

薬剤性角膜損傷

* Drug-induced corneal damage

** Prescrire International 2014; 23(148): 97-100

要約

- 角膜損傷は、感染症、化学薬品の飛沫、環境因子(放射線、外傷、コンタクトレンズ等)、及び全身性疾患(遺伝性、自己免疫性、炎症性、代謝性等)を含む様々な原因で起きる。広範な種類の薬剤が角膜に損傷をきたしうる。
- 薬剤性角膜病変は、単純な無症候性沈着物から不可逆的な視力障害を引き起こすような損傷まで、その重症度もさまざまである。いくつかの因子が、角膜病変の発症に影響を与える。投与量など治療関連の因子もあれば、コンタクトレンズなどのように患者に関連する因子もある。角膜乾燥、角膜上皮の変化、損傷治癒障害、沈着物などの各種のメカニズムが関係しているようである。
- VEGF(血管内皮細胞増殖因子)阻害剤、抗炎症薬、局所麻酔薬、緑内障薬、フルオロキノロン類、及び保存料など多くの薬物との直接的接触(眼内注射または点眼)が角膜に損傷を与える。
- 特に抗癌剤、アミオダロン、そしてイソトレチノインなどの全身投与薬剤は、角膜に損傷を与える。
- 損傷を受けやすい患者に、角膜を傷つける可能性のある薬を処方する時は、このリスクについて彼らに情報を与えるべきである。そうすれば、患者は、問題が発生した時に適時それを認識できる。角膜損傷の兆候や症状が現れたら、疑わしいと思われる薬を中止する必要があるだろう。

角膜は、瞳孔と虹彩の前面に位置しドーム形の構造をしている。角膜は、結膜で覆われておらず、その表面を外界から保護しているものは、薄い涙液のフィルムだけである^{1,2)}。角膜は、厚さ約0.5mmの透明な組織であり、眼神経が密に分布する角膜上皮(外層)、固有層、そして角膜内皮(内層)を含む5つの分離し

た層から構成されている¹⁻⁴⁾。光が通過するためには透明性が求められている。角膜は、眼球が屈折力を保有するとともに、眼球前部の構造を保護する上で一定の役割を担っている^{1-3,5)}。涙液による生理的フィルムは、光学的に完璧な表面を確保する効果をもつ一方、角膜に湿潤を与え、酸素を供給している⁶⁾。

角膜損傷がどのような結果をもたらすかは、主として、損傷の性質、程度及び部位によってきまる^{1,2,4,7)}。

1. 症状は角膜損傷の性質と部位によってきまる

角膜への損傷は、視力障害をきたし、眼球損傷までも引き起こすことがあるが、他の角膜病変では何ら臨床的に問題を生じない場合もある^{1,7,8)}。

(a) バリアの破壊：充血、流涙、及び疼痛

一部の障害では、角膜のバリアが崩壊し、それらの中には角膜炎(角膜の炎症)、角膜びらん(上皮損傷)、角膜潰瘍(より深層に達する限局的な角膜損傷)、角膜穿孔などが含まれる^{1,2,4,9-12)}。

これらの角膜疾患は、一般に、充血、流涙、異物感、羞明、あるいは眼瞼痙攣として現れる。角膜上皮には高密度の神経があるため、潰瘍は激しいあるいは耐え難い疼痛を生じる¹⁾。ウイルス感染(ヘルペスウイルス、帯状疱疹)などにより三叉神経が損なわれると、広範囲にわたる深部損傷にもかかわらず痛みを感じないこともある^{1,4)}。

角膜損傷の視力への影響は、その重症度と光学軸との位置関係できまる^{1,2,10)}。角膜が透明性、厚さ、正常なカーブを保ち、損傷が周辺部にとどまる限り、視力は影響を受けない^{1,4)}。損傷が角膜の中央部を侵し光学的特性を変化させると、視力は

障害を受ける^{1,4,9)}。

一部の角膜疾患は、自然に寛解するが¹⁾、他方では、重篤な合併症や失明さえも引き起こし、これらの中には、角膜混濁又は角膜瘢痕、壊死、及び眼球破壊がある^{1,2,10-18)}。

(b) 対処法

充血、疼痛、視力低下の3症状に対しては、緊急の眼科検診が必要である。深刻な又は不可逆的な合併症を防止するためには、正確な診断と適切な治療が必要だからである^{1,11)}。

