

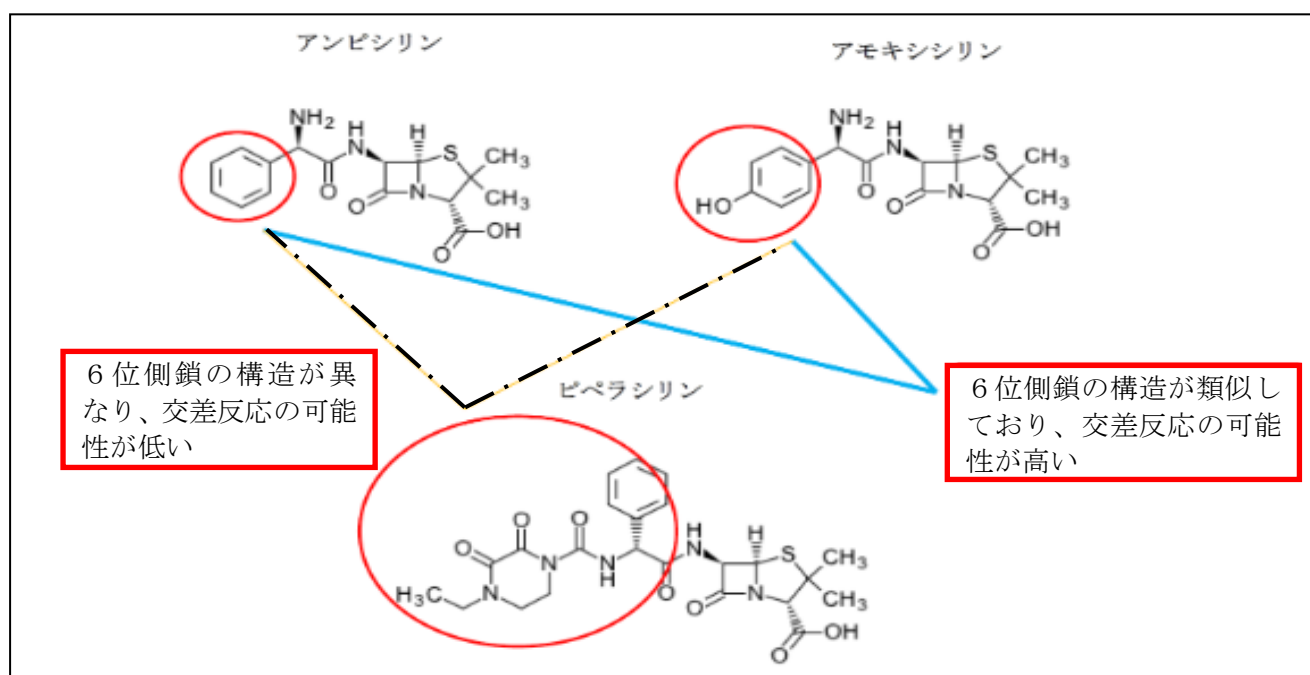
ペニシリンアレルギーとは～βラクタム系の交差性を考える～

抗菌薬によるアナフィラキシーをはじめとしたアレルギー反応は、βラクタム系抗菌薬（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系）によるものが多く報告されており、中でもペニシリンアレルギーは最も頻度が高いとされています。臨床現場で長く使用されてきたことも理由かもしれません。しかし、抗菌薬によるアナフィラキシー反応の実際の頻度は注射で0.001%（10万回に1回発生と推測）、内服で0.0005%（100万回に5回発生と推測）で稀とされています¹⁾。ペニシリンアレルギーを申告する人は10～20%いると言われてはいますが、このうち90%以上は皮膚テストで陰性であり、その多くでペニシリンが使用可能である¹⁾といった報告もあります。

主なアレルギー反応の機序にはI g E抗体を介するI型アレルギー（即時型アレルギー）や細胞性免疫を介したIV型アレルギー（遅発型アレルギー）などが関連していると考えられています。特にI型アレルギーでは抗原曝露後、数分から数時間で発症し蕁麻疹や血管浮腫、最重症であるアナフィラキシーショックを引き起こし、重篤な経過をたどることがあるため、注意しなければなりません。よって事前に十分な問診により、明らかなアナフィラキシーや重症薬疹の既往がある場合にはすべてのβラクタム系抗菌薬を避けるべきとされています。ただし、アレルギーの重症度や病歴によっては、非ペニシリン（セフェム、カルバペネム、アズトレオナム）を選択する、または脱感作療法を検討することもあります¹⁾²⁾。I型アレルギーは年月と共に過敏性は低下し5年以内に50%、10年以内に80%の患者の過敏性が消失すると言われています。つまり、以前にアレルギーがあったとしても、長期間使用しなければ再度使用できる可能性もあります³⁾。感染症治療において、キードラックであるペニシリンが使えないことによる弊害を考えると、そのアレルギーの妥当性を評価することは重要です。

