

マクロライド系

クラリスロマイシン

Clarithromycin (略号: CAM) (処方箋医薬品)

● 商品名

クラリス錠 200・錠 50 小児用・ドライシロップ 10% 小児用
 クラリシッド錠 200mg・錠 50mg 小児用・ドライシロップ 10% 小児用
 クラリスロマイシン錠 200mg 「(会社名等)」
 クラリスロマイシン錠 50mg 小児用 「(会社名等)」
 クラリスロマイシンドライシロップ 10% 小児用 「(会社名等)」、他

● 効能・効果

錠 200mg: 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、他

〈社会保険診療報酬支払基金審査情報において審査上認められた使用事例〉

錠 50mg 小児用・ドライシロップ 10% 小児用: 歯周組織炎、顎炎

● 用法・用量

成人: 通常1日 400mg (力価) を2回に分けて経口投与 (適宜増減)

小児: 通常1日 10~15mg (力価) /kg を2~3回に分けて経口投与 (適宜増減)

● 主な医薬品



↑大正製薬株式会社ホームページより



↑日本ケミファ株式会社ホームページより

● 禁忌

本剤に対して過敏症の既往歴、ピモジド、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、スポレキサント、ロミタピドメシル酸塩、タダラフィル [アドシルカ]、チカグレロル、イブルチニブ、アスナプレビル、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩、イバブラジン塩酸塩、ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期)、ルラシドン塩酸塩、アナモレリン塩酸塩を投与中、肝臓又は腎臓に障害のある患者でコルヒチンを投与中の患者

● 併用禁忌

ピモジド [オーラップ]、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン [クリアミン]、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、スポレキサント [ベルソムラ]、ロミタピドメシル酸塩 [ジャクスタピッド]、タダラフィル [アドシルカ]、チカグレロル [ブリリンタ]、イブルチニブ [イムブルピカ]、アスナプレビル [スンベプラ]、ダクラタスビル塩酸塩・アスナプレビル・ベクラブビル塩酸塩 [ジメンシー]、イバブラジン塩酸塩 [コララン]、ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期) [ベネクレクタ]、ルラシドン塩酸塩 [ラツータ]、アナモレリン塩酸塩 [エドルミズ]

● 併用注意

ジゴキシン、スルホニル尿素系血糖降下剤 (グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等)、カルバマゼピン、テオフィリン、アミノフィリン水和物、シクロスポリン、タクロリムス水和物、エベロリムス、アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、ロバスタチン (国内未承認)、コルヒチン、ベンゾジアゼピン系薬剤 (CYP3A で代謝される薬剤) [トリアゾラム、ミダゾラム等]、非定型抗精神病薬 (CYP3A で代謝される薬剤) [クエチアピンフマル酸塩、アリピプラゾール、プロナンセリン等]、ジソピラミド、トルバプタン、エプレレノン、エレトリプタン臭化水素酸塩、カルシウム拮抗剤 (CYP3A で代謝される薬剤) [ニフェジピン、ベラパミル塩酸塩等]、リオシグアト、ジエノゲスト、ホスホジエステラーゼ5 阻害剤 [シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル [シアリス、ザルティア] 等]、クマリン系抗凝血剤 [ワルファリンカリウム]、ドセタキセル水和物、アベマシクリブ、オキシコドン塩酸塩水和物、フェンタニル/フェンタニルクエン酸塩、ベネトクラクス (再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の維持投与期、急性骨髄性白血病)、抗凝固剤 (CYP3A で代謝され、P-gp で排出される薬剤) [アピキサバン、リバーロキサバン]、抗凝固剤 (P-gp で排出される薬剤) [ダビガトランエテキシラート、エドキサバントシル酸塩水和物]、イトラコナゾール、HIV プロテアーゼ阻害剤 [リトナビル、ロピナビル・リトナビル、ダルナビル エタノール付加物等]、リファブチン、エトラビリン、リファンピシン、エファビレンツ、ネビラピン、天然ケイ酸アルミニウム

