

医薬品情報

Drug Information

No.1

令和7年7月
発行

● 目次

最近の添付文書改訂とその理由 ————— 1

〈令和7年1月～令和7年4月〉

**がん化学療法における制吐療法
～内服抗がん薬を中心に～** ————— 10

重篤副作用疾患別対応マニュアル ————— 16
⑦0抗がん剤による口内炎



医薬品情報

左記の二次元コードから東京都薬剤師会ホームページ「医薬品情報」をご覧ください。但し、会員用ページのためユーザー名、パスワード（「都薬雑誌」最終ページに記載）の入力が必要です。

医薬品情報・DIレターについて

『医薬品情報利用』のポイント

『医薬品情報』は、主に医薬品の副作用情報を中心に発症機序等について解説を加えています。

ポイント1 これですべて「使用上の注意改訂のお知らせ」をまとめられる！

各社が発信する「使用上の注意改訂のお知らせ」から改訂の理由と改訂内容を2～3ヵ月ごとにまとめて掲載しています。改訂の根拠となった症例数が記載されているので、およその発現頻度がわかります。「使用上の注意改訂のお知らせ」や「医薬品・医療機器等安全性情報」で紹介されている症例数も記載しています。

ポイント2 解説も載っています。

「使用上の注意改訂のお知らせ」から重要と思われる解説を引用しています。また、副作用の症状や用語に関する解説を独自に作成して掲載しています。

ポイント3 重篤副作用疾患別対応マニュアル

スペースが許す限り「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を掲載しています。副作用の説明や早期発見にお役立てください。

『DIレター』利用のポイント

『DIレター』は、主に新医薬品の適正使用情報を中心とした情報を提供しています。

ポイント1 一包化、粉碎・脱カプセル、経管投与の情報が載っている！

適正使用情報の筆頭は「製剤情報」です。一包化や粉碎・脱カプセルは可能か？製剤の安定性が保証できる期間はどのくらいか？を安定性試験や企業内データを調査して記載しています。経管投与についても、懸濁液が通過可能なチューブの太さ（Fr）や簡易懸濁法について調査しています。

ポイント2 効能・効果、用法・用量にも理由がある！

効能・効果では、疾患のどのような症状にどれくらい効果があるのか、用法・用量では、至適とされた用量の理由や、適宜増減の幅等について解説されています。服薬指導のヒントとなるよう「くすりのしおり」から「この薬の作用と効果について」を転載しました。

ポイント3 副作用はなぜ起こる？いつ起こる？

副作用が発現する機序、好発時期、具体的な対処法等、添付文書に記載されていない情報を解説しています。発現率は実際の例数も参考にしてください。

『医薬品情報』および『DIレター』は、(公社)東京都薬剤師会が東京都から委託を受けた『令和7年度「かかりつけ薬局」育成事業』の一環として、令和7年7月から令和8年3月まで隔月に発行する医薬品情報誌です。本書は東京都医師会、地区医師会並びに東京都歯科医師会に贈呈しています。

最近の添付文書改訂と その理由

令和7年1月～令和7年4月

- P.2 輸液・栄養製剤／末梢静脈栄養用輸液製剤（糖・電解質・アミノ酸配合） ツインバル輸液、プラスアミノ輸液、代謝異常症治療薬／尿素サイクル異常症治療薬 アルギU点滴静注の特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用新設 [2025.1]
- P.2 輸液・栄養製剤／末梢静脈栄養用輸液製剤（糖・電解質・アミノ酸・ビタミンB₁配合） ビーフリード輸液の特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用改訂 [2025.1]
- P.3 抗血栓薬／DOAC（経口直接Xa阻害薬） エドキサバントシル酸塩水和物の重大な副作用改訂 [2025.1]
- P.4 抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（免疫チェックポイント阻害薬） ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の重大な副作用改訂 [2025.1]
- P.4 糖尿病治療薬／GLP-1受容体作動薬（インクレチン関連薬） デュラグルチド（遺伝子組換え）の重大な副作用改訂 [2025.3]
- P.5 抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（免疫チェックポイント阻害薬） アテゾリズマブ（遺伝子組換え），アベルマブ（遺伝子組換え），セミプリマブ（遺伝子組換え）の重大な副作用改訂 [2025.3]
- P.6 抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（小分子：BRAF阻害薬） ダブラフェニブメシル酸塩，抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（小分子：MEK阻害薬） トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の重要な基本的注意改訂，重大な副作用改訂 [2025.3]
- P.6 糖尿病治療薬／ミトコンドリア機能改善薬 イメグリミン塩酸塩の効能又は効果に関連する注意改訂，用法及び用量に関連する注意新設，重要な基本的注意改訂，特定の背景を有する患者に関する注意改訂 [2025.4]
- P.8 抗悪性腫瘍薬／内分泌療法薬（抗アンドロゲン薬） エンザルタミドの禁忌改訂，相互作用改訂 [2025.4]
- P.8 抗ウイルス薬／SARS-CoV-2感染症治療薬（SARS-CoV-2プロテアーゼ阻害薬） ニルマトレルビル・リトナビルの禁忌改訂，相互作用改訂 [2025.4]

輸液・栄養製剤／末梢静脈栄養用輸液製剤（糖・電解質・アミノ酸配合） ツインパール輸液，プラスアミノ輸液，代謝異常症治療薬／尿素サイクル異常症治療薬 アルギU点滴静注の特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用新設 [2025.1]

改訂の理由

アルギニン含有注射剤において、アナフィラキシーとの因果関係が否定できない症例が集積したことから、使用上の注意改訂要否について検討された。本製品については、「重大な副作用」の項に「アナフィラキシー」，「合併症・既往歴等のある患者」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記することが適切と判断されたため、使用上の注意が改訂された。

なお、アルギニンそのものによりアナフィラキシーが発現し得るかは明確ではないと考えられている。

国内副作用症例*¹として、「アナフィラキシー」がツインパール輸液で6例*²（うち、因果関係が否定できない症例1例，死亡0例），プラスアミノ輸液で0例，アルギU点滴静注で2例（うち、因果関係の否定できない症例1例だが承認効能・効果外の症例，死亡0例）が集積されている。

「使用上の注意」改訂のお知らせには、アルギニン点滴静注30 g「AY」（L-アルギニン塩酸塩注射液）使用症例の「アナフィラキシー」症例の概要1例が掲載されている。

※1：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例

※2：販売中止された製品の5例を含む

薬品名	記載
【混合アミノ酸・ブドウ糖・無機塩類製剤】 ツインパール輸液（エイワイファーマ＝陽進堂）	特定の背景を有する患者に関する注意改訂（下線部追記） 9.1 合併症・既往歴等のある患者 <u>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</u>
【混合アミノ酸・ブドウ糖製剤】 プラスアミノ輸液（大塚工場＝大塚製薬）	<u>治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。アナフィラキシーが発現するおそれがある。</u>
【L-アルギニン塩酸塩】 アルギU点滴静注（エイワイファーマ＝EAファーマ）	重大な副作用新設 11.1 重大な副作用 アナフィラキシー

輸液・栄養製剤／末梢静脈栄養用輸液製剤（糖・電解質・アミノ酸・ビタミンB₁配合） ビーフリード輸液の特定の背景を有する患者に関する注意改訂，重大な副作用改訂 [2025.1]

改訂の理由

アナフィラキシー関連症例が評価された。検討の過程で、アルギニンのみを有効成分とし、添加剤を含まない注射剤投与後のアナフィラキシー関連症例の集積を踏まえ、アルギニンによるアナフィラキシー発現の可能性に関して、専門委員及び関連学会の意見を聴取したところ、アルギニンがマスト細胞を直接刺激しヒスタミンなどの化学伝達物質を遊離させる可能性（Subramanian H et al. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 700-10.）の指摘があったことから、調査対象はアルギニン含有注射

剤のうち、「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項にアナフィラキシーの記載がない品目とされた。

しかしながら、その後の専門協議において、マスト細胞を直接刺激する機序については仮説に過ぎないとの意見があったこと、高浸透圧製剤の静脈内投与に起因する可能性があること、アルギニンは体内で生合成されるアミノ酸であることから、現時点でアルギニンそのものによりアナフィラキシーが発現し得るかは明確でないと判断し、アルギニン含有注射剤を一律に措置対象とするのではなく、措置の要否については、各品目の副作用症例の評価を基に検討された。

なお、現時点でアルギニンそのものによりアナフィラキシーが発現し得るかは明確でないが、アルギニンを添加剤として含有する注射剤についても、上記と同様に、添付文書の記載状況を踏まえた上で、必要に応じてアナフィラキシー関連症例の確認・評価を実施するものとされた。

国内副作用症例*として、「アナフィラキシー」15例（うち、因果関係の否定できない症例4例、死亡3例（うち、因果関係の否定できない症例なし））が集積されている。

*：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例

薬品名	記載
ビーフリード輸液 (大塚工場=大塚製薬)	<p>特定の背景を有する患者に関する注意改訂（下線部追記）</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p><u>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（チアミン塩化物塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）</u></p> <p><u>治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。アナフィラキシーが発現するおそれがある。</u></p> <p>重大な副作用改訂（下線部追記）</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p><u>ショック、アナフィラキシー</u></p> <p>血圧降下、胸内苦悶、呼吸困難等があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>

