

# 一般用医薬品の薬理学

OTC医薬品で発症する可能性がある

副作用と対策

東京薬科大学 薬学部 一般用医薬品学教室

元教授 渡辺 謹三

1

## 目次

- 1 副作用と対策
- 2 添付文書に記載される副作用情報
- 3 薬理学的副作用  
～～ 抗ヒスタミン成分を中心に ～～
- 4 免疫学的副作用

2

## 副作用と対策

3

## 副作用

- ・ 治療の目的に合致する薬物の作用を『主作用』という。
- ・ 治療上不必要、あるいは有害である作用を『副作用』という。
- ・ 有害性の程度が高く危険な作用や非可逆的傷害を残すような作用を『毒性』という。
- ・ 『副作用』と『毒性』をあわせて『有害作用』という。

4

# 副作用の種類

薬理的副作用（中毒性副作用）

免疫学的副作用（アレルギー性副作用）

薬物－薬物相互作用、薬物－食物相互作用

催奇形性、妊娠中の胎児に及ぼす作用

（授乳を受けている乳児に及ぼす作用）

依存性、耽溺性、薬物使用（服用）の離脱を困難にする作用

突然変異原性、発ガン性

# 薬理的副作用と免疫学的副作用

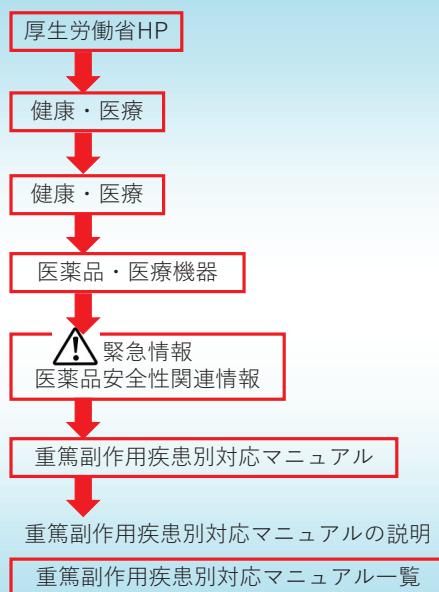
## 薬理的副作用（中毒性副作用）

- ・薬の治療目的に合致しない**薬理作用**による副作用
- ・発症頻度は**比較的高い**
- ・発症予測が**可能な場合が多い**。薬を適正使用している場合は、副作用に対応することができる場合が多い
- ・通常は**用量依存的に発現**する
- ・通常は薬物が作用している間に発現し、薬物が代謝・排泄されると副作用も消失する場合が多い

## 免疫学的副作用（アレルギー性副作用）

- ・**免疫機構**が関与して発症する副作用
- ・発症の**確率は極めて低い**
- ・発現の**予測は困難**で、薬を適正使用しても発現する可能性がある
- ・**用量依存的に発現するとは限らない**、適正量用いても発現の可能性
- ・発症時期は、薬物の服用直後から長期間の服用後までさまざま
- ・症状が重く、後遺症が残る副作用もある

# 重篤副作用についての情報を得る（厚労省のHPから）



重篤副作用疾患別対応マニュアル一覧
▶ <a href="#">皮膚（平成30年6月改定）</a>
▶ <a href="#">肝臓（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">腎臓（平成30年6月改定）</a>
▶ <a href="#">血液</a>
▶ <a href="#">呼吸器（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">消化器</a>
▶ <a href="#">心臓・循環器（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">神経・筋骨格系（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">卵巣</a>
▶ <a href="#">精神</a>
▶ <a href="#">代謝・内分泌（平成30年6月改定）</a>
▶ <a href="#">過敏症（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">口腔（平成30年6月改定）</a>
▶ <a href="#">骨（平成30年6月改定）</a>
▶ <a href="#">泌尿器</a>
▶ <a href="#">感覚器（眼）（令和元年9月改定）</a>
▶ <a href="#">感覚器（耳）</a>
▶ <a href="#">感覚器（口）</a>
▶ <a href="#">癌（令和元年9月改定）</a>

# PMDA、厚生労働省HPから得られる「重篤副作用疾患別対応マニュアル」

皮膚：ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症（中毒性表皮壊死症）、薬剤性過敏症候群、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤による接触皮膚炎、多形紅斑

肝臓：薬物性肝障害

腎臓：急性腎障害（急性尿管壊死）、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、血管炎による腎障害（ANCA関連含む）、腫瘍崩壊症候群、腎性尿崩症、低カリウム血症

血液：再生不良性貧血、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症（顆粒球減少症、好中球減少症）、血小板減少症、血栓症（血栓塞栓症、塞栓症、梗塞）、播種性血管内凝固（全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）

呼吸器：間質性肺炎、非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作、急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促進症候群）、肺水腫、急性好酸球性肺炎、肺胞出血、胸膜炎、胸水貯留

消化器：麻痺性イレウス、消化性潰瘍、偽膜性大腸炎、急性膵炎（薬剤性膵炎）、重度の下痢

心臓・循環器：心室頻拍、うっ血性心不全

神経・筋骨格系：薬剤性パーキンソンニズム、白質脳症、横紋筋融解症、末梢神経障害、ギラン・バレー症候群、ジスキネジア、痙攣・てんかん、運動失調、頭痛、急性散在性脳髄膜炎、無菌性髄膜炎、小児の急性脳症

卵巣：卵巣過剰刺激症候群（OHSS）

精神：悪性症候群、薬剤惹起性うつ病、アカンジア、セロトニン症候群、新生児薬物離脱症候群

代謝・内分泌：偽アルドステロン症、甲状腺中毒症、甲状腺機能低下症、高血糖、低血糖

過敏症：アナフィラキシー、血管性浮腫（非ステロイド性抗炎症薬によらないもの）、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs、解熱鎮痛薬）によるじんま疹/血管性浮腫

口腔：骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨髄炎、薬物性口内炎、抗がん剤による口内炎

骨：骨粗鬆症、突発性大腿骨頭壊死症

泌尿器：尿閉・排尿困難、出血性膀胱炎

感覚器（眼）：網膜・視路障害、緑内障、角膜混濁

感覚器（耳）：難聴（アミノグリコシド系抗菌薬、白金製剤、サリチル散剤、ループ系利尿薬による）

感覚器（口）：薬物性味覚障害

癌：手足症候群

## OTC医薬品の添付文書で 注意喚起される重篤副作用

ショック（アナフィラキシー）、アナフィラキシー様症状、皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）、急性汎発性発疹性膿疱症、接触皮膚炎・光線過敏症、肝機能障害、腎障害、無菌性髄膜炎、間質性肺炎、偽アルドステロン症・ミオパチー、ぜんそく、血液障害、再生不良性貧血、無顆粒球症、白血球減少、好中球減少、溶血性貧血、血小板減少、呼吸抑制、消化器障害、胃・十二指腸潰瘍・消化管出血、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、出血性ショック、うっ血性心不全、横紋筋融解症、悪性症候群、イレウス様症状（腸閉塞様症状）、中枢神経症状、けいれん

