(Drug Information News)
NO.４４１
２０２１年１１月

ＤＩニュース

徳山医師会病院　薬局
ＴＥＬ:０８３４－３１－７７１６
ＦＡＸ:０８３４－３２－５３４９
e-mail:yaku2@tokuyamaishikai.com

薬局ｳｪﾌﾞｻｲﾄ　http://hospital.tokuyamaishikai.com/introduce_list/　より「薬局」をｸﾘｯｸ

１．カルシウム拮抗剤について

降圧剤の中でもCa拮抗剤は多くの患者で用いられており、その種類も多彩です。今回はそれらの特徴などをまとめてみたいと思います。

１．作用機序

血管平滑筋細胞の細胞膜には、電位依存性 Ca チャネルがあり、血管平滑筋細胞の収縮は細胞外から流入する Ca^{2+}（カルシウムイオン）に強く依存しています。安静状態では Ca^{2+}は細胞外に多く存在し、細胞内の Ca^{2+}濃度は非常に低い状態です。

Caチャネルが開口することで細胞外の Ca^{2+}が流入し、この Ca^{2+}がトロポニン（収縮調節蛋白）に結合して血管の収縮が起こります。Ca 拮抗剤は最初の細胞内への Ca^{2+}流入を阻害するため、平滑筋の収縮、つまり血管の収縮が抑制され、血圧上昇を防ぐことが可能となります。

２．分類①（化学構造）

Ca拮抗剤は化学構造の違いから大きく３つの系統に分類することができます。

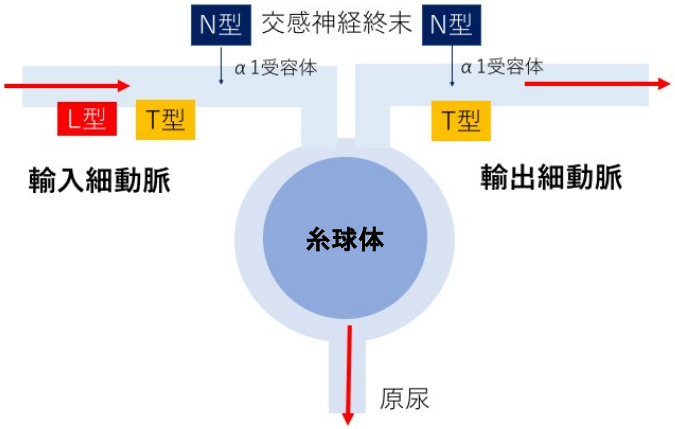
・ジヒドロピリジン系
　血管選択性が高く、降圧剤としてのみ使用されます。ほとんどのCa拮抗剤はこの系統です。
・ベンゾチアゼピン系
・フェニルアルキルアミル系
　ジヒドロピリジン系ほどの血管への作用は無いですが、心臓（心筋など）に対する選択性があり、心抑制作用、心拍低下作用を持つことから狭心症や不整脈にも使用されます。

３．分類②（作用するCaチャネルの型）

Caチャネルには３つの型があり、どのチャネルを阻害するかによって副次的な効果が期待される場合もあります。

・Ｌ型：主に血管平滑筋に存在。脈拍数増加。降圧作用が強い。
・Ｔ型：腎臓や心臓等に存在。脈拍数低下。臓器保護作用。
・Ｎ型：交感神経終末に存在。脈拍数低下。臓器保護作用。

腎微小血管ではこれら３つの型が全てあり、その存在する位置にやや特徴があります。次頁の図の通り、輸入細動脈には３種全てがありますが、輸出細動脈にはＴ型とＮ型が主として存在しています。つまり、Ｔ型やＮ型を阻害する薬剤は輸出細動脈の収縮も抑えることが可能となり、糸球体内圧の低下＝腎保護作用が期待できます。また、下肢浮腫に関しても同様で、Ｌ型のみに作用するものよりもＮ型、Ｔ型に作用するものの方が末梢性浮腫の副作用は少なくなります。