抗血栓薬／DOAC（経口直接Xa阻害薬） エドキサバントシル酸塩水和物の重大な副作用改訂 [2025.1]

改訂の理由

血小板減少症関連症例が評価された。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、本剤と血小板減少症との因果関係が否定できない症例が集積したことから、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

国内副作用症例*として、「血小板減少症関連症例」が29例（うち、因果関係の否定できない症例6例、死亡2例（うち、因果関係の否定できない症例なし））が集積されている。

*：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例であり、MedDRA ver.27.0 SMQ「造血障害による血小板減少症（狭域）」で抽出した症例のうち、血小板減少症発現前の血小板数の記載がないものを除き、血小板減少症発現後の血小板数の最低値が有害事象共通用語規準 CTCAE ver.5.0 Grade3以上に該当する症例

薬品名	記載
リクシアナ錠・OD錠 (第一三共)	重大な副作用改訂（下線部追記） 11.1 重大な副作用 血小板減少症

抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（免疫チェックポイント阻害薬） ペムブロ リズマブ（遺伝子組換え）の重大な副作用改訂 [2025.1]

改訂の理由

膵外分泌機能不全の症例が評価された。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、本剤と膵外分泌機能不全との因果関係が否定できない症例が集積したことから、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

副作用症例*として、「膵外分泌機能不全」が国内0例、海外12例（うち、因果関係の否定できない症例7例、死亡0例）が集積されている。

*：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例

薬品名	記載
キイトルーダ点滴静注 (MSD)	重大な副作用改訂（下線部追記） 11.1 重大な副作用 肺炎、膵外分泌機能不全

糖尿病治療薬／GLP-1受容体作動薬（インクレチン関連薬） デュラグルチ ド（遺伝子組換え）の重大な副作用改訂 [2025.3]

改訂の理由

PMDAにて、MID-NET（医療情報データベース）*1を用いて、本剤の肝機能障害に関する調査が実施された。（MID-NETを用いたGLP-1受容体作動薬が処方された2型糖尿病患者における肝機能障害の発現状況の評価：調査結果の概要*2）

本調査結果と共に、トルリシティ市販後の肝機能障害関連症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、本剤の薬理作用及び薬物動態の観点からは本剤と肝機能障害との関連性は明確ではないものの、本剤と肝機能障害関連事象との因果関係が否定できない症例が認められたことから、使用上の注意を改訂することが適切と判断され、「11.1 重大な副作用」の項に肝機能障害が追記された。

副作用症例として、「肝機能障害関連症例」が国内19例*3（うち、因果関係の否定できない症例4例、死亡1例（うち、因果関係の否定できない症例なし））、海外3例*4（うち、因果関係が否定できない症例1例、死亡0例）が集積されている。

医薬品・医療機器等安全性情報No.418には2症例の概要が掲載されている。

*1 MID-NET：国内の9の協力医療機関*5が保有する電子カルテ（オーダリング、検査結果等を含む）、レセプト（保険診療の請求明細書）及びDPC（入院費用の包括評価制度）の各種データの利用が可能な医療情報データベース

- * 2 <https://www.pmda.go.jp/files/000274104.pdf> (2025年3月参照)
- * 3 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で、MedDRA SMQ「肝障害」(広域)(MedDRA Ver.27.0)に該当する症例のうち、肝機能検査値(ALT, AST, ALP, γ -GTP, T-Bilのいずれか)が有害事象共通用語規準CTCAE ver.5.0 Grade3以上に該当する症例
- * 4 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で、MedDRA SMQ「肝障害」(広域)(MedDRA Ver.27.0)に該当し、肝機能検査値(ALT, AST, ALP, γ -GTP, T-Bilのいずれか)が有害事象共通用語規準CTCAE ver.5.0 Grade3以上に該当する症例のうち、デュラグルチド(遺伝子組換え)の投与前及び中止後、事象発現時の3点の肝機能障害関連の検査値の記載がある症例
- * 5 香川大学医学部附属病院, 学校法人北里研究所(グループ), 九州大学病院, 佐賀大学医学部附属病院, 千葉大学医学部附属病院, 東京大学医学部附属病院, 東北大学病院, 徳洲会(グループ), 浜松医科大学医学部附属病院(以上, 五十音順)

薬品名	記載
トルリシティ皮下注アテオス (リリー)	重大な副作用改訂(下線部追記) 11.1 重大な副作用 肝機能障害

抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬(免疫チェックポイント阻害薬) アテゾリズマブ(遺伝子組換え), アベルマブ(遺伝子組換え), セミプリマブ(遺伝子組換え)の重大な副作用改訂 [2025.3]

改訂の理由

免疫性血小板減少症関連症例が評価された。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、アテゾリズマブ(遺伝子組換え), アベルマブ(遺伝子組換え)において、免疫性血小板減少症との因果関係が否定できない症例が集積したこと、セミプリマブ(遺伝子組換え)においては、現時点では因果関係の否定できない症例の集積はないものの、海外添付文書の記載状況等を考慮し、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

副作用症例として、「免疫性血小板減少症関連症例^{*1}」がアテゾリズマブ(遺伝子組換え)で国内32例(うち、因果関係の否定できない症例12例, 死亡1例(うち、因果関係の否定できない症例なし)), 海外29例^{*2}(うち、死亡1例), アベルマブ(遺伝子組換え)で国内0例, 海外10例(うち、因果関係の否定できない症例1例, 死亡1例(うち、因果関係の否定できない症例なし)), セミプリマブ(遺伝子組換え)で国内0例, 海外1例(うち、因果関係の否定できない症例0例, 死亡1例(うち、因果関係の否定できない症例なし))が集積されている。

※1 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例

※2 専門協議において因果関係評価を行っていない

薬品名	記載
【アテゾリズマブ(遺伝子組換え)】 テセントリク点滴静注(中外)	重大な副作用改訂(下線部追記) 11.1 重大な副作用

【アベルマブ（遺伝子組換え）】 バベンチオ点滴静注（メルクバイオファーマ）	免疫性血小板減少症
【セミプリマブ（遺伝子組換え）】 リブタヨ点滴静注（リジェネロン・ジャパン＝サノフィ）	

抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（小分子：BRAF阻害薬） **ダブラフェニブメシル酸塩**，抗悪性腫瘍薬／分子標的治療薬（小分子：MEK阻害薬） **トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物の重要な基本的注意改訂，重大な副作用改訂 [2025.3]**

改訂の理由

これまで、「11.副作用」の「11.2 その他の副作用」の項で「好中球減少症」，「白血球減少症」が注意喚起されていたが，製造販売後に「好中球減少症及び白血球減少症」関連症例を改めて評価した結果，ダブラフェニブメシル酸塩及びトラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物と「好中球減少症及び白血球減少症」との因果関係が否定できない重篤症例が集積したことから，使用上の注意が改訂された。

副作用症例*として，「好中球減少症」がダブラフェニブメシル酸塩で24例（うち，因果関係の否定できない症例17例，死亡0例），トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物で25例（うち，因果関係の否定できない症例18例であるが，1例は承認効能・効果外の症例，死亡0例），「白血球減少症」がダブラフェニブメシル酸塩で8例（うち，因果関係の否定できない症例4例，死亡0例），トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物で8例（うち，因果関係の否定できない症例4例，死亡0例）が集積されている。

*：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例で，有害事象共通用語規準（CTCAE）Version 5.0におけるGrade3以上の症例

薬品名	記載
【ダブラフェニブメシル酸塩】 タフィンラーカプセル・小児用分散錠（ノバルティス）	重要な基本的注意改訂（下線部追記） 8 重要な基本的注意 <u>好中球減少症，白血球減少症があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。</u>
【トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物】 メキニスト錠・小児用ドライシロップ（ノバルティス）	重大な副作用改訂（下線部追記） 11.1 重大な副作用 <u>好中球減少症，白血球減少症</u>

糖尿病治療薬／ミトコンドリア機能改善薬 **イメグリミン塩酸塩の効能又は効果に関連する注意改訂，用法及び用量に関連する注意新設，重要な基本的注意改訂，特定の背景を有する患者に関する注意改訂 [2025.4]**

改訂の理由

中等度又は重度の腎機能障害を有する患者に対して投与は推奨されない旨が記載されていたが，リ

スクマネジメント計画書（RMP）に基づいて実施された製造販売後臨床試験にて、eGFRが10 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害を有する患者に対して安全性上特段の懸念は認められず、また薬物動態解析でeGFRが10 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害を有する患者での用法及び用量の目安が得られたことから、腎機能障害を有する患者に対して必要な注意事項について、使用上の注意を改訂することが適当と判断された。

本改訂により、投与が推奨されない腎機能障害を有する患者の範囲がeGFRが45 mL/min/1.73 m²未満の患者から10 mL/min/1.73 m²未満の患者へ変更された。また、eGFRが10 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害を有する患者への投与における注意事項が追記された。