(c) 構造的変化

浮腫、混濁、沈着物、色素沈着は、角膜の構造を変化させる^{4,7,11)}。

角膜浮腫によるむくみは、透明感を失わせるため自覚症状としてかすみ目が現れる^{1,4,7)}。視力への影響は、主に、光学軸に対する位置関係でまらる⁴⁾。

角膜混濁があってもときには臨床的に何ら問題を生じないこともあるが^{11,19)}、視力低下あるいは失明さえも引き起こし、角膜移植が必要となる場合がある^{1,2,20)}。

角膜沈着物は徐々に形成され、一般的には無症候性であるが^{8,11,21)}、かすみ目、羞明、量(ハロー)、刺激感が現れることもある。

II . 局所的原因と全身的原因

局所性疾患あるいは全身性疾患、そのいずれもが角膜損傷の原因となり得る²²⁻²⁹⁾。

(a) 眼感染症

感染症は表在性もあれば、深在性のこともあり、とりわけ眼外傷後及びコンタクトレンズ装着者においてよく見られる。感染原因となりうる病原体としては、細菌(ブドウ球菌、連鎖球菌、シュードモナス菌、クラミジア)、ウイルス(ヘルペスウイルス、水痘帯状ヘルペス)、真菌(アスペルギルス、カンジダ、フサリウム)、アメーバ等がある。真菌感染症の頻

度は、細菌感染症やウイルス感染症に比較して低いが、しばしば重症化する。免疫不全患者では最もリスクが高い^{1,10,11,14,15,17,30)}。

(b) 環境要因：外傷、コンタクトレンズ、放射線など

角膜外傷の原因は日常生活のどこにでもあり、指の爪、木の枝、異物、化粧用具などがある^{4,11,15,16)}。角膜剥離と角膜感染症は、臨床試験における緑内障スクリーニング機器との関連性が指摘されてきた³¹⁾。

コンタクトレンズは、微視的損傷、低酸素症、沈着物、微生物のコロニー形成(主に不衛生なコンタクトレンズによる)などの各種メカニズムによって角膜炎を誘発する⁹⁾。

各種タイプの照射(太陽光照射、人工紫外線照射、電離放射線)は、角膜を損傷し角膜炎や角膜炎を誘発する^{1,26,27)}。

氷点下の温度は、角膜凍傷を引き起こす²⁹⁾。

(c) 化合物、特に塩基に注意

酸・塩基いずれも(一部はごく一般的に使用されている)、事故などで誤って飛沫が目の中に入ってしまうことがある。角膜損傷の程度は、接触時間、溶液のpH、及び浸透圧によって左右される^{1,11,32)}。

塩基は深部組織に拡散して初めて症状が現れるので、塩基のほうが酸よりも危険である^{1,33)}。下水管洗浄液などの各種家庭用品に含まれる腐食性アルカリ剤である水酸化ナトリウムは、不可逆性角膜損傷を引き起こす^{11,32)}。

強酸(例えば、日曜大工製品や洗浄液に含まれる)は、瞬時に組織壊死を引き起こすため、当該物質が眼の中に侵入することが妨げられ、損傷の範囲が限定される^{1,32)}。

例えばスイミングプールに使われる塩素処理水は、角膜浮腫と角膜びらんを引き起こす¹¹⁾。

コンタクトレンズの消毒に使用される過酸化水素は、使用前にレンズをすすがないと角膜を刺激する。溶液の濃度が高い場合には、潰瘍や穿孔例さえ報告されている¹¹⁾。

その他多くの物質で、飛沫が目の中に入ると角膜を損傷する^{11,34-36)}。

(d) 対処法

もし毒物が誤って目の中に入ったときは、結膜閉鎖をリンスするため、すぐに眼を開けたまま水道水の下に数分間顔を置くべきである。こうすることで、毒物の濃度が薄まり微粒子などを取り除くことができる^{1,11)}。

(e) 全身性疾患

甲状腺機能亢進症(眼球突出)、ドライアイ、シェーグレン症候群、ベルマヒなどのいくつかの疾患で、湿潤性が低下して角膜損傷を誘発する^{6,24,25,28)}。

角膜炎のような眼疾患が、酒さ(顔面皮膚炎の一種)に伴う皮膚病変に付随してときにみられることがある³⁷⁾。

遺伝性眼球奇形で、角膜ジストロフィーを引き起こすことがある³⁸⁾。

稀少疾患(遺伝性、自己免疫性、炎症性、代謝性)で角膜炎を生じることがあり、特に欠乏症あるいは過剰症のメカニズムが関与する場合がある^{8,10,19,22,23,38)}。