Ca 拮抗剤を化学構造とチャネル型で分類したものを下にまとめます（ゴシック太字が当院採用薬）

化学構造分類	成分名	先発品名	チャネル型	用法用量など
ジヒドロピリジン系	**アムロジピン**	ノルバスク アムロジン	L	高血圧：2.5～5mg 分 1 狭心症：5mg 分 1
	エホニジピン	**ランデル**	L、T	高血圧：20～40mg 分 1～2 狭心症：40mg 分 1
	シルニジピン	アテレック	L、N	高血圧：5～10mg 分 1
	ニカルジピン	ペルジピン	L	高血圧：30～60mg 分 3
		ペルジピン LA		高血圧：40～80mg 分 2
	ニソルジピン	バイミカード	L	高血圧：5～10mg 分 1 狭心症：10mg 分 1
	ニトレンジピン	バイロテンシン	L	高血圧：5～10mg 分 1 狭心症：10mg 分 1
	ニフェジピン	アダラート	L	高血圧、狭心症：30mg 分 3
		アダラート L		高血圧：20～40mg 分 2 狭心症：40mg 分 2
		アダラート CR		高血圧：20～40mg 分 1 狭心症：40mg 分 1
	ニルバジピン	ニバジール	L、T	高血圧：4～8mg 分 2
	バルニジピン	ヒポカ	L	高血圧：10～15mg 分 1
	フェロジピン	スプレンジール	L	高血圧：5～10mg 分 2
	ベニジピン	コニール	L、T、N	高血圧：2～4mg 分 1 狭心症：8mg 分 2
	マニジピン	カルスロット	L	高血圧：10～20mg 分 1
	アゼルニジピン	**カルブロック**	L、T	高血圧：8～16mg 分 1
	アラニジピン	サプレスタ ベック	L	高血圧：5～10mg 分 1
ベンゾチアゼピン系	**ジルチアゼム**	ヘルベッサー	L	狭心症：90mg 分 3 高血圧：90～180mg 分 3
フェニルアルキルアミル系	ベラパミル	**ワソラン**	L	不整脈、狭心症：120～240mg 分 3

※その他（マルチチャネル遮断薬）：ベプリジル（ベプリコール）

→Ca、Na、K チャネルを遮断。持続性心房細動、頻脈性不整脈、狭心症に適応。

４．相互作用

Ca拮抗剤で有名な相互作用と言えばグレープフルーツジュースですが、他の柑橘系は大丈夫なのか？という疑問も浮かびます。

まず、なぜグレープフルーツがダメなのか？という点ですが、グレープフルーツに含まれる「フラノクマリン誘導体」が原因です。フラノクマリン誘導体が小腸のCYP3A4とP糖蛋白を阻害することで、Ca拮抗剤の代謝が阻害され、Ca拮抗剤の血中濃度が上昇してしまいます。これにより、効果が強く出たり、副作用が出現したりする可能性が高まります。

この阻害作用は持続性があり、グレープフルーツの接種を中止してすぐに回復するわけではありません。完全に戻る（活性のある代謝酵素量が回復する）までには時間がかかります。長いものでは３～７日間も持続するとの報告もあり、服用時間をずらすことで避けられるようなものではない、と言えます。

次に、グレープフルーツ以外の柑桔類での作用についてですが、それぞれの柑桔類がフラノクマリンをどの程度含有しているかで違います。下表にまとめますが、季節によってもその含有量は異なることがあるため、この点でも注意が必要です。

多く含む（影響が大きい）	含むが少量（影響は少ない）	含まない（影響しない）
・グレープフルーツ ・スウィーティー ・晩白柚（ばんぺいゆ） ・八朔（はっさく） ・文旦（ぶんたん） ・ライム ・甘夏ミカン	・ポンカン ・伊予柑 ・ゆず ・すだち ・かぼす ・金柑 ・オレンジ ・レモン	・温州みかん ・デコポン

グレープフルーツジュースが有名ですが、「多く含む」とされる柑桔類にも注意が必要です。また、フラノクマリンは果皮に多く含まれるとされているため、ジュースだけでなくマーマレードなどの果皮を多く含んでいるような加工品にも注意が必要となります。

