

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. **75**
Vol. 18

Jan. 2018

2018年1月号(No75)の記事要旨と参考文献

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにしていきます
(特に PubMed アブストラクトへリンクできるように)

睡眠剤ラメルテオン (商品名ロゼレム)

頭痛やうつ病、免疫抑制、発がん性あり

ガイドラインを批判的に吟味する (1)

日本のインフルエンザ治療は間違っている

■ CONTENTS ■

ハイライト	2
Editorial	
ガイドラインはだれのため?	3
New Products	
睡眠剤ラメルテオン (商品名ロゼレム)	4
乳児の HIV 治療に有益 ラルテグラビル	8
薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題)	9
総説	
日本のインフルエンザ治療は間違っている	10
害反応	
タミフル服用後は、異常行動が 16 倍に	13
抗うつ剤：精神疾患のない成人における自殺と暴力	15
抗うつ剤使用後の性機能障害	16
鼻や咽頭のうっ血に使う薬剤による心房細動	18
医薬品危険性情報あれこれ	19
みんなのやさしい生命倫理 75 「生老病死」(45)	20
FORUM	
健康な高齢者に関する健診の統計は?	22
74号「医師国家試験問題に挑戦しよう！」解説は疑問	23
薬剤師国家試験に挑戦しよう (解答)	23
次号予告／編集後記	24

Editorial

ガイドラインは、人々の健康に役立つ「道しるべ」か、と問いかけている。

New Products

ラメルテオン：前号に引き続き睡眠剤。メラトニン受容体作動剤である。「ベンゾジアゼピン剤より安全」とはいかないようだ。睡眠の質が悪くなり、頭痛やうつ、免疫抑制が起こる。免疫抑制があれば感染症やがんが心配では？ データをじっくりと見てほしい。

ラルテグラビル：乳児の HIV 感染症に対して有用。フランス Prescrire 誌の記事を紹介。

総説

ガイドラインを批判的に吟味する(1)：インフルエンザ：ガイドラインは、自然治癒する感染症に対して、重症化するからと、効かない薬剤を推奨する。日本で承認されていないワクチンの効果や根拠にならないデータをもとに推奨する。このようなガイドラインはだれの役に立つのか。

害反応

タミフルによる異常行動の害：インフルエンザにかかったら部屋にカギをかけること、と厚労省はいう。また、タミフルも他の抗ウイルス剤も区別なく異常行動を起こすという。そこで、編集部でデータを分析した。タミフルは他の何倍になるか、データを自分で確かめてほしい。

抗うつ剤の害 2 編：一つは「自殺や攻撃性」。自殺が多くなる理由がこの記事でよくわかる。もう一つは、「PSSD:SRI 使用終了後の性機能障害」。中止後も戻らない。日本にはまだ報告がない。

鼻づまり用血管収縮剤：心房細動の害。ほかにも心房細動を起こす薬剤がある。

危険性情報

(1) 抗がん剤で臓器移植拒絶反応、(2) アレルギー用剤でアレルギー、(3) 相互作用、(4) 高齢者で最も多い害反応の原因薬剤はダビガトラン、インフルエンザワクチンが 3 位。では 2 位は？

みんなのやさしい生命倫理

生殖補助医療は自由診療であり、多額の費用がかかる。次は妊娠するかも、と期待し、なかなか止められない。生殖医療を提供する側の倫理的責任があるはずだ。

FORUM

前号の Editorial への読者の意見への返信として高齢者の健診の効果を検証した。もう一つは、医師国家試験問題の解説に厳しい批判、大いに歓迎です。

編集部 からの お願い

本誌はプラスチック製の透明封筒でお送りしています。このことで、化学物質過敏症の読者から、「印刷インクの臭いが封じ込められてしまった状態で届くので、開封後、相当な日数を外気に放置しておかなければ読むことができない」とのご指摘を受けました。

以前は紙封筒を使用していましたが、中味が一目でわかるほうが読者にすぐに開封していただけるのではないかと考えたことと、防水対策として透明封筒にしました。しかし、医療関連分野の本誌としては、化学物質過敏症の方への配慮に欠けていたことは申し訳ないことです。