〔一般名処方例〕

〈薬用量を1回量および1日量で記載する医療機関の場合〉

【般】クラリスロマイシン錠 200mg 1回1錠 (1日2錠)
1日2回 朝夕食後 3日分

〈薬用量を1回量で記載する医療機関の場合〉

【般】クラリスロマイシン錠 200mg 1回1錠
1日2回 朝夕食後 3日分

〈薬用量を1日量で記載する医療機関の場合〉

【般】クラリスロマイシン錠 200mg 2錠
分2 朝夕食後 3日分

8 糖尿病患者

1 概要

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。

糖尿病は原因によって1型と2型に分けられ、1型糖尿病ではインスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主な原因である。2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝的要因に過食（特に高脂肪食）、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する（図1）。

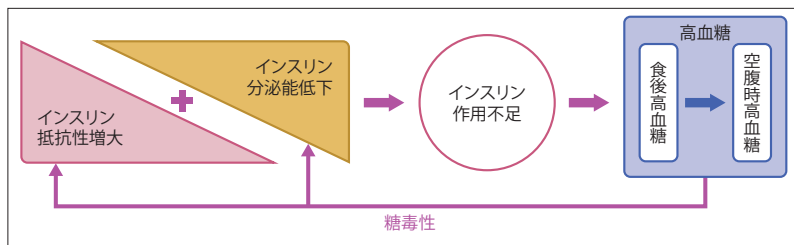


図1 2型糖尿病の病態（参考文献2より転載）

2 評価

糖尿病診療ガイドライン 2019 においては血糖コントロールの目標を以下のように記してある。

「多くの患者には細小血管症予防の観点から HbA1c の目標値を 7.0%未満とする。また適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合や薬物療法中であっても低血糖などの副作用がなく達成可能であれば 6.0%未満を、逆に低血糖などの副作用やその他の理由で治療の強化が難しい場合には 8.0%未満を目標とする。」（図2）

3 治療と内服薬

一般的には1型糖尿病ではインスリンによる治療、2型糖尿病では食事療法、運動療法、薬物療法を組み合わせ治療を行うが、その患者がインスリン依存状態（インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためのインスリン治療が不可欠）にあるのか、インスリン非依存状態（インスリンの絶対的欠乏はないが、相対的に不足している状態。生命維持のためにインスリン治療が必要ではないが、血糖コントロールを目的としてインスリン治療が選択される場合がある）にあるのかによって異なる。

2型糖尿病における薬物療法は代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎保護機能ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価し、その病態を考慮して経口血糖降下薬かインスリン製剤か GLP-1 受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する。1種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬を併用する（表1）。

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防のための目標 ^{注2)}	治療強化が困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満
治療目的は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。			
注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。 注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。 注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊婦例は除くものとする。			

図2 血糖コントロール目標（参考文献2より転載）

表1 2型糖尿病の血糖降下薬の特徴（参考文献2より転載）

機序	種類	主な作用	単独投与による低血糖のリスク
インスリン分泌非促進系	α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	低
	SGLT2 阻害薬	腎臓でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	低
	チアゾリジン薬	骨格筋・肝臓でのインスリン抵抗性改善	低
	ビグアナイド薬	肝臓での糖産生抑制	低
インスリン分泌促進系	イメグリミン	血糖依存性インスリン分泌抑制 インスリン抵抗性改善作用	低
	DPP-4 阻害薬	GLP-1 と GIP の分解抑制による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低
	GLP-1 受容体作動薬	DPP-4 による分解を受けずに GLP-1 作用増強により血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	低
血糖非依存性	スルホニル尿素 (SU) 薬	インスリン分泌の促進	高
	速効性インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	より速やかなインスリン分泌の促進・食後血糖値の改善	中
インスリン製剤	①基礎インスリン製剤（持効型溶解インスリン製剤、中間型インスリン製剤） ②追加インスリン製剤（超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤） ③超速効型あるいは速効型と中間型を混合した混合性インスリン製剤 ④超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤	超速効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善し、持効型溶解や中間型インスリン製剤は空腹時高血糖を改善する	高