中毒性表皮壊死症は再発性角膜びらんを含む目の後遺症をもたらす³⁹⁾。

III . 重症な角膜損傷の原因となる薬

局所あるいは全身的に投与される多種多様な薬が角膜損傷を引き起こす^{11,18,21,40-45)}。

その重症度は、治療の変更を必要としない単純性無症候性沈着物から、薬物中止により回復する可逆的変化、あるいは不可逆的な視力を危うくするような損傷までいろいろある^{11,21,43)}。

いくつかの要因が、薬剤性角膜変化の発症に影響を与える。投与量、曝露期間、接触時間を延ばすため点眼薬に含まれている粘性剤などいくつかの因子が治療に関連している。その他、コンタクトレンズの使用、眼科手術の履歴、弱くなったあるいは傷ついた角膜上皮、不十分な涙液層、免疫抑制など、患者側の条件にも関連している^{1,4,9-11,13,15,16,40,46,47}。

発症機序としては、角膜上皮の変化、創傷治癒能の低下、沈着物、目の乾燥(例えば、閉眼障害や涙液層の変化による)などが示唆されている^{6,11,43,46,48}。

(a) 対処法

角膜損傷を受けやすい患者であるにもかかわらず、角膜損傷のリスクがあることが分かっている薬を処方される時は、患者が適時にそれらの症状を認識することができるように、角膜損傷の危険な兆候について知らせておくべきであり、その兆候としては、疼痛、充血、流涙、羞明、視力障害等がある。疼痛がなくても、角膜損傷の可能性は否定できない。薬物投与の前、薬物投与中、及び又は薬物投与後に、眼科検診を行うべきである。

薬が目へ直接投与されようが、他の投与経路であろうが、患者に角膜損傷の症状が見られるときには、薬の影響を心に留めておくべきである。疑いのある薬は中止することがベストだろう。

IV. 目に直接投与される薬

目に接触した時点で角膜損傷をきたす可能性のある薬や添加剤は多い。点眼薬のような薬は、目に局所投与すべく調製されているが、他の薬剤であっても、偶発的に、または誤って目に接触することがある^{11,49,50}。

(a) 硝子体内への VEGF 阻害薬注射

ラニズマブ、ベガパタニブ、バ

シズマブのような血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 阻害薬の硝子体内注射が眼にひどい損傷を与えることがあるが、これは主に注入技術による；重症化の恐れがある角膜びらん、角膜炎、角膜浮腫などの角膜疾患がこれに含まれる^{11,51,52}。

(b) 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイド点眼薬は、ヘルペス性角膜炎のようなある種の感染性角膜炎を悪化させる。その結果、不可逆的角膜損傷(潰瘍、穿孔)を引き起こし、失明する^{11,18,53}。これらの製剤は、ヘルペスの患者に使用してはいけない¹³。角膜潰瘍は、非感染性疾患の場合でも報告されている¹¹。

(c) 非ステロイド抗炎症薬

点眼薬として使用されるブロムフェナク、ジクロフェナク、インドメタシン、ケトロラック、ネパフェナクなどの非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) は、程度の差はあるが、特に白内障の手術後、長期間の治療中、そして糖尿病患者において、重症な角膜変化(手術創傷の遅延治癒、角膜炎、潰瘍、及び角膜穿孔)の発症に関係があるとされている^{11,40,48,54-56}。投与中止後の転機は、判明している範囲では、良好な経過をとる¹¹。

(d) 局所麻酔薬：痛みがないために判断を誤る

例えばオキシブピカインを含有する麻酔点眼薬を、長期間または頻回に角膜へ投与すると、上皮微小潰瘍、創傷の遅延治癒、ジストロフィーなどといった角膜損傷の原因になる^{1,11,41,57}。これらの薬は疼痛をマスクするため、角膜損傷の診断が遅れる可能性がある³³。

(e) 緑内障

ドルゾラミド、あるいはまれに、ラタノプロスト、ビマトプロスト、プリンゾラミド、トラボプロストを

含有する抗緑内障点眼薬で角膜炎(ヘルペス性角膜炎を含む)と角膜潰瘍が報告されている^{11,50,58}。

ピロカルピンは、表層角膜炎を誘発する¹¹。

β遮断性点眼薬は、特に高齢患者において、角膜感受性を低下させ、角膜炎を起こす¹¹。涙腺は、一部交感神経の支配を受けているので、β遮断薬は涙液の産生を抑制する⁶。

(f) 抗感染薬

オフロキサシン点眼薬は、既に角膜損傷がある患者や、角膜上皮が弱っている患者では、角膜穿孔の原因となる¹¹。シプロフロキサシン点眼薬(訳注：本邦未発売)も角膜を損傷することがあり、眼球上に浮腫やスポット状病変を生じる¹¹。