また、薬剤によっても影響の受けやすさには違いがあります。ただし、血中濃度への影響と実際の血圧変動への影響は個体差もあるため、明確にはわかっていません。

薬品名	一般名	添付文書記載	AUC増加率	C_{max}増加率
カルブロック	アゼルニジピン	併用注意	**3.32**	**2.54**
アムロジン	アムロジピン	**なし**	1.14	1.15
アテレック	シルニジピン	併用注意	**2.27**	**2.39**
ランデル	エヒニジピン	併用注意	1.67	1.59
コニール	ベニジピン	併用注意	1.59	1.73
アダラートCR	ニフェジピン	併用注意	1.34	1.1

＜参考資料＞管理薬剤師.com　Web サイト内「高血圧の薬（Ca 拮抗薬）」
関西循環器薬剤師研究会Webサイト内「これだけは知っておいてほしいCa拮抗薬の使い分け」
埼玉協同病院薬剤科　DI ニュース No.623

２．Ｑ＆Ａコーナー　10月分

★オンダンセトロンを術後の嘔吐予防で使用する際の投与間隔等は？

メーカーとして再投与の検討はしていないが、「予防投与後 6 時間以内の再投与は利点が無い」との文献がある。（ドイツでは 8mg を 8 時間間隔で 2 回投与可となっている）

★ペニシリン G に耐性がある菌に対し、ユナシン S®が使用できるか？

ペニシリン G の改良型 + スルバクタム＝ユナシンＳ。
効果がある可能性はある。

★インフルエンザワクチン投与後、コロナワクチンを投与する場合の接種間隔は？

コロナワクチンの「前後 13 日」は他のワクチンを投与不可。

★フォルテオを途中で投与中断していた場合の投与期限は？

中断していたとしても、投与開始日から 2 年間となる。

★リマチル 50mg を 2 錠分 2 で投与する場合と､100mg を 1 錠分 1 で投与する場合で差があるか？

直接比較検討は行っていないが、1 日総量が同じであれば効果は同じとの報告がある。

★ザファテック®を服用中。大腸ファイバーのため絶食となるが、低血糖リスクは？

ザファテック®は週 1 回服用する DPP-4 阻害剤（糖尿病薬）。
休薬の規定は特に無いが、検査後に服用となるよう曜日を変更している施設があるとは聞く。
低血糖の好発時期も不明｡添付文書には｢服用 1 週間後も DPP-4 の阻害率は約 78%｣との記載がある。
ただし、DPP-4 は血糖が上昇することで反応するものであるため、元々低血糖リスクは低い。

★アクトシン®軟膏の室温での安定性は？

25℃で 1 ヵ月程度は使用可能

★デノタス®チュアブルは粉砕可能か？

できる限り服用直前の粉砕が良い。どうしても事前粉砕が必要な場合は防湿遮光下で保管。

３．添付文書の改訂

※添付文書記載内容の改定に伴う改訂に関しては省略致します。
また、未記載の番号等がある場合はその箇所は変更が無いため省略とします。

○アジレクト錠（武田）の「禁忌」に変更がありました。　（下線部＿＿＿追記箇所）

２．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 三環系抗うつ薬（アミトリプチリン塩酸塩、アモキサピン、イミプラミン塩酸塩、クロミプラミン塩酸塩、ドスレピン塩酸塩、トリミプラミンマレイン酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩及びロフェプラミン塩酸塩)、四環系抗うつ薬（マプロチリン塩酸塩、ミアンセリン塩酸塩及びセチプチリンマ

レイン酸塩)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩及びエスシタロプラムシュウ酸塩)、セロトニン再取り込み阻害・セロトニン受容体調節薬（ボルチオキセチン臭化水素酸塩)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(ミルナシプラン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩及びベンラファキシン塩酸塩)、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（アトモキセチン塩酸塩)、リスデキサンフェタミンメシル酸塩、メチルフェニデート塩酸塩、~~又は~~ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬（ミルタザピン)、塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン、ナファゾリン硝酸塩又はトラマゾリン塩酸塩を投与中の患者