食事、運動などの生活習慣改善と1種類の薬剤の組み合わせで効果が得られない場合、2種類以上の薬剤の併用を考慮する。作用機序の異なる薬剤の組み合わせは有効と考えられるが、一部の薬剤では有効性および安全性が確立していない組み合わせもある。詳細は各薬剤の添付文書を参照のこと。

1 歯科処方薬との併用に注意を要する薬剤

1 併用薬と相互作用

臨床で使用されている薬剤は非常に多く、単剤（単一成分）で効果の高い薬剤が毎年登場している。さらにそれらの薬剤を併用しさらに治療効果が高める処方となされている。降圧薬、糖尿病治療薬、抗がん剤など併用療法がおこなわれている。これらは、臨床試験などによりその効果と安全性が確認されている。しかし、併用はこのように同一の治療目的だけで行われるわけではない。処方箋を作成する際、患者の現疾患・服薬履歴を確認せず完成させることはない。患者が薬物療法を受けているのであれば、同種・同効薬の重複処方、薬物間相互作用に注意を払い処方を行わなければならない。同種・同効薬の重複処方を避けるには患者への聞き取り、お薬手帳の記載内容の確認、薬剤情報提供書の確認である程度の確認が必要である。しかし、薬物間相互作用を確認することはかなり難しい。処方薬の効果が減弱するのか、併用対象薬の効果が減弱のかなど注意が必要である。

高齢者の服用薬剤数は多くポリファーマシーが問題となっている。処方薬と患者服用薬の相互作用を確認するために添付文書の確認が必要であり、確実な方法となる。特に併用に伴う相互の作用に対する影響だけでなく、副作用への注意が必要となる。

2 添付文書について

添付文書は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法）の第52～54条において製薬企業が作成して、一つ一つの薬に添付するよう義務付けられていた。添付文書は改定作業が行われている。「医療用医薬品の添付文書等の記載要領について」（平成29年6月8日付け薬生発0608第1号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知）により、「原則禁忌」及び「慎重投与」の廃止、並びに「特定の背景を有する患者に関する注意」が新設された。各項目には付番され、相互作用に関する内容は項目番号「10」にまとめられている（詳細は図1に示す）。この変更は2024年3月31日までに全ての添付文書で実施される。

また、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の改正により、添付文書の電子化が2021年8月1日に施行され専用のアプリケーションを用いて電子化された添付文書を閲覧できるようになった。したがって、容易に最新の情報を確認できる。

3 本章の表の記載について

歯科治療薬と併用した場合、添付文書の併用による薬剤への影響を次項「4 併用による薬剤の影響」（p.130～）に表形式で記載した。項目は右記4項目に分類し記載した。