9

一般用医薬品によるものと疑われる副作用について  
報告数：約250件／年 死亡例：17件（平成18～22年度）

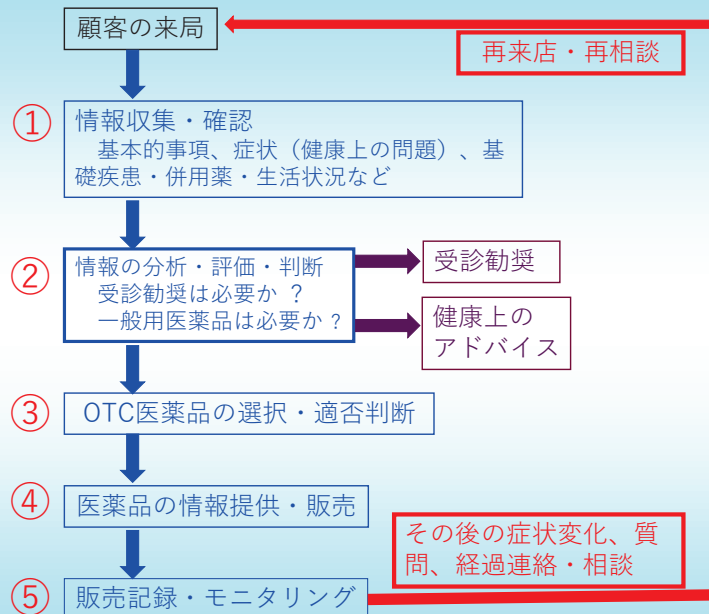
### 2. 薬効群別副作用症例数の状況（平成18年度から22年度）

薬効分類	副作用症例数	主な副作用
総合感冒剤（かぜ薬）	433	スティーブンス・ジョンソン症候群、急性腎不全、肝不全等
解熱鎮痛消炎剤	254	スティーブンス・ジョンソン症候群、間質性肺疾患、肝障害等
漢方製剤	113	間質性肺疾患、肝機能異常、中毒性表皮壊死融解症等
禁煙補助剤	58	自殺念慮、狭心症、ショック等
耳鼻科用剤	47	アナフィラキシー反応、脳出血、横紋筋融解症等
鎮咳去たん剤	26	アナフィラキシーショック、スティーブンス・ジョンソン症候群、黄疸等
鎮痛、鎮痒、収れん、消炎剤	25	喘息、急性汎発性発疹性膿疱症、接触性皮膚炎等
下剤、浣腸剤	23	直腸穿孔、アナフィラキシーショック、偽アルドステロン症等
複合胃腸剤	18	血小板減少症、劇症肝炎、慢性腎不全等
その他	225	
合計	1222	

[厚生労働省、<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r98520000205gu-att/2r98520000205nw.pdf>、cited Nov. 27, 2019]

10

## OTC医薬品\*販売時の接客手順と副作用情報の把握



\* OTC医薬品：要指導医薬品・一般用医薬品・（薬局製造販売医薬品）

11

## 副作用が疑われる情報を得たら

- 一過性の軽度な副作用、日常生活にそれほど影響なし、服用（使用）中止で消失が期待できる  
本人の意志で服用（使用）継続してもよいが、要経過観察  
→ 増悪傾向、生活に支障などがあれば服用（使用）中止
- 軽度だが日常生活に支障がある、症状が継続または増悪している（その可能性がある）  
服用（使用）中止 → 症状によっては要受診勧奨
- 症状が重篤  
服用（使用）中止 → 受診勧奨  
※ショック（アナフィラキシー）が疑われるときは救急搬送

12

## 医薬品副作用被害救済制度と医薬品安全性情報報告

- ・ 医薬品を適正に用いたにもかかわらず発生した副作用による一定以上（入院レベル以上）の健康被害の救済制度
- ・ OTC医薬品（一般用医薬品など）によって生じた副作用被害も救済対象である（給付対象とならない医薬品や場合がある）
- ・ 健康被害を受けた本人（又は家族）が請求する
- ・ 医療費、障害年金、遺族年金などの給付がある
- ・ 給付は薬事・食品衛生審議会の諮問・答申を経て厚労大臣が判定する

## 制度に対する登録販売者（医療関係者）の役割

- ・ 医薬品副作用被害救済制度を一般の方々に周知する
- ・ 副作用被害にあった人の相談に応じ、PMDAの相談窓口の紹介、制度の適用を受けるための支援をする
- ・ 薬局開設者、薬剤師、登録販売者などの医薬関係者は、副作用やそれが疑われるような健康被害を知った時は、厚生労働大臣への報告義務がある  
[ 医薬品医療機器等法68条の10第2項 ]

13

## 医薬品副作用被害救済制度の周知義務

### 医薬品医療機器等法

9条の4（薬局）、29条の3（店舗販売業）

薬局開設者（店舗販売業者）は、厚生労働省令で定めるところにより、当該薬局（店舗）を利用するために必要な情報であって厚生労働省令で定める事項を、当該薬局の見やすい場所に掲示しなければならない。

### 医薬品医療機器等法施行規則

第15条の15、第147条の12、別表第1の2

### 医薬品による健康被害の救済に関する制度に関する解説



PMDA HP: <https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0050.html> [cited Jul. 13, 2020]

14

## 重篤副作用が疑われた事例

50代 男性 薬効群（外用消炎鎮痛薬）指定の相談

相談内容：

数日前より下肢に痛みあり来局。痛み止めの塗り薬が欲しい。フェルビナク含有外用液剤を販売した。4、5日後再来局。改善せずとのことで服用薬について尋ねたところHMG-CoA還元酵素阻害薬を3ヶ月くらい前より服用している事がわかり、受診をすすめたが受診せず。歩行困難になって来局、受診を強くすすめた。

転帰：

受診。HMG-CoA還元酵素阻害薬による横紋筋融解症の可能性があるととのことでHMG-CoA還元酵素阻害薬中止。その後少しずつ改善し、現在もリハビリ中。

# 添付文書に記載される

# 副作用情報



# 添付文書に使用される注意喚起の表示



使用上の注意



してはいけないこと



相談すること

# 一般用医薬品の添付文書記載事項と記載順

- 1 改訂年月
- 2 添付文書の必読に関する事項  
『使用にあたって、この添付文書を必ず読むこと。また必要な時に読めるように大切に保存すること。』
- 3 販売名及び薬効名及びリスク区分
- 4 製品の特徴
- 5 **使用上の注意**
- 6 効能又は効果
- 7 用法及び用量
- 8 成分及び分量
- 9 保管及び取り扱い上の注意
- 10 消費者相談窓口（副作用被害救済制度についての情報）
- 11 製造販売業者の氏名又は名称及び住所

上記以外に生活上の注意や養生法などを「**症状の改善につながる事項**」として記載してもよい



## 「使用上の注意」欄の記載内容例 ①



してはいけないこと 医療用医薬品の「禁忌」に相当

- |                                           |                                                     |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 『次の人は服用（使用）しないこと』                       | アレルギー既往症、症状・状態、基礎疾患、年齢、妊娠（可能性）など使用（服用）すべきでない人       |
| 2 『次の部位には使用しないこと』                         | 局所に適応する医薬品の使用してはならない部位                              |
| 3 『本剤を服用（使用）している間は、次のいずれの医薬品も服用（使用）しないこと』 | 同種同薬効薬や同一成分含有の一般薬の重複使用、相互作用の回避（医療薬との相互作用は『相談すること』欄） |
| 4 『服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないこと』                | 副作用発現により重大事故などにつながるおそれがある作業などの注意                    |
| 5 『服用時、飲酒しないこと』                           | アルコールなど食品との相互作用など                                   |
| 6 『○日以上連用しないこと』                           | 長期連用の防止                                             |
| 7 その他                                     | その他の重大事故などの防止、授乳時などの注意などに関する事項                      |