薬 品 名	記 載						
ツイミグ錠 （住友ファーマ）	<p>効能又は効果に関連する注意改訂（下線部削除）</p> <p>5 効能又は効果に関連する注意</p> <p><u>腎機能障害のある患者では、腎機能障害の程度に応じて腎臓からの排泄が遅延し、本剤の血中濃度が上昇する。中等度又は重度（eGFRが45 mL/min/1.73 m²未満）の腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施しておらず、投与は推奨されない。</u></p> <p>用法及び用量に関連する注意新設</p> <p>7 用法及び用量に関連する注意</p> <p>腎機能障害のある患者では、排泄の遅延により本剤の血中濃度が上昇するため、以下の点に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ eGFRが10 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満の患者では、下表のとおり投与量及び投与間隔を調節すること。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">eGFR (mL/min/1.73 m²)</th> <th style="text-align: center;">投与方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">15 ≤ eGFR < 45</td> <td style="text-align: center;">1回 500 mg, 1日 2回朝夕</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">10 ≤ eGFR < 15</td> <td style="text-align: center;">1回 500 mg, 1日 1回</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> ・ 特に、eGFRが10 mL/min/1.73 m²以上15 mL/min/1.73 m²未満の患者には、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こと。投与中は患者の状態に十分に注意し、腎機能のさらなる悪化等が認められた場合には投与の中止を検討すること。 ・ eGFRが10 mL/min/1.73 m²未満の患者（透析患者を含む）への投与は推奨されない。 <p>重要な基本的注意改訂（下線部追記）</p> <p>8 重要な基本的注意</p> <p><u>腎機能障害を有する場合、本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するため、腎機能を定期的に検査することが望ましい。特に、eGFRが15 mL/min/1.73 m²未満の患者では、腎機能を頻回に検査するとともに、慎重に経過を観察すること。</u></p>	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	投与方法	15 ≤ eGFR < 45	1回 500 mg, 1日 2回朝夕	10 ≤ eGFR < 15	1回 500 mg, 1日 1回
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	投与方法						
15 ≤ eGFR < 45	1回 500 mg, 1日 2回朝夕						
10 ≤ eGFR < 15	1回 500 mg, 1日 1回						

特定の背景を有する患者に関する注意改訂（下線部追記）

9.2 腎機能障害患者

eGFRが10 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者（透析患者を含む）
投与は推奨されない。本剤の血中濃度が著しく上昇するおそれがある。

eGFRが10 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害患者
腎機能障害の程度に応じて投与量及び投与間隔を調節すること。特に、eGFRが
10 mL/min/1.73 m²以上15 mL/min/1.73 m²未満の患者には、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こと。本剤の血中濃度が上昇する。

抗悪性腫瘍薬／内分泌療法薬（抗アンドロゲン薬） エンザルタミドの禁忌改訂，相互作用改訂 [2025.4]

改訂の理由

当局の専門協議において本剤とパキロビッドの併用時における薬物動態学的な影響の評価が行われた。その結果、両剤の併用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがあることから、本剤及びパキロビッドの電子添文を改訂することが適切と判断され、厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知（令和7年4月8日付）が発出された。これに基づき、抗ウイルス剤である「ニルマトレルビル・リトナビル（販売名：パキロビッド）」が「禁忌」及び「併用禁忌」の項に追記された。

薬品名	記載					
イクスタンジ錠 （アステラス）	禁忌改訂（下線部追記） 2 禁忌（次の患者には投与しないこと） ドラビリン，エンシトレルビル フマル酸，レナカパビルナトリウム， <u>ニルマトレルビル・リトナビル</u> を投与中の患者					
	相互作用「併用禁忌」の項改訂（下線部追記） 10.1 併用禁忌（併用しないこと）					
	<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>ドラビリン エンシトレルビル フマル酸 レナカパビルナトリウム <u>ニルマトレルビル・リトナビル</u></td><td>エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。</td><td>エンザルタミドのCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。</td></tr></tbody></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ドラビリン エンシトレルビル フマル酸 レナカパビルナトリウム <u>ニルマトレルビル・リトナビル</u>	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子				
ドラビリン エンシトレルビル フマル酸 レナカパビルナトリウム <u>ニルマトレルビル・リトナビル</u>	エンザルタミドの併用により、これらの薬剤の作用を減弱させるおそれがある。	エンザルタミドのCYP3A4誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度を低下させる可能性がある。				

抗ウイルス薬／SARS-CoV-2感染症治療薬（SARS-CoV-2プロテアーゼ阻害薬）ニルマトレルビル・リトナビルの禁忌改訂，相互作用改訂 [2025.4]

改訂の理由

ニルマトレルビル・リトナビルとエンザルタミドの併用時における薬物動態学的な影響が評価され

た。専門委員の意見も聴取した結果、ニルマトレルビル・リトナビルとエンザルタミドの併用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの血中濃度が低下し、抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがあることから、使用上の注意を改訂することが適切と判断された。

なお、ニルマトレルビル・リトナビルとエンザルタミドの併用を禁忌とすることの医療現場への影響について、関連学会に意見を聴取し、特段大きな問題はないことが確認されている。

薬品名	記載						
<p>パキロビッドパック (ファイザー)</p>	<p>禁忌改訂 (下線部追記)</p> <p>2 禁忌 (次の患者には投与しないこと)</p> <p>次の薬剤を投与中の患者：エレトリプタン臭化水素酸塩、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、エプレレノン、アミオダロン塩酸塩、ベプリジル塩酸塩水和物、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、リバーロキサバン、チカグレロル、アナモレリン塩酸塩、リファブチン、プロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、ピモジド、スポレキサント、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、エルゴメトリンマレイン酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、フィネレノン、イバブラジン塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ)、タダラフィル (アドシルカ)、バルデナフィル塩酸塩水和物、ロミタピドメシル酸塩、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)、ジアゼパム、クロラゼパ酸二カリウム、エスタゾラム、フルラゼパム塩酸塩、トリアゾラム、ミダゾラム、ポリコナゾール、アパルタミド、カルバマゼピン、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、フェノバルビタール、メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール、リファンピシン、<u>エンザルタミド</u>、<u>セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート)</u> 含有食品</p> <p>相互作用「併用禁忌」の項改訂 (下線部追記)</p> <p>10.1 併用禁忌 (併用しないこと)</p> <table border="1" data-bbox="391 1271 1227 1729"> <thead> <tr> <th data-bbox="391 1271 783 1313">薬剤名等</th> <th data-bbox="783 1271 1030 1313">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1030 1271 1227 1313">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="391 1313 783 1729"> フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 フェノバルビタール メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール リファンピシン <u>エンザルタミド</u> セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 </td> <td data-bbox="783 1313 1030 1729"> 抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。 </td> <td data-bbox="1030 1313 1227 1729"> これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。 </td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 フェノバルビタール メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール リファンピシン <u>エンザルタミド</u> セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
フェニトイン ホスフェニトインナトリウム水和物 フェノバルビタール メベンゾラート臭化物・フェノバルビタール リファンピシン <u>エンザルタミド</u> セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	抗ウイルス作用の消失や耐性出現のおそれがある。	これらの薬剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナビルの濃度が低下するおそれがある。					

がん化学療法における制吐療法～内服抗がん薬を中心に～

市立青梅総合医療センター 薬剤部 山本 扇里

●はじめに

抗がん薬の服薬指導において、患者や家族から「嘔吐や脱毛が必ず起こる」、「昔、家族が抗がん薬治療を受けていて非常に気持ち悪そうだった」、「知人が副作用で苦しんでいた」といった話を聞くことは少なくありません。我々薬剤師の説明も、どうしても副作用の話が中心となるため、説明の仕方によっては患者の不安をあおり、治療への不信感や不安感を助長してしまう恐れがあります。実際、こうした先入観から標準治療を受けない選択をする患者も存在します。確かに、抗がん薬は毒性が強い薬剤であることは間違いありませんが、患者が持つイメージと実際に使用する薬剤のギャップがある場合、正確な情報提供が重要となります。また、副作用が発現する可能性がある場合も、それが支持療法で対応可能であること、予防策があることなど、治療に前向きになれるような情報も併せて伝えることが必要です。

現在、抗がん薬は、細胞障害性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬、抗体薬物複合体、ホルモン療法薬といった5つに大きく分類されます。副作用はそれぞれ異なりますが、催吐性に関しては細胞障害性抗がん薬のみに注目しても様々です。制吐薬の進化で実際に悪心・嘔吐を起こす患者は確実に減少しているにもかかわらず、治療前の患者や家族から「抗がん薬＝嘔吐」というイメージが依然として消えないのは、医療者からの説明不足や、リスクに応じた適切な支持療法がなされていない可能性が考えられます。

表1 抗がん薬治療において患者が最もつらいと訴える問題

1983年		1995年		2000年		2012年	
順位	副作用	順位	副作用	順位	副作用	順位	副作用
1	嘔吐	1	悪心	1	家族への思い	1	家族への思い
2	悪心	2	脱毛	2	脱毛	2	前治療から回復できないことへの不安
3	脱毛	3	嘔吐	3	倦怠感	3	治療を受けること
4	治療を継続すること	4	倦怠感	4	仕事や家事への思い	4	悪心
5	治療時間の長さ	5	注射を受けること	5	社会活動への影響	4	味覚の変化
6	注射を受けること	6	便秘	6	性機能の低下	4	痺れ
7	息切れ	7	治療を継続すること	7	眩暈、立ちくらみ	7	倦怠感
8	倦怠感	8	家族への思い	8	下痢	8	恐怖心
9	不眠	9	がんによる鬱気分	9	体重増加	8	医療費
10	家族への思い	10	がんへの不安・緊張	10	息切れ	8	熱
				11	嘔吐	8	不眠



