

## 一般用薬の解熱鎮痛薬



次の登録販売者用学習会では何を取り上げようかと、ある薬局さんのOTC薬の棚を見ていた時、解熱鎮痛薬「**パファリンプレミアム®**」に目が止まりました。コロナワクチン接種後の発熱対策として今、最適かと思ったわけです。その成分は①イブプロフェン、②アセトアミノフェン、③無水カフェイン、④アリルイソプロピルアセチル尿素、⑤乾燥水酸化アルミニウムゲルの5つです。①NSAIDsと②アセトアミノフェンの併用は機序が違うため有用で、がん疼痛緩和でも利用されていますので1回量がそれぞれ少ない問題点はありますが、今回はそこには触れずに③と④の成分の併用について考えてみます。

### 1) 無水カフェインとは (薬理作用は「ラグ・ゲル薬理学」2018年による)

添付文書での「はたらき」には「痛みをおさえる働きを助け、頭痛を和らげます」とあります。一般用薬では風邪薬や解熱鎮痛薬の配合成分の一つとして繁用されていますが、登録販売者用テキストの**解熱鎮痛薬**の項目では「鎮痛作用を増強する効果を期待」して、また「中枢神経系を刺激して頭をすっきりさせたり、疲労感・倦怠感をやわらげる」ことなどを目的として配合されるとあります。さらに**眠気を防ぐ薬**(カーフェソフト®などの商品あり)としても利用される成分で「脳に軽い興奮状態を引き起こして眠気や倦怠感を一時的におさえる働き」があるとしています。

**薬理作用**: 中枢神経系刺激作用は、神経活動抑制に働くアデノシンA<sub>2</sub>受容体への拮抗作用が示唆されています(ちなみにパーキンソン治療薬イストラデフィリン(ノリアスト®)はアデノシンA<sub>2A</sub>受容体拮抗作用で運動機能改善・亢進に作用します)。また利尿作用は糸球体輸入細動脈の血管拡張による糸球体ろ過率の増加によるとされています。一方でカフェイン原末「ファイザー」のインタビューフォームによると脳細動脈収縮作用による頭痛改善が記されています。

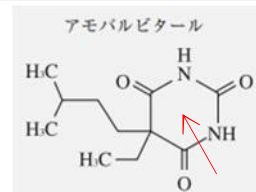
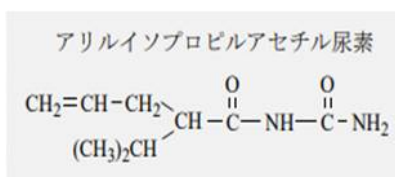
☛要約すると**無水カフェイン**は**脳を興奮**する方向に作用するとなります。

### 2) アリルイソプロピルアセチル尿素とは (薬理作用は小澤光ら著「薬物学」1987年による)

添付文書での「はたらき」には「痛みをおさえる働きを助け、頭痛を和らげます」とあり、無水カフェインと同じはたらきになっています。登録販売者用テキストの**解熱鎮痛薬**の項目では「鎮痛作用を助ける目的でプロモバルビル尿素、アリルイソプロピルアセチル尿素(右図上)のような『鎮静成分』が配合されている場合がある」とされ、さらにこの2つの成分は**眠気を促す薬(催眠鎮静薬)**の項目でも紹介され「脳の興奮を抑え、痛み等を感じる感覚を鈍くする作用」があるとなっています。

**薬理作用**: 海外の複数薬理学書に同成分の記載がなく、国内薬理学書では弱い

鎮静睡眠作用を有し古くから用いられてきたとあるものの、詳細な機序には言及していませんでした。医療用催眠鎮静剤でバルビツール酸誘導体がありますが、これも尿素から合成される構造になっています。右図下にアモバルビタール(イミタル®)の構造を示しますが、環状の部分を上向き矢印で切って開環するとアリルイソプロピルアセチル尿素に似たような構造になります。アリルイソプロピルアセチル尿素はバルビツール酸誘導体と同様に脳内GABA<sub>A</sub>受容体を活性化してCl<sup>-</sup>イオンの細胞内流入を促し過分極させて興奮を抑える作用、それも弱い作用