## 「使用上の注意」欄の記載内容 ②



相談すること

- 1 医薬品の使用前に相談すべき人  
『次の人は服用（使用）前に医師、歯科医師、薬剤師又は登録販売者にご相談ください』  
医療機関の受診・治療状況、疾病の種類、症状、合併症、**既往歴**、家族歴、**体質**、妊娠の可能性、授乳の有無、年齢、性別などから見て服用（使用）前に相談を要する人
- 2 医薬品の使用後に発現した症状  
副作用に関する事項、  
『次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書をもって医師、歯科医師、薬剤師又は登録販売者にご相談ください』  
・ **副作用の関係部位（発現部位）と症状**  
一般的な副作用に関する発現部位別の症状の記載  
・ **症状の名称（重篤副作用の名称）と症状**  
まれに発現する重篤副作用に関する副作用名別の症状の記載
- 3 その他の注意事項  
上記以外の注意事項、**一過性で非重篤な副作用**、一定期間使用（服用）した後症状が改善しないとき、保管場所・方法など医薬品の取扱い、などに関する注意事項の記載

「使用上の注意」「してはいけないこと」 記載例

「使用上の注意」「してはいけないこと」

1. 次の人は服用しないでください  
本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人
2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください  
他の鼻炎用内服薬、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等（かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、アレルギー用薬等）<sup>①②③④</sup>、  
胃腸鎮痛鎮痙薬<sup>②</sup>
3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください  
（眠気<sup>③</sup>や目のかすみ、異常なまぶしさ<sup>②</sup>等の症状があらわれることがあります。）
4. 長期連用しないでください

ダンリッチ鼻炎カプセル（ダンヘルスケア）

大人1日量（2カプセル）中の成分・分量

①dl-メチルエフェドリン塩酸塩	72mg
②ヨウ化イソプロパミド	5mg
③d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	4mg
④無水カフェイン	100mg

効能効果：急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による次の諸症状の緩和：  
くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり、  
なみだ目、のどの痛み、頭重（頭が重い）

# 薬理的副作用

「使用上の注意」「相談すること」 記載例

「使用上の注意」「相談すること」

1. 次の人は服用前に医師、薬剤師又は登録販売者にご相談ください
  - (1) 医師の治療を受けている人
  - (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人
  - (3) 授乳中の人
  - (4) 高齢者<sup>①②</sup>
  - (5) 薬などによりアレルギー症状を起こしたことがある人
  - (6) 次の症状のある人  
高熱、排尿困難<sup>②③</sup>
  - (7) 次の診断を受けた人  
緑内障<sup>②③</sup>、糖尿病<sup>①</sup>、甲状腺機能障害<sup>①</sup>、心臓病<sup>①②</sup>、高血圧<sup>①</sup>

ダンリッチ鼻炎カプセル（ダンヘルスケア）

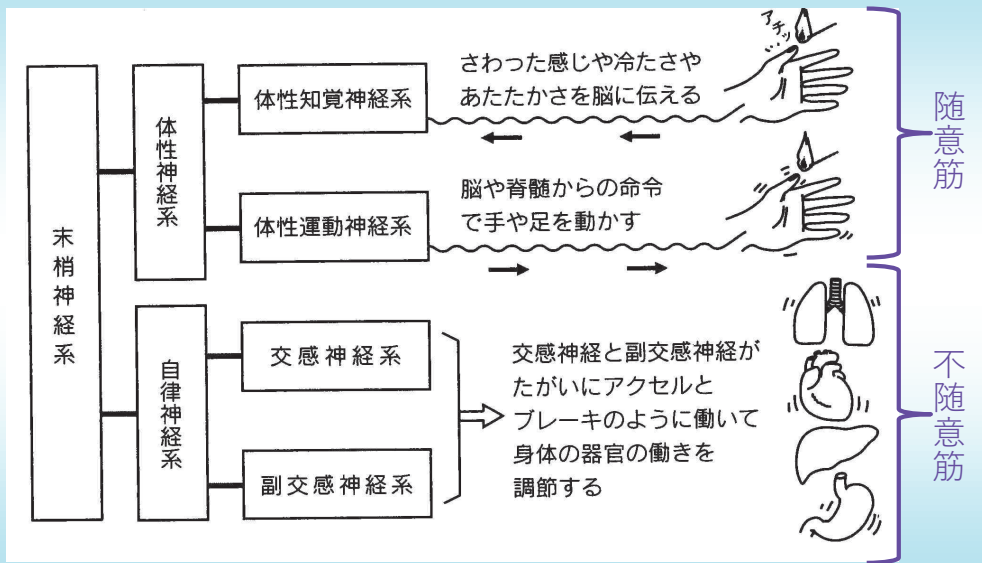
大人1日量（2カプセル）中の成分・分量

①dl-メチルエフェドリン塩酸塩	72mg
②ヨウ化イソプロパミド	5mg
③d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	4mg
④無水カフェイン	100mg

効能効果：急性鼻炎、アレルギー性鼻炎又は副鼻腔炎による次の諸症状の緩和：  
くしゃみ、鼻水（鼻汁過多）、鼻づまり、  
なみだ目、のどの痛み、頭重（頭が重い）

## 体制神経系と自律神経系

意のままにならぬ内臓を支配する  
アクセルとブレーキ



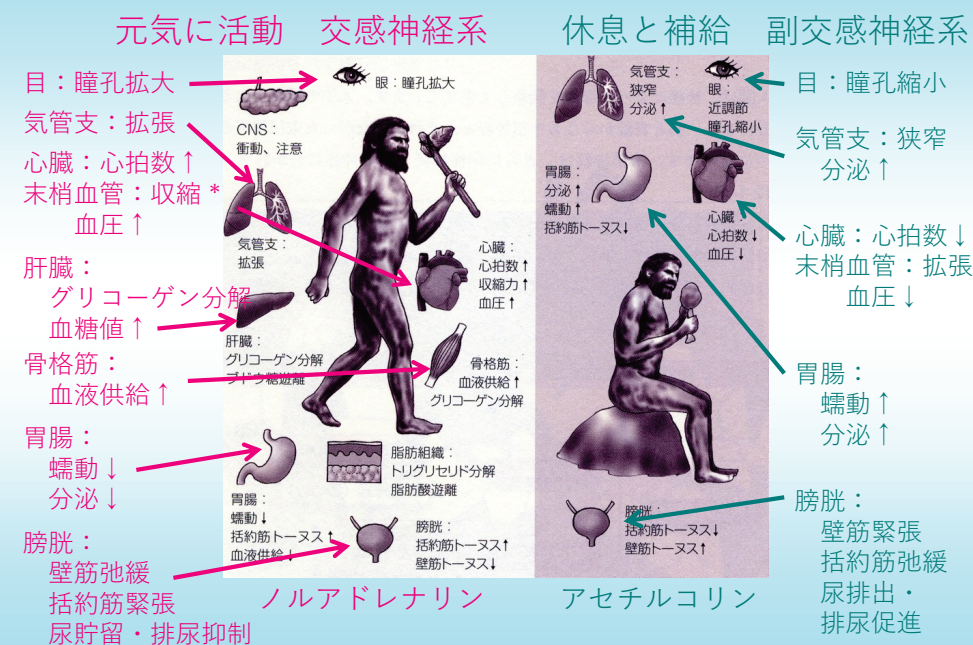
# 交感神経系と副交感神経系

効果器	交感神経系	副交感神経系
目	瞳孔散大	瞳孔収縮
唾液腺	少量の粘性の高い唾液を分泌	唾液分泌亢進
心臓	心拍数増加	心拍数減少
末梢血管 <sup>40</sup>	収縮 (→ 血圧上昇)	拡張 (→ 血圧降下)
気管、気管支	拡張	収縮
胃	血管の収縮	胃液分泌亢進
腸	運動低下	運動亢進
肝臓	グリコーゲンの分解 (ブドウ糖の放出)	グリコーゲンの合成
皮膚	立毛筋収縮	—
汗腺	発汗亢進	—
ぼうこう 膀胱	排尿筋の弛緩 (→ 排尿抑制)	排尿筋の収縮 (→ 排尿促進)

