かもしれない」とは気づきにくいいため、チェック表などを用いて自己チェックを行うことも有用です。



参考文献

- 「加齢男性性腺機能低下症候群 - LOH 症候群 - 診療の手引き」
日本内分泌学会 HP 「男性更年期障害(加齢性腺機能低下症、LOH 症候群)」
サワイ健康推進課 「女性だけではない！男性に発症する更年期障害」
大正健康ナビ 「男性更年期障害(LOD 症候群)」 より 加筆・抜粋

○ 女性の更年期障害と薬物療法について

男女ともに40歳を過ぎた頃から見られる、様々な体調の不良や情緒不安定などの症状をまとめて「更年期障害」と呼びます。

男性の場合は、30歳以降睾丸ホルモンであるテストステロンの分泌が減少し始め40歳代後半で症状が現れることがあり、女性の場合と比べ分泌量の変化が緩やかなため老化現象の一部と認識されて気付かれないことが多いのに対し、女性の場合は、閉経期前後の約10年間に卵巣ホルモンであるエストロゲンの分泌が急激に減少することによって症状が現れます。

そこで今回女性の更年期障害と薬物療法について以下に紹介します。

1. 更年期とは

日本では、「閉経の前5年間と閉経後の5年間をあわせた10年間」が女性の更年期と定義されています。

「閉経」とは、卵巣の活動性が次第に消失し、ついに月経が永久に停止した状態をいいます。月経が来ない状態が12か月以上続いた時に、1年前を振り返って閉経としています。日本人の平均閉経年齢は約50歳ですが、個人差が大きく、早い人では40歳前半、遅い人では50歳後半に閉経を迎えます。

国際的には stages of reproductive aging workshop (STRAW+10)の分類に基づき、完全に月経が停止する前の閉経移行期後期 (late menopausal transition)と、閉経した後の閉経期前期 (early postmenopause)のあわせて4~5年程度が更年期にあたる期間と考えられています。

2. 更年期障害発生のメカニズムについて

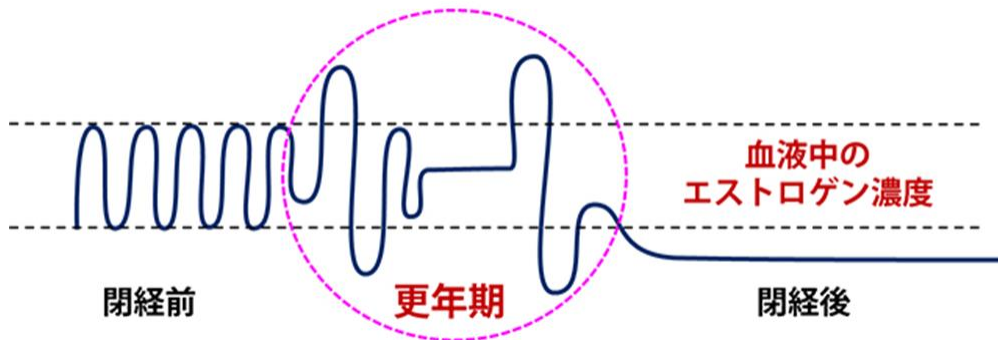
更年期障害の主な原因には、卵巣機能の低下による女性ホルモン(エストロゲン)の変動と減少、加齢に伴う身体的変化以外に精神・心理的な要因、社会文化的な環境因子などが複合的に影響することで症状が発現する心身医学的な疾患と考えられています。(表1)

(表1) 更年期症候群の成因

身体的因子	エストロゲンの変動と減少、脳下垂体の失調
心理的因子	成育歴、性格的要因
社会的因子	職場の人間関係、夫・子との関係、実父母・養父母の介護

更年期には、卵巣機能の低下で卵巣から放出されるエストロゲンが急激に低下します。これと同時に女性ホルモンの分泌を促す卵胞刺激ホルモン(FSH)が急激に上昇します。これらの急激な変化は閉経の前2年と後2年、合わせて4年間程度で起こり、この期間が更年期症状の出現するコアタイムと考えられています。

ここで問題なのが、更年期のエストロゲンの低下が直線的なものではなく、短期的に上昇したり急下降したりするといった大きな「ゆらぎ」を伴って低下するという点です。(図1) このエストロゲンが大きくゆらぎながら低下することが身体的、精神的な更年期症状を引き起こす原因になっていると考えられています。