(つまり穏和な鎮静作用)を有しているのではないのでしょうか。

- ☛要約すると**アリルイソプロピルアセチル尿素**は**脳の興奮を抑える**方向に作用するとなります。無水カフェインとは作用する部位が異なるものの結果としてでてくる臨床効果は、脳の興奮性に関しては**真逆の効果**となるため、併用して本当に大丈夫なのだろうか？という疑問が生じます。

### 3) 無水カフェインとアリルイソプロピルアセチル尿素の配合例

一般用解熱鎮痛薬は数多く販売されていますが、私が見た範囲内では6割ちかい製品にこの2成分が配合されていました。どうやら一般用薬の世界では、これら2成分の配合は一般常識になっているようです。一方で医療用医薬品を振り返ってみると、実は2成分が配合されている医薬品がありました。

それは、かつて腎障害や動物実験での膀胱癌の発生が問題(私の中では薬物依存性の印象もあり)となり、発売中止になったセデスG®の後継薬である**S G配合顆粒®**です。

この薬には1 g中にイソプロピルアンチピリン(NSAIDs ; 150mg)、アセトアミノフェン(250mg)、**無水カフェイン(50mg)、アリルイソプロピルアセチル尿素(60mg)**が含まれています。S G配合顆粒の添付文書での説明では**無水カフェイン**は「**中枢神経興奮**作用で神経機能を活発にして、不快感等の疼痛反応を除去することにより、疼痛を緩和し、更に血管性頭痛に対しては**脳血管を収縮**して鎮痛作用を示す」とあります。**アリルイソプロピルアセチル尿素**は「**穏和な鎮静薬**で、痛みに伴う不安、不快感、恐怖心等の疼痛反応を除去することにより疼痛を緩和するとともに、鎮痛薬の作用を増強する」とあり1)、2)で示してきた薬理作用の内容とほぼ同じでした。

### 4) では、併用すると「**どちらの薬が脳神経に優位な効果を示すのか**」が気になります。

副作用の頻度などが明記されているS G配合顆粒®インタビューフォームの副作用欄から**薬理作用型**副作用の種類をみることで、どちらの成分が優位に作用しているのかが分かるかもしれません。

**重大な副作用**：ほとんどが**薬物過敏型**副作用と考えられ、唯一、**喘息**が配合成分の一つイソプロピルアンチピリン(NSAIDs)による薬理作用型副作用と考えられました。

**その他の副作用**：精神神経系の副作用から1%以上のものをあげると**眠気(7.9%)、ぼーっとする(4.5%)、倦怠感(2.6%)、ふらふらする(1.1%)**の4つがありました。

副作用の症状からみると、どうやら**脳神経を抑制**する傾向が強いように思えます。つまりアリルイソプロピルアセチル尿素の鎮静作用が無水カフェインの興奮作用を上回っていると考えられます。

そこで、あえて併用する意味をまとめると

**無水カフェイン**：脳血管収縮による頭痛改善が期待できる。しかし中枢興奮による効果はアリルイソプロピルアセチル尿素の鎮静作用(興奮抑制作用)に負けるため期待できない。

**アリルイソプロピルアセチル尿素**：穏和な鎮静作用が無水カフェインの興奮作用にまさり、精神的な影響による疼痛反応を抑えて、他の鎮痛解熱薬の作用を助ける。そして、無水カフェインによる脳血管収縮作用をおそらく邪魔しない。

あえて意味づけを試みましたが、本当に併用する意義があるのかどうかは恐らく検証されてないままにきた配合薬なのでしょう。解熱鎮痛薬にカフェインのみプラス、アリルイソプロピルアセチル尿素のみプラス、2成分の併用、2成分ともなしの4重盲検比較試験を実施すると決着はつくのでしょうか、今さら多額のお金を投入してまで、この薬を比較検証してみようという企業はないでしょう。一般用薬には複数配合の医薬品が多いですが、本当に配合する意義があるのか？そのエビデンスはあるのか？さらに医療用薬でも昔からある配合薬に配合するエビデンスはあるのか？など大いに疑問がわくところですが、特に大きな副作用もなく、とにかく効いているからとこれからも検証されることなく使い続けられる分野の薬なのでしょう。となると医療用薬はやがて同効薬の一般用薬に格下げされるかもしれません。同様に健康食品の分野でも併用意義不明の複数成分配合食品が多いようです。(終わり)