アシクロビルやガンシクロビルのような抗ウイルス薬は、点眼後、表層角膜炎を発症させる^{59,60}。

(g) 添加剤：特に保存料とリン酸緩衝液

ベンザルコニウム塩化物は、眼科薬、特に点眼薬に最もよく使用される保存料だが、眼科手術用道具の消毒にも使用される。高濃度使用あるいは長期間の曝露により、ベンザルコニウム塩化物は涙液層を変化させ、角膜炎や潰瘍をもたらす、光学軸にかかる瘢痕を生じる^{11,46,47}。保存料を添加していない製品を選ぶべきである¹¹。

リン酸塩は緩衝液として頻りに用いられているが、既に重症な角膜損傷がある患者がこれを含む点眼薬を使うと、リン酸カルシウムを形成し角膜に沈着する⁶¹。

(h) その他の薬

ケトチフェンとオロパタジン抗ヒスタミン点眼薬は角膜炎を引き起こし、エメダスチン(訳注：点眼薬は本邦未発売)は角膜浮腫の発症と関連があると報告されており、使用中を要する場合がある^{11,62}。

フェニレフリン(血管収縮薬)含有点眼薬は、上皮がすでに弱まっている場合、角膜の濁りを引き起こす¹¹⁾。

アセチルコリンは、眼の手術に使用すると角膜浮腫を引き起こす¹¹⁾。

V. 偶発的接触で角膜損傷を引き起こす薬剤

時には、眼科用剤以外の薬が、さまざまな過誤から偶発的に眼に接触することがある。こうした過誤には次のようなものがある：眼の近くへの薬の塗布；薬に触れた手を洗わずに眼をこする；飛沫や粒子が偶然眼の中に入る；適応症や投与法の異なる薬品が、目薬と似たプラスチック容器に入っていたために目薬と間違えて使用するなどである^{11,49,63,64)}。

リドカイン+プリロカイン配合皮膚用クリーム(訳注：局所麻酔薬で本邦未発売)が眼に入ると、それが塩基性 pH のため化学的灼傷を起こし、可逆性角膜損傷が起きる。局所麻酔薬が含まれているため、最初痛みを感じない⁴⁹⁾。

クロルヘキシジンが間違えて眼の中に入ると、角膜炎、潰瘍、及び上皮又は内皮損傷のような重度の角膜損傷を引き起こされる¹¹⁾。

その他の過誤としては、生理食塩水の単回投与用バイアルと別の薬品を含む同じようなバイアルを間違える、あるいは、皮膚用消毒液と眼の洗浄液を間違えるなどがある^{11,63,64)}。

消毒剤の過マンガン酸カリウム(結晶又は濃縮液として)の眼への曝露は、角膜熱傷を引き起こす¹¹⁾。

防蚊剤であるイカリジン(icaridin)は、眼球刺激と角膜炎を引き起こす⁶⁵⁾。

VI. 全身薬

眼から離れた部位に投与される全身薬(特に抗癌剤)も角膜を損傷する。

(a) パニツムマブとその他の EGFR 阻害薬が、角膜炎、潰瘍、穿孔を引き起こす

上皮成長因子受容体(EGFR)阻害薬であるパニツムマブは、稀にひどい角膜損傷を引き起こし、視力を危うくするほどの重篤な症例との関連が指摘されている。その他の EGFR 阻害薬(セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブなど)とも関連があるようだ。これらの抗癌剤は、角膜上皮に影響を与える^{11,42,43,66,67)}。

フルオロウラシルは、角膜びらんや角膜潰瘍などの各種眼疾患を引き起こす^{11,68)}。日本で実施された1件の製造販売後試験では、テガフル+ギメラシル+オテラシル配合製剤(訳注：商品名はティーエスワン)に関連する角膜びらんを含む角膜疾患が報告されている。ギメラシルとオテラシルには、フルオロウラシルのプロドラッグであるテガフルのバイオアベイラビリティと有害作用を修正する役割がある⁶⁹⁾。フルオロウラシルの別のプロドラッグであるカペシタビンは、角膜沈着物と視力障害を伴う、重篤な眼球刺激の稀な症例(薬物中止後元に戻る)との関連が指摘されている¹¹⁾。角膜炎も報告されている。

高用量のシタラビンでも角膜炎を含む角膜損傷を誘発する¹¹⁾。タモキシフェンとトレミフェンは、まれに角膜混濁を引き起こす^{11,68)}。

(b) 抗感染薬：クロロキン、クロファジミンなど

抗マラリア薬のクロロキンでの治療を開始して数週間後に、角膜沈着物が現れることがある。かすみ目、ちらつき、羞明が現れることもある(症例は50%未満)。これらの障害は、薬物中止後消失する¹¹⁾。クロファジミン(ハンセン病治療薬)の結晶の用量依存的な眼球への蓄積は、赤褐色の角膜色素着色を生じる。退色には、薬物中止後数か月から数年かかる¹¹⁾。