(図1) 更年期のエストロゲン濃度の変化

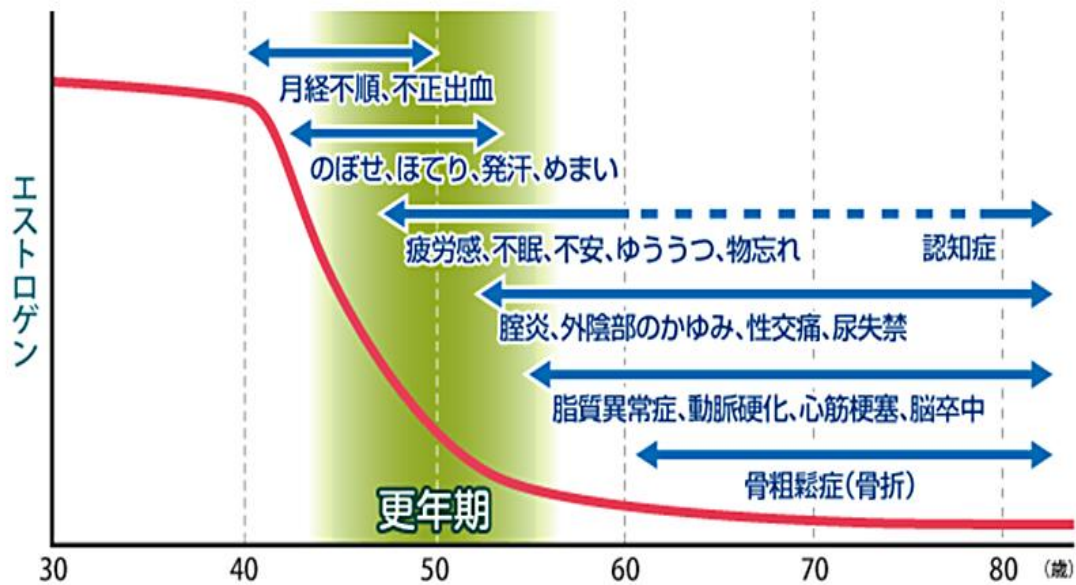
3. エストロゲン低下に伴う症状について

エストロゲンの受容体は全身に分布していますので、エストロゲンの分泌が低下することで全身に様々な症状が起こります。しかし、これら全てを一緒に考えるのではなく、エストロゲンの分泌がゆらぎながら低下していく段階で生じる更年期症状と、エストロゲンが完全に欠乏した後に引き起こされる疾患に切り分けて考える必要があります。

閉経前後のエストロゲンが大きくゆらぎながら低下する更年期に起こる症状として主なものとしては、倦怠感や肩こりなどの非特異的な身体症状、ほてり、のぼせ、異常発汗などの自律神経失調症状(血管運動系症状)、不眠、不安、抑うつ、イライラするなどの精神神経症状があります(表2)。一方で、閉経後のエストロゲン欠乏による影響を受けて起こる疾患には、泌尿生殖器の萎縮症状、高コレステロール血症と心血管系疾患、骨粗鬆症、認知症などがあります。(図2)

(表2) 主な更年期症状

非特異的な身体症状	倦怠感、肩こり、腰痛、頭痛など
自律神経失調症状 (血管運動神経系症状)	ほてり、のぼせ、異常発汗など
精神神経症状	不眠、不安、抑うつ、イライラするなど



(図 2) エストロゲンの低下による諸症状

4. 更年期障害の薬物療法について

更年期障害は身体的因子・心理的因子・社会的因子が複雑に関与して発症しますので、まず十分な問診を行うことが必要です。その上で生活習慣の改善や心理療法を試み、それでも改善しない症状に対して薬物療法を行います。

更年期障害に対する薬物療法としては、大きく3つに分けられます。

① ホルモン補充療法 (HRT: Hormone Replacement Therapy)

更年期障害の主な原因がエストロゲンのゆらぎと減少にあるため、少量のエストロゲンを補う治療法(ホルモン補充療法: HRT)が行われます。HRT は、ほてり・のぼせ・ホットフラッシュ・発汗など血管の拡張と放熱に関する症状に特に有効ですが、その他の症状にも有効であることがわかっています。エストロゲン単独では子宮内膜増殖症のリスクが上昇するため、子宮のある方には黄体ホルモンを併用します(エストロゲン・黄体ホルモン併用療法)。手術で子宮を摘出した方には、黄体ホルモンを併用する必要はありません(エストロゲン単独療法)。HRT に用いるホルモン剤には飲み薬、貼り薬、塗り薬などいくつかのタイプがあり、またその投与方法には、周期的投与方法と持続的投与方法の2種類があります。(表 3・図 3)。よく話し合いながら、その人に合った最適な治療法を選択して