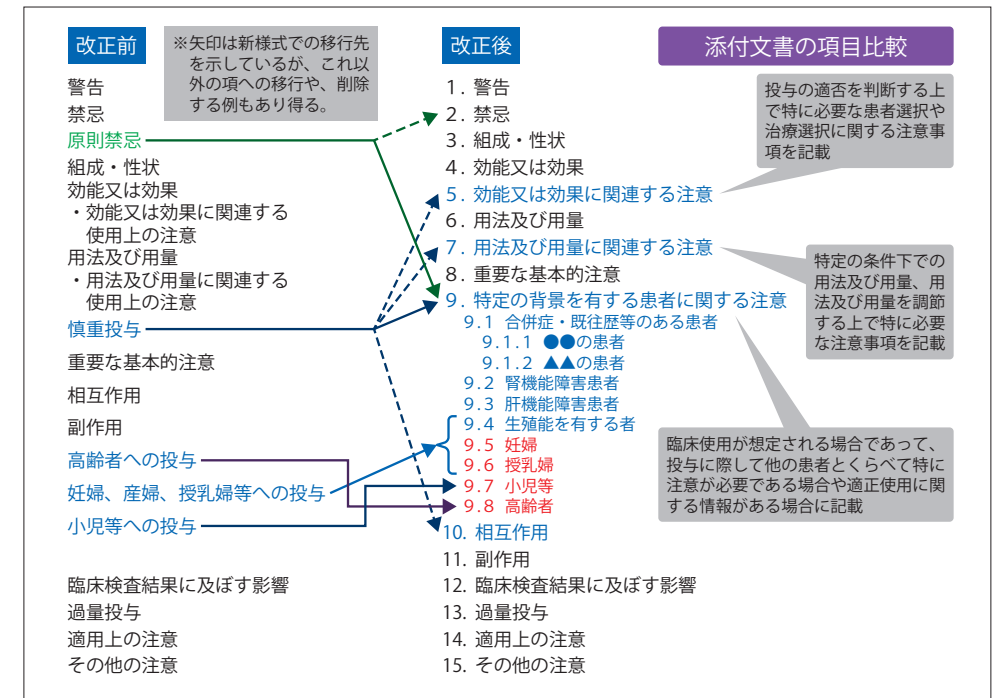


図1 「添付文書記載要領の改正に伴う原則禁忌の取扱いについて」
平成31年3月11日 平成30年度第12回安全対策調査会 資料1-1より引用

＜併用条件＞

添付文書の併用に関する「禁忌」「注意」の条件を記載



＜処方薬とその影響＞

- ・ 処方薬：成分名（代表的な薬剤名）
- ・ 影響：併用による処方薬の影響
- ・ 対象薬剤：併用対象薬剤
- ・ 影響：併用による対象薬の影響

【影響に関する記載】

- ・ 臨床症状記載で効果を強める
（注意での表記） （禁忌での表記）
- ・ 臨床症状記載で効果を弱める
（注意での表記） （禁忌での表記）
- ・ 臨床症状記載で副作用の発現及び副作用の増強
（注意での表記） （禁忌での表記）

* 複数記載がある薬剤は複数記載した

＜臨床症状＞

添付文書の記載内容を編集

＜機序＞

添付文書の記載内容を編集

添付文書の内容は2021年12月30日現在のものを確認し記載した。

1 β-ラクタマーゼ阻害薬配合の抗菌薬（クラブラン酸カリウム／アモキシシリン水和物、スルタミシリントシル酸塩水和物）

1 はじめに

β-ラクタム系薬剤を加水分解により不活化するβ-ラクタマーゼを産生する臨床分離菌株は、耐性獲得機構のうち最も一般的である（第1章「1. 抗菌薬」抗菌薬を理解するための基礎知識〈p.35〉参照）。

β-ラクタマーゼは伝達性プラスミド DNA 上の遺伝子（R プラスミド）にコードされるものと、ゲノム DNA にコードされるものがあり、R プラスミドの場合はβ-ラクタマーゼ産生機構が近隣の細菌間に移動することで伝播し、広がってしまう（図1）。

