


The Informed Prescriber

TIP

 医薬品・治療研究会

正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives***Dec. 2014**
Vol.29 No.6

エルトロンボパグの効果と害について

高野 良彦*1, 浜 六郎*2

1. はじめに

エルトロンボパグ(Eltrombopag Olamine; 商品名レボレード, グラクソ・スミスクライン)は日本では2010年8月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病(以下慢性ITP)」を適応症として承認され, 同年10月より販売が開始された。2008年11月に米国で「副腎皮質ステロイド, 免疫グロブリンまたは脾臓摘出で十分な効果が得られない慢性ITP」への適応症で承認されて以来, 慢性ITP治療への第二選択薬剤として世界各国で同様に承認されている¹⁾。

その後, 米国では2012年11月に慢性C型肝炎に対するインターフェロン, リバビリンとの併用療法として新たな適応を取得し²⁾, さらに2014年8月には免疫抑制療法で十分な効果が得られない再生不良性貧血に対しても適応を拡大した³⁾。

血小板減少症は, 骨髄異形成症候群などの血液疾患や肝硬変などの肝疾患, HIV感染などの感染性疾患, 抗がん剤使用や放射線照射のような治療に付随する減少症など, 医療現場では様々な場面でみられる。こういった多種多様な血小板減少症についてもエルトロンボパグの適応拡大に向けた臨床試験が進められている⁴⁾。今後も先進各国での高齢化に伴い使用頻度, 量ともに増加すること

が予想される。

エルトロンボパグはこれまでにない作用機序を持つ製剤である。承認された適応症は慢性疾患であり長期使用が想定される。本稿では, これまでの臨床試験のデータから, エルトロンボパグを長期使用した場合の有効性, 安全性の予測は十分に可能か, を検証する。また, 海外では日本で未承認の適応症に対する使用が承認されるようになってきている。その問題点についても検討する。なお, 害については, 造血管以外の様々な部位への影響の可能性が考えられるが, 今回は臨床的にも明瞭な害が生じている血栓塞栓症に焦点をあて, その他中枢神経系ならびに血液系幹細胞への影響についても以下に検討を加える。

2. 薬理作用, 非臨床試験における不完全な安全性確認

エルトロンボパグは低分子非ペプチド性のトロンボポエチン受容体(以下トロンボポエチン=TPO, TPO受容体=TPO-Rと略)アゴニストであり, 血小板減少症に対する経口可能な治療用薬剤として開発された。その薬理作用は, TPO-Rを介してTPOのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における

細胞の増殖および分化を促進し, その結果として血小板数を増加させると考えられている^{1a)}。

エルトロンボパグは, ヒト, チンパンジー以外の動物種では血小板増加作用を示さないことから, その安全性について, 動物実験で十分な検討がなされたとは言い難い。審査報告書P.27においても次のように問題点が指摘されている^{1b)}。

(以下抜粋)

「(略)本薬の薬理学的反応を示さない動物種を用いた安全性薬理試験では, 申請者が説明しているように, 本薬の on-target 作用(註1)に起因する安全性薬理は評価できず, また, 本薬の on-target 作用を検出できる動物種(チンパンジー)による安全性薬理の検討方法は限られており, 十分とは言い難いこと, (略)」

上記のような薬理作用の動物種間での差に加え, ヒトにおいても体内動態の人種差があるため, 日本での承認用法・用量は欧米でのそれよりも低用量である。

註1: On-target 作用: 主たる薬理作用による害反応を「on-target による害」といい, 薬理作用が関与しない害反応を「off-target による害」という。

*1: 大阪赤十字病院

*2: NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

さらに、経口で有効薬理作用を発揮するものの、カルシウム、アルミニウムなど多価カチオン含有制酸剤と錯体を形成するため、これらとの同時服用でその吸収が約3分の1に低下する。また食事時のカルシウム含有量が高い場合には、高脂肪食でもエルトロンボパグの吸収が半減する。食事時のカルシウム含有量が低い場合に高脂肪食ではエルトロンボパグの吸収に影響がないが、低脂肪食後に服用した場合には血中濃度が低下するなど、非常に不安定な体内動態を示す製剤であることも懸念される^{1a,10)}。

3. 有効性確認は短期のサロゲートエンドポイントのみ

a) 比較試験は半年間だけ、国内は6週間

エルトロンボパグの承認の根拠となった臨床試験は、国内 TRA108109, TRA111433 の2試験(以下、それぞれ国内第1試験、国内第2試験と略)と、海外 TRA102537 (RAISE study) の計3試験である。

国内第1試験は、開始直後の6週間のみがプラセボを対照としたランダム化比較試験である(プラセボ群8人、エルトロンボパグ群15人)。その後は23人全例にエルトロンボパグを、非遮蔽、単独群で合計26週間用いる予定で実施した。国内第2試験は、国内第1試験(26週間)を完了した対象者(23人中20人が完了)のうち、19人を引き続き長期観察したものである。承認申請時には、エルトロンボパグ群だけの追跡調査が進行中であり、追跡期間については明示されていない^{1a)}。

海外 RAISE study はエルトロンボパグ群135人、プラセボ対照群62人を26週間比較したプラセボ対照ランダム化比較試験である^{1a,5)}。

したがって、26週間のランダム化比較試験は海外 RAISE study のみであり、他の国内2試験は、国内用にエルトロンボパグの用量を調節したもので最初の6週間だけがランダム化比較試験である。

いずれの試験でも、ベースラインの血小板数が3万/μL未満の慢性ITP患者を対象とし、主要エンドポイントは血小板数5万/μL以上への増加としている。国内試験では、6週目において5万/μL以上に増加した割合をエルトロンボパグ群とプラセボ群とで比較した。RAISE study では治療期26週間における1週、2週、4週、3か月、6か月目において血小板数が5万~40万/μLを達成したオッズのプラセボ群に対するエルトロンボパグ群の比(オッズ比)で評価された。出血症状の軽減が副次的な評価項目とされたが、全生存率は評価項目に挙げられていない。

b) 短期間の試験成績

国内第1試験では、使用開始後最初の6週間における血小板増加(ベースラインの血小板数3万/μL未満が5万/μL以上に増加)は、プラセボ群0%に対して、エルトロンボパグ群は60.0%であった。ただし、ベースライン血小板数1.5万/μL以上がプラセボ群25%に対してエルトロンボパグ群は80%と有意に多かった(オッズ比12.0, 95%信頼区間: 1.56, 92.2, p=0.0228)。

RAISE study では、26週間を通してエルトロンボパグ群のプラセボ群に対する血小板増加のオッズ比が8.2 (99%信頼区間: 3.59, 18.73, p<0.001)と有意に高かった(RAISE study ではベースラインの血小板数などには差はなかった)。

c) 本来の目標「重篤出血予防」の証拠はない

しかしながら、慢性ITP患者の基

本的な治療方針は、血小板数の正常化ではなく、少なくとも出血症状の改善、あるいは重篤な出血の予防を目標とすべきである。これまでの臨床試験の結果をシステマティックレビューしたコクラン共同研究の評価では、ITP患者で出血性イベントをエンドポイントとした場合のTPO受容体アゴニストが有効であったとのエビデンスは得られていない⁶⁾。

また、海外の試験結果を採用していることの妥当性について、審査報告書P.69では、「国内外の慢性ITPの治療方針は、H. pylori陽性例に対する除菌療法以外は大きな違いはなく、日本人と欧米人との薬効動態の違いに基づく用量の違いを適宜調節すれば、国内での限られた症例数を補完するために海外試験の成績を参考にするのは可能」とされている。

d) サロゲートエンドポイントも3年間の使用が限度

そもそも、エルトロンボパグの治療における位置付けは、原疾患の根治に寄与するものではなく、あくまでも対症療法の一選択肢に留まる。したがって原疾患の完治が見込めない状況では長期使用が前提となる製剤である。現時点(2014年11月)でサロゲートエンドポイント(血小板増加作用)に関する有効性が示されているのは3年間であり⁷⁾、さらに長期使用に関しては評価されていない。

4. 害について - 特に長期の害評価が重要

3年間を超える評価が重要であるのは、TPO-Rが、巨核球系の細胞だけにとどまらず、造血幹細胞、血管内皮や心筋細胞、中枢神経系や卵巣の細胞など体のさまざまな細胞に発現していることが知られている⁸⁾からである。短期の臨床試験では報告されなかった未知の害反応が起こ

る可能性は十分に考えられる。

a) 臨床試験結果から血栓塞栓症増加は明瞭

i) 高頻度の脱落と血栓塞栓症

EXTEND study⁷⁾ は慢性 ITP 患者にエルトロンボパグを長期使用した臨床試験であり、試験デザインは、対照群を設定せず、これまでの試験を完了した試験対象者にエルトロンボパグを使用し続けた非比較試験である。この試験の 3 年間使用時点での中間結果⁷⁾によると、エルトロンボパグを 299 人に用いて 122 人が試験から脱落している。そのうちの 11 人が 1 回以上の血栓塞栓症のイベント発症による脱落である。

ii) 無既往例や、血小板数正常でも発症

この試験では、過去に血栓塞栓症(脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症など)の既往や家族歴がある人、血栓塞栓症のリスク因子(肥満や糖尿病、喫煙、高血圧、脂質異常症、ピルの服用など)を 2 項目以上持つ人は除外されている。したがって、実地臨床での血栓塞栓症の発症率はさらに高くなることが予想される。また、血栓塞栓症イベントを呈

した者のうち 88% は、血小板数が使用期間中の最大値よりも少ない時に発症し、50% は正常範囲内の血小板数で発症していた。

iii) TPO の作用機序と因果関係

このことを考慮すると、この血栓塞栓症の増加は血小板増加作用だけでは説明困難である。国内承認申請時の PMDA の評価では「本剤投与と血栓塞栓症発現リスクの増大との関係は明らかではない。」(審査報告書^{1b)} P.74)とされているが、エルトロンボパグによる肝障害に伴う凝固異常、血管内皮細胞上に TPO-R が発現していること、さらにエストロゲン α 受容体に対する結合親和性があること^{1a)}、エストロゲン受容体の凝固因子に対する影響とエストロゲン作動剤および拮抗剤がいずれも血栓症を増加することなどを勘案すると、エルトロンボパグが凝固因子や内皮細胞に影響して血栓塞栓症の発症を増加させた可能性を考えざるを得ない。

b) 肝障害性の血小板減少では特に大きな害

i) IFN+ リバビリンとの併用臨床試験

米国では C 型肝炎に対する PEG-

IFN α、リバビリンとの併用療法に伴う血小板減少に対してエルトロンボパグが新たに承認された。その根拠となった 2 つの臨床試験 (ENABLE1 試験と ENANLE2 試験)⁹⁾ は、使用するインターフェロンの種類と開始時点の血小板数の下限以外はほぼ同じプロトコールであり、それぞれ 716 人、805 人が登録され、2-9 週間のエルトロンボパグ使用により規定の血小板数に達した 682 人と 759 人が試験に参加し、ウイルス学的反応持続 (SVR; sustained virological response すなわち治療終了後 6 か月の時点まで HCV-RNA 陰性が持続している状態のこと) を主要アウトカムとした多施設共同プラセボ対照ランダム化第 III 相比較試験⁹⁾ である。有効性については ENABLE1 試験でエルトロンボパグ群の SVR の割合が 23%、プラセボ群 14%(p=0.0064)、ENABLE2 試験ではエルトロンボパグ群が 19%、プラセボ群 13%(p=0.0202) で、エルトロンボパグ使用群が有意に優れていた。SVR の絶対増加率はそれぞれ 9%、6%、合計で推定 7% である (表)。

表 C型肝炎に抗ウイルス剤とエルトロンボパグを併用した場合の利益と害の比較

試験名		ENABLE 1			ENABLE 2			合計			オッズ比	p値
登録人数		716			805			1521				
試験参加人数		232	450	682	253	506	759	485	956	1441		
利益/害		PL	EITr	絶対増加 (%)	PL	EITr	絶対増加 (%)	PL	EITr	絶対増加 (%)		
		イベント (%)			イベント (%)			イベント (%)				
利益	SVR達成 (%) *a	14	23	9	13	19	6	14 *b	21 *b	7 *b		
害	重篤な有害事象 (AE)	15	20	5	15	20	5	15	20	5	1.41	0.027
	1. 血栓塞栓症 *c	1.7	2.5	0.8	0.4	4	3.6	1.0	3.2	2.2	3.21	0.019
	2. 肝代償不全示唆イベント							5.0	9.0	4.7	2.04	0.002
	3. 消化管出血	0.9	2.9	2.0	0.8	2.0	1.2	0.8	2.4	1.6	2.96	0.039
	4. 肝悪性新生物	0.9	1.3	0.5	1.6	2.8	1.2	1.2	2.1	0.9	1.70	0.364
	重大な AE 合計 (1~4)							7.2	15	7.7	2.25	<0.0001
死亡	治療後 30 日以内							0.83	1.99	1.2	2.44	0.097
	治療後 30 日以降							1.24	1.05	-0.2	0.85	0.760
	合計							2.07	3.04	1.0	1.48	0.284

PL: プラセボ群、EITr: エルトロンボパグ群

*a: SVR: sustained virological response (ウイルス学的反応持続) *b: 詳細報告がないため計算で求めた概数

*c: ENABLE2 ではオッズ比 10.33 (p=0.0037)

ii) 高頻度のさまざまな害

害についても比較を容易にするために表にまとめて示す。双方の試験ともに重篤な有害事象の割合がエルトロンボパグ群で20%、プラセボ群で15%であった。絶対リスク増加は5%であった。

血栓塞栓症のイベント発症率はENABLE1試験ではエルトロンボパグ群で2.5%、プラセボ群で1.7%と両群間に有意差はなかったが、ENABLE2試験ではエルトロンボパグ群で4%、プラセボ群で0.4%(Fisher 正確法でオッズ比10.33, 95%信頼区間: 1.63, 429, $p=0.0037$)と、エルトロンボパグ群で血栓塞栓症の発症率が有意に高かった。両試験を併合したリスク差(絶対リスク増加)は2.2%(Fixed effect modelによる95%信頼区間: 0.77%, 3.64%)であった。

肝代償不全を示唆するイベント(註2)の発症率については両試験合わせてエルトロンボパグ群で9.6%、プラセボ群で5.0%(オッズ比2.04, 95%信頼区間: 1.28, 3.25, $p=0.002$)であり、絶対リスク増加が4.7%であった。

重篤な消化管出血イベント(食道静脈瘤出血, 上部消化管出血, 消化管出血の合計)について筆者らが集計したところ, 両試験合わせてエルトロンボパグ群で2.4%、プラセボ群では0.8%(オッズ比2.96, 95%信頼区間: 1.02, 8.61, $p=0.0394$)と有意にエルトロンボパグ群で高率であった。絶対リスク増加は1.6%であった。血小板数は増加していても出血性イベントが増加していたと言える。

註2: 明確に定義はされていないが, おそらくは, 肝不全, 肝性脳症, 腹水貯留などの合計数と思われる。

iii) 肝がんや死亡も増加傾向

さらには, 重大なイベントとして, 肝臓がん(肝悪性新生物)が有意の差ではないものの増加していた(1.2%対2.1%)。また, 死亡についても, 有意の差ではないものの増加傾向があった(2.1%対3.0%)。死亡を時期別に集計すると, 治療終了30日までは, それぞれ0.8対2.0%と差が大きく, オッズ比2.44(95%信頼区間0.82, 7.20, $p=0.0965$)であった。30日以降は, ほとんど差がなくなっていることから, 治療終了30日までの死亡の増加は, エルトロンボパグを組み合わせた強力な抗ウイルス療法に伴うものであった可能性が大きい。

iv) 利益を上回る害

以上述べてきた血栓塞栓症や肝代償不全, 消化管出血, 肝臓がんなど重大なイベントを合計すると, 対照群7.2%に対して, エルトロンボパグ群が15.0%, オッズ比2.25(95%信頼区間: 1.52, 3.43, $p<0.0001$), 絶対リスク増加7.7%と, SVRの絶対増加を上回っていた。