無症候性角膜沈着物と混濁は、抗

結核薬リファブチンの長期治療で報告されている^{11,70)}。

永久的な角膜変色が、妊娠中に高用量のテトラサイクリンを服用した母親の子供で報告されている¹¹⁾。

(c) 心臓血管薬

抗不整脈薬のアミオダロンによる長期治療により、服用量により程度の差はあるが、高密度の黄褐色の角膜沈着物がしばしば生じる。これは薬物中止により消失する。たまに虹輪視が現れることがあるが、これらの沈着物は無害で、視力に影響を与えない^{11,21)}。角膜炎の症例も報告されている²¹⁾。眼科的モニタリングが勧められるのは、症状のある患者だけでよい^{11,21)}。

角膜沈着物は、フレカイニド、ハイドロキニジン、キニジンなどの別の抗不整脈薬でも報告されている^{11,44)}。

狭心症治療薬のニコランジルは、さまざまな身体部位に皮膚粘膜潰瘍を引き起こし、ニコランジルと角膜穿孔の関連性が疑われている^{45,71)}。

(d) イソトレチノインとトレチノイン：角膜炎と潰瘍

ビタミンAの誘導体のレチノイドで重症なニキビの治療薬として販売されているイソトレチノインは、上皮と粘膜を変化させ弱める。イソトレチノインには細胞分化と細胞増殖を阻害し涙液産生を減少する作用があるため、刺激感とドライアイを引き起こすことがある。角膜炎、角膜混濁、及び角膜潰瘍も報告されている^{6,11,72)}。

別のレチノイドであるトレチノインの局所適用でも、個人、患部の表面積、及び既存する皮膚損傷の存在などによって差があるが、ある程度体内に吸収される。この体内吸収により適用部位から離れた部位に角膜炎のような有害作用が発症する場合がある³⁶⁾。

(e) リウマチ病学：NSAIDs とヒドロキシクロロキン

角膜沈着物が抗炎症薬のインドメタシンで報告されている¹¹⁾。

クロロキンと同類薬で全身性エリテマトーデスや関節リウマチなど各種の全身性疾患に使用されるヒドロキシクロロキンは、角膜沈着物^{73,74)}などの角膜変化をもたらす。この沈着物は、薬物を中止すると消失する¹¹⁾。

免疫抑制薬のアバタセプトは、投薬中止を必要とする可能性がある角結膜炎を誘発する^{73,75)}。

金塩は、角膜への金沈着をもたらす⁷³⁾。

(f) 向精神薬

フェノチアジン系薬は、用量依存性角膜色素沈着の原因となる。クロルプロマジンはフェノチアジン系抗精神病薬の 1 種だが、角膜混濁の原因となる¹¹⁾。

標準的気分安定薬のリチウムは、まれに角膜沈着物を生じる¹¹⁾。

(g) ボツリヌス毒素

シワの美容整形術で、目の周りにボツリヌス毒素を注射すると瞬きの回数が減少する。その結果、ドライアイと角膜炎などの角膜疾患が起きる¹¹⁾。

文献

1) "Œil rouge: avant tout, poser un diagnostic" Rev Prescrire 1992; 12 (121): 421-427.
 2) Sugar A "Herpes simplex keratitis" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 13 pages.
 3) Bower KS "Laser refractive surgery" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 20 pages.
 4) Jacobs DS "Comeal abrasions and comeal foreign bodies" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 16 pages.
 5) "Les défauts de la vision" Rev Prescrire 1990; 10 (96): 213-214.
 6) "Face au syndrome de l'oeil sec" Rev Prescrire 1994; 14 (138): 157-160.
 7) Leveque T "Approach to the adult with