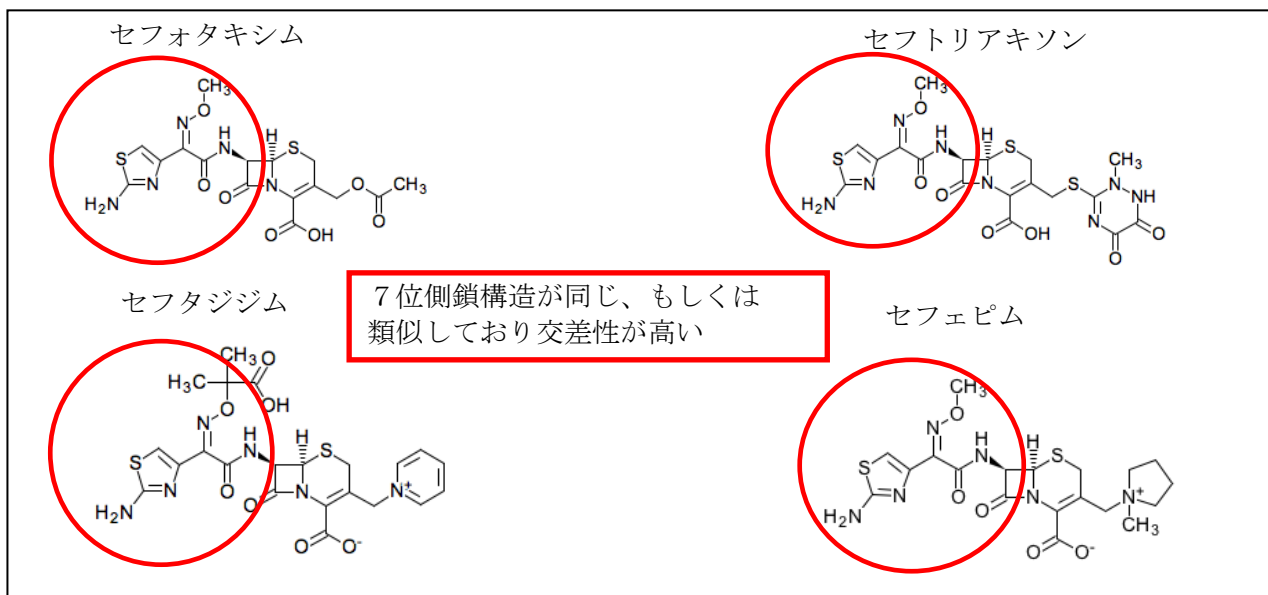
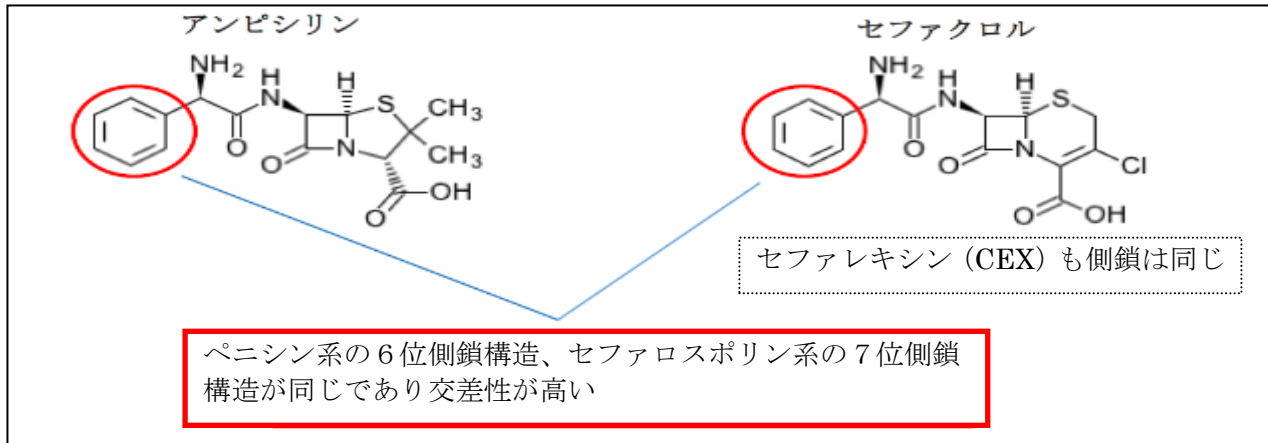
ペニシリンによるアナフィラキシーの本態と交差性