肝代償不全イベントの増加について試験研究者はインターフェロンの害反応によるものと考察している。しかしながら, 高ビリルビン血症とビリルビン値上昇を合わせると, 対照群(2.5%)に対して, エルトロンボパグ群(8.8%)が有意に高く(オッズ比3.79, 95%信頼区間: 2.05, 7.02, $p<0.0001$), 絶対リスク増加6.3%であった。インターフェロンとの併用ではない慢性ITP患者に対するランダム化比較試験⁵⁾においても, Grade1以上の高ビリルビン血症(基準値上限超)が, プラセボ群11.7%に対して, エルトロンボパグ群21.6%と有意に増加し(オッズ比2.03, 95%CI: 1.09, 3.78, $p=0.0347$), Grade2以上のALT増加(基準値の2.5倍超)もプラセボ

群3.1%に対してエルトロンボパグ群7.5%と, 有意ではないものの($p=0.109$)高率の傾向があった。また, 毒性試験ではラットでヒト用量の4~5倍(体表面積換算)以上で用量依存性の肝細胞障害(肝細胞脂肪変性や肝重量増加)を認め, 安全量はたかだかヒト用量の2倍(体表面積換算, 2mg/kg)であった^{1a,1b)}。

メーカーの申請資料概要^{1a)}および審査結果報告書^{1b)}にも, 総ビリルビン値の増加は間接ビリルビンの増加のためとされているが, 総ビリルビンに占める間接ビリルビン値の割合に関するデータはなく, 客観性に欠ける。また, ALT値の増加傾向や毒性試験における肝細胞障害性などを合わせて考慮すれば, 肝代償不全イベントの増加は, 単にインターフェロンの影響だけとは言えないであろう。そして, これら重大なイベントの増加, 特に死亡の有意に近い増加は, 高いSVRを得るための代償としては大きすぎると考える。

この試験では除外規定により, Child-Pugh分類(註3)での7点以上の肝障害の患者は除外されている。したがって, 試験対象者は比較的軽度の肝障害患者であったはずである。そうした軽症肝障害であってもエルトロンボパグをPEG-IFN α , リバビリンと併用すると危険であることが判明した。初期相でエルトロンボパ

註3: Child-Pugh分類: 肝硬変の重症度判定スコアのこと。血清ビリルビン, アルブミン, 腹水の有無, 肝性脳症の有無, プロトロンビン時間の5項目について, それぞれ1~3点のスコアを付け, その合計点によってA(5, 6点), B(7~9点), C(10~15点)の3群に分類して, 肝臓の障害度を評価するもの。合計スコアの大きい方がより重症となる。

グを使用して血小板数の増加が得られなかった者やエルトロンボパグ服用による有害事象でランダム化の段階に進めなかった者を除外したうえで比較試験を行ったにもかかわらず、重篤な有害事象が 20% と高率に発生し、SVR (ウイルス学的反応持続) を達成したのは、それぞれの試験で 23%, 19% に留まっている。重篤な反応の中でも重大なイベントの絶対リスク増加が、SVR の絶対増加を上回っており、死亡率も有意に近い増加傾向を認めている。したがって、非常に危険な使用方法であることが明白であるにもかかわらず、このような試験結果を根拠として FDA がどういう理由で適応承認したかについての情報は開示されていない。

v) 日本でも肝障害性血小板減少症に使われる可能性あり

米国で慢性 C 型肝炎に対する併用療法として新たな適応を取得した 2012 年 11 月の少し前(2012 年 7 月 10 日)に、日本においても用法・用量に関連する使用上の注意に、以下の下線部分が追加改訂された¹⁰⁾。

「本剤の効果は、通常 1~2 週間であらわれるので、効果の確認のためにはすくなくとも 2 週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも 3 週間は同一用量を維持すること。」¹⁰⁾

これは米国での適応拡大を先取りした実質的な適応拡大ではないだろうか。日本でも肝障害に伴う血小板減少症に対しても使用される可能性があり、大きな害が危惧される。事実、C 型肝炎への適応へ向けた国内第 II 相試験は終了し¹¹⁾、第 III 相試験への準備段階に入っている状況である。

c) 中枢神経系への影響

エルトロンボパグは分子量 564.63 (オラミン塩として) と低分子化合物であり、分配係数(log P): 4.05 (1-オクタノール/水) と脂溶性が高いという物理化学的性質を持つ。一般に低分子化合物の脳への移行と、脳からのクリアランスには化合物の脂溶性が関与し、医薬品としての脳内動態に適する分配係数(log P)は、0.9 ~ 2.5 とされ、化合物の脂溶性がこれより高い場合には血中タンパクへの結合による脳移行率の低下や脳移行後に非特異的結合が起こりうるとされている¹²⁾。ヒト体内ではエルトロンボパグの蛋白結合率は 99.9% であり、遊離型エルトロンボパグは血中濃度の 1000 分の 1 以下に過ぎないため、理論上は中枢への移行性はさほど高くないと思われる。

エルトロンボパグの承認審査時の資料^{1a)} (非臨床薬物動態 P.12)には、マウスで放射能標識マーカを用いたオートラジオグラフィで 14 日間反復投与後の全身組織内の放射能分布の結果が示されており、これによると投与終了後にエルトロンボパグは脳実質から定量限界まで消失している。これを根拠としてエルトロンボパグの中枢神経系への影響について「血液脳関門を透過しにくい」と記載されている。

しかしながら、肝障害患者での低蛋白血症やエルトロンボパグ排泄遅延の状況では遊離型エルトロンボパグが増加して中枢神経系への移行量が増える可能性があり、また血液脳関門の機能低下が起こりうる状態(感染症や小児への使用)でも移行量の増加が予想される。

中枢神経系でも海馬や大脳皮質など広範囲に TPO-R が発現している¹³⁾、この受容体を介した作用がニューロンのアポトーシスなどに

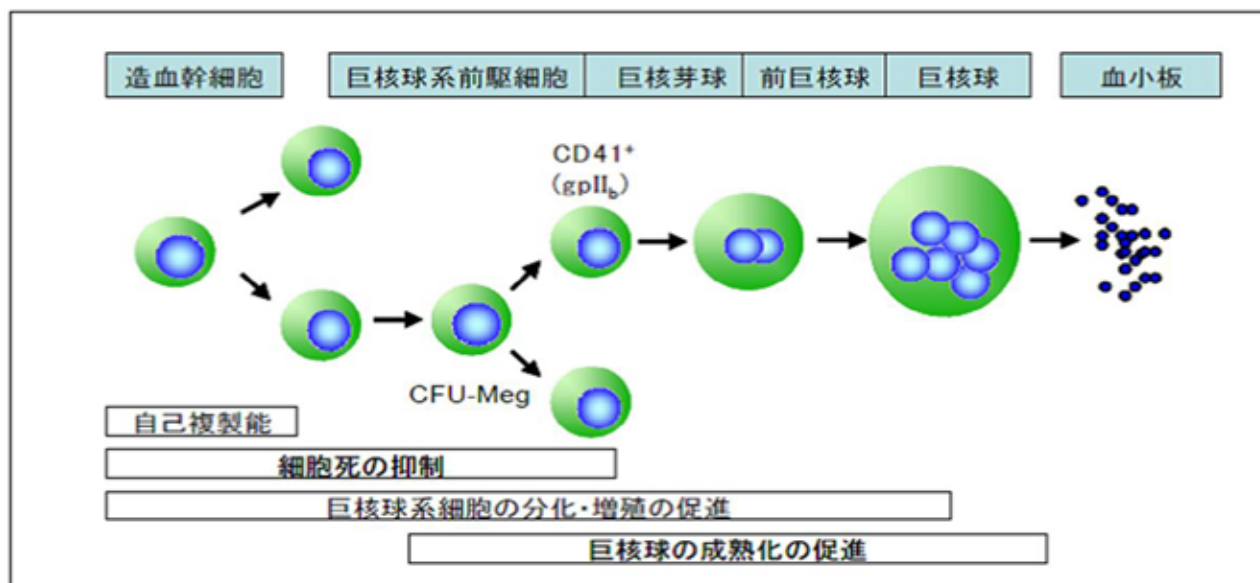
関与することが報告されている¹⁴⁾。敗血症や脳室出血の新生児の脳脊髄液中には TPO 濃度が高く、これが脳の損傷に関係する¹⁵⁾などいくつかの報告はあるが、現時点では未解明な部分も多い。しかしながら、中枢神経系でも TPO が何らかの作用を有していることはほぼ確実であり、TPO-R 作動剤による中枢への影響が懸念される。さらに脳は脂質含有率の高い組織であり、エルトロンボパグの長期使用により脳実質へ蓄積することで害が生じる可能性は否定できない。

d) 造血幹細胞の枯渇や老化、造血系腫瘍発生に繋がる可能性

TPO は造血幹細胞から血小板に至る巨核球系造血過程の広範囲に渡って作用し、巨核球系細胞の増殖促進および巨核球の成熟化、さらに造血幹細胞の静止状態の維持にも関与しているとされ、それらの作用は主に TPO-R を介して行われる^{1a,16)}。(図)造血幹細胞は成熟哺乳動物においては長管骨の骨髓腔の特殊な“niche”と呼ばれる空間にごく少数存在し、生体内で絶えず入れ替わる血球成分の補充を行っている。生体内には一生分の造血幹細胞の貯蔵があり、通常枯渇することはないと考えられているが、抗がん剤など細胞毒性のある製剤の使用や電離線照射などのストレスを受けた場合に造血能を喪失すると言われている¹⁷⁾。

TPO はヒト ES 細胞で TPO-R を介して血管内皮細胞増殖因子(VEGF)と協働して初期の血球分化を促進する作用を持つことが確認されている¹⁸⁾。エルトロンボパグは「TPO-R に作用して骨髓の巨核球系前駆細胞の増殖・分化を促進する」とされているが、前駆細胞に留まらず造血系のさらに未分化な細胞へも作用する可能性がある。実際にエルトロンボパ

図 血球の分化 文献 1a)の非臨床,薬理(2.6.2-p.3) 図 2.6.2-1 を引用



CFU-Mg:colony-forming units-megakaryocyte

CD41(gpIIb): 巨核球系細胞に特異的に発現する血小板膜糖蛋白

グがヒト臍帯血中の造血幹細胞, 未熟前駆細胞に働いて多系統の造血を促進したという in vivo での報告もある¹⁹⁾. エルトロンボパグの長期使用により人為的に造血幹細胞を動員させることで, 造血幹細胞の老化や枯渇に繋がらないかが危惧される.

また, TPO のシグナル伝達に関与する JAK2 遺伝子の変異や, TPO-R をコードする MPL 遺伝子の変異は骨髄線維症など慢性増殖性疾患の原因となることが分かっており²⁰⁾, エルトロンボパグの長期使用により造血系悪性腫瘍の発生も懸念される. それに関連しては審査報告書^{1b)} (P.77)で「骨髄線維症と同様の臨床所見をもたらす可能性がある・・・」と指摘されており, 添付文書(2012年7月)にもその点について記載されている. EXTEND study においては, エルトロンボパグ使用中(中央値 12 か月)に実施された骨髄生検 147 人のうち 59 人でグレード 1 または 2 の線維化が認められていた. そして 59 人のうち 11 人

では 2 回目の骨髄生検が施行され, 8 人では不変, 1 人でグレードが上昇, 2 人でグレードは下降していたが明瞭な悪化所見はなかったと報告されている⁷⁾. しかし, 使用前の生検所見がなく, 2 回目生検の実施数が少なく, 追跡期間も短いため, このデータをもって線維化しないとの証拠にはならない. 悪性の所見は認められなかったとのことだが, 症例数や使用年数も限られているため, 十分に安全性が確認されたとは言えず, 今後も注意深く監視していく必要があるものと思われる.

5. まとめ

エルトロンボパグは血小板増加作用を期待されて新規作用機序を持つ製剤として承認されたが, エルトロンボパグの作用点と考えられている TPO-R は体内に広く発現しており, 長期使用した場合に血小板増加作用以外にどのような影響を及ぼすのかについては, ほとんど明らかになっていないのが現状である.

これまでの試験成績からは血栓塞栓症のリスクが高まることは確実で, 出血リスクとのバランスを勘案して, 適応を慎重に見極める必要がある. エルトロンボパグの有用性には疑問が残る. その大きな理由は, マウス・ラットなど On-target 作用を示さない動物での毒性試験と短期間の臨床試験の結果のみで安全性が評価されたからである. 血小板減少症は医療現場でよく遭遇する病態であり, 長期使用の安全性が不明のまま, 安易な使用, 使用量や使用期間が増加しないように, 今後はより広い視点からの厳しい監視が必要である.

また, 肝障害性の血小板減少症に対しては, 得られる利益よりも害が大きいと考えられ, 推奨できない.

参考文献

1. 医薬品医療機器総合機構ホームページ. 医療用医薬品の承認審査情報. 新薬の承認に関する情報.
- 1a) グラクソ・スミスクライン株式会社. レボレード錠 12.5mg レボレード錠 25mg に関する資料. [http://www.info.

pmda.go.jp/shinyaku/P201000062/34027800_22200AMX00960_A100_1.pdf accessed 2014-11-07]

1b) レボレード® 審査報告書(2010 年 10 月) .

1c) レボレード® インタビューフォーム .

2. FDA web site. New Drug Application (NDA) & Biologic License Application (BLA) Efficacy Supplement Calendar Year Approvals. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM342735.pdf> [accessed 2014-11-07]

3. FDA web site. New Drug Application (NDA) & Biologic License Application (BLA) Efficacy Supplement Calendar Year Approvals. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2014/022291Orig1s012ltr.pdf [accessed 2014-11-07]

4. The U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=eltrombopag> [accessed 2013-12-01] 85 studies found for: eltrombopag

5. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377(9763): 393-402.

6. Zeng Y, Duan X, Xu J, et al. "TPO receptor agonist for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura" (Cochrane review) (last update 2011). In: "Cochrane Database of Systematic Reviews" John Wiley and Sons, Ltd. 2011; issue 7.

7. Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood* 2013; 121(3): 537-45.

8. Lupia E, Goffi A, Bosco O et al. Thrombopoietin as Biomarker and Mediator of Cardiovascular Damage in Critical Diseases. *Mediators of Inflammation* 2012; 2012: 1-12.

9. Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology* 2014; 146: 442-452

e441.

10. 平成 24 年 7 月 10 日薬食安発 0710 第 1 号別紙 5 [<http://www.info.pmda.go.jp/kaiteip/20120710A001/05.pdf> accessed 2014-11-07]

11. Kawaguchi T, Komori A, Seike M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(12):1342-51.

12. Dischino DD, Welch MJ, Kilbourn MR, et al. Relationship Between Lipophilicity and Brain Extraction of C11-Labeled Radiopharmaceuticals. *The Journal of Nuclear Medicine* 1983; 24: 1030-1038.

13. Ivanova A, Wuerfel J, Zhang J, et al. Expression pattern of the thrombopoietin receptor (Mpl) in the murine central nervous system. *BMC Developmental Biology* 2010; 10: 77. doi:10.1186/1471-213X-10-77. <http://www.biomedcentral.com/1471-213X/10/77/> [accessed 2014-11-07]

14. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Knerlich F, et al. A hematopoietic growth factor, thrombopoietin, has a proapoptotic role in the brain. *PNAS* 2005; 102(3): 862-867.