実際に治療を受けた患者にとって、悪心・嘔吐はどれほどつらい副作用なのでしょう。表1は抗がん薬治療において患者が最もつらいと訴える問題の年次推移を示しています^{1) 2) 3)}。

2000年以降の調査では、悪心・嘔吐は患者が最もつらいと訴える問題の上位から外れており、全体的に患者の関心は身体的症状から非身体的問題へと移っていることがわかります。これは、新規制吐薬の開発とガイドライン整備による結果であり、すなわち、ガイドラインを遵守し新規制吐薬を適切に使用する重要性を示しています。

日本癌治療学会による「制吐薬適正使用ガイドライン」⁴⁾では、注射抗がん薬の催吐性リスクに応じた制吐療法は、すでに十分なエビデンスに基づいた標準治療として確立されています。一方で、経口抗がん薬については評価可能なエビデンスが不足しているため推奨の強さは示されず、専門科のコンセンサスに基づくステートメントが作成されるまでとどまっています。⁴⁾

本記事では、経口抗がん薬における催吐性リスクの国内外の分類や最新のエビデンスを紹介し、実臨床における制吐薬の使用実態について解説します。添付文書だけでは把握できない支持療法の実際や、制吐薬の使い分けの一つの意見としてご参考ください。

●経口抗がん薬の催吐性リスク

制吐薬に関するガイドラインは、本邦からは日本癌治療学会が、海外からは、ASCO（米国臨床腫瘍学会）、MASCC/ESMO（国際がんサポーターシップ学会/欧州臨床腫瘍学会）、NCCN（全米総合がんネットワーク）などが発刊しています^{5) 6) 7)}。それぞれのガイドラインで評価基準が異なるため、同一薬剤であっても分類が異なることがあります。また、NCCN以外のガイドラインでは経口抗がん薬に対する具体的な制吐療法が示されておらず、本邦のガイドラインでも表2のようなステートメントの提示にとどまっており、催吐性リスクに応じた具体的な薬剤選択は記載されていません⁴⁾。

表2 制吐薬適正使用ガイドラインより

■ FQ2 経口抗がん薬の悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与は推奨されるか？

ステートメント	経口抗がん薬の悪心・嘔吐予防として、制吐薬の投与を推奨できる根拠はない。救済治療の処方と適切な休薬・減量による対応を行う。 合意率：100% (22/22 名)
----------------	---

経口抗がん薬は基本的に連日投与が続くことが多く、昨今は注射抗がん薬との併用療法も多くみられるため、悪心・嘔吐の発現タイミングは患者によって異なります。また、悪心・嘔吐の原因は抗がん薬以外の要因による場合もあるため、「抗がん薬を使用している患者の消化器症状＝抗がん薬による副作用」と先入観を持たず、各抗がん薬の有害事象の特性を理解し、最新の情報に基づいた対策を講じることが重要となります。

経口抗がん薬として思い浮かぶのは、EGFR-TKIのオシメルチニブ、CDK4/6阻害薬のアベマシクリブ、フッ化ピリミジン系薬であるカペシタビンやS-1（テガフル、ギメラシル、オテラシルカリウム配合剤）などでしょう。これらは対象患者数も多く、標準治療として確立された薬剤であるため、現場で頻繁に使用されます。しかし、日本癌治療学会のガイドラインでは、これらの薬剤は軽度催吐性もしくは最小度催吐性リスクに分類されており、実臨床におい

でも悪心・嘔吐が問題となることは多くありません。そこで本記事では、現場で比較的使用頻度が高く、かつ中等度催吐性リスクに分類される3つの抗がん薬について取り上げ、それぞれの対応について述べます。

①テモゾロミド

テモゾロミドは悪性神経膠腫の治療薬として放射線照射と併用もしくは単独で使用されることが多い経口抗がん薬です。注射薬も存在しますが、広くは経口薬として使用されています。テモゾロミドは国内外すべてのガイドラインで中等度もしくは中等度/高度催吐性リスクに分類されており、中でもNCCNガイドラインでは「経口抗がん薬の投与日には5-HT₃受容体拮抗薬もしくはオランザピン2.5 mg～10 mgの経口投与が必要」とされており、悪心・嘔吐のリスクが高い薬剤と考えられます⁷⁾。なお、オランザピンを制吐薬として使用する場合は他の制吐薬との併用が基本的には必要となるため、本邦では5-HT₃受容体拮抗薬がテモゾロミドの制吐療法として選択されていると思います。また、悪性神経膠腫では脳浮腫に対して副腎皮質ステロイドを併用することが多いため、これが制吐効果を補っている可能性もあります⁸⁾。



中等度催吐性リスクの中でも悪心・嘔吐リスクは高めだが、5-HT₃受容体拮抗薬+副腎皮質ステロイドを使用することが多いため一定の制吐効果を得られている可能性あり。

②オラパリブ

オラパリブは、卵巣がん、乳がん、前立腺がん、膵がんに適応のある経口抗がん薬であり、特に卵巣がん患者において使用頻度が高いと考えられます。催吐性リスクは、ガイドラインにより評価が異なっており、本邦では中等度、MASCC/ESMO、およびNCCNでは中等度/高度、ASCOでは軽度とされています。NCCNでは中等度/高度の分類ではあるものの、詳細はテモゾロミドと異なり、「抗がん薬を経口投与した日は必要に応じて制吐薬を投与することが適切」とあり、若干リスクが低く評価されています。では実臨床ではどのような制吐対策がとられているのでしょうか。

PARP阻害薬（オラパリブとニラパリブ）に起因する消化器症状（悪心・嘔吐、食欲不振）の発現状況、および制吐療法の実態を前向きに調査したものがあります⁹⁾。予防的制吐薬の使用率は全体で21.7%、使用されていた薬剤はプロクロルペラジンとメトクロプラミドのどちらかでした。予防的制吐薬を使用しなかった場合の嘔吐発現率は全体で13.9%、オラパリブとニラパリブを分けてみても、それぞれ18.6%と10.3%と、催吐性の分類の基準としては軽度催吐性リスクと考えられました。一方、悪心発現率は予防的制吐薬を使用しても、全体で75%、オラパリブは76.2%、ニラパリブは71.4%と高い割合となり、また、初回の悪心の発現は投与早期に集中し、かつ持続する傾向があることが明らかになりました（表3）。

表 3 PARP 阻害薬投与開始後21日間における悪心・嘔吐発生率

PARPi	Groups	n (%)		
		Vomiting	Nausea	Significant nausea
Overall	All (N=129)	21 (16.3%)	92 (71.3%)	42 (32.6%)
	With antiemetic prophylaxis (N=28)	7 (25.0%)	21 (75.0%)	10 (35.7%)
	Without antiemetic prophylaxis (N=101)	14 (13.9%)	71 (70.3%)	32 (31.7%)
Olaparib	All (N=64)	14 (21.9%)	52 (81.3%)	26 (40.6%)
	With antiemetic prophylaxis (N=21)	6 (28.6%)	16 (76.2%)	10 (47.6%)
	Without antiemetic prophylaxis (N=43)	8 (18.6%)	36 (83.7%)	16 (37.2%)
Niraparib	All (N=65)	7 (10.8%)	40 (61.5%)	16 (24.6%)
	With antiemetic prophylaxis (N=7)	1 (14.3%)	5 (71.4%)	0 (0%)
	Without antiemetic prophylaxis (N=58)	6 (10.3%)	35 (60.3%)	16 (27.6%)

Abbreviations, PARPi: poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitor

これらの結果から、PARP 阻害薬において一律の予防的制吐療法は必須ではないものの、一部の患者では悪心・嘔吐のコントロールが難渋するため、個別に対応が必要であると考えられます。また、制吐薬はサブ解析の結果から D₂ 受容体拮抗薬を選択する場合はメトクロプラミドよりもプロクロルペラジン、もしくは D₂ 受容体拮抗薬以外の 5-HT₃ 受容体拮抗薬やオランザピンを選択肢としたほうが良いことが示唆されました。



患者の催吐性リスクを個別に評価し、予防的制吐薬は D₂ 受容体拮抗薬であればプロクロルペラジン、もしくは 5-HT₃ 受容体拮抗薬やオランザピンを検討。

③トリフルリジン・チピラシル (TAS-102)

TAS-102は結腸・直腸がんや胃がんに適応のある抗がん薬であり、本邦では中等度、ASCO および NCCN では中等度/高度催吐性リスクに分類されています。NCCN ガイドラインではオラパリブと同様に「必要に応じて制吐薬を投与することが適切」とされており、個別対応が基本とされています。しかし、実臨床ではしばしば悪心・嘔吐が発現する薬剤です。そこで、TAS-102の悪心・嘔吐の発現率と制吐療法の実態を前向きに調査した研究があるためご紹介します¹⁰⁾。