交感神経系は体が闘争や恐怖等緊張状態に対応した態勢をとるように働き、  
副交感神経系は体が食事や休息等の安息状態となるように働く

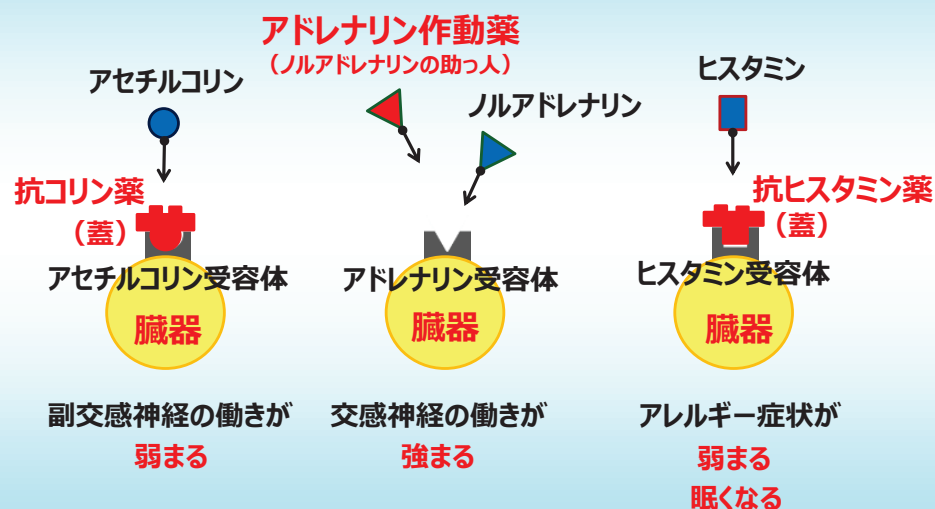
厚生労働省「登録販売者試験問題作成に関する手引き 令和6年4月版」、p 39-40

# 交感神経系と副交感神経系



鈴木真彦著、『薬理学がわかる』、技術評論社、p 52

## アドレナリン作動薬・抗コリン薬・ 抗ヒスタミン薬の作用機構



## アセチルコリン受容体の周辺で働く薬物



# 抗ヒスタミン成分の副作用

- ・ 最近スイッチされたアレルギー用薬
- ・ 花粉症の発症メカニズムから見た医薬品の使い分け
- ・ 抗ヒスタミン成分の中枢抑制作用
- ・ 鼻炎用薬配合成分の特徴と注意点

# 最近スイッチされたアレルギー用薬

1990年	メキタジン	内服
1997年	クロモグリク酸ナトリウム	点鼻・点眼
2005年	ケトチフェンフマル酸塩	内服・点鼻・点眼
2006年	アゼラスチン塩酸塩	内服
2008年	エメダスチンフマル酸塩	内服
2010年	エピナスチン塩酸塩	内服
	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	点鼻
2011年	オキシメタゾリン塩酸塩	点鼻
	アシタザノラスト水和物	点眼
	ペミロラストカリウム	内服・点眼
2012年	フェキソフェナジン塩酸塩	内服
	セチリジン塩酸塩※10mgのみ	内服
2013年	トラニラスト	点眼
	エバスチン	内服
2016年	ロラタジン	内服

# 最近スイッチされたアレルギー用薬

1990年	メキタジン	内服
1997年	クロモグリク酸ナトリウム	点鼻・点眼
2005年	ケトチフェンフマル酸塩	内服・点鼻・点眼
2006年	アゼラスチン塩酸塩	内服
2008年	エメダスチンフマル酸塩	内服
2010年	エピナスチン塩酸塩	内服
	ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	点鼻
2011年	オキシメタゾリン塩酸塩	点鼻
	アシタザノラスト水和物	点眼
	ペミロラストカリウム	内服・点眼
2012年	フェキソフェナジン塩酸塩	内服
	セチリジン塩酸塩※10mgのみ	内服
2013年	トラニラスト	点眼
	エバスチン	内服
2016年	ロラタジン	内服

- 第2世代抗ヒスタミン成分
- ステロイド成分
- メディエーター遊離抑制成分
- 交感神経興奮成分

# 花粉症の発症メカニズムから見た 医薬品の使い分け



2016年版(改訂第3版)

# 鼻アレルギー 診療ガイドライン

—通年性鼻炎と花粉症—

鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会

Practical Guideline  
for the Management of  
Allergic Rhinitis in Japan  
<PG-MARJ>

ライフ・サイエンス

作成：花アレルギー診療ガイドライン作成委員会

発行：株式会社 ライフ・サイエンス

ISBN：978-4-89801-540-7

33

## 花粉症（季節性アレルギー性鼻炎）

- ・アレルギー性鼻炎は、IgE を介した典型的な I 型アレルギー疾患で、通年性と季節性に大別される。
- ・通年性アレルギー性鼻炎は、塵ダニなど室内アレルゲンが原因となる。
- ・季節性アレルギー性鼻炎のほとんどは花粉症で、わが国ではスギ花粉症の有病率が高い。
- ・最近10年間では、通年性、季節性、いずれのアレルギー性鼻炎も増加傾向にある。
- ・アレルギー性鼻炎の主症状は、くしゃみ、鼻みず（鼻漏）、鼻づまり（鼻閉）で、これらが「三主徴」とされる。