15. Reinhold A, Zhang J, Gessner R, et al. High thrombopoietin concentrations in the cerebrospinal fluid of neonates with sepsis and intraventricular hemorrhage may contribute to brain damage. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2007; 27(2): 137-45.

16. Yoshihara H, Arai F, Hosokawa K, et al. Thrombopoietin/MPL Signaling Regulates Hematopoietic Stem Cell Quiescence and Interaction with the Osteoblastic Niche. *Cell Stem Cell* 2007; 1(6): 685-97.

17. Dykstra B, Haan G. Hematopoietic stem cell aging and self-renewal. *Cell Tissue Research* 2008; 331: 91-101.

18. Srivastava AS, Nedelcu E, Esmali-Azad B, et al. Thrombopoietin Enhances Generation of CD34₊ Cells from Human Embryonic Stem Cells. *Stem Cells* 2007; 25: 1456-1461.

19. Sun H, Tsai Y, Nowak I, et al. Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, enhances human umbilical cord blood hematopoietic stem/primitive progenitor cell expansion and promotes multi-lineage hematopoiesis. *Stem Cell Research*

2012; 9: 77-86.

20. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究. 骨髄線維症 診療の参照ガイド(資料) . 2011 年 3 月. <http://zoketsushogaihan.com/file/MF.pdf> [accessed 2013-12-01]

推薦図書

医薬品の安全性と法—薬事法学のすすめ

鈴木利廣、水口真壽美、関口真人 編著
エイデル研究所

医薬品の有効性・安全性を担保し、その質的向上を図るために、薬事法をはじめとするさまざまな法律や制度があるわけだが、臨床現場で薬を扱っている者にとっては非常に複雑で分かりにくい。医学や薬学の基礎知識がない一般市民や患者にとっては尚更難解であるに違いない。責任の一部は法律家の書く条文や、行政官当局から出される通達の無味乾燥な文章にもあるが、最大の理由は、サリドマイドやスモンの歴史からも明らかのように、法律や制度は重大な薬害事件(つまり失敗)と大勢の犠牲者があってはじめて整備されてきたからである。つまりは、事実の後を法や制度が追いかけて行くわけであり、その失敗の顛末と抱き合わせで語られなければ法律や制度の意味がすんなりと頭の中に入ってゆかないのである。はしがきにも記されているように、この本は数々の薬害事件を調べてきた薬害オンブズパーソン会議(弁護士、薬害被害者、市民、薬剤師、医師、研究者で構成された NPO)の中心メンバーによる渾身の力作であり、実践の中から生まれた成果物であるという点がユニークなのである。医薬品監視のあり方を考える上で重要な個別課題：製薬企業のマーケティング戦略、臨床試験被験者の権利保護、産官学の構造の中に巧みに仕組まれた利益相反、情報の不透明性と開示に向けての戦略など、数々の問題が解き明かされ、オンブズパーソン会議 10 年間の蓄積がみごとに結実している。医療に関心のある人全てに一読を薦めたい。

(定価 5000 円+税) H.B.

オセルタミビル(タミフル)の害とその機序—最新情報

浜 六郎*

はじめに

2005年2月、タミフル服用3時間以内に心肺停止し、その後死亡した2歳児の遺族が、副作用被害の救済申請却下の撤回を求めて国(医薬品医療機器総合機構)を提訴していた東京地裁の判決が2014年9月18日にあり、原告が敗訴した。

タミフルによる死亡は大きく分けて4種類の型がある。(1)突然死、(2)異常行動後の死亡、(3)感染症悪化/多臓器不全死、(4)その他である^{1,2)}。因果関係を争って裁判となっているのは、突然死と異常行動後の事故死や、呼吸停止後に低酸素性脳症による後遺症をきたした子らの遺族・家族である。東京、名古屋、岐阜、大阪で合計13家族が提訴した(うち岐阜は終了)。今回の判決は、タミフル服用との因果関係を示す科学的根拠が揃っていないにもかかわらず、科学的論理によらない国(被告)の主張と被告側証人の意見だけを採用した判決であった。

タミフル服用後12時間以内に容態が突然急変して死亡する「突然死」は、これまでにわかっているだけで100人を超えている。2つの疫学調査^{3,4)}で、タミフルはリレンザを用いた場合の6倍³⁾ないし20倍⁴⁾突然死を起こしやすいと推定されている。製薬会社が実施した5件の毒性試験でラットの突然死が用量依存性に増加している⁵⁻⁷⁾。製薬会社と関わりのない薬理学者らが行った動物実験では、成熟ラットでも呼吸停止後に心停止している⁸⁾。これらの証拠は、タミフルが呼吸停止後に突然死させる物質であることを明瞭に示しているが、国やメーカーは、高用量のための死亡であるとして因果関係を否定している。

第2のタイプの死亡は、危険認知が障害された結果起きた事故死である。異常行動は添付文書に「副作用」項目として記載しながら、国は、企業の行った実験⁹⁾を無批判に踏襲して、異常行動はなく、脳内の受容体や酵素に全く作用しないと主張し続け、因果関係を否定している。しかしながら、企業が実施した実験で、嗅覚性方向反応低下、断崖回避不能、低覚醒となり、呼吸抑制で死亡している^{6a,7)}。さらに最近1年余りの間に、この分野で大きな進展があった。タミフルは、用量依存性にマウスに低体温を生じ¹⁰⁾、ニコチン性アセチルコリン・受容体を阻害する^{10,11)}とともに、ヒトのモノアミン酸化酵素(MAO-A)を阻害する作用¹²⁾があり、タミフルの脳室内微量注入でマウスに異常行動が生じる¹²⁾ことも証明された。

コクラン共同計画のノイラミニダーゼ阻害剤チーム¹³⁾は、承認前に実施された臨床試験総括報告書を点検し、治療の臨床試験で用量依存性の精神症状の増加、予防の臨床試験で、頭痛や、精神症状の増加、抗体産生の低下、腎障害、血糖上昇、QT延長を認めた。

2005年2月号の本誌¹⁴⁾や「薬のチェックは命のチェック誌」¹⁵⁾で、タミフルによる突然死や異常行動後の事故死について警告をしてから、すでに10年が経過しようとしている。筆者がタミフル服用後の死亡に最初に気付いた時には、死亡報告はわずかであったが、動物実験の結果は明瞭に因果関係を示していた^{5b,c)}。国は、裁判でも因果関係を否定し続けているが、因果関係を示す証拠は集積してきている。しかし、今回指摘する情報^{10-12,18,28)}の多くは、2014

年10月末に開催の安全対策部会・安全対策調査会¹⁶⁾において議論すらされていない。

あらゆる面からみて、タミフルは呼吸を停止させて人を突然死させること、異常行動を起こすことに疑いを差し挟む余地はない。

本稿では、メーカーと国による因果関係否定の主な主張、

1. 死亡は高用量を用いた場合の瀕死所見
2. 臨床用量では中枢神経関連受容体、酵素を阻害しない
3. 臨床用量では人のノイラミニダーゼを阻害しない

について最新の知見をもとに批判する。

1. 高用量で死亡した所見は毒性所見

毒性試験を実施する目的は、現れる可能性のある毒性をとらえることである¹⁷⁾。「死亡は高用量を用いた場合の瀕死所見」とのメーカーや国のこの主張は、現れる可能性のある毒性をとらえる機会を増すために行われる毒性試験の一般的原則¹⁶⁾に照らして間違いである。

その一般原則とは、(1)臨床使用状態を模倣して、(2)臨床用量を著しく超える大量あるいは臨床期間をはるかに超える投与期間で投与する、(3)血中濃度もしくは体表面積換算してヒトと比較すべきである¹⁷⁾というものである。この原則は、ロシュ社の研究者が述べたものであるが、現在でも通用する重要な原則である。

さらには、メーカーの報告では、(4)死亡ラットの血中濃度や脳中濃度でなく、生存ラットしか測定していないこと^{5c,6b)}、(5)インフルエンザに罹患したヒトの血中濃度(や脳

* NPO 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック)

中濃度)でなく、非罹患時の濃度との比較^{5abc)}でしかない点、も問題である。

また、(6)「瀕死」とすることで、タミフルによる死亡が投与直後から 24 時間以内に生じる一連の中枢神経症状の帰結としての呼吸停止後の心停止であることを無視している。以下、(1) から (6) を詳しく解説する。

(1) 臨床使用状態を模倣する

タミフルで臨床使用状況を模倣するとは、インフルエンザ罹患状態と同様の血中濃度、脳濃度が得られる動物を用いることである。その意味で、離乳前の幼若ラットは、肝エステラーゼの活性が低下し、p-糖タンパクの活性も低下するため、インフルエンザ感染時に極めて類似したよい病態モデルである。

また、静脈注射や十二指腸内注入といった方法⁸⁾によって高い血中濃度、高い脳濃度を得ることも、インフルエンザ感染時に達し得る血中濃度、脳濃度を再現するためのよい病態モデルといえる。

(2) 毒性試験では高用量を用いるのが常識

動物実験は、何百万人、何千万人のヒトが用いた際の毒性を予見するために実施されるのであるが、そこで用いることができる動物はせいぜい 1 群が 10 ~ 50 匹程度である。したがって、まれにみられる高血中濃度、高脳濃度のヒトで生じうる毒性をとらえる機会を増やすためには、平均的な臨床用量を著しく超える大量を長期間投与することが一般的である。タミフルによる突然死との関連は、高用量を用いることによるのみ再現が可能となる。

タミフル 1 カプセル(75mg)を服用した 20 ~ 36 歳の健常な日本人ボランティア男女 30 人中に、未変

化体オセルタミビルのピーク血中濃度(Cmax)が、他の人の平均値の約 10 倍を示す人が 1 人いた¹⁸⁾。最低値をとる人に比べると 25 倍以上と推測される。タイからの報告¹⁹⁾では、8 人中 1 人が、他の人の血中濃度曲線下面積(AUC)の 6 倍であった。このように、比較的少数を調査しても、個体差は極めて大きいため、何万人、何十万人の中には 10 倍を超える血中濃度や脳濃度を示す人がいても不思議ではない。

したがって、タミフルでまれに生じる致死性反応を知るためには、毒性試験で少なくともヒトの平均常用量の 10 倍、おそらくは数 10 倍から 100 倍が必要と推察される。

(3) 血中濃度もしくは体表面積換算を用いるべき

ヒトへの安全量の換算には、体重あたりでなく血中濃度もしくは体表面積あたりの用量を用いて比較すべきであることが、ロシュ社研究者の 1960 年代の著書¹⁶⁾にすでに記載されている。

後述するように、ヒトのインフルエンザ罹患時の血中濃度などのデータは公表されていないため、ヒト血中濃度と、離乳前幼若ラットとの血中濃度の比較は不可能である。したがって、体表面積換算を用いるべきである。死亡が生じなかった幼若ラットの用量は、114mg/kg であり、これは体表面積換算でヒトには 20mg/kg に相当する。幼児の標準用量は 1 回 2mg/kg であるため、1 回用量でもたかだか 10 倍にしか過ぎない。1 日用量(4mg/kg)と比較すれば、5 倍でしかない。

(4) 生存ラットの脳中濃度 Cmax が成熟ラットの 64 倍

幼若ラットの市販前 TK(toxicokinetic) 試験^{5c)}では、脳中濃度

Cmax を含め各種パラメータは、生存幼若ラットしか報告されていない。それでも脳中濃度 Cmax は 144 μ M (成熟ラットの 64 倍)となっていた。死亡ラットの脳中濃度は生存ラットよりもはるかに高くなるため、死亡ラットでは 144 μ M よりもはるかに高い濃度になっていたことが容易に推定される。

市販後 TK 試験のデータを解析したところ、理論的には 500 μ M を超えうると推計された。ただし、それよりも低い濃度で短時間に死亡しうる。いずれにしても、何百 μ M のオーダーの濃度になりうることは確かである。

この点は、後述するように、メーカーが実施した各種受容体や酵素に対する結合親和性について、3 μ M と 30 μ M の濃度しか試験をしていないことと対比して、極めて重要である。

タミフルで死亡する動物の場合には、メーカーが実施した最大濃度 30 μ M の 10 倍超の濃度にも達すると考えられるからである。

(5) 健康幼児～成人の平均濃度との比較のみ

国側証人(大野泰雄元医薬品食品衛生研究所所長)は、離乳前の幼若ラットと成人に近い薬物動態をする 1 ~ 2 歳児の血中濃度を比較して「(幼若ラットに) 300mg/kg 投与時には臨床用量投与時の約 1200 倍、500mg/kg 投与時には同約 1660 倍」と主張している(大野意見書)。

しかし、これは幼若ラットと成熟ラットを比較したのと同じであり、まったく比較にならない。むしろ、成熟ラットにおける血中濃度 Cmax と健康成人の血中濃度 Cmax は体表面積換算用量の関係(体重換算の約 5.3 分の 1)と一致しており、幼若ラットで死亡を生じない 114mg/kg

の5～6分の1の20mg/kgが、ヒトでの一応の安全量の目安となる。

しかしながら先述のとおり、この用量(20mg/kg)で得られる平均的な血中濃度に、インフルエンザに罹患していない状態で一般的臨床用量(2mg/kg)を用いて到達する人がいる。この人がインフルエンザに罹患した場合にはさらに高い血中濃度、脳中濃度に達するであろう。したがって、インフルエンザに罹患した幼児にとって、2mg/kgは決して安全な量ではない。

(6)「瀕死」について

国もメーカーも、タミフル投与後の動物の死亡は、死亡時にどの動物にも現れる瀕死の状態であるとの趣旨を述べている。しかしながら、薬物投与後24時間以内という短時間で死亡に至る場合、死亡直前の症状が瀕死状態であったとしても、薬物の種類によって、それぞれに特徴的な症状を呈する。

例えば、ベンゾジアゼピン剤では、運動性低下、運動失調、睡眠(低覚醒)、呼吸困難(抑制)の後に心停止する。痙攣を生じたとしても呼吸抑制の後である。統合失調症に用いられる薬剤でも鎮静を生じるが、動物に筋硬直を伴うカタレプシーを起こさせる点がベンゾジアゼピン剤など中枢抑制剤と決定的に異なる(ベンゾジアゼピン剤では筋弛緩が生じる)。三環系抗うつ剤では初期の鎮静から過呼吸、立毛、跳躍し、いきなり強直性痙攣を起こして死亡に至る。したがって、鎮静や痙攣が生じる薬剤で死亡に至る場合でも、呼吸が止まって低酸素状態になったから痙攣したのか、不整脈や心停止をきたして全身虚血となりその結果痙攣したのか、あるいは他の症状は特になく一次的に痙攣を生じたのか、に

よって当然違いがある。

実際、ゾルピデムの単回毒性試験では、ラットで運動性の低下、運動失調、睡眠、呼吸困難、虚脱などで死亡しており、これら一連の症状が、ゾルピデムの薬理作用ないし、その過剰反応と考えられている。

これら一連の症状を瀕死状態であるから「毒性所見」と認めないというのでは、あらゆる薬剤には毒性がないことになる。

2. 中枢神経関連の受容体や酵素を阻害する

(1) 30 μ Mでも23～41%阻害

国は、メーカーの実施した実験⁹⁾に基づき、臨床用量では中枢神経関連受容体や酵素を阻害しない、と主張している。しかし、これは、30 μ Mまで調べて50%阻害濃度(IC₅₀)に到達しなかっただけである。