ペニシリン系アレルギーは、βラクタム環そのものによって生じるのではなく、側鎖を抗原決定基とするIgE反応と考えられています。特にペニシリン側鎖の6位と7位が抗原として重要であるとされています。例えば、アンピシリン（ABPC）とアモキシシリン（AMPC）は6位側鎖の構造が類似しており交差性が高く、アンピシリン（ABPC）とピペラシリン（PIPC）は6位側鎖の構造が異なり交差性が低いと言えます（下図）³⁾。



セフェム系の交差性

ペニシリン系とセフェム系の交差性も知られており、7位に類似構造をもつセフェム系に注意が必要で、アンピシリン (ABPC)、アモキシシリン (AMPC) は第1世代セフェムのセファクロル (CCL)、セファレキシリン (CEX) と交差性が高いとされています。同じ第1世代でもセファゾリン (CEZ) の7位側鎖は類似していません。また、セフェム系同士も同様の考え方から、主に3位や7位に類似構造を持つと交差性が高いと考えられています。7位の側鎖が類似している第3世代のセフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX)、セフトジジム (CAZ) と第4世代のセフェピム (CFPM) は避けた方が望ましいとされています。



薬剤アレルギーの診断

I g E抗体を介する即時型アレルギー反応に対して、通常DLST (薬剤リンパ球刺激試験) は実施しません。皮膚テストが、その有用性、簡便さから高く推奨されています⁴⁾。感度は鈍いが安全性が高いプリックテストと鋭敏だが検査自体でアナフィラキシーを誘発するリスクのある皮内テストがあります。プリックテストあるいは両方 (プリックテストを行った後に皮内テスト) を実施します²⁾。皮膚テストの詳細については次号で紹介します。

参考資料)

1. 篠原浩. ペニシリン系. *Medicina*. 2022-6, Vol. 59, No. 7, P1012
2. 山口正雄. 特集アレルギー 各論 薬剤アレルギー. *Hospitalist*. 2020. 3, Vol. 8 No. 1
3. 日本大学医学部救急医学系救急治療医学分野 “ICU感染症ラウンド” ペニシリンアレルギーセフェムアレルギーではすべてのβ-ラクタム系抗菌薬は使用できないのか? ~構造式の観点から” <https://nihon-eccm.com/about/icu-round/>
4. 皮膚テストの手引き 2021年発行 日本アレルギー学会

—今月号の目次—

- ① <今月のトピック 1> ペニシリンアレルギーとは~βラクタム系の交差性を考える~・・・P1. 2
- ② <今月のトピック 2> 新型コロナウイルス治療薬ゾコーバ錠 125mg に対する当院の考え方について・・・P3
- ③ <DI情報> ・・・P4

新型コロナウイルス治療薬ゾコーバ錠 125mg に対する当院の考え方について

適応症：SARS-CoV-2 による感染症

用法・用量：通常、12歳以上の小児及び成人にはエンシトレルビルとして1日目は375mgを、2日目から5日目は125mgを1日1回経口投与する。

<緊急承認までの経緯>

・**第Ⅱa相パート**；抗ウイルス活性を確認

・**第Ⅱb相パート**；抗ウイルス活性と12症状（鼻水・鼻づまり、喉の痛み、息切れ、咳、倦怠感、筋肉痛・体の痛み、頭痛、悪寒・発汗、熱っぽさ・発熱、吐き気、嘔吐、下痢）スコア改善度の確認

○；ウイルス力価の減少傾向が確認された。

×；症状の改善は第Ⅱa相パート、第Ⅱb相パート共に確認することが出来なかった。

緊急承認は見送られ、第Ⅲ相試験の結果を待つことに

・**第Ⅲ相試験**；

・主要評価項目を変更

(※) 鼻水・鼻づまり、喉の痛み、咳、倦怠感、熱っぽさ・発熱のみに変更

評価；12症状快復までの時間 → 5症状(※)快復までの時間に変更

対象；軽度から中等症の患者 → 発症から72時間以内の患者に変更

・**第Ⅲ相試験 速報**

・5症状の快復までの時間

ゾコーバ群で167.9時間(95%CI：145.0～197.6) VS プラセボ群で192.2時間(174.5～238.3)

その差は-24.3時間(95%CI：-78.7～11.7)(片側検定 p=0.02)

→8日症状がつづくところ、7日に短縮した。(症状の内訳は不明)

・**結果**

ゾコーバ錠は症状快復までの時間を24時間短縮する効果あり！緊急承認決定！！

えっ??
この結果で
良いの？

<第Ⅲ相試験の問題点>

既存の抗ウイルス薬パキロビッド；死亡またはCOVID-19による入院に対する有効性を確認済

それに対しゾコーバは？

緊急承認薬ゾコーバ；症状快復までの時間しか評価されていない。

- ・死亡や入院といった重症化予防効果があるかどうかは確認されていない。
- ・アウトカムも対象患者も試験途中でゾコーバに有利なように変更されている。
- ・パキロビッドやラゲブリオの臨床試験はワクチン未接種者が対象であったが、ゾコーバの対象者はワクチン接種率が90%であったため、ワクチンの効果が影響している可能性がある。
- ・今回の緊急承認時に出された第Ⅲ相試験の結果は速報のため、最終解析では有効性が小さくなったり、有意差がなくなる可能性も否定できない。