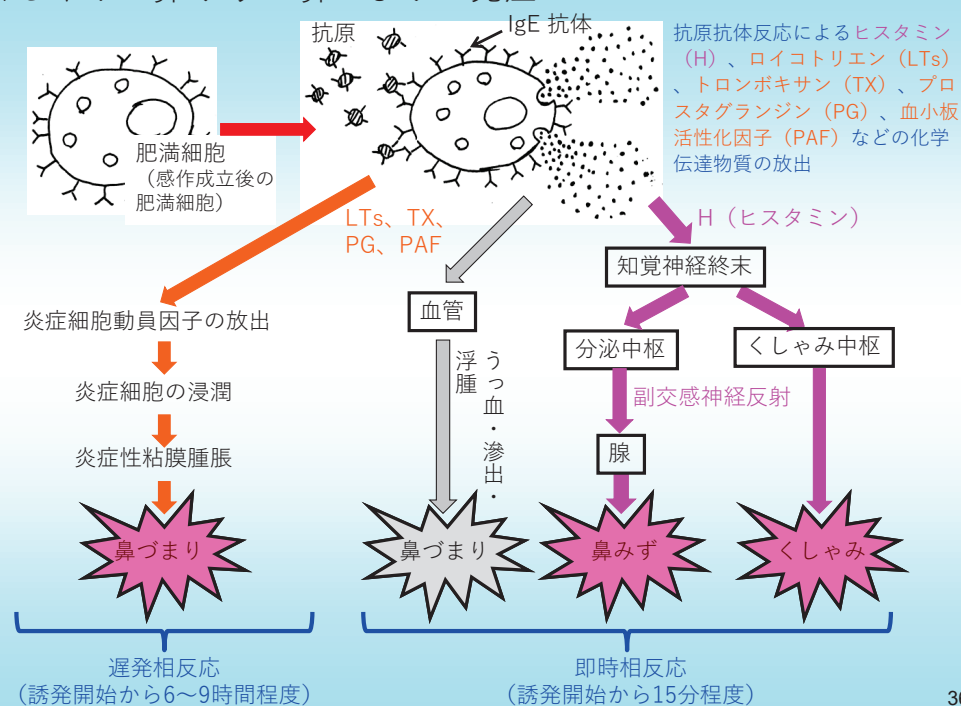
34

## ヒスタミン

- ・ヒスタミンは、肥満細胞（マスト細胞）、好塩基球などで生成される活性アミンとして、また中枢神経系の神経伝達物質として生理的役割を持つ。
- ・ヒスタミンの過剰によって、I 型アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎など）や胃・十二指腸潰瘍などをひこおすので、ヒスタミン拮抗薬は治療薬として重要である。
- ・脳内では覚醒、興奮、自発運動などをもたらすとともに、血圧や痛みの調節に関与している。
- ・身体に炎症を引き起こす侵襲（創傷、感染、抗原物質の侵入など）が起こると、ヒスタミンなどが産生・遊離され、血流増加（発赤、熱感）、血管透過性亢進（腫脹）がおこり炎症が発症する。

35

## くしゃみ・鼻みず・鼻づまりの発症メカニズム



36



# くしゃみ・鼻みず・鼻づまりに使用する医薬品

## くしゃみ・鼻みず型

## 鼻づまり型

### 医療用医薬品

- ① 第2世代抗ヒスタミン薬
- ② メディエーター遊離抑制薬
- ③ LTs、TX、PG受容体拮抗薬
- ③ 鼻噴霧用ステロイド

- ① LTs、TX、PG受容体拮抗薬
- ② 鼻噴霧用ステロイド
- ③ 第2世代抗ヒスタミン薬
- ④ 必要に応じて、点鼻用血管収縮薬

### 一般用医薬品

- ① 抗ヒスタミン成分（内服）
- ② 抗コリン成分（内服）
- ③ ステロイド（点鼻）
- ④ メディエーター遊離抑制成分（点鼻・内服）

- ① メディエーター遊離抑制成分（点鼻・内服）
- ② ステロイド（点鼻）
- ③ 抗ヒスタミン成分（内服）
- ③ 交感神経興奮成分（点鼻・内服）

★目の症状があるときは抗ヒスタミン成分、メディエーター遊離抑制成分を含有する点眼薬を併用

# 抗ヒスタミン成分の中樞抑制作用

## 眠気とインペアードパフォーマンス

インペアードパフォーマンス：薬物が脳内に移行することにより、眠気などの自覚症状の有無にかかわらず、集中力、判断力、作業効率が低下すること。

# ヒスタミンの受容体と医薬品成分の作用

- ・ヒスタミン受容体には、H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub>の4種のサブタイプがある
- ・医薬品の作用に関係するものは、H<sub>1</sub>受容体とH<sub>2</sub>受容体である

	H <sub>1</sub> 受容体	H <sub>2</sub> 受容体
存在部位	知覚神経 中枢神経 気管支平滑筋、血管平滑筋、血管内皮細胞、心臓、副腎髄質	胃壁細胞 心室筋、洞房結節、血管平滑筋、マスト細胞、Tリンパ球
機能 <small>受容体にヒスタミンが結合したときの作用</small>	血管透過性亢進、小動脈拡張、痛み、痒み、覚醒、自発運動・認知機能促進 平滑筋収縮、血圧低下、房室伝導遅延、カテコラミン遊離、摂食抑制、飲水促進	胃液分泌促進 陽性変力作用、陽性変時作用、小血管拡張、ヒスタミン遊離抑制、免疫抑制
拮抗成分	抗ヒスタミン成分 （第1世代、第2世代）	H <sub>2</sub> 受容体拮抗成分

# 血液脳関門（BBB : blood-brain barrier）

脳内には多くの血管が通っているが、脳の血管は末梢に比べて物質の透過に関する選択性が高く、タンパク質などの大分子や小分子でもイオン化した物質は血液中から脳の組織に移行しにくい。

このように、脳の毛細血管が中枢神経の間質液環境を血液内の組成変動から保護するように働く機能を**血液脳関門**という。

登録販売者試験問題作成に関する手引き（令和6年4月）、p 38

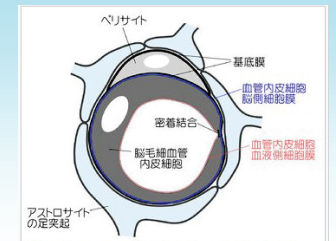


図1. 血液脳関門(Blood-brain barrier, BBB)の解剖学的実体

- ・脳の毛細血管の内皮細胞の特性に由来して血液脳関門が存在する。
- ・血液脳関門があるために、脳には脂溶性の高い薬のみしか移行しない。水溶性（極性）の高い薬はほとんど脳内に移行しない。
- ・血液脳関門のほかに、胎盤の血管内皮にも血液胎盤関門があるが、血液脳関門ほど厳しい関門ではなく、消化管から吸収された脂溶性の薬はほとんど通過する。水溶性の薬は通過しにくい。
- ・胎児の血漿薬物濃度は母体より低く、そのピークに達する時間は30～60分遅い。

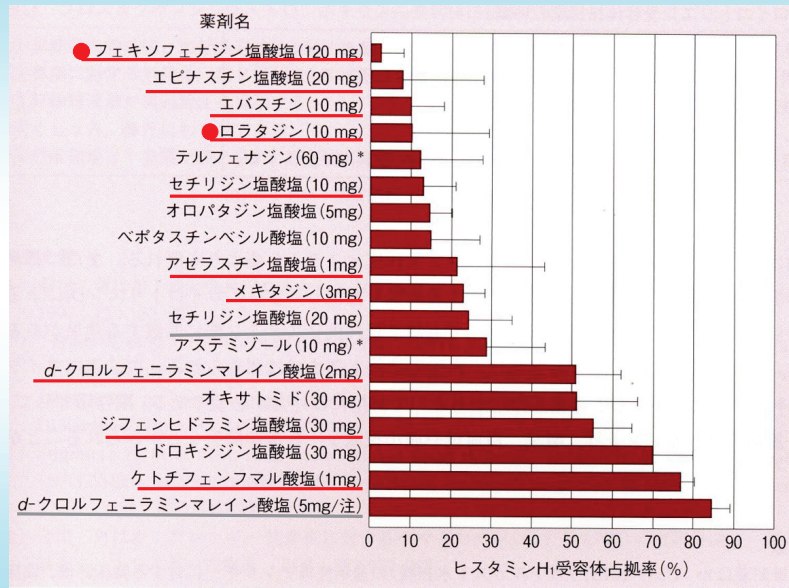
参考：田中千賀子、加藤隆一、New 薬理学 改訂第6版、南江堂、2011、p19

図：立川正憲、内田康男、寺崎哲也 血液脳関門 脳科学辞典 <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/血液脳関門>、Nov. 20, 2016

## 抗ヒスタミン成分の脳内H<sub>1</sub>受容体占拠率

赤下線はOTC医薬品として販売可能

●：添付文書に「服用後の自動車・機械類の運転操作禁止」の記載なし



図：鼻アレルギー診療ガイドライン 2016年版（改訂第8版）、ライフサイエンス  
文献：Yanai K. *et al.*, *Expert Opin. Drug Saf.*, 2011(10), 613-622