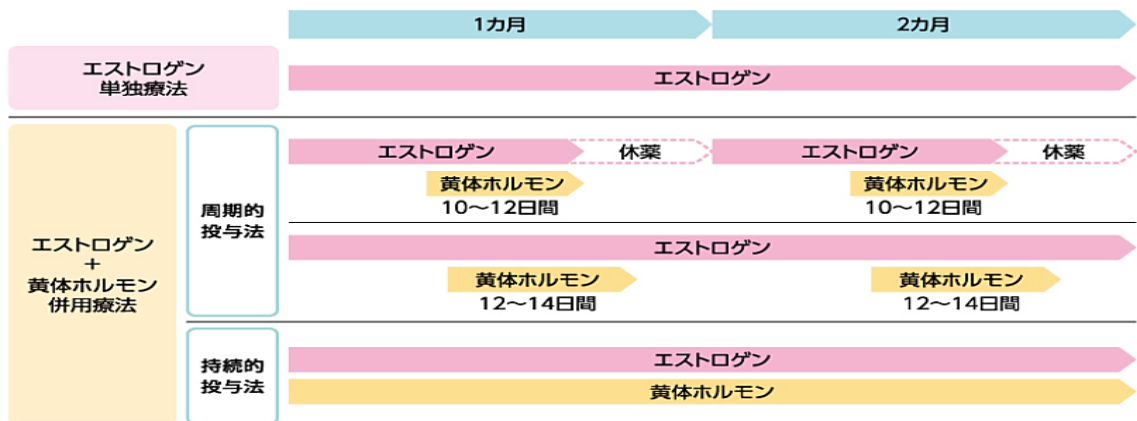


いきます。HRT に関しては、一時乳がんなどのまれな副作用が強調される傾向にありました。しかし最近になって、更年期に HRT を開始した人では心臓・血管の病気や骨粗鬆症など老年期に起こる疾患が予防できるという利点が、再び見直され始めています。(表 4)



(表 3) ホルモン補充療法の種類

周期的 投与法	<ul style="list-style-type: none"> ・エストロゲンを連続投与し、黄体ホルモンを一定期間(月に 12～14 日程度)併用する方法。 ・月経のようにまとめて消退出血を起こさせる。(黄体ホルモンの投与が終わるところから出血がみられる) ・黄体ホルモン併用期間はエストロゲン+黄体ホルモンの合剤も利用可能。
持続的 投与法	<ul style="list-style-type: none"> ・エストロゲンと黄体ホルモンをともに連続で投与し続ける方法。 ・基本的には出血は起こらないが、まれに破綻出血がみられることがある。



(図 3) ホルモン補充療法の投与方法

(表 4) ホルモン補充療法で期待される効果

<ul style="list-style-type: none"> ・ほてり、のぼせ、発汗異常の改善 ・骨量減少の予防や改善 ・膣炎や性交痛などの改善 ・不眠、うつなどの精神症状の改善 ・皮膚の張りや潤いを増やす
--

② 漢方薬

漢方薬はさまざまな生薬の組み合わせで作られており、全体的な心と体のバランスの乱れを回復させる働きを持ちます。多彩な症状を訴える更年期女性に対しては、「婦人科三大処方」とも呼ばれる「当帰芍薬散・加味逍遥散・桂枝茯苓丸」を中心に、さまざまな処方が用いられます。比較的体力が低下しており、冷え症で貧血傾向がある方に対しては「当帰芍薬散」を、比較的体質虚弱で疲労しやすく、不安・不眠などの精神症状を訴える方に対しては「加味逍遥散」を、体力中等度以上でのぼせ傾向にあり、下腹部に抵抗・圧痛を訴える方に対しては「桂枝茯苓丸」を、それぞれ処方します。(表 5)



(表 5) 更年期障害に用いられる漢方薬

漢方薬	用いるべき患者像	腹診所見
当帰芍薬散	体力が弱く、貧血気味で少しむくみがあり、主に下半身の訴え、さらに頭痛、めまい、肩こりなどがある女性（裏寒虚証）	弱い腹力と胃内停水
加味逍遥散	体力が弱く、肩こり、疲れがあり様々に変化する精神神経症状を訴える女性（裏熱虚証）	弱い腹力と胸脇苦満
桂枝茯苓丸	体力があり、赤ら顔でのぼせを訴える女性（裏熱時実証）	中等度の腹力と小腹硬満

胃内停水：心窩部を揺らすと胃内に滞留した水分の動く音がすることを意味し、食後ある程度の時間が経過しても観察される場合には水毒の所見

胸脇苦満：肋骨弓下部の抵抗、圧痛を意味し、柴胡剤のよい目標とされる「肝気鬱血(気が肝に滞る状態)」の所見

小腹硬満：臍下部腹直筋上の抵抗、圧痛を意味し、瘀血の所見

③ 向精神薬

気分の落ち込み・意欲の低下・イライラ・情緒不安定・不眠などの精神症状が最もつらい症状である場合には、抗うつ薬・抗不安薬・催眠鎮静薬などの向精神薬も用いられます。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などの新規抗うつ薬は副作用も少なく、またほてり・発汗など血管の拡張と放熱に関する症状にも有効であることが知られています。



【参考資料】

ファーマスタイル 4 2023/No.31

日本産婦人科学会ホームページ

厚生労働省 生活習慣病予防のための健康情報サイト

あすか製薬株式会社ホームページ

富士製薬工業ホームページ

より抜粋・加筆