acute persistent visual loss" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 18 pages.
 8) "La maladie de Wilson" Rev Prescrire 2001; 21(216): 258-259.
 9) Leboyer RM et al. "Complications of contact lenses" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 24 pages.
 10) Horion JC "Disorders of the eye". In: Fauci AS et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 18th ed., McGraw-Hill, New York 2012: 224-241.
 11) "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicines complete.com.
 12) "Herpetic keratitis: antiviral agents moderately effective" Prescrire Int 2004; 13 (69): 30.
 13) "Atteintes herpétiques de en bref" Idées-Forces Prescrire updated July 2013: 3 pages.
 14) "Zona ophtalmique: prévenir les complications" Rev Prescrire 2007; 27 (283): 367.
 15) "Atteintes cornéennes dues aux lentilles de contact" Rev Prescrire 1990; 10 (99): 345-346.
 16) "Lentilles de contact cosmétiques: lésions oculaires" Rev Prescrire 2007; 27 (283): 351.
 17) "Entretien des lentilles de contact" Rev Prescrire 1990; 10 (98): 310.
 18) "L'herpès oculaire" Rev Prescrire 1984;4 (32): 10.
 19) "La maladie de Fabry: une maladie enzymatique très rare" Rev Prescrire 2002; 22 (234): 817.
 20) Kakkis E "Complications and management of the mucopoly-saccharidoses" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 30 pages.
 21) "Adverse effects of amiodarone: even after the end of treatment" Prescrire Int 2006; 15 (82): 62.
 22) Saint Clair EW and McCallum R "Cogan's syndrome" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 14 pages.
 23) "Mucopolysaccharidose de type VI: une maladie très rare" Rev Prescrire 2007; 27 (283): 375.
 24) "Syndrome sec dit de Gougerot-Sjögren, en bref" Idées-Forces Prescrire updated February 2012: 3 pages.
 25) "Bell's palsy: corticosteroids effective" Prescrire Int 2009; 18 (104): 271.
 26) "Complications oculaires liées à l'éclipse solaire" Rev Prescrire 2001; 21 (223): 853-854.
 27) "Début de reconnaissance pour les victimes des essais nucléaires français" Rev Prescrire 2011; 31 (337): 856-859.
 28) "L'exophtalmie thyroïdienne menace la vision" Rev Prescrire 1992; 12 (116):156.
 29) "Le froid: savoir s'en protéger" Rev Prescrire 2008; 28 (302): 910-915.
 30) "Antibiothérapie du trachome" Rev Prescrire 2009; 29 (305): 208-209.
 31) "Dépistage des glaucomes à angle ouvert?" Rev Prescrire 2006; 26 (269): 133.
 32) Iqbal S and Klein BL "Approach to acute vision loss in children" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 54 pages.
 33) "Les traitements de l'oeil rouge. Première partie" Rev Prescrire 1984; 4 (32): 17-26.
 34) "Gare aux bombes dites "d'auto-défense!" Rev Prescrire 1991; 11 (112): 542-544.
 35) "Éthylotests: gare aux projections oculaires" Rev Prescrire 2013; 33 (352): 111.
 36) "Skin-lightening cosmetics: frequent, potentially severe adverse effects" Prescrire Int 2011; 20 (119): 208-215.
 37) "Rosacée: doxycycline à dose réduite" Rev Prescrire 2013; 33 (360): 766-767.
 38) Friedman EA "Eye disorders associated with chronic kidney disease" (updated June 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.6: 11 pages.
 39) "Drug-induced Lyell and Stevens-Johnson syndromes" Prescrire Int 2009; 18 (99): 20-22.
 40) "népafénac-Nevanac. Après la chirurgie de la cataracte: pas d'intérêt clinique tangible" Rev Prescrire 2012; 32 (350): 893.
 41) "Les collyres ne sont pas toujours des produits anodins: anesthésiques locaux, collyres, cornée" Rev Prescrire 1981; 1 (2): 13.
 42) "Panitumumab: kératites ulcéreuses en plus des nombreux autres effets indésirables" Rev Prescrire 2011; 31 (336): 746.
 43) "Panitumumab et autres anti-EGFR: ulcérations de la cornée" Rev Prescrire 2012; 32 (348): 748.
 44) "2-4. Patients en arythmie cardiaque" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
 45) "Nicorandil: ulcérations cornéennes aussi?" Rev Prescrire 2008; 28 (301): 835.
 46) "Effets indésirables potentiels des conservateurs en ophtalmologie" Rev Prescrire 1996; 16 (158): 22.
 47) "Les excipients peuvent être responsables d'effets indésirables" Rev Prescrire 1998; 18 (187): 595.