## フェキソフェナジンの スイッチOTC

ご使用に際して、この説明文書を必ずお読みください。また、必要な時に読めるように大切に保管してください。

第2種医薬品 日本薬局方 フェキソフェナジン塩酸塩錠  
アレルギー専用鼻炎薬 **アレグラFX**

### ⚠ 使用上の注意

#### ⊗ してはいけないこと

(守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。)

- 1 次の方は服用しないでください。  
(1) 本剤又は本剤の成分によりアレルギー症状を起こしたことがある人  
(2) 15才未満の小児
- 2 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も使用しないでください。  
他のアレルギー用薬(皮膚疾患用薬、鼻炎用内服薬を含む)、抗ヒスタミン剤を含有する内服薬等(かぜ薬、鎮咳去痰薬、乗物酔い薬、催眠鎮静薬等)、制酸剤(水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤)、エリスロマイシン
- 3 服用前後は飲酒しないでください。
- 4 授乳中の方は本剤を服用しないか、本剤を服用する場合は授乳を避けてください。  
(動物試験で乳汁中への移行が認められています。)

フェキソフェナジン塩酸塩の添付文書の「してはいけないこと」には自動車や機械類の運転操作を禁止する旨の記述がない

## 抗ヒスタミン成分の特徴と注意点

比較的頻繁に配合されている主な成分について

### 鼻炎用薬配合成分の特徴とポイント

#### 抗ヒスタミン成分 (第1世代)

- ・ 即効性がある
- ・ 抗ヒスタミン作用が強い
- ・ 副作用 (中枢抑制・抗コリン作用) も強い

他の中枢抑制薬との併用、アルコール飲酒などにより中枢抑制作用はさらに強く発現する。とくに高齢者では昏睡、転倒による事故が起こりやすくなる。

#### クロルフェニラミンマレイン酸塩 【内服・点鼻・点眼】

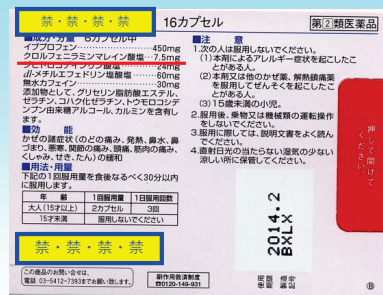
- ・ d体が抗ヒスタミン作用を有する (l体はほとんど作用がない)
- ・ 第1世代抗ヒスタミン成分としては、催眠作用、止痒作用が比較的弱い
- ・ 妊娠中、授乳中においても、比較的安全とされる

#### クレマスチンフマル酸塩 【内服】

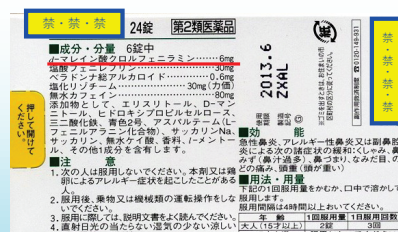
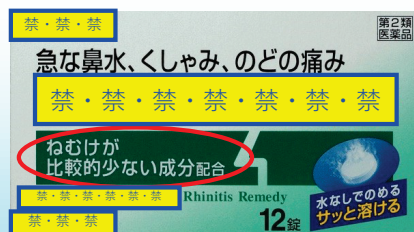
- ・ 作用持続時間が比較的長い (10~12時間)

#### ジフェニルピラリン塩酸塩 【内服】

- ・ 抗ヒスタミン作用のほか抗コリン作用を有する



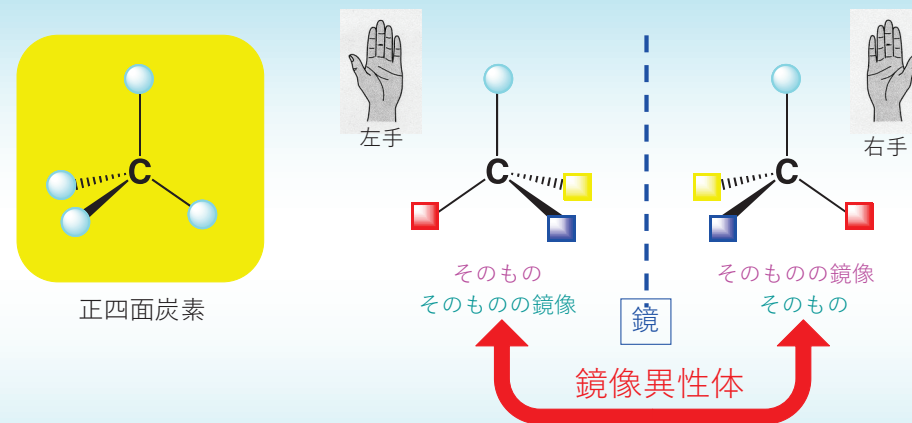
**クロルフェニラミンマレイン酸塩・7.5mg**



**d-マレイン酸クロルフェニラミン……6mg**

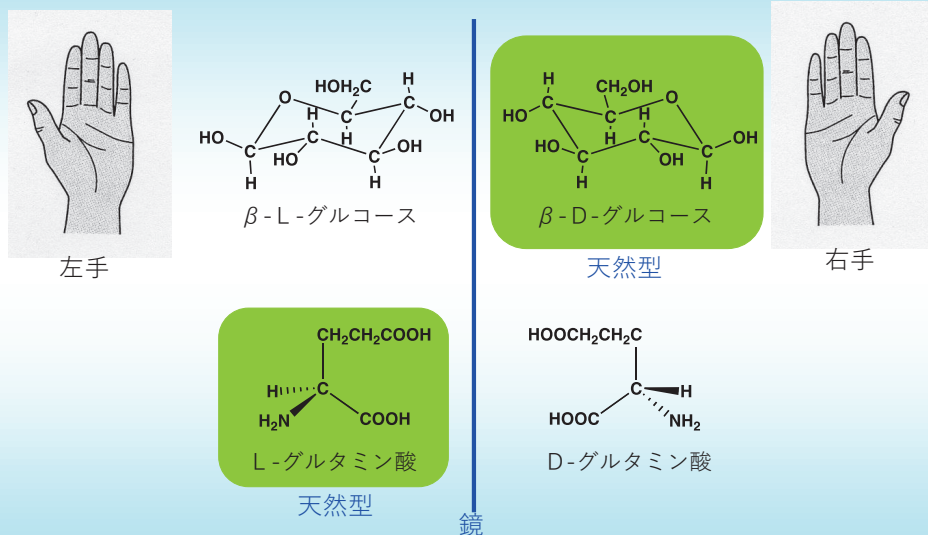
# 鏡像異性体 (光学異性体)

鏡に映った姿は別の人？！



鏡像異性体の双方は化学的性質は同一だが、光に対する性質のみが異なる。光学異性体とよぶことがある。鏡像異性体を生ずるもとなる炭素原子を「キラル中心」とよぶ。キラル中心の立体配置は、IUPAC（国際純正化学連合）が定めたルールに従って「S」、「R」で表記される。