しばらくは透明封筒での発送になりますが、化学物質過敏症だけでなく、何か不都合がおありの読者は、事務局までご一報ください。紙封筒でお届けいたします。

ガイドラインはだれのため？

P4-7

New Products

睡眠剤 ラメルテオン（商品名ロゼレム）

頭痛やうつ病、免疫抑制、発がん性あり

工藤志乃、浜 六郎

まとめ

- ラメルテオン（商品名ロゼレム、武田薬品工業）は「不眠症における入眠困難の改善」を適応として2010年7月に販売が開始された睡眠剤です。薬効の分類では、メラトニン受容体作動剤といわれるものです。
- メラトニンは、体内時計の調節のほか、脳下垂体を介して副腎系（ステロイドホルモン）や性ホルモンの働きにも影響し、免疫に深くかかわっています。
- 臨床試験では、寝付くまでの時間（自覚的睡眠潜時という）がプラセボより4.5分間短縮しましたが、毎日服用してその効果は1週間どまり。また、1日の総睡眠時間に差はなく、睡眠の質は低下していました。
- 害は、眠気、頭痛、浮動性（ふわふわした感じの）めまい、はき気（悪心）、悪夢、だるさや疲れを覚える（倦怠感）、発疹、便秘、乳汁分泌ホルモン（プロラクチン）の上昇、が添付文書に記載されています。詳しく検討すると、感染症や神経系症状、呼吸器症状、そして、うつ病などの精神障害をはじめ、さまざまな害反応症状が9人に1人、余計に生じています。マウス、ラットでは、肝臓がんが増えています。
- メラトニンの免疫への影響は確立しているのに、ラメルテオンによるさまざまな害と免疫との関係について、承認申請資料概要にも、審査報告書にも、まったく言及がありません。
- 欧州では2008年に規制当局が否定的見解を公表。メーカーは承認申請を取り下げました。

結論：ラメルテオンは、睡眠時間を増やす効果はなく、害は明瞭です。

使用すべきではありません。

キーワード：ラメルテオン、ロゼレム、メラトニン、頭痛、うつ病、免疫抑制、感染症、発がん、プロラクチン、睡眠潜時、総睡眠時間

Web 資料あり http://www.npojip.org/chk_tip/No75-f05.pdf

参考文献

- 1) ラメルテオン 承認情報（審査報告書、申請資料概要）
- 2) 薬学用語解説 日本薬学会
<http://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi?%e6%a6%82%e6%97%a5%e3%83%aa%e3%82%ba%e3%83%a0>
- 3) 日薬理誌 新薬紹介総説 メラトニン受容体作動薬ラメルテオンの薬理作用と臨床試験成績 平井

圭介ほか https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpi/136/1/136_1_51/pdf-char/ja

4) メラトニン研究の歴史 飯郷雅之 時間生物学 Vol 17 No1

<http://chronobiology.jp/journal/JSC2011-1-023.pdf>

5) 藤井正嗣ら、高血圧自然発症ラット(SHR)における高血圧の発症に及ぼすメラトニンの影響、日本臨床試験生理学雑誌、1993：23(6)：525-532

6) Carrillo-Vico A, et al. [Melatonin-buffering the immune system](#). Int J Mol Sci. 2013;14(4):8638-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609496>

7) Jockers R, et al. [Update on melatonin receptors: IUPHAR Review 20](#). Br J Pharmacol. 2016 Sep;173(18):2702-25 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27314810>

8) Markus RP, et al. [Immune-Pineal Axis - Acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes](#). Br J Pharmacol. 2017 Nov 4 (e-pub) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29105727>

9) Jung FJ et al. [Melatonin in vivo prolongs cardiac allograft survival in rats](#). J Pineal Res. 2004;37(1):36-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230866>

10) U.S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf>

P127-130

New Products

乳児の HIV 治療に有益

ラルテグラビル (アイセントレス顆粒)

Prescrire International Sep.2017 Vol.26 No.185 p204 より翻訳と補足

有益

ラルテグラビルは、HIV に感染した乳児の治療の選択肢の 1 つとなります。経口服液剤はいいのですが、調剤時の用量過誤の危険性を減らすためには、1 回分が包装されている製剤のほうが好ましい。

れんさい

薬剤師国家試験に挑戦しよう！

金 美恵子

総説

2018年の年間テーマ：治療ガイドラインを批判的に吟味する（1）

日本のインフルエンザ治療は間違っている

浜 六郎

多くの医師は、各種医学会が「EBM」に則って作成したとされる、「診療ガイドライン」を処方指針にしています。しかし、ガイドラインが患者にかえって害をなしている場合があります。今号のFORUMで取り上げた総合健診による害[1]もその一つです。本年は、「ガイドライン批判」をシリーズとして取り上げます。第1回は、インフルエンザについてです。