しかし、L-型カルシウムチャネル(ジルチアゼム部位)は3 μ Mで14%、30 μ Mで41%、ナトリウムチャネルは11%と38%、NMDA型グルタミン酸受容体(PCPタイプ)は14%と23%、AMPA-型グルタミン酸受容体は4%と17%など、濃度依存性に阻害活性が高まっている⁹⁾。

(2) IC₅₀が30 μ Mを超える神経作動剤は少なくない

しかし、タミフルよりも急性毒性の強いアマンタジン(マウス経口単回50%致死量(LD₅₀)2000mg/kg以上^{5ab)})に対してアマンタジンは700mg/kg²⁰⁾のNMDA受容体に対する50%結合阻害濃度は、ニューロンの種類によって異なるが、3件の報告で180 μ M超(183, 215, 256 μ M)と、30 μ Mの6～8倍超であった²¹⁾。

また、ケタミンのGABA_A受容体に対する50%阻害濃度(IC₅₀)は

GABA_Aサブタイプによって異なり、 $\alpha_6\beta_2\delta$ と $\alpha_6\beta_3\delta$ 受容体に対しては、それぞれ570および245 μ Mである²²⁾。

さらに、インタビューフォーム²³⁾のデータから推定すると、ケタミンの致死性呼吸抑制濃度はおよそ20 μ Mと推定される。この濃度は、GABA_AのIC₅₀値(245-570 μ M)よりもはるかに低い。

また、オセルタミビルのカルボキシエステラーゼに対するKm値(最大反応速度Vmaxの半分をもちた基質濃度)は177 μ Mであった²⁴⁾。常用量を用いた時のオセルタミビルの血中濃度は10～200 nMで推移する。したがって、Km値(177 μ M)の1000～2万分の1(あるいはそれ以下)という低濃度のオセルタミビルを、カルボキシエステラーゼは日常的に代謝してカルボン酸体オセルタミビルとしたうえで、体内から除去しているということを意味している。

したがって、30 μ Mまでしかテストしなければ、オセルタミビルは、カルボキシエステラーゼでは代謝されないという、矛盾した結論になってしまう。

(3) 30 μ Mの検査では神経に作用しないとは言えない

これらの事実は、2つの点で重要である。

一つは、神経系の受容体への結合は、30 μ M以上で初めて50%結合阻害を示すことがあるため、30 μ Mまでの検査では、タミフルが神経系に作用しないとはいえない。

もう一つは、神経系に作用する薬剤は、50%阻害濃度よりもはるかに低い濃度で致死性の反応を生じうるため、30 μ Mで50%阻害活性が得られないからといって、その受容体に作用しないとは言えず、酵素を

阻害しないとも言えない。

(4) 用量依存性にマウスに低体温¹⁰⁾

Ono らは 2008 年, オセルタミビルがマウスに(経口および腹腔内投与で)用量依存性に低体温を生じることを報告した²⁵⁾。

これに対してロシュ社 Freichel ら²⁶⁾は, Ono らの実験で用いたオセルタミビル製剤に含まれる添加物の影響ではないか, との疑問を呈し, 自らの実験ではあまり低体温が生じないとした。

しかしながら, Freichel らの実験でも, 1 時間後には用量依存性の体温の低下傾向(p=0.0546)を認めている。

Ono ら(2013 年)¹⁰⁾は, これに対して, 純粋のオセルタミビル(未変化体)と, タミフルカプセルの懸濁液, さらに, タミフルカプセルを溶解した上澄み液をマウス(6 週齢)に投与したところ, ほとんど同じような体温低下作用を示した。2008 年の報告の 4 実験, 2013 年報告の 6 実験でいずれも明瞭な用量依存性の低体温を生じており, Freichel ら(2011 年)の論文でも有意に近い低体温の傾向を認めていることから, タミフルが低体温を生じることが間違いない。Freichel らの

実験が不適切であった可能性が高い。

(5) ニコチン性アセチルコリン受容体を阻害しニコチン作用に拮抗^{10,11)}

Ono ら¹⁰⁾は, オセルタミビルによる用量依存性の低体温作用を報告するとともに, 交感神経節遮断剤のヘキサメトニウムやメカミラミンと同様にニコチンの低体温作用に拮抗することを報告した。ヘキサメトニウムやメカミラミンは, ニューロンのニコチン性アセチルコリン受容体(n AchR)拮抗剤である。Ono ら¹⁰⁾による実験結果のまとめを表に示す。いずれにしても, 中枢性, 末梢性ニコチン作用との関係で低体温が生じていると Ono らは推察した。

オセルタミビル・カルボキシレート(OC)は脳室内投与で低体温を生じるが, 同様の作用機序を有するノイラミニダーゼ阻害剤ザナミビルでは起こさなかったことから, タミフルによる低体温作用は, ノイラミニダーゼ阻害作用とは無関係であることが明瞭である。

小野研究グループ(Muraki ら¹¹⁾)は, 培養神経芽細胞腫細胞(IMR32 細胞)を用いて, ニューロンのニコチン性アセチルコリン受容体(n AchR)に対する, 種々の濃度の未変化体オセルタミビルの影響を

実験した(註 1)。- 90mV の電圧においてオセルタミビルは濃度依存性に, IMR32 細胞で記録したニコチン誘発電流を可逆的に遮断した。すなわち, 0.3 μ M と 1 μ M では, ほとんど阻害しなかったが, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M, 100 μ M とオセルタミビル濃度の上昇とともに, 対照を 100%とした電流の相対値はおよそ 70%, 55%, 25%, 5%となった(グラフか読み取った概数)。これは, 各濃度のオセルタミビルが受容体の活性を, およそ 30%, 45%, 75%, 95%阻害したことを意味する。用量 - 反応関係が極めて明瞭であり, 50%阻害濃度は 10 μ M と 30 μ M の間にある。また, 組換え α₃β₄ニコチン性

註 1: ニコチンが IMR32 細胞のニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)を介して内向き電流を起こさせること, ニコチン性アセチルコリン受容体の遮断剤であるヘキサメトニウム(C6)の 30 μ M がそれらを遮断することを確認し, ニコチン性アセチルコリン受容体に関して, IMR32 細胞が神経細胞としての性質を十分に有していることを確認したうえで, 一連の実験を実施している。

表 オセルタミビル, オセルタミビル・カルボキシレートのニコチン等との相互作用(文献10よりまとめ)

薬剤・物質	性質	低体温作用		ニコチンの	OTの
		ip 投与	icv 投与	低体温に対する影響	
ニコチン	nAChR作動剤:初期の刺激に続き抑制(極めて複雑)*a	#	低体温	#	#
ヘキサメトニウム	nAChR拮抗剤,節遮断剤*b	低体温	#	#	ip前投与で増強
メカミラミン	nAChR拮抗剤,節遮断剤*b	低体温	#	拮抗	ip前投与で増強 icvで無影響*c
オセルタミビル(OT)	OCのプロドラッグ	低体温	低体温	拮抗	#
OC	ノイラミニダーゼ阻害剤	#	低体温	拮抗	#
ザナミビル	ノイラミニダーゼ阻害剤	#	作用なし	#	#

*a:初期には刺激するが, 持続的刺激により自身(ニコチン)の作用に拮抗するようになる(文献27)

*b:nAChR=ニコチン性アセチルコリン受容体, 節遮断剤:自律神経節遮断剤

*c:OC icvの低体温に対してもメカミラミンは無影響

OT:未変化体オセルタミビル OC:オセルタミビル・カルボキシレート ip腹腔内投与, icv:脳室内投与 #:評価外

アセチルコリン受容体を持つHEK細胞由来のニコチン誘発の電流もオセルタミビルは遮断した。この遮断は電圧依存性であり、 -100 mV, -60 mV, -40 mVにおける50%阻害が、それぞれ 10 μ M, 30 μ Mおよび 100 μ Mのオセルタミビルで得られた。

これらの事実は、用いる実験系によって、 30 μ M未満で十分な作用(50%阻害)が認められる場合と、得られない場合があることを如実に示している。

(6) モノアミン酸化酵素(MAO-A)を阻害¹²⁾

モノアミン酸化酵素(MAO)には、二種類のアイソフォームMAO-AとMAO-Bがあり、MAO-Aはドパミン、セロトニン、メラトニン、ノルエピネフリンおよびエピネフリンを分解し、MAO-Bはドパミンとフェネチルアミンを標的とする¹²⁾とされている。

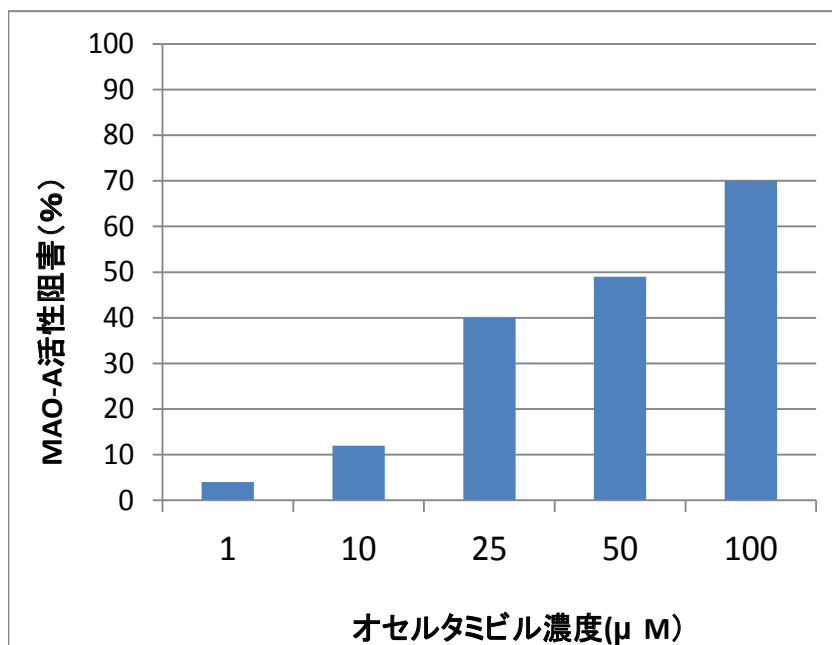
葛原研究グループ(Hiasaら¹²⁾)は、未変化体オセルタミビル(OT)が、競合的かつ選択的に、ヒトMAO-Aを阻害することを示した(図)。ただし、オセルタミビル・カルボキシレート(OC)にはその作用がないことも同時に示している。

また、MAO-Aの三次構造に基づく、イン・シリコのドッキングシミュレーションにより、OTが酵素の内ポケットに収まり得ることが示唆されている。

(7) 脳室内微量注入でマウスに異常行動¹²⁾

Hiasaら¹²⁾はさらに、マウスの脳室内にごく微量のOTあるいはOCを注入し、自動化ビデオ解析を用いた行動モニタリングを実施した。未変化体オセルタミビル(OT)は、ジャンプ行動、後ろ足立ち、臭いかぎ行

図 オセルタミビルによるヒトMAO-A阻害



基質濃度 10 μ Mにおける未変化体オセルタミビルによる阻害(文献12のグラフから読み取った概数により浜作図)。IC50は 50 μ Mと 100 μ Mの間と推定される。

動、旋回、歩行などの自発的な行動(異常行動)を有意に増加したが、OCでは増加しなかった。

論文の補助資料^{12b)}としてインターネット上で、異常行動の様子を撮影したビデオをみることができる。

3. 臨床用量の100～1000分の1で内因性ノイラミニダーゼを阻害

Crainら²⁷⁾は、臨床用量の100～1000分の1(体表面積換算)のオセルタミビルがマウスの内因性ノイラミニダーゼを阻害しうることを示す実験結果を2004年に報告した。突然死や服用直後の異常行動後の事故死とは直接には関係しないが、コクラン共同計画で解明したノイラミニダーゼ阻害によると考えられる抗体産生低下、高血糖、腎障害、QT延長などの発症機序として極めて重要である。

この文献については、これまで本誌などで触れてこなかったので紹介する。

(1) 組織傷害と侵害性疼痛

組織が損傷したときには、痛みを生じる。痛みは、その部位を過剰に動かすことから守るという役割を有しており、組織の傷害時に痛みを感じやすくなるということは、目的にかなった反応である。

内因性の糖脂質GM1 ガングリオシド(glycolipid GM1 ganglioside)は、侵害受容ニューロン(傷害による痛みを感じる神経細胞)において、極めて重要な役割を果たしている。ノイラミニダーゼ(シアリダーゼ)は、これらの神経細胞単位(ニューロン)において、シアル酸が多数結合したポリシアル酸付加ガングリオシドからシアル酸を酵素的に除去することにより、GM1(モノシアロガングリオシド)の濃度を上昇させる²⁷⁾。

これは、組織傷害に際して、ノイラミニダーゼが活性化する結果、GM1 ガングリオシドが増加して痛みを生じることにつながっていることを意味する。この反応は、それ以

上の組織損傷を起こさないために目的にかなった反応である。

なお、感染を受けた動物においては、CD8⁺T 細胞表面の GM1 ガングリオシドが増加して免疫反応が進む²⁸⁾。常用量相当のオセルタミビルが投与された RSV (ノイラミニダーゼを持たないウイルス)を感染させたマウスの CD8⁺T 細胞表面の GM1 ガングリオシドの増加を抑制した²⁸⁾。この動物では、体重抑制症状が改善したが、ウイルス量は増加した。その機序として、常用量のオセルタミビルが、マウスの内因性ノイラミニダーゼを阻害した結果、GM1 ガングリオシドを減少させたためであろうと考察されている²⁸⁾。

また、常用量のオセルタミビルを投与されたマウスの呼吸器粘膜の IgA 抗体が対照群の約 5 分の 1 に低下した^{29,30)}。これも同様に、オセルタミビルがマウスの内因性ノイラミニダーゼを阻害した結果であろう。

(2) オセルタミビル 10 μg/kg でモルヒネの鎮痛作用に影響

オセルタミビルの用量 - 反応関係の解析結果では、オセルタミビル 10 μg/kg(ヒト換算で 1 μg/kg)という低用量でも、1mg/kg のモルヒネの鎮痛効果を増強したが、100 μg/kg や 1mg/kg にオセルタミビル用量を増加しても、効果の増加はわずかであった²⁷⁾。

Crain らのこの実験結果は、モルヒネの鎮痛作用を常用量よりも少量のオセルタミビルが増強すること、モルヒネによる痛覚過敏を常用量よりも少量のオセルタミビルが消失させることを示している。この結果は一見、オセルタミビルに利益があるように見える現象であるが、実は組織損傷を不顕在化する方に働く不都合な反応である可能性がある。

いずれにしても、この実験で重要

な点は、モルヒネの鎮痛作用に対するオセルタミビルの作用は、オセルタミビル・カルボキシレートがマウスの内因性ノイラミニダーゼ(シアリダーゼ)を阻害し、ニューロンの GM1 ガングリオシドの合成を抑制した結果であるという点にある。

ヒトで用いるオセルタミビルの 1000 分の 1 相当量でオセルタミビル・カルボキシレートが、マウスの内因性ノイラミニダーゼを阻害し、マウスのモルヒネに対する感受性がさまざまな影響を受けたことの重要性は、いくら強調しても強調し過ぎることはない。

ヒト常用量では、当然、内因性ノイラミニダーゼはオセルタミビル・カルボキシレートにより阻害されることを示しているからである。

4. 非臨床的結果のまとめ

動物実験・実験室内実験からの証拠を合わせると、タミフルによる突然死、異常行動後の事故死、抗体産生低下や高血糖、腎障害、QT 延長などの害の発症機序について、以下のような事実が判明している。そのため、疫学的因果関係(関連の一貫性、時間性、強固性、整合性)を支える基礎的事実が揃ってきており、因果関係はもはや疑いないといえる。