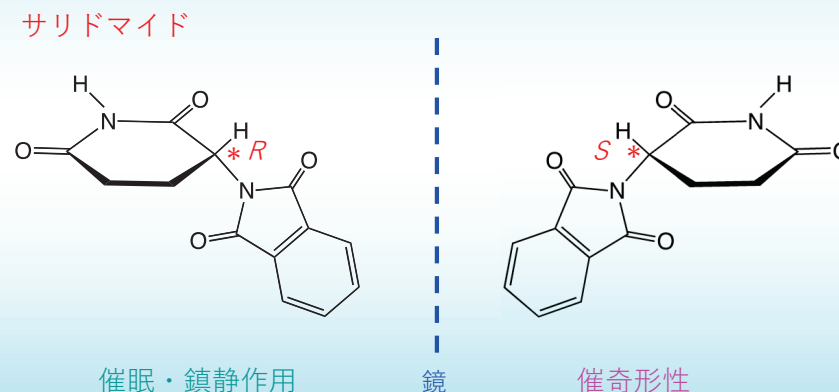
生物（ヒト）は鏡像異性体を区別するとともに、その片方しか使わない（作らない）



生物体内に含まれる糖やアミノ酸の立体配置は、天然型と非天然型の区別がしやすいので、慣用的に「L」、「D」で表記されることが多い。

鏡像異性体は互いに生物の体に対する、作用も異なる

「鏡像異性体は互いに人の体に対する作用が異なる」ということを人類が痛感した例

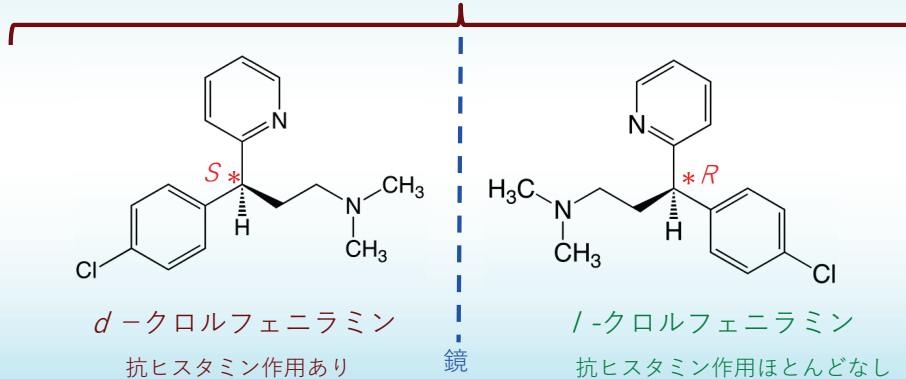




## 鏡像異性体は互いに生物の体に対する、作用も異なる クロルフェニラミンの場合

クロルフェニラミンは、鏡像異性体によって  
抗ヒスタミン作用の強さが大きく異なる

クロルフェニラミン (両方の等量混合物)



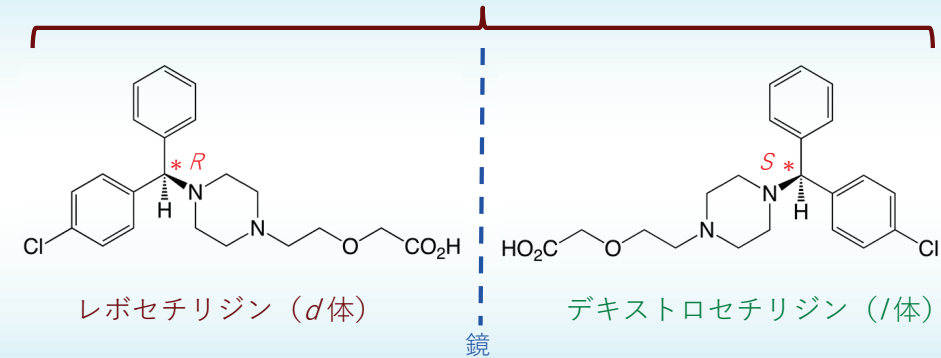
★抗ヒスタミン作用がある*d*体のみを配合すれば、約半量で同じ強さの抗ヒスタミン作用を得ながら眠気の副作用を軽減できる

49

## 鏡像異性体は互いに生物の体に対する、作用も異なる セチリジンの場合

セチリジンにもクロルフェニラミンと同じような事情があって・・・

セチリジン (両方の等量混合物)



デキストロセチリジンに比べて、  
ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体への親和性が30倍強い、  
さらにヒスタミンH<sub>1</sub>受容体から離れにくい

★レボセチリジンのみを配合すれば、半量でセチリジンを同じ効果が得られる。

50

## クロルフェニラミンマレイン酸塩の *dl*体と*d*体の配合量

製造販売承認基準における1日最大分量 (mg)

	<i>dl</i> 体	<i>d</i> 体
かぜ薬	7.5	3.5
鎮咳去痰薬・鼻炎用内服薬・ 鎮量薬 (乗り物酔い止め薬)	12	6

・第一六改正日本薬局方の医薬品各条では、クロルフェニラミンマレイン酸塩は*d*体と*dl*体 (ラセミ体、*d*体と*l*体の等量混合物) がそれぞれ別品目として収載されている。

51

## 鼻炎用薬配合成分の特徴とポイント

### 抗ヒスタミン成分 (第2世代)

- ・鼻閉に対する効果がやや良く、全般改善度はよい
- ・効果の発現がやや遅いが、持続が長い
- ・連用により改善度が上昇する

通年性アレルギー性鼻炎に対する臨床試験結果では、十分に効果が得られるまで2週間程度を要する。亢進した過敏性を抑制するのに必要な期間と考えられている。季節性アレルギー (花粉症) には、症状が出はじめの軽症のうちからの服用が効果的である。花粉飛散開始1週間前からの服用が推奨される。

- ・副作用 (中枢抑制、抗コリン作用) が比較的少ない
- ・小児 (15歳未満) 服用不可
- ・妊娠中、授乳中服用不可の製品が多い

52

メキタジン 【内服】・第2世代抗ヒスタミン成分では、比較的抗コリン作用が強い。

ケトチフェンフマル酸塩 【内服・点鼻・点眼】

・第2世代抗ヒスタミン成分では、比較的眠気が強い。

エピナスチン塩酸塩 【内服】 (T<sub>max</sub>: 2.3 hr, t<sub>1/2</sub>: 18.9 hr)

セチリジン塩酸塩 【内服】 (T<sub>max</sub>: 1.44 hr, t<sub>1/2</sub>: 6.73 hr)

エバスタチン 【内服】 (T<sub>max</sub>: 5.2 hr, t<sub>1/2</sub>: 18.5 hr)

・作用時間が長く1日1回服用で効果が得られる。

フェキソフェナジン塩酸塩 【内服】

- ・眠気の副作用が少ない (添付文書に、自動車・機械類などの運転禁止の記載なし)
- ・Al・Mg含有制酸剤との併用により、本剤の吸収が阻害される。エリスロマイシンとの併用により本剤のC<sub>max</sub>が2倍程度に増加する (添付文書、IFに記載)

ロラタジン 【内服】

- ・眠気の副作用が少ない (添付文書に、自動車・機械類などの運転禁止の記載なし)
- ・エリスロマイシン、シメチジンとの併用により本剤と活性代謝物の血漿中濃度が増加する (添付文書、IFに記載)

53

## 免疫学的副作用 ※

※ ここには発症機構が判明していない副作用、薬理的副作用と免疫学的副作用の両方の発症機構が考えられている副作用も含まれています

54

## ショック (アナフィラキシー)

症状：服用後 (使用後) すぐに、皮膚のかゆみ、じんましん、声のかすれ、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しさ、動悸、意識の混濁等があらわれる。