まとめ

抗インフルエンザ剤は不要で、害がある

日本では、インフルエンザにかかると、受診し、迅速検査で陽性であれば直ちにタミフルなどノイラミニダーゼ阻害剤が処方されます。専門家や国は「抗ウイルス剤で早期治療」を推奨しています。その結果、ノイラミニダーゼ阻害剤の使用頻度が、英国の1000倍超になり、タミフルによる異常行動後の事故死や呼吸抑制による突然死の害がまだに続いています（13頁参照）。

ノイラミニダーゼ阻害剤にウイルス増殖を抑制し重症化を防止する効果はありません。ヒトの体内のノイラミニダーゼの働きを阻害し、免疫を抑制し、症状が軽くなるのは見かけだけ。重症化を防止せず、入院も死亡も減少する効果がないことは、コクランチームが確認しました。その上、タミフルは、異常行動後の事故死や、呼吸を止めて突然死する害が大きいので、使用すべきではありません。

インフルエンザワクチンは推奨しない

インフルエンザの予防には、ワクチンを毎年接種することが推奨されています。しかし、日本のワクチンには、鼻や気管支の粘膜表面で感染防止するための免疫を作る働きはなく、感染を防止しません。

有効と主張している観察研究はすべて、ふだんの健康状態を無視した結果です。その影響を受けない大規模調査（前橋調査）では効果が認められていません。この調査が最も信頼できます。また、公平な臨床試験を総合した結果では、日本と同じタイプのワクチンを使った高齢者には無効でした。

16～65歳の成人や小児では、海外で不活化ワクチンなど（日本で許可されていない）を用いて効果を認めています。70人余りに使って1人予防できる程度でした。害はまれにですが、痙攣や神経難病のギランバレー症候群などが起こります。インフルエンザワクチンは推奨しません。

キーワード: インフルエンザ、ガイドライン、タミフル、ノイラミニダーゼ阻害剤、抗ウイルス剤、異常行動、突然死、インフルエンザワクチン、スプリットワクチン、不活化ワクチン、弱毒生ワクチン、前橋市調査

参考文献

- 1) 健診の害、薬のチェック TIP、2018 : 18(1) : 21
http://www.npojip.org/chk_tip.html#No75
- 2) 日本感染症学会、「抗インフルエンザ薬の使用適応について（改訂版）」
http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301soiv_teigen.html
- 3) 日本臨床内科医会、インフルエンザ研究班、インフルエンザ診療マニュアル、2017-2018 シーズン版（第12版）
<http://www.japha.jp/doctor/influenza-manual.html>
- 4) 日本小児科学会、インフルエンザ等の診療に関する情報提供
http://www.kansensho.or.jp/guidelines/110301soiv_teigen.html
- 5) 厚生労働省、H29年度のインフルエンザ総合対策について
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/influenza/index.html>
- 6) 厚生労働省、インフルエンザ Q&A
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/qa.html>
- 7) 薬のチェック TIP 編集委員会、タミフル服用後は、異常行動が16倍に、薬のチェック TIP、2018 : 18(1) : 21 <http://www.npojip.org/sokuho/171127.html>
- 8) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Hama R et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD008965.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/full>
- 9) 薬のチェック速報、WHO 必須薬剤リストでタミフルが格下げに