- ①ニコチン性アセチルコリン受容体を阻害して、中枢性・末梢性に低体温を生じ、
- ② MAO-A を阻害してドパミンなどの活性を高め興奮させ、
- ③幼若ラットで感覚異常(嗅覚性方向反応欠如)、認知機能異常(断崖回避反応欠如)、意識障害(低覚醒)を起し、
- ④血中 - 脳中濃度が著しく高くなる人に呼吸異常・呼吸を抑制して死亡させる(呼吸停止の機序については未解明だが現象は確実)。
- ⑤十二指腸内投与や静脈内投与では

一時的な頻呼吸から呼吸抑制に転じて呼吸停止し、ついには心停止させる。

- ⑥遅発性の影響として、免疫細胞や神経細胞をはじめ、体内の各種細胞の内因性ノイラミニダーゼが阻害され神経機能、免疫機能、内分泌機能に必要な生体反応が障害される。

参考文献

- 1) Hama. R Oseltamivir's adverse reactions: Fifty sudden deaths may be related to central suppression. BMJ. 2007 Jul 14;335(7610):59
- 2) Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. Int J Risk Safety Med. 2008; 20(1,2) : 5-36.
- 3) a) Hama R, Johns M, Hayashi K, Sakaguchi K et al. Oseltamivir and early deterioration leading to death: A proportional mortality study for 2009A/H1N1 influenza. Int J Risk Safety Med. 2011; 23 (4):201-15.
- b) 浜六郎, 坂口啓子, 林敬次, オセルタミビル(タミフル)による突然型死亡 - 初めての疫学研究によるエビデンス, TIP「正しい治療と薬の情報」2011: 26(12): 182-188. (3a の翻訳と解説)
- 4) 浜六郎, 平成 23 年(行ウ)第 155 号他医療費・医療手当等不支給処分取消等請求事件, 鑑定意見書(12) (2014 年 8 月 18 日付)
- 5) 中外申請資料概要
 - a) タミフルカプセル <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g001202/index.html>?
 - b) タミフルドライシロップ <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200200011/index.html>
 - c) タミフルカプセル予防 <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200400015/index.html>
- 6) F.Hoffmann-La Roche (中外製薬提供), 情報公開法により開示された結果
 - a) タミフルの幼若ラットにおける経口投与毒性試験(最終報告書草案) :Revised Draft Final (英文) および, 日本語要約
 - b) Toxicokinetics Phase Report for the Final Study Report of Study No ■■-62001 研究番号 No ■■-62001 の最終報告用, トキシコキネティクス報告(情報開示請求により開示された資料; ■は伏せ字)
- 7) Freichel, C., Prinssen, E., Hoffmann,

- G., et al. Oseltamivir is devoid of specific behavioral and other central nervous system effects in juvenile rats at supratherapeutic oral doses. *International Journal of Virology* 2009; 5 (3):119-130.
- 8) Kimura S, Niwa Y, Iwajima Y, Nagano Y, Ono H, Haji A. et al. High doses of oseltamivir phosphate induce acute respiratory arrest in anaesthetized rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Oct;111(4):232-9.
- 9) Lindemann L, Jacobsen H, Schuhbauer D, et al. In vitro pharmacological selectivity profile of oseltamivir prodrug (Tamiflu) and active metabolite. *Eur J Pharmacol.* 2010 Feb 25;628(1-3):6-10.
- 10) Ono H, Iwajima Y, Nagano Y, Chazono K, et al. Reduction in sympathetic nerve activity as a possible mechanism for the hypothermic effect of oseltamivir, an anti-influenza virus drug, in normal mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013 Jul;113(1):25-30.
- 11) Muraki K, Hatano N, Suzuki H, Muraki Y, Iwajima Y, Maeda Y, Ono H. Oseltamivir Blocks Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptor-Mediated Currents. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014 Jun 26.
- 12) a) Hiasa M, Isoda Y, Kishimoto Y, Kuzuhara T et al. Inhibition of MAO-A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir. *Br J Pharmacol.* 2013 May;169(1):115-29
b) Supporting Information:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.12102/suppinfo>
- 13) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Heneghan CJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.
- 14) 浜六郎, オセルタミビル(タミフル)初回服用後, 睡眠中に突然死, 乳幼児には禁忌と考えるべき, T I P「正しい治療と薬の情報」(2005):20(2):21-25
- 15) N P O 法人医薬ビジランスセンター(薬のチェック), 乳幼児にはタミフルは禁止に(2005.2) <http://www.npojip.org/contents/book/mag012.html>
- 16) 平成26年度第6回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(2014年10月29日開催)
- 17) Zbinden G. Experimental and Clinical Aspects of Drug Toxicity. *Advances in Pharmacology* 1963:2(C), pp. 1-112
- 18) Suzuki Y, Uemura N, Takada M, Ohshima T, Itohda A, Morimoto T, et al. The effect of carboxylesterase 1 (CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013; 69(1): 21-30.
- 19) Wattanagoon Y, Stepniewska K, Lindegårdh N, et al. Pharmacokinetics of high-dose oseltamivir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar;53(3):945-52.
- 20) アマンタジンインタビューフォーム
- 21) Danysz W, Parsons CG, Kornhuber J, Schmidt WJ, Quack G. Amino-adamantanes as NMDA receptor antagonists and antiparkinsonian agents--preclinical studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997 Jul;21(4):455-68
- 22) Hevers W, Hadley SH, Lüddens H, Amin J. Ketamine, but not phencyclidine, selectively modulates cerebellar GABA(A) receptors containing alpha6 and delta subunits. *J Neurosci.* 2008 May 14;28(20):5383-93.
- 23) 第一三共株式会社, ケタラールインタビューフォーム(2012年6月改訂版)
- 24) Shi D, Yang J, Yang D, LeCluyse EL, Black C, You L, Akhlaghi F, Yan B. Anti-influenza prodrug oseltamivir is activated by carboxylesterase human carboxylesterase 1, and the activation is inhibited by antiplatelet agent clopidogrel. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006 Dec;319(3):1477-84
- 25) Ono H, Nagano Y, Matsunami N, Sugiyama S, Yamamoto S, Tanabe M. Oseltamivir, an anti-influenza virus drug, produces hypothermia in mice. *Biol Pharm Bull.* 2008 Apr;31(4):638-42.
- 26) Freichel C, Breidenbach A, Hoffmann G, Körner A, et al. Absence of central nervous system and hypothermic effects after single oral administration of high doses of oseltamivir in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2012 Jul;111(1):50-7.
- 27) Hardman JG, Limbird LE and Gilman AG, Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th ed McGraw-Hill, 2001
- 28) Crain SM, and Shen KF. Neuraminidase inhibitor, oseltamivir blocks GM1 ganglioside-regulated excitatory opioid receptor-mediated hyperalgesia, enhances opioid analgesia and attenuates tolerance in mice. *Brain Research.* 2004:995:260-266.
- 29) Moore ML, Chi MH, Zhou W, et al. Cutting Edge: Oseltamivir decreases T cell GM1 expression and inhibits clearance of respiratory syncytial virus: potential role of endogenous sialidase in antiviral immunity. *J Immunol.* 2007 Mar 1;178(5): 2651-4.
- 30) Takahashi E, Kataoka K, Fujii K, Chida J, Mizuno D, Fukui M, Hiro-O Ito, Fujihashi K, Kido H. Attenuation of inducible respiratory immune responses by oseltamivir treatment in mice infected with influenza A virus. *Microbes Infect.* 2010 Sep;12(10):778-83.
- 31) 浜六郎, ノイラミニダーゼ阻害剤による免疫抑制, TIP「正しい治療と薬の情報」2012:27(1):9-14。(文献30を解説)

お知らせ

前号でお知らせしたように、来年は本誌の事務局が大阪に移り、編集長も別府宏園から浜六郎に交代します。A4版, 20~24頁建てで、年に6回、毎奇数月に発行される予定です。読者の希望により、電子版のみの購読(年間:3000円+税)と、電子版+印刷版の両方購読(年間5000円+税;送料込み)のいずれかを選択することができます。詳細は、大阪事務局にお問い合わせ下さい。既に、2015年の購読料を東京の医薬品・治療研究会事務局に振り込まれた方は、自動的に読者情報と送金額すべてを大阪事務局に移管しますので、余分の手続きをなさる必要はありません。購読申し込みと送金が年明けになりそうな方は、直接大阪に申し込みと送金をお願いいたします。

詳細はTIP誌ホームページ(<http://tip-online.org/>)およびNPO医薬ビジランスセンターのホームページ(<http://www.npojip.org/>)にもお知らせする予定です。

WHO はタミフル備蓄方針を転換？

コクランチームの研究結果の概略

コクラン共同計画研究チーム (コクランチーム) は、2014 年 4 月、オセルタミビル (タミフル) など抗インフルエンザ剤に疑問を呈する研究結果を公表した¹⁾。これは、2009 年から 4 年がかりで BMJ と協力して情報開示のキャンペーンをした結果、メーカーなどから未公表の 46 件の臨床試験総括報告書入手し、合計 24000 人の患者から得られたデータをメタ解析したものである。

その結果、タミフルは、症状改善を半日程度短縮するが、入院や肺炎など合併症は減らすことができなかった。予防目的で用いてもインフルエンザ様症状発症を防止しなかった。一方、予防の試験では、精神症状や頭痛を有意に増加し、高血糖イベントや腎障害、QT 延長も増加した。その結果、コクランチームは、結論として以下のように述べている。

コクランチームの結論¹⁾

コクランチームの著者らは、臨床実践上の意義として、以下のように結論している^{1,2)}。

毎年のインフルエンザおよびパンデミックインフルエンザ両方の発生において重篤なアウトカムを防ぐために、患者や臨床医、行政当局者がこれらの薬剤を使用することを支持するエビデンスは存在しないようである。臨床使用における推奨事項と薬剤添付文書の表示は、これらの結果を反映させるように変更する必要がある。このレビューの結論に基づいて、臨床医と医療関係行政当局者は、インフルエンザに罹患した人へのノイラミニダーゼ阻害剤を勧める現在の勧告を直ちに改定すべきである。われわれの結果は、オセルタミ

ビルとザナミビルの両剤が、インフルエンザ様疾患の成人の症状緩和までの時間を短縮することを確認した (喘息小児への同様の効果はない)。しかしながら、オセルタミビルとザナミビルのいずれも肺炎のようなインフルエンザ合併症および入院や死亡のリスクを低減することを示す信頼できるエビデンスは得られなかった。また、喘息小児や高齢者のように合併症のリスクが高い患者であっても、合併症のリスクを減少させる有益な効果を示すエビデンスは認めなかった。

様々な議論と WHO

これに対して様々な議論が巻き起こっており、世界保健機関 (WHO) は、タミフルを必須薬剤リストから除くかどうかの議論の渦中に置かれていると、フィナンシャル・タイムズの Jack 氏が英国医学雑誌 (BMJ) 上で論説している³⁾。

議論の一つは、2009 年パンデミックインフルエンザ患者の観察研究でオセルタミビルが入院患者の死亡を有意に減少させたとする PRIDE Consortium (代表 Muthuri 氏) によるもの⁴⁾。これは、ロシュ社出資による研究であり、コクランチームはすでに厳しく、その方法論について批判済みである⁵⁾。

ロシュ社自身も、批判を提出しており、コクランチームの反論とともに、いずれ公表される予定である。Mugas という会議 (議長 Pocock) もデータ解析したが、その開催旅費をメーカーから受け取ったかどうかで問題となっている。

ロシュ社などから財政援助を受けている欧州科学者ワーキンググループ (WG) の見解は、欧州 CDC の備蓄の決定に影響を及ぼし、同 WG は

2014 年の夏「新たなエビデンスはあるが備蓄はこれまで通り」と早々に結論したという³⁾。

WHO は備蓄を推奨していない？

Jack 氏の論説³⁾によれば、進藤奈邦子氏 (WHO インフルエンザ・呼吸器疾患チームリーダー) が「我々の主要な懸念は、非季節的インフルエンザによる重篤なインフルエンザだ。コクラン・レビューは WHO の方針にあまり影響を及ぼさない。」「WHO はパンデミックにオセルタミビル備蓄は推奨していない、季節性インフルエンザのガイドラインはない」という。そして、現在、専門家のレビューによるインフルエンザ・ガイダンスの改訂が予定され、来年早々にも公表されそうだと³⁾とのことである。

WHO は備蓄をひそかに撤回？

Jack 氏が伝える WHO 進藤氏の発言について、コクランチームのメンバー 2 人が rapid response を投稿し、次のように述べている⁶⁾。

「WHO が BMJ に伝えたという進藤氏の発言 (前出) に驚いている。備蓄のために何千億円も費やしている世界中の政府はこれを知っているのか？ 数週間前、英国でも米国 CDC や WHO と同様「備蓄」の決定をした。備蓄しない方針に転換したのなら、2005 年に寄付された 300 万人分の備蓄用タミフルは処分したのか？ WHO は最近 10 年間、パンデミック以外の期間にも抗ウイルス剤を使用するよう加盟国を奨励してきたが、その根拠 (インフルエンザに関するグローバルアジェンダ) では、「パンデミック時に抗ウイルス剤やワクチンを広く適切に使用できるかどうかは、非パンデミック時期 (季節性インフルエンザで) できかに精通しておくかにかかってい

る”と言っている。重要な公衆衛生上の利点にすべて欠け、薬剤のリスクに関して疑問を呈する証拠を見出したコクラン・レビューの著者として言いたい。いまだにWHOは臨床試験データを独自に解析しようとしているが、タミフルの備蓄を推奨しないなら、なぜ方針転換したのかWHOは公表すべきだ。」⁶⁾との趣旨で、強く批判している。

参考文献

1) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ,

Heneghan CJ et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 10;4:CD008965.

2) NPOJIP. 薬のチェックは命のチェック(速報版)No168 タミフルの無効と害が証明される <http://www.npojip.org/sokuho/140410.html>

3) Jack A. Will Tamiflu recommendations change this winter? <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6742>

4) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Zuo, W et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of

individual participant data The Lancet Respiratory Medicine 2014; 2(5): 395-404.