○コミナティ筋注(ファイザー)の「用法及び用量」とそれに関連する注意に変更がありました。

（下線部＿＿＿追記箇所）

６．用法及び用量

本剤を日局生理食塩液 1.8mL にて希釈~~し、~~する。初回免疫の場合、1 回 0.3mL を合計 2 回、通常、3 週間の間隔で筋肉内に接種する。追加免疫の場合、1 回 0.3mL を筋肉内に接種する。

７．用法及び用量に関連する注意

7.1 初回免疫

7.1.1 接種対象者

~~本剤の接種は~~ 12 歳以上の者~~に行う。~~

7.1.2　変更なし　省略

7.1.3　変更なし　省略

7.2 追加免疫

7.2.1 接種対象者

18 歳以上の者。SARS-CoV-2 の流行状況や個々の背景因子等を踏まえ、ベネフィットとリスクを考慮し、追加免疫の要否を判断すること。

7.2.2 接種時期

通常、本剤 2 回目の接種から少なくとも 6 ヵ月経過した後に 3 回目の接種を行うことができる。

7.2.3 初回免疫として他の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した臨床試験は実施していない。

○ロナプリーブ点滴静注セット（中外）の「販売名」、「警告」「効能効果」、「用法・用量」及びそれらに関連する注意事項に変更がありました。

（下線部＿＿＿追記箇所）

●販売名：ロナプリーブ点滴静注セット　→　ロナプリーブ注射液セット

１．警告

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

SARS-CoV-2 による感染症の予防の基本はワクチンによる予防であり、本剤はワクチンに置き換わるものではない。

４．効能又は効果

SARS-CoV-2 による感染症及びその発症抑制

５．効能又は効果に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

5.1 、5.2 変更なし　省略

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

5.3 以下のすべてを満たす者に投与すること。また、本剤の投与対象については最新のガイドラインも参考にすること。

・SARS-CoV-2 による感染症患者の同居家族又は共同生活者等の濃厚接触者、又は無症状の SARS-CoV-2 病原体保有者

・原則として、SARS-CoV-2 による感染症の重症化リスク因子を有する者

・SARS-CoV-2 による感染症に対するワクチン接種歴を有しない者、又はワクチン接種歴を有する場合でその効果が不十分と考えられる者

〈効能共通〉

5.4 本剤の中和活性が低い SARS-CoV-2 変異株に対しては本剤の有効性が期待できない可能性があるため、SARS-CoV-2 の最新の流行株の情報を踏まえ、本剤投与の適切性を検討すること。

６．用法及び用量

通常、成人及び 12 歳以上かつ体重 40kg 以上の小児には、カシリビマブ（遺伝子組換え）及びイムデビマブ（遺伝子組換え）としてそれぞれ 600mg を併用により単回点滴静注又は単回皮下注射する

７．用法及び用量に関連する注意

〈SARS-CoV-2 による感染症〉

7.1 変更なし　省略

7.2 点滴静注により投与すること。点滴静注による投与が実施できずやむを得ない場合にのみ皮下注射による投与を検討すること。臨床試験において皮下注射による投与時の有効性は確認されていない。

〈SARS-CoV-2 による感染症の発症抑制〉

7.3 本剤の投与が適切と判断された後に速やかに投与すること。

7.4 投与後 30 日目以降の有効性を裏付けるデータは得られていない。

４．医薬品・医療機器等安全性情報

（No．387）2021年11月　　厚生労働省医薬・生活衛生局　【概要】

●医薬品副作用被害救済制度によるヒトパピローマウイルスワクチンに関する救済の取組みについて

１．はじめに

平成27年９月17日に行われた，ヒトパピローマウイルスワクチン（以下「HPVワクチン」という。）に関する厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会及び薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会の合同会議での議論を踏まえ，医薬品副作用被害救済制度においては，HPVワクチン接種後に生じた症状について，健康被害を訴え請求された方に対して速やかに救済に係る審査を行うとともに，救済制度の周知に努めてまいりました。その結果，令和３年３月末までにHPVワクチン接種との因果関係が否定できないとして認定した方は，審査した計525人中，317人となっています。