<臨床使用上の問題点>

・肝代謝のため腎機能障害患者にも投与可能と思われるが、腎機能障害患者を対象として試験を実施していないため、腎機能障害患者に安全に投与できるのか不明である。

・強いCYP3A4阻害作用があるため、併用禁忌薬剤が多く併用薬を確認する必要がある。

・催奇形性リスクが示唆されており、妊婦または妊娠の可能性のある女性への投与は禁忌である。

<結論>

- ・ゾコーバの有効性評価の経緯に疑問がある
 - ・効果は臨床症状が改善するのを24時間早めるだけで既存薬と比べて優れたものではない
 - ・投与しやすさも既存薬を上回るものではなく、現時点ではゾコーバを優先して使用する理由はない
- 最終的な判断は第Ⅲ相試験の最終結果が発表されるまで待つべきである**

DI 情報

【副作用報告】 DI 委員会 11 月報告

No	被疑薬	副作用症状	グレード	院所	評価
1	オルメサルタン OD 錠 20mg 「ニプロ」	色素異常性固定紅斑	2	協同	可能性あり
2	フォシーガ錠 5mg	正常血糖ケトアシドーシス	1	協同	可能性あり
3	メコバラミン錠 500 「トーワ」	掻痒	1	西協同	可能性あり
4	アセトアミノフェン錠 500mg 「マルイシ」	薬剤性肝障害	3	西協同	可能性あり
5	ベクルリー点滴静注用 100mg	食思不振	1	秩父	可能性あり
6	ベクルリー点滴静注用 100mg	嘔気 めまい	1 1	秩父	可能性あり
7	ベクルリー点滴静注用 100mg	PT-INR 延長 食思不振 嘔吐	1 1 1	秩父	可能性あり
8	ベクルリー点滴静注用 100mg	薬剤性肝障害	3	秩父	可能性あり

【気になる事例の紹介～プレアボイド報告より～】 11 月報告

薬剤名	経過・内容
ランソプラゾール	ランソプラゾール 30mg を漫然と長期投与されていた患者。薬局窓口にて聞き取りを行ったところ、目立った消化器症状はなく本人も減薬希望あったため主治医に相談し、ランソプラゾール OD 錠 30mg→15mg へ減量となった。
グルコンサン K 細粒、抑肝散	K2.8 のためグルコンサン K3g 開始。K3.0 までしか上昇しない。不穏のため抑肝散内服していたが、最近落ちおついている。削除はどうか相談し中止へ。
セララ錠	セララ錠は適応によって禁忌の基準異なるが、(心不全) Ccr30 以下で禁忌 (高血圧の場合) Ccr50 以下で禁忌、タンパク尿のある糖尿病患者に禁忌であり、Ccr32・タンパク尿のある糖尿病患者に処方あるため継続可否について確認した。

【採用薬変更のお知らせ】 (県連薬事委員会 11 月報告より)

新規採用・新規試用				採用削除		
理由	メーカー	薬品名	薬価	メーカー	薬品名	薬価
販売中止による変更	日医工	ロペラミド塩酸塩カプセル 1mg 「NIG」 (6.2 円	日医工	ロペラミド錠 1mg 「EMEC」	6.2 円
	クリニジェン	リスモダンカプセル 50mg/100mg	31.5 円 /100mg	ヴィアトリス	ジソピラミドカプセル 50mg/100mg 「ファイザー」 (15.0 円 /100mg
	沢井	ケトチフェン点鼻液 0.05% 「サワイ」	255.1 円/本	杏林	クロモグリク酸 Na 点鼻液 2% 「杏林」	251.9 円/本
採用変更	日医工	リトドリン塩酸塩点滴静注液 50mg 「日医工」	203 円/A	大原薬品工業	リトドリン塩酸塩点滴静注液 50mg 「オーハラ」	203 円
供給停止	沢井	ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg/5mg 「サワイ」	30.7 円 /2.5mg	辰巳化学	ソリフェナシンコハク酸塩錠 2.5mg/5mg 「TCK」	30.7 円 /2.5mg
販売中止				S&N	カデックス外用散 0.9%	57.7 円 /g
				日医工	セフオン静注用 1g	280 円

情報の提供・お問い合わせは、埼玉協同病院薬剤科 DI 室 (048-296-8308) までどうぞ
担当 江藤・中村・木村