前向き観察研究において、予防的制吐薬がない患者の嘔吐発現率は10.5%であり、催吐性リスクとしては軽度と分類されると考えられました。さらに、予防的制吐薬が使用された患者のうち7割は D₂ 受容体拮抗薬が投与されていましたが、予防例と非予防例における嘔吐発現率はそれぞれ20.8%と10.5%と、必ずしも予防薬が有効ではなかったことが示唆されました。また、過去の化学療法で悪心・嘔吐の経験があると嘔吐リスクが高まる傾向があったため、こういった患者には予防的制吐療法を検討すべきであることが示唆されました。これらの結果から、TAS-102に対して一律の予防的制吐療法は不要である一方、過去に悪心・嘔吐の既往がある患者には個別に対応し、D₂ 受容体拮抗薬以外の制吐薬を選択肢とすることが検討されるべきと考えられました¹⁰⁾。



過去に悪心・嘔吐の既往がある患者には、予防的制吐薬として D₂ 受容体拮抗薬以外の薬剤投与を考慮。

●経口抗がん薬に使用される制吐薬

経口抗がん薬における予防的制吐療法としては、主に5-HT₃受容体拮抗薬、D₂受容体拮抗薬、多元受容体作用抗精神病薬（MARTA）などが使用されます。基本的には、これらのうちいずれかを初回に使用し、効果不十分であれば作用機序の異なる薬剤を追加することが一般的です。ただし、経口抗がん薬の制吐療法で選択可能な薬剤は限られており、症状や患者背景に応じた使い分けが重要となります。

①5-HT₃受容体拮抗薬

経口薬としては、グラニセトロン、ラモセトロン、オンダンセトロンがあり、この中でもグラニセトロンは「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与及び放射線照射に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）」のどちらにも保険適応があることから、実臨床での使用頻度が高いと考えられます。いずれの薬剤も便秘などの消化管運動への影響に注意が必要です¹¹⁾。

②D₂受容体拮抗薬

メトクロプラミドはD₂受容体拮抗薬の中でも、中枢のD₂受容体遮断作用に加えて、末梢（胃腸）において5-HT₄作動作用やD₂遮断作用により消化管運動を促進するため、食欲不振を訴える患者にも有用となります。また、表1に示したように、古くから使用されてきた薬剤のため、用量や副作用プロファイルが確立されており、医療者が安全に使いやすいという点から広く処方されています。プロクロルペラジンもD₂受容体拮抗薬の中では制吐薬として比較的使用される薬剤ではありますが、中枢への作用が主で末梢における作用はないため、メトクロプラミドと違い胃腸障害がある患者では適していないものの、メトクロプラミドによる効果が乏しかった場合、中枢移行性や鎮静効果を期待したい場合に選択される薬となります。どちらも錐体外路症状には注意が必要です。

③MARTA

オランザピンはD₂受容体、5-HT₂、5-HT₃受容体、H₁受容体、M₁受容体を遮断するため、他の制吐薬でコントロール不良であった場合の選択肢として有用となります。抗不安・鎮静作用、食欲増進効果が期待できる一方、他の制吐薬よりも傾眠や過鎮静が起りやすいことや、糖尿病患者には禁忌であることから、使用前には十分な注意が必要となります。

●おわりに

抗がん薬治療における悪心・嘔吐は、治療継続を困難にし、QOLの低下を招くだけでなく、予後を短縮する可能性もある重大な副作用の一つです¹²⁾。

経口抗がん薬治療における制吐療法は、注射薬と比較しガイドライン上の整備が不十分であり、薬剤の催吐性や患者の反応にばらつきがみられます。テモゾロミド、オラパリブ、TAS-102では、制吐薬の使用状況や効果が患者ごとに異なり、画一的な対応が困難なことが示されました。

また、制吐療法を考える上で重要となるのが、制吐療法に影響を及ぼす「患者因子」の存在です。たとえば、過去の化学療法で悪心・嘔吐を経験していること、若年女性であること、飲

酒習慣がないこと、乗り物酔いの既往があることなどは、悪心・嘔吐のリスク因子として知られています⁴⁾。これらの因子も理解したうえで、制吐薬の選択や使用タイミングを検討することが、個別化された支持療法の実現に不可欠となります。

今後、さらなるエビデンスの蓄積とガイドラインの改訂が進むことで、経口抗がん薬に対する制吐療法の標準化が進むことが期待されます。そのなかで、薬剤師は最新の知見と患者背景を踏まえた支持療法を提供し、患者の治療継続とQOLの向上に寄与する重要な役割を担っていると考えます。

本記事が、明日からの服薬指導において患者一人ひとりに寄り添った制吐療法の実践に役立つ一助となれば幸いです。

●引用文献

1. de Boer-Dennert M et al., Br J Cancer. 76:1055-1061, 1997
2. Carelle N et al., Cancer. 95:155-163, 2002
3. H. Sasaki et al., Int J Clin Oncol. 22:793-800, 2017
4. 一般社団法人日本癌治療学会「制吐薬適正使用ガイドライン 2023年10月改訂第3版（金原出版株式会社）」
5. Paul J. Hesketh et al., J Clin Oncol. Aug 20;38 (24) :2782-2797, 2020
6. Florian S et al., Supportive Care in Cancer. 32:45, 2024
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis Version 2.2025 — May 12, 2025
8. 日本化薬株式会社：テモゾロミド錠「NK」適正使用ガイドブック
9. Yamamoto S et al., J Cancer. 15:1487-1497, 2024
10. Hironori Fujii et al., Support Care Cancer. Apr 17;32(5):291, 2024
11. 太陽ファルマ株式会社：カイトリル錠添付文書
12. Woopen H et al., Support Care Cancer. Jan;28(1):73-78, 2020

抗がん剤による口内炎

別 名：口内炎（抗がん剤投与による）

英語名：Chemotherapy-induced oral mucositis (stomatitis)

A. 患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすこともあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師または薬剤師に相談してください。

抗がん剤治療にともなう口内炎は薬による直接的な作用と抵抗力の低下による細菌などの感染により発生します。発生頻度は30～40%と比較的高い副作用ですが、重くなると治療の継続に悪影響を及ぼすこともあります。抗がん剤治療中に次のような症状がみられた場合には、放置せずに、すみやかに医師、歯科医師あるいは薬剤師に連絡してください。

「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」
「口の乾燥、口のなかが赤くなったり腫れる」、「口が動かしにくい」、「ものがのみこみにくい」、「味がかわる」

重篤副作用疾患別対応マニュアル

抗がん剤による口内炎

平成21年5月
(令和5年4月改定)
厚生労働省

1. 口内炎とは？

口は、歯以外の部分が粘膜に覆われており、食べ物そしゃくの咀嚼（噛み砕く）、消化、嚥下えんげ（のみこみ）などの食事にかかわる働き、味覚のように食欲にかかわる働き、会話にかかわる働きを持って、います。また唾液は口の中を湿らせて咀嚼を容易にし、味覚を助け、食べ物のみこみやすくし、口の中を清潔にする働きがあります。口内炎ができれば、これらのたくさんの働きが障害されることとなります。

口内炎とは、口の中にあられる粘膜の炎症性病変をいいます。抗がん剤によってできる口内炎は、抗がん剤が口の中の粘膜にも作用して障害を起こすことがひとつの原因です。また、抗がん剤による抵抗力の低下に基づく、口腔内の細菌感染などから生じることもあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品を服用中に「口のなかの痛み・出血・熱いものや冷たいものがしみる」、「口の乾燥、口のなかが赤くなったり腫れる」、「口が動かしくい」、「もののみ込みにくい」、「味が変わる」などの異常に気づいたときや、不快な症状があるときは医師、歯科医師または薬剤師に相談してください。抗がん剤の投与後、数日から10日目ごろに口内炎が発生しやすくなります。

また、痛みにより食事・会話がしづらくなるため、症状の悪化にともなって体力低下の身体的苦痛はもちろんのこと、イライラや不眠など精神的にも大きな苦痛をとまなうことがあります。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。
(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口
https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html
電話：0120-149-931（フリーダイヤル）【月～金】9時～17時（祝日・年末年始を除く）

B. 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

自覚症状は口腔内の疼痛・違和感・出血・冷温疼痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害などが挙げられる。また、口腔粘膜の紅斑、びらん、アフタなどの症状もみられる。これらの症状がみられた場合は、すみやかに歯科口腔外科などの専門医師・歯科医師に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

口内炎は抗がん剤の投与後、数日～10日目に発生しやすい。

(3) 患者側のリスク因子

下記のような状態では口内炎の危険性が高い。

- ①口腔衛生状態不良
- う歯、歯周病、舌苔が多い、義歯不適合
- ②唾液量や含嗽がでない（できていない）
- ③免疫能の低下
- 高齢者、ステロイド剤の使用、糖尿病など
- ④栄養状態の不良
- ⑤放射線治療の併用

口内炎をはじめとした頭頸部悪性腫瘍の治療のために放射線治療を併用した場合、放射線による直接的な粘膜障害、または唾液分泌の抑制による口腔乾燥が出現し、口内炎を悪化させる。多数歯に歯科金属を用いた処置が施されている場合も、口内炎を悪化させることがある。

⑤喫煙¹⁾

ニコチンは口腔粘膜血管の収縮をきたすと考えられている（口腔粘膜の血流量低下）。また、生体の免疫機構に影響を及ぼし、特に白血球、マクロファージの機能低下を引き起こす（免疫能低下）。さらに喫煙によって歯石の形成が促進され、嫌気性菌の増加をきたす環境を作り出すと考えられる（口腔細菌叢の変化）。