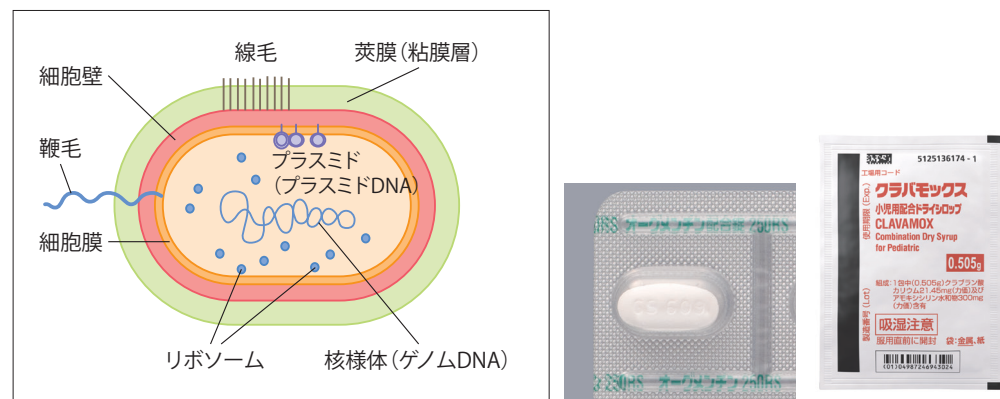


図1 細菌細胞
グラクソ・スミスクライン株式会社より提供

2 β-ラクタマーゼとは

β-ラクタマーゼは発見から既に70年が経過し、種類は1,500に上っているが、その機能はβラクタム環のペプチド結合（図2の環状構造）を開裂させることだけに特化した非常にユニークな酵素である。しかしこの単純と思える酵素反応は完全に解明された訳ではないようである。

β-ラクタマーゼによる耐性化機構は以下のように説明されている（図3）。

β-ラクタム系薬剤の有効性は、細菌細胞壁を合成する酵素であるPBPに不可逆的にアシル結合し、その酵素活性を阻害することで細胞壁が完成せず、脆弱な部分から菌体内内容物が漏れ出て死滅する。ところが、β-ラクタマーゼが産生されるとPBPと同様に、βラクタム系薬剤とアシル結合するが、可逆的の反応で、脱アシル化により遊離したβ-ラクタマーゼはβ-ラクタム薬を加水分解してしまい、無効化する。

現在、図4のようにβ-ラクタマーゼは大きく4種類のクラスに分かれている。

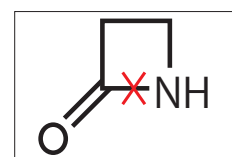


図2 β-ラクタム環と開裂部位（×）

3 開発の経緯と薬理作用

この耐性菌に対する対策としてβ-ラクタマーゼ阻害薬を開発する試みが活発に進められ、実用化に至ったβ-ラクタマーゼ阻害薬は、セリン-β-ラクタマーゼの働きを不可逆的に抑制することで、β-ラクタム系抗菌