※「息苦しい」場合は、救急車などを利用して直ちに受診

原因薬物：医薬品、食品、虫さされ (蜂)、ゴム製品など

- ・服用後 (使用後) すぐに症状があらわれる
- ・発症後15分間の治療 (気道確保・呼吸管理・治療) が予後を左右する。一刻も早く救急車の出動要請などの対処を!
- ・過去の他医薬品での副作用、とくにアレルギー反応の既往、アレルギー歴 (食物アレルギー、ぜんそく、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、アナフィラキシーなど) はリスク因子。ぜんそくがあると重篤化しやすい
- ・発症機序はI型アレルギー反応などと考えられている

55

## 皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群)、中毒性表皮壊死融解症、急性汎発性発疹性膿疱症

症状：高熱、目の充血、目やに、唇のただれ、のどの痛み、皮膚の広範囲の発疹・発赤、赤くなった皮膚上に小さなブツブツ (小膿疱) が出る、全身がだるい、食欲がない等が持続したり、急激に悪化する

原因薬物：解熱鎮痛剤、かぜ薬の例が多い

注) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson syndrome)は「SJS」、中毒性表皮壊死融解症(Toxic epidermal necrolysis)は「TEN」、「ライエル症候群」(Lyell's syndrome)、急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis)は「AGEP」とよばれることがある。

「皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症」の場合は下線部の記載

56



## 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）、中毒性表皮壊死融解症

- ・発熱（38℃以上）、粘膜症状（結膜充血、粘膜部のびらん、咽頭痛、排尿排便時痛）、多発する紅斑（進行すると水疱、びらんを形成）を伴う皮疹が3つの主要徴候である。急性結膜症状は、皮膚・粘膜の症状と同時または半日～1日程度先行して発症する
- ・かぜ薬やNSAIDsによるSJS、TENでは眼の障害が強いとの報告あり
- ・SJS、TENの好発時期は、原因医薬品の服用後2週間以内といわれるが、数日以内、1ヵ月以上の場合も。・過去に軽症でも薬疹などの発症履歴があると発症しやすい
- ・SJS、TENの発症機序は、原因医薬品による免疫・アレルギー反応といわれるが統一見解はない
- ・発症頻度：SJS 1～6、TEN 0.4～1.3（人／100万人／年）

57

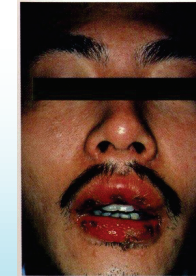
## 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）



体幹の浮腫性紅斑と水疱・びらの例



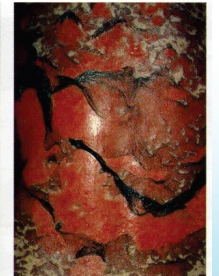
口唇出血性びらん・血痂の例



入院時



入院時



入院6日後

医薬品医療機器総合機構、重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）、スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、平成18年11月、p9 より引用

58

## 急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）

- ・原因薬物（アセトアミノフェン）の服用後、数時間～数日以内に発症する場合（すでに感作されている場合）と服用後1～2週間後（はじめての服用の場合）に発症する場合がある。
- ・基礎疾患として感染症があると発症しやすいといわれる。
- ・発症頻度 1～5人／100万人／年



紅斑上に多発する小膿疱



散在、融合する小膿疱

医薬品医療機器総合機構、重篤副作用疾患別対応マニュアル（医療関係者向け）、急性汎発性発疹性膿疱症、平成21年5月、p9、p10

59

## 肝機能障害（薬物性肝障害）

**症状：**発赤、かゆみ、発疹、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）、褐色尿、全身のだるさ、食欲不振等があらわれる。

**原因薬物：**解熱鎮痛薬、かぜ薬ほか広範囲の医薬品

- ・最も頻度が高い初発症状は、全身倦怠感、食欲不振。無症状の場合もある。定期的な肝機能検査がすすめられる
- ・倦怠感、発熱、黄疸、発疹、吐き気・嘔吐、かゆみを見逃さないこと
- ・早期発見が重要で、原因薬物を気付かず長期使用すると重篤化する
- ・肝障害の型によって症状が2つに大別される。発熱（38～39℃）、発疹等のアレルギー症状が早期に現れ、次第に強くなる全身倦怠感と吐気・嘔吐などの消化器症状が出現する型と、肝機能検査値に異常が出るものの無症状である場合が多い型の2つがある

60

# 間質性肺炎

症状：階段を上ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる、空せき、発熱等がみられ、これらが急にあらわれたり、持続したりする

原因薬物：解熱鎮痛薬、かぜ薬、漢方薬（小柴胡湯）が多い

- ・症状は、咳（乾性咳、空咳）、息切れ（呼吸困難）、発熱。他覚的に白血球数（とくに好酸球）の増加、肝機能障害、低酸素血症。
- ・原因薬物の服用から間質性肺炎の発症までの期間は細胞傷害性薬剤（抗悪性腫瘍薬など）では数週間から数年といわれるが、免疫反応の関与が考えられる総合感冒薬（解熱鎮痛成分）、漢方薬（小柴胡湯）では1~2週間で、急速に発症するとされる。

# ドーピング禁止物質（WADA禁止表、2015年）

常に禁止される物質と方法  
(競技会(時) & 競技会外)

禁止物質

- S0. 無承認物質
- S1. 蛋白同化薬
- S2. ペプチドホルモン、成長因子、関連物質及び模倣物質
- S3. ベータ2作動薬
- S4. ホルモン調節薬および代謝調節薬
- S5. 利尿薬および隠蔽薬

禁止方法

- M1. 血液および血液成分の操作
- M2. 化学的および物理的操作
- M3. 遺伝子ドーピング

競技会(時)に禁止される物質と方法  
(競技会(時))

禁止物質

- S6. 興奮薬
- S7. 麻薬
- S8. カンナビノイド
- S9. 糖質コルチコイド

特定競技において禁止される物質  
(主に競技会(時))

禁止物質

- P1. アルコール
- P2. ベータ遮断薬

## OTC医薬品の配合成分で ドーピングに注意すべき成分

常時禁止物質

- S1. 蛋白同化薬 メチルテストステロン(男性ホルモン)

競技会(時)に禁止される物質

- S6. 興奮薬 エフェドリン、メチルエフェドリン、プソイドエフェドリン、メトキシフェタミン、トリメトキノールなど

- 生薬
- エフェドリン類：麻黄、半夏
  - ヒゲナミン：丁字、附子、細辛、南天実、呉茱萸
  - ストリキニーネ：馬錢子(ホミカ)

- S9. 糖質コルチコイド：副腎皮質ステロイド(抗炎症薬)[外皮用薬としては使用可能、経口・静脈内・筋肉内・**経直腸使用は禁止**]

- ・麻黄を含む漢方薬方は多い、要注意  
麻黄湯、葛根湯、小青竜湯、防風通聖散 etc
- ・ナファゾリンなどの血管収縮剤は、局所使用が許可されているが多量・頻回に点鼻するとドーピング違反に問われる可能性あり
- ・医薬品のみならず、健康食品・サプリメントなど(特に外国製品)にも要注意



東京薬科大学



**丸岡城** 別名は霞ヶ城。所在地：福井県坂井市丸岡町霞。1576年(天正4年)柴田勝豊(柴田勝家の甥)が築城。天守は現存する最古の天守で、国指定の重要文化財になっている。



**藤田正方** 1846年(弘化3年)9月12日生、1886年(明治19年)9月4日没。丸岡藩士、金沢の蘭方大家黒川良安門下。1880年に東京薬科大学の前身である東京薬補学校を創設した。