⑥口腔乾燥

口腔乾燥は、がんの治療中によくみられる症状のひとつである。治療に用いる薬物の副作用や、前述の放射線治療によって、唾液の分泌が低下すると口腔粘膜が傷つけられ口内炎の発症につながる。口腔乾燥を認める場合には、十分な水分の補給に加えて、市販の口腔保湿剤などの使

用を考慮する。

口内炎の発症は、00Lの低下のみならず食事や睡眠を十分に取れない原因となり、体力の低下につながることから早期に適切な治療を受ける必要がある。

(4) 投薬上のリスク因子
抗がん剤の多剤併用投与、抗がん剤の大量投与および持続投与

(5) 医療関係者が早期に認識しうる症状

口腔内は直接観察できる場所なので比較的早期発見は容易である。
口内灯、ペンライトなどで口腔内の観察を行う。初期の症状は口腔内の違和感・接触痛・出血・冷温痛、粘膜の発赤、嚥下痛、味覚障害などが挙げられる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

口腔内を直接病態観察することが重要である。口内炎の早期発見の指標となる検査はないが、口内炎診断にあたり、参考になる検査を下記に挙げる。

①血液生化学検査

1. C反応性蛋白(CRP)

炎症の指標で、口内炎の悪化により上昇することも多い。

2. 白血球数(好中球数)などの末梢血液像(骨髓抑制)

白血球減少は骨髓抑制の指標で、二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。

3. 総蛋白、アルブミンなどの栄養の指標

低栄養は免疫能低下にて二次的感染による口内炎の発症あるいは増悪の可能性を高める。また、口内炎の治療への影響をもたらす。

②口腔細菌学的検査

感染の起因菌の同定

③体重測定

摂食状況、栄養状態の目安

検査実施時期は抗がん剤による治療中あるいは治療後に状態に応じて適宜行う。

2. 副作用の概要

抗がん剤による口内炎は症状として接触痛、出血、冷温疼痛、口腔乾燥、口腔粘膜の発赤・腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害などがみられる。臨床経過は、殺細胞性抗がん剤投与後数日～10日で口内炎が発生し、2～3週間で徐々に改善し、予後は良好である²⁾。しかし、抗がん剤の多剤併

用や、投与期間が長い場合は口内炎の発生頻度が高まり、重篤になると治療の継続に悪影響を及ぼすこともある。発生頻度は抗がん剤の種類により様々であるが、約30～40%と比較的高い副作用である³⁾。

分子標的治療薬は、がん細胞が持つ特定の標的分子にのみ作用し、抗腫瘍効果を示す薬剤である。殺細胞性抗がん薬と比較して、副作用の発生が低いと考えられがちであるが、実際にはそれぞれの薬剤に特有の副作用があり注意が必要である。腫瘍増殖に関与する mTOR(エムトール)タンパクの働きを阻害するエベロリムスやテムシロリムスなどでは、口内炎の頻度が高いとされる。

(1) 自覚的症状

口腔内の接触痛・出血・冷温疼痛、口腔乾燥、口腔粘膜の腫脹、開口障害、咀嚼障害、嚥下障害、味覚障害

(2) 他覚的症状(所見)

口腔粘膜の発赤、紅斑、びらん、アフタ、潰瘍、偽膜、出血。悪化すると発熱、口腔分泌物過多、口臭がみられる。

(3) 臨床検査

抗がん剤による口内炎の診断に参考となる検査は、炎症反応の指標であるCRP、栄養状態の指標である総蛋白、アルブミンなど、骨髄抑制の指標である末梢血液像、起因菌同定のための口腔細菌検査などがある。

(4) 病理検査所見

粘膜上皮から固有層にいたる組織の境界に明らかな壊死層がみられ、この部分に線維素の析出をきたし偽膜を形成する。壊死層の下に潰瘍がみられ、潰瘍の底部には血管の拡張を伴う強い炎症性細胞浸潤がみられる。

(5) 発生機序

殺細胞性抗がん剤が直接 DNA 合成を阻害すること、また細胞の生化学的代謝経路を阻害することにもよる発生するフリーラジカルによる口腔粘膜組織の損傷に加え、口腔細菌感染、低栄養、骨髄抑制などの免疫低下による二次的感染により発生する。また、抗がん剤のアレルギー反応によって生じる場合もある。

分子標的薬による副作用(口内炎など)の発生機序の詳細は、いまのところ完全には解明されていない。

(6) 薬剤ごとの特徴⁵⁾

主な抗がん剤

①アルキル化剤
シクロホスファミド：CPA、メルファラン：L-PAM、ブスルファアン：BSF、BUS

②代謝拮抗剤

1. フッ化ピリミジン系(フルオロウラシル：5-FU、テガフール・ギメラシール・オテラシルカリウム：S-1、テガフール・ウラシル：UFT、カペシタビン：Cape)

2. その他(メトトレキサート：MTX)

③抗腫瘍性抗生物質

1. アントラサイクリン系(ダウノルビシン：DNR、ドキシルビシン：DXR、エピルビシン：EPI)

2. その他(プレオマイシン：BLM、ペプロマイシン：PEP、アクチノマイシン D：ACT-D)

④植物アルカロイド

1. タキサン系(パクリタキセル：PTX、ドセタキセル：DOC、TXT)

2. ビンカアルカロイド(ビンクリスチン：VCR)

3. その他(エトポシド：VP-16)

⑤白金製剤

シスプラチン：CDDP、カルボプラチン：CBDCA、ネダプラチン：CDNP、オキサリプラチン：L-OHP

⑥分子標的薬

エベロリムス、テムシロリムス、アフアチニブ、スニチニブ

⑦免疫チェックポイント阻害薬

イビリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ

主な抗がん剤の口内炎発生率は添付文書などを参照のこと

(7) 副作用の発現頻度³⁾

抗がん剤治療時の口内炎の発現頻度を表1に示す。

表1 口腔粘膜炎のリスク

5~15%	標準的な化学療法
50%	骨髄抑制の強い化学療法
50%	頭頸部放射線療法
68%	自家造血幹細胞移植
98%	骨髄破壊的同種造血幹細胞移植
97%	頭頸部化学放射線療法

日本がんサポーターブツェア学会・粘膜炎部会：第1版日本語版 E0CC (The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイドラインより抜粋

3. 副作用の判定基準 (判別方法)

現在最も汎用されているものは、NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events)v5.0 (表2)である⁴⁾。

表2 NCI-CTCAEv5.0の分類 (口腔内炎/口腔粘膜炎) 臨床所見/機能

Grade	正 常
Grade 0	症状がない、又は軽度の症状；治療を要さない。
Grade 1	経口摂取に支障がない中等度の疼痛又は潰瘍；食事の変更を要する。
Grade 2	高度の疼痛；経口摂取に支障がある。
Grade 3	生命を脅かす。；緊急処置を要する。
Grade 4	死
Grade 5	死亡

4. 判別が必要な主な疾患と鑑別方法

(1) 真菌性口腔内炎などの外傷性潰瘍
真菌の適合性、歯の脱臼や歯の不適当な修復物が粘膜にあたってないかチェックする。

(2) ウイルス性口腔内炎
抗がん剤に伴う免疫能低下などで出現しやすい水疱性病変で、水疱が破れるとびらんや潰瘍に移行し疼痛が生じる。判別方法は水疱内容や口腔咽頭のぬぐい液を対象として行うウイルスの分離培養同定法や直接抗原検出法と血清学的診断法である。血清学的診断法では、発症後早期と発症後2~3週を目安としたたペア血清を対象にウイルス抗体価の測定を行い、ウイルスの感染を

推定する⁶⁾。

(3) 口腔カンジダ (真菌) 症

カンジダ (真菌) は口腔常在菌で通常病原性は低い、抗がん剤に伴う免疫低下などで日和見感染として発症しやすい。通常口腔粘膜に白苔を生じることが、剥離・脱落すると潰瘍性病変となり疼痛をともなう。判別方法は真菌培養にて病原性がある仮性菌糸を確認する。

(2)、(3) は上記特徴から抗がん剤による口腔内炎と併発することも多い。

(4) 薬疹または薬物性口腔内炎

原因薬剤摂取後の数時間以内に口唇、口腔粘膜に紅斑、びらんまたは水疱として生じる。薬剤は多岐にわたるが、抗がん剤のアレルギー反応によって発症する場合もある。アレルギー反応の場合は、血中の好酸球あるいは非特異的 IgE が上昇する場合がある。また原因薬剤の同定は皮膚テストなどのアレルギーテストが行われる。(重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性口腔内炎」参照)

(5) 熱傷

熱い食事や飲み物の摂取により、発赤、腫脹、水疱形成、潰瘍形成を生じる。多くは熱い食物を摂取したときに限局的に生じる。

(6) 口腔の結核

結核菌によって粘膜下に発生した結核結節が乾酪壊死に陥り、それが自潰して潰瘍を形成する。確定診断は病理組織学的診断で行われる。一般にがん患者は細胞性免疫が低下しており、特に化学療法や放射線治療により、免疫能はいつそう低下する。がん患者の免疫能低下は結核の初発感染や再燃を惹起させる可能性があるといわれている⁷⁾。