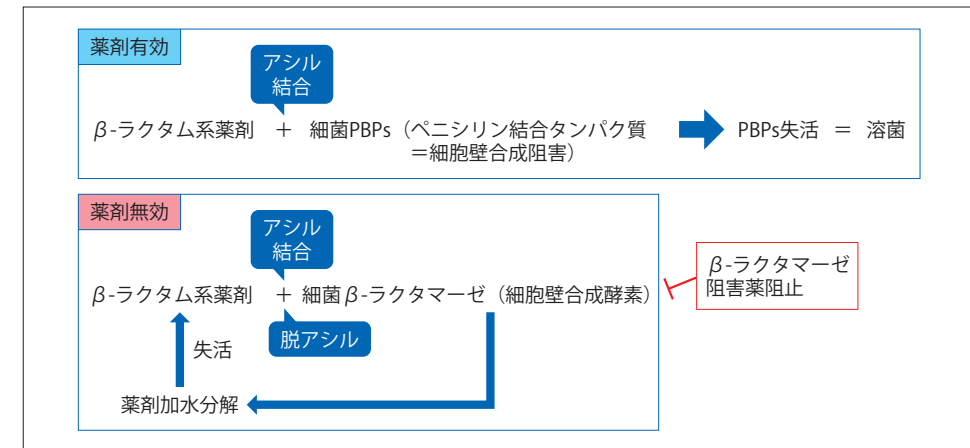


図3 β-ラクタマーゼによる耐性化機構

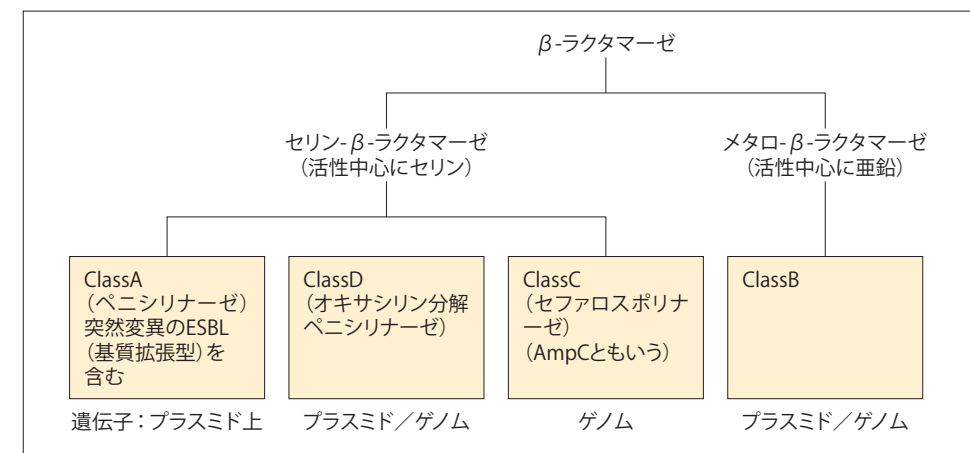


図4 β-ラクタマーゼの分類（分子クラス：アミノ酸配列の相同性に基づく）

薬がβ-ラクタマーゼによる分解を受けることなく、その作用点であるペニシリン結合蛋白（PBPs）に到達し、β-ラクタマーゼ産生菌に対しても抗菌作用を発揮できる。

クラブラン酸は、1974年英国ビーチャム社（現：グラクソ・スミスクライン社）で発見された世界で最初のβ-ラクタマーゼ阻害薬である。クラブラン酸は広範囲の菌種が産生するβ-ラクタマーゼに不可逆的に結合して強力に阻害する作用を有し、既存のβ-ラクタム系抗菌薬と併用するとβ-ラクタマーゼ産生耐性菌に対しても優れた抗菌力を発揮することが示された。オーグメンチンは経口ペニシリン系薬アモキシシリンにクラブラン酸を配合し、アモキシシリンの抗菌力、抗菌スペクトルを改善した経口用抗菌薬として開発された。

スルタミシリントシル酸塩水和物は、米国ファイザー社で開発されたβ-ラクタマーゼ阻害薬のスルバクタムとアンピシリンをエステル結合させた化合物（mutual prodrug）で、酸に安定で脂溶性が高く、経口投与で効率よく腸管から吸収され、生体内ではアンピシリンとスルバクタムとしてそれぞれ作用する。いずれも単独投与時より高い血中・尿中・組織内濃度を示す。

（大島朋子）

参考文献

- Frere, J.M., B. Joris. 1985. Penicillin-sensitive enzymes in peptidoglycan biosynthesis. Crit Rev Microbiol 11 (4): 299-396.
- Matagne, A., J. Lamotte-Brasseur, J.M. Frere. 1998. Catalytic properties of class A β-lactamases: efficiency and diversity. Biochem J 330 (Pt 2): 581-598.
- Ambler, R. P. (1980). The structure of β-lactamases. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences, 289(1036), 321-331.

3 口腔乾燥症

1 疾患概念

口腔乾燥症とは、自覚的な口腔乾燥感や口腔粘膜の乾燥所見などの他覚所見または唾液の量的・質的变化を認める状態であるとされ、口腔内の唾液量が減少（口腔が乾燥）したタイプと口腔乾燥感の自覚症状を有するが唾液量の減少を認めないタイプも含まれる。口腔内の唾液量が減少するタイプは、その原因から唾液分泌量が減少するタイプと開口などにより口腔の保湿力が低下することにより、唾液分泌量は正常であるが、口腔内（口腔粘膜）が乾燥するタイプがある。唾液分泌量の減少には、体液量の減少（脱水）と唾液分泌機能の低下によるものがある。さらに、唾液分泌機能の低下には、何らかの原因により唾液腺実質が障害を受け、分泌機能が低下したタイプと唾液分泌機能は正常であるが、唾液腺への分泌刺激が低下したタイプがある。唾液分泌機能低下の原因には加齢、シェーグレン症候群や放射線照射などがある。唾液分泌刺激の低下では薬の副作用が最も多く、精神疾患やストレスなども多い。口腔内の保湿力低下の主な原因は、開口による唾液蒸発量の亢進である。