- 48) "Drugs that delay wound healing" Prescrire Int 2013; 22 (137): 94-98.
- 49) "Crème Emla® et lésions de la cornée" Rev Prescrire 2000; 20 (202): 39.
- 50) "latanoprost et enfants-Xalatan. Une option après un bêtabloquant en collyre, comme chez les adultes" Rev Prescrire 2011; 31 (333): 494.
- 51) "bévacizumab-Avastin et dégénérescence oraculaire liée à l'âge. Pas assez de données de fort niveau de preuves" Rev Prescrire 2011; 31 (331):335-340.
- 52) "Pegaptanib: in macular degeneration: too manyrisks for too little benefit" Prescrire Int 2006;15 (84): 127-129.
- 53) "Gare aux collyres corticoïdes" Rev Prescrire 1987; 7 (61): 51.
- 54) "Indométacine collyre: kératites et ulcères cornéens ajoutés dans le RCP" Rev Prescrire 2011; 31 (338): 904.
- 55) "bromfénac-Yellox. Encore un collyre AINS après chirurgie de la cataracte" Rev Prescrire 2012; 32 (340): 97.
- 56) "Collyres à base de diclofénac devenus "Voltarènophta" Rev Prescrire 2013; 33 (354): 267.
- 57) "Le danger des anesthésiques locaux" Rev Prescrire 1992; 12 (121): 426.
- 58) "15-1. Patients ayant un glaucome à angle ouvert" Rev Prescrire 2012;32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 59) "aciclovir-Zovirax, valaddovir-Zélitrex. Herpès cornéen: pour la voie orale, le valaciclovir devient la référence" Rev Prescrire 2003; 23 (244): 736.
- 60) "Ganciclovir ophthalmic gel" Prescrire Int 1997; 6(32): 171-172.
- 61) "Collyres aux phosphates: opacités cornéennes" Rev Prescrire 2013; 33 (354): 268.
- 62) "olopatadine-Opatanol. Me too: un collyre antihistaminique, sans plus" Rev Prescrire 2004; 24(248): 175 (full text: www.prescrire.org: 2 pages).
- 63) "Gare aux confusions entre ampoules plastiques et autres "dosettes"" Rev Prescrire 2007; 27 (284): 432.
- 64) "Unidoses: erreurs fréquentes" Rev Prescrire 2012; 32 (345): 516.
- 65) "Mieux se protéger des infections liées aux moustiques" Rev Prescrire 2008; 28 (296): 436-445 + (302): Inside front cover
- 66) "1-4. Patients ayant un cancer bronchique non à petites cellules" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 67) "Erlotinib: perforations digestives, éruptions bulleuses" Rev Prescrire 2009; 29 (313): 826.
- 68) "1-2. Patientes ayant un cancer du sein" Rev rescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 69) "Tegafur + gimeracil + oteracil. Just another fluorouracil precursor" Prescrire Int 2013; 22 (138):122.
- 70) "11-2-6. Patients sous rifabutine" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 71) "2-3. Patients ayant un angor" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 72) "Isotretinoïne and intestinal damage" Prescrire Int 2008; 17 (96): 154-156.
- 73) "20-1. Patients ayant une polyarthrite rhumatoïde" Rev Prescrire 2012;32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 74) "Lupus érythémateux disséminé chez les adultes: principes de traitement" Rev Prescrire 2013;33 (354): 286-288.
- 75) "Abatacept. Rheumatoid arthritis: after failure of TNF alpha antagonists and rituximab" Prescrire Int 2008; 17 (98): 232.

お知らせとお願い

TIP 誌が電子ジャーナル化して、1年以上が経過しました。編集作業はWord(マイクロソフト)で作成した文章を、InDesign CS6を用いて編集し、PDFファイル化したものをサイト上にアップしています。編集ソフトの使い方に不慣れなこともあって、なかなか予定通りに発行できず、読者の方々にはご迷惑をおかけしています。ときどき「パスワードを忘れた」、「ダウンロードできない」などのお問い合わせを頂くこともあり、その都度、解決法をお知らせしているのですが、ご連絡を頂いている方以外にも、不便を感じていらっしゃる人が多いのではないかと懸念しています。購読手続きも終わり、入金・登録も完了しているのに、TIPのサイトにあまりアクセスしていない方がときどき見受けられるからです。メールかファックスでお尋ねいただければ、どんな点に問題があるかが分かり、読者層の拡大にもつながると思いますので、質問やご意見など自由にお寄せください。TIPのサイトのトップページの一番下方にスクロールすると「お問い合わせ」の文字が見つかるはずですが、その文字をダブルクリックして頂ければ、お問い合わせフォームの欄が現れます。お名前とメールアドレス、タイトル、メッセージを記入して送信してください。パスワードも、ご自分のお好きな文字列に変更できます。

J-ADNI 臨床研究とは何であったのか

別府 宏園 *

今年1月10日付けの朝日新聞朝刊に「官民連携のアルツハイマー病研究：臨床データ改ざんか」というタイトルの報道があった¹⁻³⁾。同記事によると、J-ADNI⁴⁾と呼ばれ、この研究は、米国で2005年から始まった Alzheimer's Disease