また，平成22年11月26日から平成25年３月31日の期間に実施されていた「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」により接種を受けた方[注)]については，救済の審査の結果，健康被害がHPVワクチン接種との因果関係が否定できないとされ，例えば通院により治療を受けた場合など，入院治療を必要とする程度の医療に該当しない場合であっても，公益財団法人予防接種リサーチセンターにおいて医療費・医療手当の支援が受けられる可能性があります。

なお，当該事業による接種後に生じた健康被害で初めて医療費・医療手当の支援を受ける場合には，通院や入院といった医療の程度に関わらず，まず医薬品副作用被害救済制度への救済給付請求が必要となりますので，請求者の手続（診断書の作成等）にご協力いただきますようよろしくお願いいたします。注）平成22年11月26日から平成25年３月31日の期間中にHPVワクチンの接種を受けた中学校１年生（13歳相当）～高校１年生（16歳相当）の女子は対象の可能性があります。

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/sesshu_youryou.pdf

厚生労働省では，今後とも患者の方々に寄り添いながら必要な支援を行うとともに，速やかに救済に関する審査を実施いたします。

２．医薬品副作用被害救済制度による健康被害の救済の実績

HPVワクチンに関する医薬品副作用被害救済制度による健康被害の救済の実績（年度別推移）は下表のとおり報告されています。[注)]

年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
請求件数	２件	１０件	７件	２５件	３９件	１５２件
決定件数	0	５件	９件	８件	４件	７５件
年度	平成28年度	平成29年度	平成30年度	令和元年度	令和２年度	計
請求件数	３３４件	１４１件	８６件	５８件	３４件	８８８件
決定件数	３１４件	２２３件	１１１件	７５件	４９件	８７３件

（PMDA：「令和２事業年度業務実績」https://www.pmda.go.jp/about-pmda/annual-reports/0001.html より）

注）１件の請求の中で複数の種類の給付を請求されることがあります。また、１人の申請者が継続的に申請される場合があります。

３．HPVワクチン等に係る医薬品副作用被害救済制度への救済給付請求に際して必要となる資料に関する留意事項について

厚生労働省は平成28年に救済給付請求に際して必要となる資料に関する留意事項に関する事務連絡を発出しています。以下，事務連絡を記載しますのでご確認ください。

１．診断書について

（１）診断書の作成については，入院，通院を問わず，請求したい健康被害に係る医療に関するもののみでよく，また，受診した全ての医療機関に診断書の作成を依頼する必要はありません。

（２）診断書については，ワクチン接種との因果関係を判断するための情報，例えば，ワクチンの接種日，症状の発症までの経過に関する情報が重要であり，可能な範囲で記載されたものを提出することで差し支えありません。なお，診断書の作成を依頼した医療機関での治療以外の情報（例えば，症状がはっきりとせず複数の医療機関を受診した期間の診療に関する情報や，その受診のきっかけとなった症状など。）を含めても差し支えありません。

その際には，他の医療機関に関する情報が分かる資料（住所，電話番号，受診日，カルテ番号，担当医，受診のきっかけとなった症状等の情報。）を，医療機関ではなく請求する方が作成したものや，一部の情報のみのものでも差し支えありませんので，できるだけ添付くださいますようご協力ください。

２．投薬・使用証明書について

（１）診断書の作成を依頼した医師又は医療機関でワクチンを接種した場合には，投薬証明書は不要です。

（２）可能であれば，ワクチン接種前の予診票，又はその他参考になる資料（例えば検温結果，問診又は診察事項など）を添付いただくようご依頼ください。

平成28年１月14日付け厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課事務連絡「「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業」に基づく接種に係る医薬品副作用被害救済制度への救済給付請求に際して必要となる資料に関する留意事項について」より