図1 著しく乾燥し、舌乳頭が萎縮した舌



図2 舌は乾燥し、泡立った唾液のみが舌に付着している

2 処方例

(1) 唾液分泌促進薬

1 セビメリン塩酸塩水和物（サリグレン・エボザック）1カプセル30mg（第1章 p.65 参照）

1回1カプセル 1日3回 毎食後

保険適応 シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症

特徴 優れた唾液分泌促進効果を示す。投与開始初期に嘔気がみられることが多い。

2 ピロカルピン塩酸塩（サラジェン）1錠5mg（第1章 p.66 参照）

1回1錠 1日3錠 毎食後
または（サラジェン顆粒0.5%）1包1g
1回1包 1日3包 毎食後

保険適応 頭頸部の放射線治療またはシェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症

特徴 優れた唾液分泌促進効果を示す。多汗や頻尿がみられることが多い。

(2) 含嗽剤

1 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物・炭酸水素ナトリウム合剤（含嗽用ハチアズレ顆粒）2g/包 1回2gを適量（約100mL）の水に溶解、1日3回含嗽（第1章 p.80 参照）

保険適応 口内炎、急性歯肉炎、舌炎など

特徴 口渇、ネバ付き感が強い患者に適しており、すっきり感がえられる。やや塩辛く感じる。

2 ベンゼトニウム塩化物（ネオステリングリーン）1本40mL（第1章 p.78 参照）

2mLを水約100mLで50倍に薄め、1日3回含嗽

保険適応 口腔内の消毒、など

特徴 口腔内の不快感を訴える患者に適しており、ミント系のフレーバにより清涼感が得られる。

3 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（アズノールうがい液）1本5mL（第1章 p.79 参照）

5～7滴を適量（約100mL）の水に溶解、1日3回含嗽

保険適応 口内炎、急性歯肉炎、舌炎など

特徴 粘膜保護作用を有しているため、舌痛、ザラ付き感など粘膜に荒れが見られる患者に適している。

(3) 漢方薬（製剤）

1 白虎加人参湯（第1章 p.71 参照）

1回1包 1日3包 毎食前

特徴 脱水症状や軽い寒気、舌の乾燥に有効とされる。

2 五苓散（第1章 p.71 参照）

1回1包 1日3包 毎食後

特徴 利水作用があり、水分の停滞からくる口渇に有効とされる。

3 全身疾患への配慮・副作用

セビメリン塩酸塩水和物やピロカルピン塩酸塩では重篤な虚血性心疾患（心筋梗塞や狭心症など）、気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患、てんかん、パーキンソン病、虹彩炎の患者は禁忌である。また、妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

4 投薬時のアドバイス

セビメリン塩酸塩水和物では嘔気や嘔吐の出現が多い。しかし、1か月程度でいわゆる慣れがみられ軽快することが多い。ピロカルピン塩酸塩では多汗の出現が多いが、嘔気や嘔吐は比較的少ない。いずれの薬も十分な効果を示すまでには6か月以上の投与期間が必要である。両薬とも長期投与に伴う効果の減弱や副作用の増加は確認されていない。含嗽薬はその使用目的を考える必要がある。口渇やネバネバ感には重曹含有の含嗽薬を選択する。アルコール含有は良くない。口腔の不快感にはミントなど含有の含嗽薬を選択する。舌痛やザラザラ感には粘膜保護作用のある含嗽薬を選択する。重曹、アルコール含有は良くない。セビメリン塩酸塩水和物では嘔気や嘔吐の出現を考慮して、投与開始時には1日2回または夕食後のみ1回として、その後は嘔気や嘔吐の状態を見つつ徐々に増量するいわゆるエスカレーター方式が進められている。ピロカルピン塩酸塩では多汗を軽減する目的で1回投与量を1/2錠または1/2包して投与回数を1日4回とする方法が考案されている。

〈岩淵博史〉