5. 予防方法

口腔内炎は予防が最も重要である。口腔内を清潔に保つことは、口腔内炎の二次感染の予防や重症化を避けることに役立つ⁸⁾。

(1) 含嗽

含嗽は生理食塩水で軽いのがいいほか、抗炎症作用・活性中和作用のある含嗽剤など複数の含嗽剤の使用が勧められている。含嗽は起床時、毎食前後、就寝時などでブラッシング後、非アルコール性含嗽 15ml、1 分間とし 30 分間は飲食を避ける。1 日 4~8 回が目安とされている。ただし、含嗽のみでは限界があり、次に述べる口腔衛生管理 (口腔ケア) が重要となる。含嗽剤とそ

の使用の方法（例）を表4に示す。

表4 含嗽剤と使用方法（例）

治療は保険適応であるが、予防は全て承認適応外使用である。

含嗽剤	使用方法
生理食塩水	NaCl14.5gを水500mlに溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物（商品名：アズノール水）	アズノール水が1液4%（5～7滴、主成分として4～6mg）を水もしくは微温湯100mlに溶解し、適宜含嗽する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、グリセリン	アズノール水が1液4%（25～35滴、主成分として20～30mg）、グリセリン60ml、精製水（加水全量500ml）に溶解し、1回20～50ml含嗽する。疼痛に応じて上記含嗽剤に対して4%リドカインを5～15ml添加する。
アズレンスルホン酸ナトリウム水和物、重曹（商品名：ハチアスレ）	ハチアスレ10g（5包）、グリセリン60ml、精製水（加水全量500ml）に溶解し、1回50ml含嗽する。
リドカイン塩酸塩、アズレンスルホン酸ナトリウム水和物	リドカイン塩酸塩ブスカス2%50ml、アズノール水が1液4%（25～35滴、主成分として20～30mg）、精製水（加水全量500ml）で適宜含嗽する。
副腎皮質ステロイド薬（デカドロン）エリキシル0.01%、1ml中デキサメタゾン0.1mg含有）	通常成人1回5～10mlを含嗽（適応外用法）。1日1～4回。 難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）への適応あり。mTOR阻害薬による口内炎に対してはステロイド含嗽を考慮するとされている。
半夏清心湯	1包2.5gを水50mlに溶解し、10～30秒間含嗽するいは保持。1日3回。含嗽後30分間は飲食しない。

(2) 口腔衛生管理（口腔ケア）

口腔衛生管理（口腔ケア）とは、口腔のあらゆる動き（摂食、咀嚼、嚥下、構音、唾液分泌機能など）を健全に維持する、口腔衛生管理に主眼をおく一連の口腔清掃である。口腔衛生管理（口腔ケア）は単に食物残渣を除去する口腔清掃や習慣的に行われている歯磨きの援助に留まらず、微生物からの感染予防を行うものであり、硬組織のみならず口腔粘膜に対して行われ、ブラッ

ッシング等の物理的清掃と含嗽剤を用いた化学的清掃に大別される。

口腔内の細菌叢はバイオフィルムを形成するため、化学的清掃のみでは除去できず、物理的清掃による除去が必要となる。口内炎の感染予防には、治療開始前から口腔衛生管理（口腔ケア）を受けることが望ましい。口腔細菌を可及的に減少させるためスケケリング（歯石除去）を行い、歯垢（デンタルプラーク）や舌苔中に含まれる細菌は含嗽などでは除去しにくいため、歯ブラシや舌ブラシなどの口腔清掃器具で保清に努める。回数は毎食後、寝る前の1日4回行う。食事をしているにもかかわらず、歯垢は歯面に付着するので1日1回はブラッシングをする。歯ブラシは軟毛、超軟毛のものを用いる。歯磨剤は使用するならばメントールやアルコールが含まれない低刺激性のものがよい。

ブラッシングの基本：口腔内の歯垢や食物残渣を取り除くこと。汚れの残りがやすいところは咬合面の溝、歯と歯肉の境目と歯と歯の間である。歯ブラシは軟毛または超軟毛で動かすとき、横に細かく振動させるように動かす。大きく動かし歯に垂直に押し当てて、横に細かく歯肉を構ついたり、歯根表面をすり減らす危険性がある。歯ブラシの届きにくい歯と歯の間などの歯垢は、歯面清掃補助用具が有用である。デンタルフロスや歯間ブラシなどが一般的である。

(3) 口腔内の冷却（oral cryotherapy）

氷片などを口に含んで、口の粘膜を冷やして毛細血管を収縮させ、抗がん剤が口腔粘膜へ到達するのを抑制する。口腔がんなどでは抗腫瘍効果の減弱につながる可能性があるため注意が必要である⁹⁾。5-FU 急速静注+大量メラルファラン療法での併用が推奨されている。

(4) 保湿（乾燥予防）

口腔内の乾燥は口内炎の発生や増悪因子と関連がある。保湿剤や市販の口腔内保湿ジェルなどを併用することも有効である¹⁰⁾。

(5) 禁煙

喫煙によって口内炎が増悪する可能性があるため禁煙を厳守する。

(1. (3) 患者側のリスク因子、⑤喫煙参照)。

6. 治療方法

口内炎は、確立した治療はなく、症状にあわせて対症療法が主である。抗がん剤治療の継続に関しては、腫瘍の治療に関する担当医との相談が必要である。

(1) 含嗽および口腔衛生管理（口腔ケア）

治療においても口腔衛生管理（口腔ケア）と含嗽は継続する。含嗽剤は口腔内の保清、保湿に加えて、消炎鎮痛、組織修復が主な目的である。口内炎が発生すると疼痛により口腔衛生管理（口腔ケア）が困難になる。疼痛が強い場合は、まず局所麻酔薬、消炎鎮痛薬を使用し、激しい疼痛の場合はオピオイドを組み合わせて口腔衛生管理（口腔ケア）を継続するように努める¹¹⁾。

(2) 消炎および鎮痛薬

*）承認適応外使用

軽度から中等度の痛みには、局所麻酔薬（リドカインなど）による含嗽に加え、アセトアミノフェンか、非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs）を使用する。中等度以上の痛みで除痛が困難な場合は麻薬系鎮痛薬を使用することもある。

ただし、NSAIDsはシスプラチンなどの腎毒性のある薬剤との併用では、腎機能障害が増悪する可能性があり注意が必要である。

骨髄抑制などの免疫低下状態では、口腔カンジダ症やウイルス性口内炎が増悪することがあるのでステロイド治療は使用方法に慎重さが求められる。悪然と大量もしくは長期に使用するべきではない。

がん疼痛への対応は、WHOがん疼痛ガイドラインに準じた管理を推奨する。

(3) 粘膜保護

口腔乾燥からの粘膜保護は、前述の保湿剤に加え、副交感神経を刺激して唾液の分泌を促す塩酸ピロカルピン錠、人工唾液（ともに適応外使用）などを補助的に使用するとよい。

(4) 低出力レーザー^{12,13)}

*）承認適応外使用

低出力レーザーを口腔内に使用すると、その特性から深部では吸収だけが起こり表層で強い拡散が起こるため、口腔内に露出した部分（口腔粘膜）にのみ効果が得られる。低出力レーザーは、細胞の活性化やコラーゲン新生の促進、血流改善や血管新生の促進などに関与し疼痛緩和効果をはじめ抗炎症効果、鎮静効果、創傷治癒促進効果がみられ口内炎治療に応用されている。

(5) エピシシル®口腔用液（医療機器）¹⁴⁾

エピシシルは口腔病変の被覆および保護を目的とする非吸収性ハイドロゲル材である。口腔粘膜に適用すると数分以内に口腔粘膜の水分を吸収してゲル状になり、物理的バリアを形成することにより、化学療法や放射線療法に伴う口内炎で生じる口腔内疼痛を管理および緩和する。2018年4月に保険適用された。

(6) 半夏瀉心湯¹⁵⁾

抗がん剤治療により、DNA損傷や活性酸素の産生が生じ、口腔粘膜上皮では炎症性メディエーター（PGE₂）が産生され、細胞死を誘導することで口内炎が発症する。半夏瀉心湯の構成生薬である乾姜や黄芩はPGE₂の産生抑制と口腔内細菌の抑制作用を示し、口内炎を改善することが示唆されている。

診断基準別の治療方法を表5に示す。

表5 診断基準別治療方法

Grade	含嗽
Grade 0~1	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤（エピシシル®）、冷却法、低出力レーザー
Grade 1~2	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤（エピシシル®）、冷却法、低出力レーザー
Grade 3~4	含嗽+保湿剤、粘膜保護剤（エピシシル®）、局所麻酔薬、冷却法、鎮痛薬、漢方薬

7. 栄養状態の改善、食事の工夫

食事の工夫で痛みを和らげることが可能である。

（薄味、室温程度で冷ましたもの、ミキサー食、軟食、とろみのある食事、流動食、経管栄養剤。酸味（果物など）・香辛料などは控える）

栄養を十分摂取することが、口内炎の改善に寄与するため、経口摂取が困難な場合は経管栄養、経静脈栄養にて補う。それでも十分な栄養摂取が困難な場合は中心静脈栄養へ移行する場合もある。また、胃腸が検討されることもある。