- <http://www.npojip.org/sokuho/170726.html>
- 10) Hama R, Bennett CL. [The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir](#). *Acta Neurol Scand*. 2017 Feb;135(2):148-160
 - 11) Hama R. [The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir](#). *Infect Dis (Lond)*. 2016 Sep;48(9):651-60. <http://www.npojip.org/sokuho/160726.html>
 - 12) 渡辺彰、タミフルの有効性に関するメタアナリシスと、抗インフルエンザ薬の治療指針 <https://mrkun.m3.com/mt/onepoint/2711/view.htm?pageContext=opd1.0&sort=unread&mkep=list>
 - 13) 浜六郎、トム・ジェファーソン、カール・ヘネガン、ECDC 意見書 (案) へのコクランチームのコメント、薬のチェック TIP 2016 16(65): 66-68 http://www.npojip.org/chk_tip/No65-file07.pdf
 - 14) Jefferson T., Rivetti A., Di Pietrantonj C., et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012 Aug 15; 8:CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub4. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004879.pub4/full>
 - 15) Talbot H.K., Zhu Y., Chen Q., et al.: Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clin. Infect. Dis*. 2013;56(12):1774-1777. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23449269>
 - 16) 平成 11 年度(1999 年) の 厚生労働科学研究費補助金 新興・再興感染症研究事業「インフルエンザワクチンの効果に関する研究 (主任研究者: 神谷齊 (国立療養所三重病院))」 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=199900458A>
 - 17) 由上修三 (前橋市インフルエンザ研究班) : ワクチン非接種地域におけるインフルエンザ流行状況 1987年1月 <http://www.kangaeroo.net/data/download/maebashi/maebashi.pdf>
 - 18) 山本征也、インフルエンザワクチンはなぜ無効か、TIP1987 : 2(10) : 73-76
 - 19) Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. [The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial](#). *JAMA*. 1994 Dec 7;272(21):1661-5. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.465.7138&rep=rep1&type=pdf>
 - 20) Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub5/full>
 - 21) 浜六郎、くすりで脳症にならないために、NPO医薬ビジランスセンター、2008 <http://www.npojip.org/contents/book/book011.html>
 - 22) 浜六郎、やっぱり危ないタミフル、(株)金曜日、2008 http://www.npojip.org/contents/book/shohyo030_01.html

P13-14

害反応

タミフル服用後は、異常行動が 16 倍に

他の薬剤も起こすが、タミフルは特に多い

薬のチェック TIP 編集委員会

キーワード : タミフル、ノイラミニダーゼ阻害剤、異常行動、事故死、リレンザ、イナビル、人口あたり使用頻度

関連記事 : 『薬のチェックは命のチェック』 インターネット速報版 No176

<http://www.npojip.org/sokuho/171127.html>

参考文献

- 1) 平成 29 年度第 8 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979.html>
- 2) 2016/2017シーズンの 抗インフルエンザ薬の処方患者の推計 (企業提出資料による) <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000183976.pdf>
- 3) 『薬のチェックは命のチェック』 インターネット速報版 No168 ; タミフルの無効と害が証明される --国際研究グループ (コクラン共同計画) の最新の結果で-- <http://www.npojip.org/sokuho/140410.html>

抗うつ剤：精神疾患のない成人における自殺と暴力

Prescrire International 2017 Volume26 No185 Page 211 より翻訳

キーワード：健康ボランティア、抗うつ剤、SRI、SSRI、プラセボ対照試験、自殺、攻撃性、暴力

抗うつ剤使用後の性機能障害

Rxisk より翻訳、本誌の補足

キーワード：SRI、SSRI、SNRI、性機能障害、PSSD、SRI 使用後性機能障害、勃起障害、オルガズム低下、性欲低下、プロピオン

鼻や咽頭のうっ血に使う薬剤による心房細動

Prescrire International 2017 Vol.26, No.183 p154 より翻訳と補足

キーワード：うっ血改善剤、脳卒中、心筋梗塞、心房細動、イミダゾリン誘導体、ナファゾリン、トリブタン、NSAIDs、 β 作動剤、ビスホスホネート、ミラベグロン、エフェドリン、麻黄、メチルフェニデート

連載：医薬品危険性情報 あれこれ

国立医薬品食品衛生研究所（日本）が発行する「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から紹介（趣旨を損なわない程度に原文の表現を一部変更）。コメント・注釈は本誌。

【英MHRA】抗がん剤 PD-1 阻害剤（ニボルマブなど）：臓器移植拒絶反応の報告

【EMA】乳糖含有メチルプレドニゾロン注射用製剤：牛乳タンパクアレルギー患者で禁忌に

【英MHRA】セレキシパグ：CYP2C8 の強力な阻害剤との併用は今後禁忌に

【NZ MEDSAFE】高齢患者の副作用報告

みんなのやさしい



生老病死 (45)

谷田憲俊

前回、体外受精のインフォームド・コンセントに関し高額な費用について触れました。生殖補助医療の自由診療全般に関わりますので、その課題を続けます。

生殖補助医療は自由診療であり、多額の費用がかかる。次は妊娠するかも、と期待し、なかなか止められない。生殖医療を提供する側の倫理的責任があるはずだ。

FORUM

・健康な高齢者に関する統計は？ 前号の Editorial への読者の意見への返信として高齢者の健診の効果を検証した。

・もう一つは、74号(2017-11月号)の医師国家試験問題の解説に、厳しい批判がありました：厳しい批判は大歓迎です。

編集後記