5) Jones M, Del Mar C, Hama R. Statistical and methodological concerns about the beneficial effect of neuraminidase inhibitors on mortality. Lancet Respiratory Medicine. 2014; 2(7): e9-e10

6) Doshi P and Jefferson T. Has WHO quietly reversed its support for Tamiflu stockpiling? <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g6742/rapid-responses>

薬剤性難聴

* Drug-induced hearing loss

** Prescribe International 2014; Vol.23 (No.155): 290-294

さまざまな副作用の中で、いくつかの薬物は、患者の環境認知を損なうような感覚障害を引き起こす。プレスクリル誌では、これまで薬剤誘発性の味覚障害と視力障害に関するレビューを行ってきたが、今回は薬剤性難聴¹⁻⁵⁾に注目した。聴覚障害にはどんなタイプがあるだろうか？非薬物性障害の主な原因は何だろうか？そして、どんな薬が聴覚障害を引き起こすだろうか？

以下の記事は、プレスクリル誌の独自の標準的手法を駆使して行った文献レビューに基づいて書かれたものである(ページ〇〇参照)。

I. 耳および聴覚に関する簡単な解剖生理学

ヒトの耳は3つの部分から構成されている。外耳：耳介および外耳道が含まれる。中耳：鼓膜、耳小骨(つち骨・きぬた骨・あぶみ骨)、および中耳と鼻咽頭を繋ぐ耳管が含まれる。内耳：蝸牛(聴覚器官)と前庭装置(平衡器官)が含まれる。蝸牛に有

毛細胞があり、そこから聴覚神経線維が発している⁶⁻⁸⁾。

音波は、外界から外耳道を経て鼓膜に振動を伝える。鼓膜の振動は耳小骨から内耳液へと順繰りに波動を伝える。その動きは有毛細胞を刺激し、振動は電気シグナルに変換され、それが聴覚神経を介して脳に伝わり、次いで脳はその後聴覚情報を解析する⁶⁾。

部分的または全般的な聴力低下(難聴)は、このような聴覚構造の一部ないし複数が障害されることによって生じる一般的な障害である。難聴の有病率は年齢とともに増加する：21～34才では5%未満だが、65～84才では約45%に難聴が見られる⁶⁾。

II. 伝音性または感音性難聴；発症は突発性または緩徐

難聴は障害部位(単数または複数)により3つのカテゴリーに分類される^{6,9)}。

伝音性難聴は外耳または中耳に関

する障害であり、耳道の閉塞、鼓膜穿孔、耳管機能障害、耳小骨障害、中耳の液体貯留などによって生じる^{6,9)}。

感音性難聴は内耳・聴神経・さらに稀には聴覚皮質の損傷によって起こる神経シグナル伝達障害に起因する^{6,9)}。このタイプの難聴には、ときに真性眩暈を伴うことがある^{6,10)}。

耳鳴りは、外界の振動がないにも拘わらず生じる音の認識である。耳鳴りは、一般集団でもよくみられる現象であり、しばしば、聴覚障害を伴う。通常は聴覚系の異常によるが、その根本的な原因を決定することはしばしば不可能である。耳鳴りは、蝸牛有毛細胞の機能不全の前兆となる場合がある^{6,11-14)}。

混合性難聴は、伝音性と感音性の両者が障害されることによって生じる^{6,9)}。

難聴は片側性・両側性いずれの場合もあり、症状発現は緩徐なこともあれば突然のこともありうる。ときには、疼痛、感染徴候(発熱、局所搔痒感)、神経学的障害などの非特異的症状を伴い、これによって何らかの特定原因が示唆される場合も

ある^{6,15)}。

Ⅲ. 老化, 先天性疾患, 感染症, 外傷, 中毒, 腫瘍

高齢化は、難聴の最も一般的な原因の一つであり、この場合の聴覚低下は感音性・進行性・両側性である⁶⁾。

伝音性・感音性聴覚障害の原因はさまざまである^{6,9)}。

先天性異常と未熟児: 21 トリソミー、骨硬化症、ムコ多糖症、神経線維腫症などの遺伝性疾患に伴って聴力低下がみられる場合がある^{6,9,12,16-20)}。

他の原因としては、胎内感染症(トキソプラズマ症、ウイルス性肝炎、サイトメガロウイルス、HIV、風疹、梅毒)または胎内での中毒性物質曝露(メチル水銀、キニーネ、メトトレキサート)などがある^{6,9,20-23)}。

低酸素症やアシドーシスなどの未熟児の周産期合併症は難聴のリスクを増大させる⁹⁾。

感染症; 中耳炎, 髄膜炎, 蝸牛炎: 外耳および中耳感染, 上気道感染症, 副鼻腔炎によって伝音性難聴をきたすことがあるが、通常は一過性のものである^{6,9,23-26)}。

細菌性髄膜炎、特に髄膜炎菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌による感染は、小児期における後天性難聴の最も一般的な原因である。これはときには不可逆的であり^{9,27)}、内耳構造に対する細菌の直接作用やこれに付随する炎症反応²⁸⁾に起因する。

その他、ときにみられる不可逆的感音性難聴の原因としては、ウイルス性蝸牛炎、髄膜脳炎、麻疹、ムンプスなどがある^{6,23,29,30)}。

外傷; 異物刺入, 圧力, 骨折, 騒音などによる: 難聴の一部は、鼓膜穿孔, 側頭骨骨折, 飛行中やスキューバダイビング中における外部圧力の突然かつ激的な変化などが原因とな

る^{6,31)}。

強大な騒音が内耳構造を不可逆的に損傷することがある。騒音の有害作用は、音の強度・持続性・繰り返しによって増大する^{6,32,33)}。

腫瘍, 代謝障害, 内分泌障害, 自己免疫疾患: 外耳道の閉塞, 特に耳垢の蓄積や乾癬などの皮膚疾患で外耳道が塞がると可逆性の難聴を引き起こすことがある^{6,34)}。

聴覚系のさまざまな部分に生じる良性・悪性腫瘍によって、伝音性・感音性聴覚障害が起こる可能性がある^{6,35)}。

ときには内分泌および代謝障害が、難聴の原因となる場合があり、この中には、糖尿病(内耳の血管障害または神経障害による)、甲状腺疾患、新生児高ビリルビン血症(聴覚神経障害と蝸牛損傷を引き起こす)などが含まれる^{6,9,36)}。

めまい・耳鳴り・進行性難聴併発するメニエール病は内耳性障害である。これは一般に内リンパ液が過剰産生される結果、内耳圧が亢進することに起因すると云われている^{6,23)}。

その他、難聴を引き起こす可能性がある疾患としては関節リウマチ、紅斑性狼瘡、多発性硬化症、脳卒中、及びパジェット病などがある^{6,37)}。

中毒性物質: 重金属(ヒ素、カドミウム、鉛、水銀およびその化合物)、臭素酸カリウム、コバルト、グリコールエーテルおよびトルエンなどに曝露することで不可逆性の難聴を引き起こすことがある^{9,23,38,39)}。

コカインの鼻腔内投与または静注が、片側性・両側性の感音性難聴を引き起こすことが示唆されている⁶⁾。

医原病: 耳垢除去や手術などの介入、局所麻酔なども聴力障害を引き起こすことがある^{6,23,34)}。

頭蓋内、鼻腔または咽頭腫瘍に対する放射線療法なども聴覚関連構造

に損傷をもたらし、難聴を引き起こす場合がある⁶⁾。

Ⅳ. 薬はときに不可逆的な聴覚障害を引き起こしうる

耳毒性薬は、しばしば感音性難聴を引き起こすことがあり、内耳構造(特に有毛細胞)や聴神経に直接作用し、ときに不可逆性の変化を引き起こす^{6,9,23,40-43)}。この内耳毒性の基礎となる正確なメカニズムは一般的に知られていないか、部分的にしか理解されていない^{6,9,23,40,41)}。末梢神経障害を起こす薬は、聴神経を損傷することにより難聴をきたす可能性がある⁴¹⁾。

薬物誘発性難聴は、片側性・両側性いずれの場合もあり^{23,42,43)}、発症は突然のこともあれば、徐々に現れることもある^{23,42,44)}。難聴が徐々に発生した場合、薬の関与を疑うまでに数ヶ月、あるいは数年を要することさえある⁴³⁻⁴⁶⁾。

薬の耳毒性はしばしばその投与量と曝露期間に依存する^{23,40)}。聴力低下は、治療を継続することにより悪化するが、時には使用中止しても進行することがある^{6,23)}。

様々な要因が、薬物性難聴のリスクを高める。たとえば: 若年/高齢であること(その影響は薬によって異なる); 脱水; 薬物消失の速度(特に腎不全など); 他の耳毒性薬の同時併用などが関係する^{6,13,23,44,47)}。

多くの耳毒性薬は同時に毒性も持っており、特にアミノグリコシド、シスプラチン、バンコマイシンがこれに当たる^{23,48-52)}。

点耳薬にも耳毒性物質が含まれていることがあり、鼓膜穿孔があると内耳への浸透性が高まり、永続的難聴のリスクが増大する^{43,53,54)}。

予防措置: 患者が聴覚障害を引き起こすことが分かっている薬を処方する場合は、年齢・腎障害・耳毒性を

もつ他の薬剤の併用など、その患者や薬剤に関するすべてのリスク要因を考慮する必要がある。また患者に対しては、彼らが聞こえ難さ、めまい、耳鳴りなどの警告サインに気づくように、そのリスクをきちんと伝えておく必要がある。

患者が難聴を示している場合は、可能性のあるさまざまな原因の中で、薬がはたす役割を考慮する必要がある。これらの中には外耳道に直接投与する局所製剤も、全身投与薬剤も含まれる。高齢化だけが聴覚障害の原因ではないことを留意しなければならない。

V. アミノグリコシド：用量依存性の耳毒性

アミノグリコシドは、しばしば前庭と蝸牛に対して不可逆的な耳毒性を発揮する。これらの毒性作用は通常治療を開始して数日後または数週間後に起こり、ときには耳鳴りが前兆として先行する^{13,23,40,44}。アミノグリコシドには腎毒性もあり、腎臓から排泄される。アミノグリコシドの治療マージンは狭く、中毒量と治療用量が近いことを意味する^{23,40,44}。

いくつかの要因がアミノグリコシドの耳毒性を増強する。これらの要因の中には1日用量の多さ、血中濃度の高さ、蓄積量、10日を超える治療期間、若年か高齢か、脱水、既存の聴覚障害、肝機能や腎機能の障害、遺伝的素因、大音響騒音への曝露、アミノグリコシド治療の既往、耳毒性・腎毒性をもつ他薬剤との同時併用などが含まれる^{13,23,40,44,55,56}。

アミノグリコシド系薬は、単独または他の物質との組み合わせで、点耳薬として市販されている。これらの薬が耳道内に注入されると不可逆的な中毒性難聴を引き起こすことがある。これらの薬は、処方する前にその益対害バランスを適正に評価

すべきであり、鼓膜穿孔がある場合は用いてはならない^{23,43,49}。

アミノグリコシドを妊婦に投与すると胎児の聴神経に損傷を引き起こす可能性がある^{23,44}。

予防措置：アミノグリコシド系薬の聴覚毒性と腎毒性を考えると、これらの薬は重症感染症だけに限定して用い、使用期間もできるだけ短くし、リスク因子を考慮すべきである。用量はクレアチニン・クリアランスに基づいて調整すべきであり、治療中は血清クレアチニンをモニターする必要がある。毒性を抑制するためには、残留アミノグリコシド濃度を(次の用量を投与する30分前に)測定することも重要である。

VI. バンコマイシン、マクロライド、テトラサイクリンとその他の抗生物質

ポリミキシンBの点耳薬には耳毒性があり、特に鼓膜穿孔がある患者には避けるべきである^{23,48}。

バンコマイシン静注には用量依存性の耳毒性があり、ときに不可逆的な害をもたらす。バンコマイシンには腎毒性もあり、腎臓から排泄される。難聴は、時には薬物投与を中止した後も悪化することがある。耳鳴りは、聴力低下より前に先行して現れる場合がある²³。テイコプラニンについても耳毒性の症例報告があるが、その頻度はバンコマイシンよりも低いようである^{23,57}。

マクロライド系薬は、用量依存性に難聴を引き起こすことがあるが、その変化は通常は可逆的である。この有害作用は、エリスロマイシン静注で特に多いが、エリスロマイシンの経口投与でも起きることがある^{23,58,59}。

ミノサイクリンは前庭毒性を示すことがあり、眩暈を引き起こす。耳鳴りと難聴もときに報告されたこと

がある^{23,60}。

髄膜炎でセフトリアキソン治療を行った児童でも軽度から中等度の難聴が報告されている^{23,47}。

VII. 抗真菌薬、抗マラリア薬、インターフェロンとその他の抗感染症薬

抗真菌薬の、アムホテリシンB、グリセオフルビン、イトラコナゾール、テルビナフィンが難聴を引き起こすことがある。アムホテリシンBには腎毒性もある。アムホテリシンBとグリセオフルビンでは、末梢神経障害が報告されている^{23,47,61}。

抗マラリア薬のキニーネは、キニーネ中毒を引き起こすことがあり、耳鳴り、聴覚障害(可逆性難聴を含む)、霧視、頭痛、めまい、錯乱、嘔吐、腹痛などを生じる^{9,23,62}。クロロキンは、耳鳴り、感音性難聴、末梢神経障害^{23,63}を起こす場合がある。メフロキンとアーテメータも^{23,64}関係している。

抗ウイルス薬の中で、ベグ化および非ベグ化インターフェロンは、感音性難聴を引き起こす場合があり、通常は片側性である。前向き研究では、49人の患者中18人が聴力障害を経験し、特にインターフェロンβを投与された患者ではその傾向が強かった。投薬を中止すると、聴力は改善した。インターフェロンアルファとリバビリンの併用を受けた6人の患者では、突然の難聴発症がみられ、投薬を中止しても聴力は完全に元へは戻らなかった。しかしながら、治療をそのまま継続してもそれ以上の悪化は観察されなかった^{23,54}。

ある種のC型肝炎の治療に用いるボセプレビルは、聴力低下を引き起こすことがある²³。

麻疹およびムンプスの弱毒化ワクチン株が重大かつ非可逆性の難聴を引き起こすことがあるが、そのリス

クは自然感染の場合よりは低い。その推定頻度は、麻疹・ムンプス・風疹ワクチン 600 万～800 万接種につき 1 例程度である²³⁾。

B 型肝炎ワクチンでも可逆性の聴力低下が報告されている⁶⁵⁾。

VIII. がん治療薬：特にシスプラチン

シスプラチンは最も耳毒性のある抗がん剤^{6,23)}である。多くのがん治療薬で中枢および末梢神経障害を引き起こすことがあり、ときに聴神経を冒す⁴¹⁾。

シスプラチンおよびその関連化合物：シスプラチンは累積的かつ用量依存性に聴力低下を引き起こし完全聾となることさえある。悪化要因としては、若年および脳・頭蓋底への放射線照射がある。シスプラチンには腎毒性があり、末梢神経障害を引き起こすことがある^{6,23,41)}。イホスファミド自体には、本来耳毒性はないが、シスプラチン起因性難聴のリスクを増大させる⁵⁰⁾。

カルボプラチンの耳毒性および神経毒性はシスプラチンよりも弱い。低い神経毒性ある。その耳毒性は高用量で発現し(患者の約 1% に影響を与える)、その耳毒性はときに治療後数年経過して漸く分かることもある^{23,66)}。

ビンカアルカロイド：ビンブラスチンなどのビンカアルカロイド、そして何よりもビンクリスチンは聴力の部分的ないし完全な脱失をきたすことがあるが、その大部分は投薬を中止すれば可逆性である^{23,41)}。ミファミルチドは骨肉腫の治療薬として市販されている免疫賦活剤だが、この薬も聴力低下や耳鳴り、眩暈を引き起こすことがある^{23,67)}。

他のがん治療薬でも聴力低下をきたした例が報告されており、そのうちの一部は末梢神経障害も引き起こす(特に、クロルメチン、ドセタキ

セル、ニロチニブなど)^{23,41)}。

上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤のエルロチニブによる治療を 1 年間受けた後に、聴力低下と両側の鼓膜穿孔を併発した症例が 1 例報告された。この症例の鼓膜は、エルロチニブの用量を減量して 6 ヶ月後に治癒したが²³⁾、EGFR 阻害剤は上皮細胞においてその活性を発揮するとされている²³⁾。

サリドマイド：サリドマイドは、多発性骨髄腫患者の治療に用いられる免疫抑制剤であるが、この薬に関する 3 つの臨床試験を分析したところ、サリドマイド投与群では対照に比して、聴力障害の頻度が高いことが分かった。治療開始後 4~5 年経過した後で重度の聴力障害が発現することがときに見られる^{23,46)}。難聴はまた胎内でサリドマイドに曝露した児でも観察された⁶⁸⁾。