8. 典型症例

典型的な所見をグレードごとに示す。

Grade1

【症例 1】

50 歳代、女性。舌癌肺転移。



図 1 PCE (パクリタキセル・カルボプラチン・セツキシマブ) 療法による舌炎。

【症例 2】

50 歳代、男性。頬粘膜癌。



図 2 ニボルマブによる口腔粘膜炎。

【症例 3】

60 歳代、男性。肺がん、副腎転移例。



図 3 ペムブロリズマブによる口腔粘膜炎。

Grade2

【症例 4】

70 歳代、男性。肝内胆管癌。

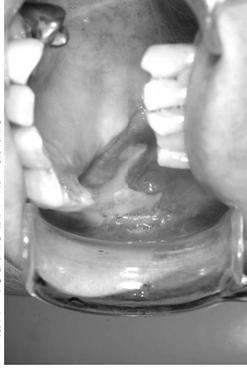


図 4 S-1 による口腔粘膜炎

【症例 5】

70 歳代、男性。舌癌。



図 5 TPF(ドセタキセル・シスプラチン・フルオロウラシル)療法による口内炎

【症例 6】

60 歳代、女性。乳癌転移症例。



図 6 エベロリムス (mTOR 阻害薬) による口内炎

Grade3

【症例 7】

80 歳代、男性。頬粘膜癌。



図 7 Cmab+RT (セツキシマブ+放射線) 併用療法による口内炎

【症例 8】

50 歳代、男性。胸部中部食道癌。

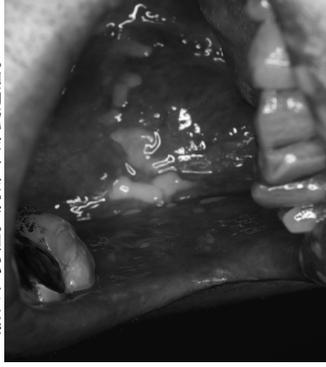


図 8 FP (5-FU+シスプラチン) 併用療法による口内炎

Grade4

【症例 9】

60 歳代、男性。舌癌



図9 CCRT（シスプラチン＋放射線）療法による口内炎

9. 参考文献

- 1) Deborah M. Winn. Tobacco use and oral disease. Journal of dental education 65:306-12(2001)
- 2) José-Luis P, André Avila-Garavito, Philippe N. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. The Oncologist 3: 446-51(1998)
- 3) Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, et al: Chemotherapy - induced and/or radiation therapy - induced oral mucositis. Complicating the treatment of cancer. Neoplasia 6: 423-31(2004)
- 4) Spencer W. Redding. Cancer Therapy-Related Oral Mucositis. J of Dental Education 69: 919-29(2005)
- 5) Cripian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part1: Pathogenesis and prophylaxis of mucositis. Head and Neck 25 :1057-70(2003)
- 6) 川辺良一、ウイルス性疾患とその対策、化学療法領域 22 : 621-26(2006)
- 7) 野々山勉、藤田健一郎: 舌癌頸部リンパ節転移と頸部リンパ節結核の合併例、耳鼻咽喉 75 : 45-52(2003)
- 8) Dorothy M. Keefe, Mark M. Schubert, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 109:820-31(2007)
- 9) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi DL, et al: Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clinical Oncology 9:449-52(1991)
- 10) Genot MT and Klastersky J: Low-level laser for prevention and therapy of oral Mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. Curr Opin Oncol 17: 236-40(2005)
- 11) Cripian Scully, Joel Epstein, Stephen Sonis. Oral mucositis: A challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part2: Diagnosis and management of mucositis. Head and Neck 26 :77-84(2004)
- 12) Cowen D, Tareu C, Schubert M, Peterson D, Resbeut M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in the patients undergoing bone marrow transplant: result of a double blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38:697-703(1997)
- 13) 小嶋太郎、高山忠裕、嶋田昭子他: ヒト歯肉上皮細胞および線維芽細胞に対する低出力炭酸ガスレーザー照射の影響、日大歯学 79, 189-93(2005)
- 14) Hadjiieva, I. et al. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. Support Care Cancer 22:1557-1562(2014)
- 15) Matsuda C, Munemoto Y, Mishima H, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (Hangeshashinto) for infusional fluorinated-pyrimidine-based colorectal cancer chemotherapy-induced oral mucositis. Cancer Chemotherapy Pharmacology 76:97-103(2015)

参考資料

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス: 口内炎・口内の乾燥 もっと詳しく:
<https://gan.joho.jp/public/support/condition/stomatitis/d01.html>

- 2) 米国立がん研究所ホームページ：
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq>
<https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-pdq>
- 3) 日本がんサポーターズケア学会・粘膜炎部会：第1版日本語版 EOCG (The European Oral Care in Cancer Group) 口腔ケアガイドライン (2018)
- 4) WHO がん疼痛ガイドライン (2018)
- 5) 全国共通がん医科歯科連携講習会テキスト：
https://ganjoho.jp/public/qa_links/book/medical/pdf/training_course_text2.pdf

参考1 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、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったものうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。
 (注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合は、肝障害1件、肺障害1件として集計。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 24.1 に収載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数		
令和2年度 (令和4年3月集計)	口内炎	メトトレキサート	19		
		エペロリムス	16		
		ベバシズマブ (遺伝子組換え)	14		
		オキサリプラチン	10		
		ハルボシクリブ	10		
		メルファラン	10		
		アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	9		
		ブスルフアン	9		
		カベシタピン	9		
		テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配	8		
		合剤	168		
		その他			
		合計	290		
		令和2年度 (令和4年3月集計)	口内炎	メトトレキサート	17
				ベバシズマブ (遺伝子組換え)	12
				ハルボシクリブ	11
				ブスルフアン	11
プラトレキサート	11				
オキサリプラチン	10				
エペロリムス	9				
フルオロウラシル	9				
アキシチニブ	8				
アテゾリズマブ (遺伝子組換え)	8				
その他	172				
合計	278				

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedRA/J) ver. 24.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的試験等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長・通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づき副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
OPT : 基本語 (Preferred Term) 口内炎	Stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 偽膜性口内炎	Pseudomembranous stomatitis
口蓋刺激感	Irritation roof of mouth
口蓋痛	Sore roof of mouth
口蓋潰瘍	Sores roof of mouth
口角部刺激感	Soreness corner mouth
口腔内ひび割れ	Chapped mouth
口腔内炎症	Inflammation of mouth
口腔内赤むけ	Raw mouth
口腔内発赤	Oral redness
口腔粘膜炎	Mucositis oral
口腔粘膜刺激	Oral mucosal irritation
口腔粘膜発赤	Oral mucosa redness
口内刺激	Mouth irritation
歯肉口内炎	Gingivostomatitis
水疱性口内炎	Vesicular stomatitis
舌下炎症	Inflammation under tongue
頬粘膜炎症	Buccal inflammation
OPT : 基本語 (Preferred Term) アフタ性口内炎	Aphthous stomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) アフタ	Aphtha
アフタ性口腔潰瘍	Ulcer aphthous oral
アフタ性口内潰瘍	Ulcers aphthous oral
アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer
アフタ性潰瘍性口内炎	Stomatitis ulcerative aphthous
口腔アフタ	Oral aphthae
口腔口唇潰瘍	Canker sores oral
再発アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer recurrent
頬粘膜アフタ性潰瘍形成	Buccal mucosa aphthous ulceration

OPT : 基本語 (Preferred Term) ウシ膿毒性口内炎ウイルス感染	Bovine pustular stomatitis virus infection
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) ウシ膿毒性口内炎	Bovine pustular stomatitis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性口内炎	Stomatitis necrotising
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) 壊疽性口内炎	Noma
口内壊死	Mouth necrosis
水疱	Cancrum oris
OPT : 基本語 (Preferred Term) 壊死性潰瘍性歯肉口内炎	Necrotising ulcerative gingivostomatitis
OLLT : 下層語 (Lowest Level Term) さんごろう口内炎	Trench mouth
プラウ・ワンサン口内炎	Plaut-Vincent angina
プラウ口内炎	Plaut's angina
ワンサン口内炎	Vincent's angina
OPT : 基本語 (Preferred Term) 出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
OPT : 基本語 (Preferred Term) 接触性口内炎	Contact stomatitis
OPT : 基本語 (Preferred Term) 放射線口内炎	Stomatitis radiation

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成28年度～令和2年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類(原則として上位5位)を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるため、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA) ver. 24.1に記載されている用語 (Preferred Term: 基本語) で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品 (中分類87) における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類(分類番号)	件数
平成28年度～令和2年度 (令和3年12月集計)	口内炎		0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/ad-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは
病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品(医薬品等)を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害についての救済給付を行う制度です。
昭和55年5月1日以降(再生医療等製品については、平成26年11月25日以降)に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

- 次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。
- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
 - 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
 - 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合(抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります)。
 - 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
 - 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認められていたなどの場合。
 - 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合(予防接種健康被害救済制度があります)。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降(再生医療等製品については、平成26年11月25日以降)に生物由来製品、又は再生医療等製品(生物由来製品等)を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（厳格法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞金を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合に発売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDAに提出します。また、医療費、医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDAのホームページからダウンロードすることができます。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adf-sufferers/0004.html>)

医薬品情報 No.1

編集 医薬品情報・DIレター編集会議
(東京都薬剤師会 学術委員会)

令和7年7月発行

発行 公益社団法人 東京都薬剤師会

東京都千代田区神田錦町1-21

電話(03)3294-0271

■ 本書に関するご質問は都薬薬事情報課 (電話(03)3292-0735) にお問合わせください。

印刷 日本印刷株式会社