●アレルギー反応に伴う急性冠症候群（コーニス症候群）について

１．はじめに

厚生労働省では，令和３年10月12日にセフォペラゾンナトリウム・スルバクタムナトリウム（以下，「本剤」）の使用上の注意に「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」（コーニス症候群）に関する注意喚起の追記を指示する通知を発出しました。本剤との因果関係が否定できないコーニス症候群と考えられる国内症例が集積したことによるものです。コーニス症候群は，令和３年10月時点で国内外のガイドライン等での定義が確認できないこと，国内において認知度が高くないと判断したことから，使用上の注意には「アレルギー反応に伴う急性冠症候群」と追記することとしました。

改訂内容及び症例経過は，本紙『３．重要な副作用等に関する情報』『４．使用上の注意の改訂について（その327）』をご参照ください。

２．コーニス症候群について

（１）疾患概念

コーニス症候群とは，文献によればアレルギー反応により肥満細胞から放出される種々のメディエーターにより急性冠症候群に係る種々の病態が引き起こされる疾患とされています。コーニス症候群は３つの

タイプに分類され，タイプⅠはもともと有意狭窄がない冠動脈に攣縮をきたすもの，タイプⅡはもともと存在していた冠動脈プラークが破裂し急性冠症候群をきたすもの，タイプⅢは冠動脈ステント留置症例においてステント内血栓症をきたすものとされています。

（2）疫学

コーニス症候群の文献における報告数は限定的ですが，コーニス症候群の医療現場における認知度が高くないことも一因と考えられています。アナフィラキシーや急性冠症候群と診断されたもののコーニス症候群とは診断されなかった症例がいることが想定され，実際のコーニス症候群の患者数は報告された症例数よりも多い可能性があると考えられています。

（3）原因

アレルギー反応の原因となるものであればいずれもコーニス症候群を生じる可能性があると考えられており，医薬品としては抗生剤，造影剤，抗血小板剤，抗がん剤をはじめ，アレルギー反応を起こすいずれの医薬品も原因物質となる可能性があり，医薬品以外にも食物アレルギー，金属アレルギー，虫や魚等の刺傷，咬傷など，コーニス症候群の原因となりうる物質や状況は幅広く存在するとされています。

（4）診断

コーニス症候群の確立した診断基準は存在しません。国内外のガイドラインにも令和３年10月時点でコーニス症候群に関する記載は確認できません。臨床症状や血液検査，画像検査などに基づいて冠攣縮性狭心症や急性心筋梗塞とアレルギー反応が診断された場合にコーニス症候群の可能性を考えることになります。アナフィラキシーを含むアレルギー反応を呈する症例において急性冠症候群を合併する可能性があること，また急性冠症候群の症例においてアレルギー反応が原因となっている可能性があることを念頭に置く必要があります。

（5）治療

コーニス症候群の治療はアレルギー反応に対する治療と急性冠症候群に対する治療を同時に行う必要があります。治療内容によってはアレルギー反応に対する治療が急性冠症候群を増悪させる場合や，急性冠症候群に対する治療がアレルギー反応を増悪させる場合がありますので，薬剤の選択には注意が必要です。

３．ご協力のお願い

コーニス症候群は，アレルギー反応を起こす，いずれの医薬品でも生じる可能性がある事象と考えられます。医薬品によるコーニス症候群が疑われる症例（アレルギー反応に伴い急性冠症候群を来す症例）を経験された際には，「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」に基づき，医薬品医療機器総合機構にご報告いただくか，当該医薬品の製造販売業者に情報提供いただきますよう，ご協力をお願いいたします。厚生労働省及び医薬品医療機器総合機構では，引き続き，本剤以外の医薬品によるコーニス症候群が疑われる症例の発現状況等についても注視し，安全対策の要否を検討して参ります。

５．医療安全情報

日本医療機能評価機構

日本医療機能評価機構の「医療安全情報」に、「メイロン静注250mL製剤の誤った処方」が掲載されました。

詳しい内容は日本医療機能評価機構ウェブサイト（http://www.med-safe.jp/pdf/med-safe_171.pdf）を参照してください。