多発性骨髄腫に用いられる他の細胞毒性薬ボルテゾミブも聴覚障害に関係している²³⁾。

IX. 心血管薬：ループ利尿薬

フロセミドやブメタニドなどのループ利尿薬も、ときに不可逆的な耳鳴りや難聴の原因となることがあり、特に急速に静脈注射した場合とか、腎機能障害を有する患者、他の耳毒性薬物との同時投与を行った場合に多い。腎不全もなく、高用量曝露や他の耳毒性薬との併用がない患者でも、フロセミドの経口投与で聴力低下をきたした例が報告されている^{23,51)}。

ACE 阻害剤のエナラプリルでも、難聴をきたした数例の報告があるが、使用中止後は改善している。ACE 阻害剤には腎毒性もある^{23,51)}。

2 種類の抗不整脈薬ヒドロキニジンとキニジンでも、キニーネと同様に用量依存性の中毒症状をきたすことがあり、このような症状は低用量

でも起こりうる^{23,69)}。

X. 勃起不全治療薬

シルデナフィル、タダラフィル、バルデナフィルなどのホスホジエステラーゼタイプ 5 阻害剤は、単回投与でも突然の難聴をきたすことがあり、部分的難聴や完全難聴を引き起こす。通常、片側性で不可逆性であり、ときに耳鳴りや眩暈を伴うこともある^{23,70)}。

欧州の定期的安全性最新報告(PSUR)には、2008-2009 年の 1 年間にタダラフィルに関する有害報告が 1000 件以上収集され、この中には 79 件の聴覚障害があり、52 件の片側性・両側性難聴が含まれ、ときには突発性一過性の障害もある⁴²⁾。

XI. 抗炎症、鎮痛薬とその他のリウマチ薬

非ステロイド性抗炎症薬、亜酸化窒素(笑気)、ビスホスホネート系薬も聴力低下を引き起こすことがある²³⁾。

抗炎症薬および鎮痛薬：COX-2 阻害剤を含む非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)は、時々つまり難聴を引き起こすことがあるが、これは可逆性で薬剤を中止すると軽快する。NSAID には腎毒性もある^{9,23,71)}。

アスピリンなどのサリチル酸塩は、用量依存性に耳鳴りと聴力低下を引き起こすことがある(薬中止により回復する)。特に、長期使用や高用量に曝露した場合に起こり、局所使用でも起こりうる^{9,23)}。

亜酸化窒素(麻醉性ガス)も耳鳴りや感音性難聴を引き起こすことがある。長時間曝露すると、亜酸化窒素が含気空洞中に拡散し、気圧と容積が増大する結果、中耳の損傷や鼓膜穿孔を引き起こす場合がある^{23,72)}。

リウマチ科で使用される他の薬剤：パミドロン酸とエチドロン酸は、いずれもビスホスホネートだが、ときどき聴力低下を引き起こし、眩暈や耳鳴りを伴うこともある²³⁾。

尿酸低下剤のフェブキソスタットもときに聴力低下を引き起こす²³⁾。

ヒドロキシクロロキンは緩和な免疫抑制剤として、関節リウマチや全身性エリテマトーデスの治療に使用されるが、クロロキンの同様に耳鳴り、聴力低下、末梢神経障害を引き起こすことがある^{23,73)}。

X II. 鉄キレート剤

3種類の鉄キレート剤、デフェラシロクス、デフェリプロン、デフェロキサミンも、時に聴力低下に関係する^{23,74,75)}。

デフェロキサミンの場合は、投与量が多かったり、治療期間が長いケースで、より頻繁に感音性聴力低下や耳鳴りなどの聴覚障害が見られる。また軽度の鉄過負荷を有する患者でも発現頻度が高まる。これらの障害は薬を止めればしばしば軽快する。デフェロキサミンはまた、末梢神経障害を引き起こす^{23,41)}。

X III. その他の薬

免疫抑制剤、内分泌科で使う薬、向精神神経薬、その他さまざまな薬が聴力低下を引き起こす可能性がある²³⁾。

免疫抑制剤：ムロモナブ-CD3は急性移植片拒絶の治療に用いられる免疫抑制剤である。この薬は両側性聴力低下を起こすことがあり、通常は可逆性だが、ときに耳鳴りを伴うこともある^{23,76)}。

タクロリムスやエファリズマブも聴覚障害に関係している^{23,77)}。

内分泌科で使う薬：メカセルミン(ソマゾン)は遺伝子組み換えヒトインスリン様成長因子-1だが、76人

の児童を対象とした非比較研究で20%に聴力低下を引き起こした⁷⁸⁾。麦角アルカロイド誘導体のプロモクリプチンはときどき聴力低下を起こすが、使用を中止すれば可逆性である²³⁾。

向精神神経薬：抗てんかん薬のバルプロ酸も聴力低下を引き起こす²³⁾。

ベンゾジアゼピン拮抗剤のフルマゼニルは一過性に聴力低下、耳鳴り、聴覚過敏等を起こすことがある²³⁾。

その他：イソトレチノインの使用に伴う聴力低下が報告されており、加齢性黄斑変性症治療に使用される光増感剤ベルテポルフィンでも同様である²³⁾。

【文献検索とその方法】

この総説は以下のようなデータ源をもとに：La revue Prescrire 2014年3月号365号までの掲載記事；Martindale The Complete Drug Reference(www.medicinescomplete.com)；UpToDate(updated January 2014, version25.0, www.update.com) accessed up to 24 February 2014; および Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. 資料選択の検証、外部査読委員のチェックを受け、複数の担当者による質的管理を行うというPrescrire誌の基準に基づいて作成された。

文献

- 1) "Troubles du goût d'origine médicamenteuse" Rev Prescrire 2008; 28 (293): 191-194.
- 2) "Myopie, hypermétropie et troubles de l'accommodation d'origine médicamenteuse" Rev Prescrire 2010; 30 (315): 24-28.
- 3) "Drug-induced cataracts" Prescrire Int 2011; 20 (113): 41-43.
- 4) "Drug-induced colour vision disorders" Prescrire Int 2012; 21 (127): 126-128.
- 5) "Drug-induced corneal damage" Prescrire Int 2014; 23 (148): 97-100.
- 6) Weber PC et al. "Etiology of hearing loss in adults" UpToDate, Waltham 2014: 13

pages.

- 7) Poe D et al. "Eustachian tube dysfunction" UpToDate, Waltham 2014: 32 pages.
- 8) Isaacson GC et al. "Congenital anomalies of the ear" UpToDate, Waltham 2014: 21 pages.
- 9) Smith RJH et al. "Etiology of hearing impairment in children" UpToDate, Waltham 2014: 13 pages.
- 10) Furman JM et al. "Pathophysiology, etiology, and differential diagnosis of vertigo" UpToDate, Waltham 2014: 10 pages.
- 11) Dinces EA et al. "Etiology and diagnosis of tinnitus" UpToDate, Waltham 2014: 7 pages.
- 12) Lalwani AK "Disorders of hearing". In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 18th ed., Mc Graw-Hill, New York 2012: 248-255.
- 13) "Toxicité des aminosides" Rev Prescrire 1987; 7 (62): 73.
- 14) Weber PC et al. "Evaluation of hearing loss in adults" UpToDate, Waltham 2014: 6 pages.
- 15) Weber PC et al. "Sudden sensorineural hearing loss" UpToDate, Waltham 2014: 10 pages.
- 16) "Trisomie 21. Un suivi adapté pour améliorer le pronostic" Rev Prescrire 2006; 26 (273): 448-451.
- 17) "Mucopolysaccharidose de type II: une maladie rare au mécanisme élucidé, mais sans traitement connu" Rev Prescrire 2008; 28 (292): 128.
- 18) "Mucopolysaccharidose de type VI: une maladie très rare" Rev Prescrire 2007; 27 (283): 375.
- 19) "La mucopolysaccharidose de type I" Rev Prescrire 2004; 24 (253): 575.
- 20) "Dépistage de la surdité des nouveaux-nés. Informer et accompagner les parents" Rev Prescrire 2011; 31 (338): 925-930.
- 21) "De nombreux handicaps à 5 ans chez les grands prématurés" Rev Prescrire 2010; 30 (324): 781.
- 22) "High-dose methotrexate during pregnancy: risk of malformations" Prescrire Int 2010; 19 (109): 212-213.
- 23) "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com.
- 24) "Otites externes aiguës non compliquées. Un traitement local par ciprofloxacine ou ofloxacine, sans corticoïde, est le plus souvent suffisant" Rev Prescrire 2013; 33 (356): 443-446.
- 25) "Otite chronique chez les enfants: peu

- de place pour l'adénoïdectomie" Rev Prescrire 2011; 31 (330): 287.
- 26) "L'otite moyenne aiguë chez l'enfant. Première partie. Reconnaître l'otite moyenne aiguë" Rev Prescrire 2003; 23 (237): 195-198.
- 27) "Vaccination des nourrissons avec le vaccin pneumococcique conjugué. À proposer dès l'âge de 2 mois pour tous les nourrissons" Rev Prescrire 2006; 26 (274): 509-515 + 28 (300): inside front cover.
- 28) Kaplan SL et al. "Bacterial meningitis in children: neurologie complications" UpToDate, Waltham 2014: 9 pages.
- 29) "Méningo-encéphalite à tiques d'Europe: vacciner selon le type d'exposition (suite)" Rev Prescrire 2005; 25 (262): 458-459.
- 30) Albrecht MA et al. "Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and management of mumps" UpToDate, Waltham 2014: 12 pages.
- 31) "Traumatismes crâniens. Gare aux situations à risque de lésion intracrânienne grave" Rev Prescrire 2011; 31 (335): 678-682.
- 32) "Bruit et perte d'audition" Rev Prescrire 1991; 11 (111): 492-493.
- 33) "Explosion de l'usine AZF à Toulouse: bilan 5 ans après" Rev Prescrire 2007; 27 (280): 139.
- 34) "Déboucher les oreilles" Rev Prescrire 1992; 12 (119): 318.
- 35) "Le traitement du schwannome vestibulaire (alias neurinome de l'acoustique)" Rev Prescrire 1993; 13 (131):414-415.
- 36) "Ictère néonatal sévère. Prévenir les rares complications neurologiques graves" Rev Prescrire 2012 ; 32 (348): 764-768.
- 37) "Maladie de Paget osseuse, alias ostéite déformante hypertrophique, en bref" Idées-Forces Prescrire updated October 2013: 1 page.
- 38) "Les intoxications aiguës par les dérivés du mercure" Rev Prescrire 2006; 26 (269): 127.
- 39) "Pilosuryl[®] et intoxication grave à un éther de glycol" Rev Prescrire 2004; 24 (255): 756.
- 40) Decker BS et al. "Pathogenesis and prevention of aminoglycoside nephrotoxicity and ototoxicity" UpToDate, Waltham 2014:8 pages.
- 41) "Drug-induced peripheral neuropathies" Prescrire Int 2013; 22 (141): 208-212.
- 42) "Tadalafil: visual and auditory disorders" Prescrire Int 2011; 20 (121): 267.
- 43) "Ototoxicité irréversible des solutions auriculaires contenant un aminoside" Rev Prescrire 1998; 21 (180): 37.
- 44) "Aminosides: ototoxicité " Rev Prescrire 1981; 1 (6): 6-7.
- 45) "Quand le docteur ne l'entend pas de cette oreille" Rev Prescrire 1984; 4 (32): 37.
- 46) "Thalidomide: deafness" Prescrire Int 2011; 21 (124): 43.
- 47) "22-2. Patients ayant une infection urinaire" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 48) "1-4. Patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 49) "2-1. Patients hypertendus" RevPrescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 50) "18-2. Patients ayant une pneumonie bactérienne" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 51) "11-9-3. Patients sous amphotéricine B injectable" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 52) "11-5-2. Patients sous interféron alfa (pégylé ou non)" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 53) "Gouttes auriculaires contenant des antibiotiques" Rev Prescrire 1983; 3 (28): 21.
- 54) "Ototoxicité des aminosides en solution auriculaire" Rev Prescrire 2001; 21 (217): 355.
- 55) "Nebcine: retour du dosage fort" Rev Prescrire 2006; 26 (273): 421-422.
- 56) Drew RH et al. "Dosing and administration of parenteral aminoglycosides" UpToDate, Waltham 2014: 16 pages.
- 57) "Téicoplanine: une alternative à la vancomycine" Rev Prescrire 2011; 31 (331): 344-345.
- 58) "Reversible erythromycin ototoxicity" Prescrire Int 2007; 16 (87): 20.
- 59) "16-1. Patients ayant une infection ORL courante" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 60) "3-1-6. Patients sous cycline" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. Interactions médicamenteuses).
- 61) "Injectable amphotericin B: mix-ups between lipid and non-lipid formulations" Prescrire Int 2009; 18 (104): 258-260.
- 62) "2-4-9. Patients sous quinidine ou hydroquinidine" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 63) "11-7-4. Patients sous chloroquine" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 64) "Artemether + lumefantrine. An alternative to atovaquone + proguanil" Prescrire Int 2008; 17 (94): 54-56.
- 65) "Limiter le risque d'hépatite B. Troisième partie: ne pas majorer les effets indésirables généraux des vaccins contre l'hépatite B" Rev Prescrire 1999; 19 (200): 760-764.
- des vaccins contre l'hepatite B" Rev Prescrire 1999; 19 (200): 760-764.
- 66) "Traitement adjuvant à la chirurgie des cancers épithéliaux de l'ovaire. Le carboplatine dans la plupart des cas" Rev Prescrire 2008; 28 (293): 200-204.
- 67) "Mifamurtide. Osteosarcoma: ineffective and harmful" Prescrire Int 2011; 20 (115) : 89.
- 68) "Thalidomide: a last resort in myeloma" Prescrire Int 2003; 12 (67): 165-167.
- 69) "Hydroquinidine: prescription par des cardiologues uniquement" Rev Prescrire 2013; 33 (357): 505.
- 70) "Sildénafil, tadalafil, vardénafil: surdité subite" Rev Prescrire 2008; 28 (291): 23.
- 71) "Neuropsychiatrie adverse effects: coxibs too" Prescrire Int 2003; 12 (68): 225.
- 72) "protoxyde d'azote + oxygène: un complément antalgique parfois utile" Rev Prescrire 2001; 21 (215): 187.
- 73) "20-1-8. Patients sous hydroxychloroquine" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 74) "Deferasirox. For iron overload: only a third-line option" Prescrire Int 2007; 16 (91): 196.
- 75) "Beta thalassemia in brief: iron overload is a major complication of treatment" Prescrire Int 2000; 9 (49): 132-133.
- 76) "10-1-11. Patients sous muromonab-CD3" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses)
- 77) "Efalizumab: plaque psoriasis: too many unknowns" Prescrire Int 2005; 15 (81): 8-11.
- 78) "Mecasermin. Insufficient improvement in statural growth" Prescrire Int 2009; 18 (101): 111-113.

この薬は **です(アナグレリド)** 説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- この薬は、本態性血小板血症患者における血栓症の危険性を減らすために使用します。
- この薬は、体内での血小板の産生を抑える効果があります。

使用する前に確かめて下さい

- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 小児での有効性と安全性は確立されていません。
- 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていません。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
- 次の疾患がある場合は、主治医に申し出下さい。
出血、うっ血性心不全、心臓疾患、不整脈、低血圧症、腎疾患
肝臓疾患、低カリウム血症

正しい使用方法

- 成人には、1回0.5mgを1日2回の内服から開始します。
- 増量する場合は、1日量として0.5mgずつを1週間以上間隔をあげ、上限量は、1回2.5mg、1日10mgとします。
- 投与量は、目標の血小板数未満に維持される最小限とします。

使用中に注意すべきこと

- この薬以外の薬を服用する前に主治医または薬剤師にご相談ください。とくに次の薬剤はご注意ください。
リオシグアト、アスピリン
- 妊娠する可能性のある婦人は、性交の際は確実な避妊法をするようにしてください。
- 予期せぬ効果を監視するために定期的な血液検査を受ける必要があります。

す。また、心臓のリズムが乱れていないか監視するために心電図検査を定期的に受ける必要があります。

- この薬を完全に中止する場合は、量をゆっくり減量する必要があります。急な減量や中止は、血小板数の急激な増加を来す可能性があります。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 重篤な心臓疾患の症状
胸痛、胸が締め付けられる、胸の不快感、呼吸困難、尿量減少、顔や手足のむくみ、体重増加、首の静脈の膨隆(怒張)、倦怠感、吐気・嘔吐、発汗、首・背中・腕の関節痛
- 心拍異常や不整脈とこれに起因する症状
脈が速い、脈が不規則、心臓がバクバクする、めまい、立ちくらみ
- 重篤な肺障害の症状
息切れ、咳、発熱、脈が速い
- 出血
吐血、コーヒー様吐物、鼻出血、皮下出血、血便

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 胃がすっぱい、胸焼け、げっぷ、胃腸にガスが溜まる、下痢
- 耳鳴り、雑音が聞こえる、耳が聞こえない
- 物が二重に見える、見えにくい
- 脱毛、薄毛、日光による皮膚の過敏症状、蕁麻疹、みみず腫れ
- うつ症状、記憶障害
- 全身不快感、虚弱、体を動かすことが困難、足のこむらがり

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

409

TIP 誌(医薬品・治療研究会)

この薬は **です(スロレキサント)** 説明書をよく読んで下さい

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- この薬は、不眠症(睡眠障害)の治療に用います。
- 睡眠の導入を早め、一晩中眠れるよう補助します。中枢神経抑制剤に分類される薬です。
- 睡眠薬は多くの場合、1～2日、長くても1～2週間といった短期間の使用に留めるべきとされています。

使用する前に確かめて下さい

- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 小児における有効性と安全性は確立していません。
- 妊娠中の投与に関する安全性は確立されていません。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
- 次の病気がある場合、または過去にあった場合は、主治医に申し出下さい。
アルコール乱用、薬物乱用、呼吸または肺障害(例:睡眠時無呼吸症)、カタプレキシー(突然に筋肉が弱くなる)、抑うつ、精神疾患、ナルコレプシー(突然起きる睡眠発作)、肥満(とくに女性)

正しい使用方法

- 成人には、1日1回20mgを、高齢者には1日1回15mgを就寝前に内服します。

使用中に注意すべきこと

- この薬以外の薬を服用する前に主治医または薬剤師にご相談ください。とくに次の薬剤は併用できませんのでご注意ください。
イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル、サキナビル、ネルフィナビル、インジナビル、テラプレビル、ボリコナゾール
- 効き始めが非常に早いので、就寝前30分以内に服用してください。

- 服用中はグレープフルーツを食べたり、飲んだりしないでください。
- 10日以上この薬が必要と思われる場合は、医師に相談してください。不眠症は、別の疾患の兆候である可能性もあるからです。
- この薬はアルコールや他の中枢神経抑制剤の効果を増強させます。中枢神経抑制剤には、かぜ薬、抗アレルギー剤、鎮静薬、精神安定剤、睡眠薬、てんかん薬、筋弛緩剤などがあります。この薬を服用中はこれらの薬を服用する前に主治医にご相談ください。
- 起床時に眠気が残っていたり機敏性に欠けている場合があります。自動車の運転や危険な機械を使用する前に安全性を確認してください。
- 睡眠中の金縛りや一時的に脚の筋肉が弱くなることがありましたら、すみやかに主治医におかかりください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 眠気、異常な眠気、変わった夢または異常な夢を見る
- 行動の変化、恐怖感、神経質、悲壮感、空虚感、いらいらする
- 食欲減退、好奇心や喜びの喪失、記憶喪失、記憶障害
- 死にたい、自殺しようという思いが止められない、集中力の低下

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 頭痛、体の痛み、悪寒、咳、下痢、呼吸困難、めまい、口渇
- 耳閉、声が出ない、鼻閉、鼻水、くしゃみ、咽頭痛
- 異常な倦怠感、虚弱

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

410

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は 説明書をよく読んで下さい **です (アフリベルセプト)**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- ・この薬は、中心窩脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症の治療に用います。また、網脈中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視における脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫の治療に用います。
- ・血管内皮増殖因子(VEGF)の働きを抑え、眼内の病的な血管新生を抑制します。

使用する前に確かめて下さい

- ・薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- ・小児における安全性と有効性については確立されていません。
- ・次の疾患がある場合は、主治医に申し出てください。
網膜剥離、眼内炎、緑内障、眼の感染症

正しい使用方法

- <中心窩脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症>
- ・1回2mgを1ヶ月ごとに1回、連続して3回硝子体内に投与する。その後は、通常2ヶ月ごとに1回硝子体内に投与する。症状により投与間隔を調節することはありますが、その際も1ヶ月以上はあけて投与します。薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- <網脈中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫、病的近視での脈絡膜新生血管>
- ・1回2mgを1ヶ月に1回硝子体内に投与する。投与間隔は1ヶ月以上あけて投与する。
- <糖尿病性黄斑浮腫>
- ・1回2mgを1ヶ月毎に1回、連続して5回硝子体内に投与する。その後は2ヶ月毎に1回硝子体内に投与する。

使用中に注意すべきこと

- ・投与後、とくに投与直後は、経過観察のため定期的に眼科を受診する必要があります。
- ・投与後数日以内に、眼が赤い、光に過敏、眼痛、閃光や火花が見える、視覚の変化、眼圧が高い感じ(頭痛、吐気)がするといった症状が現れた場合は、直ちに眼科医に受診してください。
- ・この薬の使用により血栓症の危険性が高くなります。胸、鼠径、脚、ふくらはぎの痛み、呼吸困難、突然の頭痛、うまく発語ができない、突然の運動失調、腕や脚の虚弱やしびれ、視覚の変化といった症状が生じた場合は直ちに医療機関におかかりください。
- ・この薬の投与により一時的に眼がかすむことがあります。眼が十分に見えない場合は、自動車の運転、機械の操作などは避けてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・目が見えない、充血、かすみ眼、眼やまぶたが赤い、眼痛
- ・閃光が見える、ペールやカーテンがかかったような感じがする
- ・浮遊物が見える、視覚の変化
- ・注射部位からの出血、注射部位の痛み、まぶたの腫れ
- ・動悸、発熱、頭痛、発疹、かゆみ、関節痛、顔や口唇などの腫れ
- ・呼吸困難、物が飲み込みにくい

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・眼の中に何か物が入っている感じがする、目が潤む

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

この薬は 説明書をよく読んで下さい **です (テムシロリムス)**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

何のくすり?(効能・効果)

- ・この薬は、根治不能腎細胞がん、または転移性腎細胞がんの治療に用います。抗がん剤の一つです。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児での有効性と安全性は確立されていません。
- ・催奇形性の危険性があります。そのため妊婦への投与は、治療による有益性が上回る場合のみ考慮されます。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の疾患がある場合は、主治医に申し出下さい。
出血、脳腫瘍、腹痛、糖尿病、高血糖、高脂血症、感染症、腎臓疾患、肝臓疾患

正しい使用方法

- ・成人は、1回25mgを1週間に1回点滴静注します(30～60分かけて)

使用中に注意すべきこと

- ・この薬の投与中または投与24時間以内に次の症状が現れた場合は、直ちに医療機関を受診してください。
顔面がほてる、頭痛、立ちくらみ、呼吸困難、低血圧、無呼吸意識消失、発疹、顔や舌などが腫れる、胸痛
- ・これ以外の薬を服用する前に主治医または薬剤師にご相談ください。
- ・この薬を使用中に、ワクチン接種を希望される場合は、必ず主治医にご相談ください。
- ・グレープフルーツジュースは、この薬の効果を増強させます。治療期間中は飲まないでください。
- ・治療中の方が男性であっても性交渉相手の女性が妊娠した際には催奇形性の危険性があります。治療中および治療終了後最低3カ月間は、男女とも確実な避妊法を実施する必要があります。

- ・血液中のコレステロールや脂肪が増加することがあります。
- ・感染症にかかりやすくなります。風邪など感染症にかかっている人との接触は避けるなど感染予防に心掛けてください。
- ・切り傷やけがが治りにくくなることがあります。また、手術をする場合は、状況に応じてこの薬の使用を中断することがあります。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・アナフィラキシー、アレルギー症状
皮膚のかゆみ、蕁麻疹、声がかすれる、くしゃみ、咽喉がかゆみ、息苦しい、動悸、意識混濁
- ・高血糖
口渴、頻尿、果実様の口臭
- ・出血
胃腸の灼熱感や激しい痛み、血便、コーヒー様の吐物、泥状便、
- ・間質性肺炎
体動時/労作時の息切れや息苦しさ、空咳、発熱

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・背部痛、皮膚の青あざ、眼の灼熱感、眼の渇き、眼の痛み
- ・味覚の変化、排便困難、指や足の爪の変色、皮膚の乾燥
- ・食欲低下、睡眠障害、体重減少

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

推薦図書

過剰診断—健康診断があなたを病気にする

HG ウェルチ, LM シュワルツ & S ウォロシン著 (北澤京子訳) 筑摩書房

一般には、病気を早期発見をすればするほど、進行を防ぎ、軽症のうちに見つかるから治療効果も高まり、患者本人に益するだけでなく、その家族、ひいては社会全体にとっても利益となり、医療費節減など経済面からも望ましい効果を発揮すると信じられている。しかし、健康と思われる人でも、細かな検査を行えば、何かしらの異常が見つかる可能性がある。そのような異常が見つかること、人々は不必要に不安を感じ、治療を行うことで逆に健康を害したり、医療費の無駄遣いになることも考えら

れる。

この本の著者によれば、過剰診断とは「何も症状がなく、死亡その他の重大な危険がないにもかかわらず、病気と診断されること」を指す。病気と診断されれば、治療を行うか経過を観察するかの判断を迫られることになるが、治療による潜在的なメリットと過剰診断のリスクとのバランス判断はしばしば難しいことがある。本書の前半では、高血圧・糖尿病・高脂血症・骨粗鬆症や、各種がん(前立腺がん、乳がん、子宮頸がん、大腸がんなど)の診断とそのメリット/デメリットを判断することの難しさが、具体的な事例を挙げながら解説される。第7章では遺伝子検査で何がわかるか、第8章ではリードタイム・バイアスや相対リス

ク/絶対リスクの違いなど、注意すべき点が示される。健康診断のシステムを知り、全体を知ることが、早期診断について健全な懐疑心をもつことに連なり、いわゆる「病気作り(disease mongering)」の落とし穴に転落しないために必要であることを平易に解き明かしてくれる。保健医療従事者にはもちろん患者・一般市民にも一読を勧めたい本である。

(価格：1700円＋税) H.B.

The Informed Prescriber

(邦文誌名：「正しい治療と薬の情報」)

- 編集長 別府宏園(横浜ソーワクリニック)
副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)
編集委員
相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
榎本 武(東京・えのもと小児科)
川合 仁(京都・川合診療所)
谷岡 賢一(京都・日本パテスタ病院小児科)
福島 雅典(兵庫・先端医療振興財団)
松浦美喜雄(東京・白十字病院)
宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)
藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)
村井 直樹(福岡・小文字病院内科)
森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)
山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)
柳 元和(奈良・帝塚山大学)

- 編集協力者・アドバイザー
青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明
阿部 和史 石井 明 泉 早苗
上野 文昭 松岡晃一郎 大島 明
大津 史子 大西 昇 岡本 祐三
金森 憲明 川幡 誠一 木村 健
久保田英幹 倉田 義之 栗田 敏子
小塚 雄民 酒井 天栄 坂上 章子
阪田久美子 清水 健一 庄司 紘史
瀬川 昌也 関 頭 高木 徹
高木 宏子 高須 俊明 田口 博園
丁 元鎮 塚本 泰 堂川 嘉久
豊島協一郎 西端 義広 西村 嘉郎
等 泰三 藤井 直仁 福本真理子
藤野 武彦 藤村 正哲 細田 真司
増田寛次郎 松田 圭子 水野 正浩
溝口とく子 宮城征四郎 村田 三郎
山本 敬 横山 正夫
他8名

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル4階
担当 別府 宏園
TEL/FAX 03(3341)7453

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 3,000円
(送料込) 製薬企業 3,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 三菱東京UFJ銀行八王子中央支店
(普)No. 1660306

郵便振替 00140 -8 -74435

※名義はいずれも、
医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17
コモド上汐ビル902
医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2014年12月28日発行 第29巻6号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

目次

エルトロンボバグの効果と害について... 87
推薦図書 医薬品の安全性と法-薬事法学のすすめ... 93
オセルタミビル(タミフル)の害とその機序-最新情報... 94
WHOはタミフル備蓄方針を転換?... 101
薬剤性難聴... 102
患者用くすりの説明書
(1)アナグレリド (2)スボレキサント... 108
(3)アフリベルセプト (4)テムシロリムス... 109
推薦図書 過剰診断—健康診断があなたを病気にする... 110

アーテメータ 104
亜酸化窒素 105
アスピリン 105
アナグレリド 108
アフリベルセプト 109
アマンタジン 96
アミノグリコシド 103,104
アムホテリシンB 104
イソトレチノイン 106
イトラコナゾール 104
イホスファミド 105
インターフェロン 87,104
ACE阻害剤 105
エチドロン酸 105
エナラプリル 105
エファリズマブ 106
エリスロマイシン 104
エルトロンボバグ 87
エルロチニブ 105
オセルタミビル 94,100
カドミウム 103
カルボプラチン 105
キニーネ 103,104,105
キノジン 105
グリセオフルビン 104
クロルメチン 105
クロロキン 104,106
ケタミン 96
抗炎症剤 105
抗真菌薬 104
抗マラリア薬 104
COX-2阻害剤 105
コバルト 103
ザナミビル 97,104
サリドマイド 105
三環系抗うつ剤 96
シスプラチン 103,105
臭素酸カリウム 103
シルデナフィル 105
水銀 103
スボレキサント 108
セフトリアキソン 104
タクロリムス 106
タダラフィル 105
タミフル 94,100
鎮痛剤 105
テイコプラニン 104
テトラサイクリン 104
デフェラシロクス 106
デフェリプロン 106
デフェロキサミン 106
テムシロリムス 109
テルピナフィン 104
ドセタキセル 105
トルエン 103
鉛 103
ニロチニブ 105
パミドロン酸 105
バルデナフィル 105
バルプロ酸 106
パンコマイシン 103,104
B型肝炎ワクチン 104
非ステロイド抗炎症剤 105
ヒ素 103
ヒドロキシクロロキン 106
ヒドロキニジン 105
ピンカアルカロイド 105
ピンクリスチン 105
ビンブラスチン 105
風疹ワクチン 104
フェブキソスタット 106
ブメタニド 105
フルマゼニル 106
フロゼミド 105
プロモクリプチン 106
ヘキサメトニウム 97
ベルテポルフィン 106
ベンゾジアゼピン 96,106
ボセプレビル 104
ボルテゾミブ 105
マクロライド 104
麻疹ワクチン 104
ミノサイクリン 104
ミファミルチド 105
ムロモナブ-CD3 106
ムンプスワクチン 104
メカセルミン 106
メカミラミン 97
メトトレキサート 103
メフロキン 104
免疫抑制剤 106
モルヒネ 99
リウマチ薬 105
リバビリン 87