Neuroimaging Initiative (ADNI) プロジェクト⁵⁾ にならって2007年にスタートした事業であり、国と製薬会社が共同で資金を提供し、全国38の医療機関が参加している。1研究に対して経済産業省、厚生労働省、文部科学省が投じた支出は総額

24億円、企業11社が拠出した金額を加えると33億円にも達する巨大プロジェクトである。そこにデータねつ造が疑われたとすれば、これは大きな問題である。J-ADNIとは一体どのような研究であったのか、データ捏造を生み出す素地としてどんな問題があったのかを調

* 横浜ソーワクリニク

表 1 : 検査スケジュールの 1 例(軽度認知機能障害者用 /3 年間)

検査回数	1	2	3	4	5	6	7	8
目的	Screen	Baseline						End
時間(月)	0	1	6	12	18	24	30	36
説明とインフォームドの取得	X							
問診、適応基準・除外基準など	X							
診察、Hachinski 評価尺度	X							
身体所見	X	X	X	X	X	X		X
スクリーニング検査	X							
Mini-Mental-State#	X		X	X	X	X		X
Logical Memory II#	X			X		X		X
Digit Span#		X	X	X	X	X		X
Category Fluency#		X	X	X	X	X		X
Trails A & B#		X	X	X	X	X		X
Boston Naming Test#		X	X	X	X	X		X
Geriatric Depression Scale#	X			X		X		X
Clock Drawing#		X	X	X	X	X		X
Neuropsychiatric Inventory Q#		X	X	X	X	X		X
ADAS-Cog J#		X	X	X	X	X		X
CDR#	X		X	X	X	X		X
ADL (FAQ)#		X	X	X	X	X		X
服用薬のチェック	X	X	X	X	X	X		X
採血、採尿	X	X	X	X	X	X		X
謝金支払い		X	X	X	X	X		X
電話での再診							X	
腰椎穿刺(承諾される方のみ)		X		X				
有害事象のチェック	X	X	X	X	X	X	X	X
MRI (1.5 T)	X		X	X	X	X		X
MRI (3.0 T) (一部施設のみ)		X	X	X	X	X		X
FDG-PET		X	X	X	X	X		X
アミロイド PET (一部施設のみ)		X		X		X		X

#は心理学テストの名称

べてみる必要がある。そこで、TIP 誌では、実際に用いられた実施計画書(35 ページ)、手順書(66 ページ)、被験者・介護者への説明資料(74 ページ)を入手し、J-ADNI 研究の科学性・倫理性に問題がないかどうかを、第三者の視点でチェックし、独自にその内容を検討してみた。

研究の目的と方法

実施計画書には、「アルツハイマー病の発症を予測する、MRI や PET などの画像サロゲートマーカーの長期的変化に関する一定の基準値を作成するとともに、その妥当性を証明するために臨床/神経心理検査データ、血液・脳脊髄液サンプル

を平行して収集することを目的とする」と記されており、その研究対象となるのは、60 ~ 80 歳の健常高齢者 150 名、MCI(Mild Cognitive Impairment: 軽度認知障害) 300 名、AD (Alzheimer's Disease: アルツハイマー病)患者 150 名、合計 600 名である。研究デザインは非ラ

ンダム化長期観察研究であり、MCIやADの疑われる症例の経過をフォローするとともに、臨床/神経心理検査、血液・脳脊髄液検査、MRI・PETなどの画像検査データを収集し、ADの早期発見や予後推定に役立て、新薬開発のための基礎データとしようという試みである。調査・研究の内容は、スクリーニングのための面接と説明、同意取得に加えて、診察・採血・髄液検査・神経心理検査、画像診断(PET, MRI)など、1回の検査だけでも1~2日を要する詳細な検査が5~6回繰り返し行われることになっている(表1)。試験期間は2~3年間であり、この間、被験者(AD患者、MCIおよび対照群となる健常者)だけでなく、スタディパートナーと呼ばれる人物1人(心身ともに健康であり、週に最低10時間以上被験者との接触があり、観察期間中すべての診察に同行できることが条件、つまり、家族または介護者の中で、これらの条件に合う者)が同行することが条件になっている。

研究の意義

日本はこれから急速な超高齢化社会に向かおうとしており、認知症患者の増加が大きな社会問題となることが予想される。薬物療法、認知行動療法など様々な取り組みが行われているが、認知症を改善したり、進行を遅らせる確実な方法はまだ見つかっていない。新薬の開発には、認知症の程度や進行を正確に評価する必要があるが、臨床症状を中心とした評価はばらつきが大きく、時間もかかる。ADという疾患に伴う脳内の変化に直結した画像や物質(バイオマーカー)の測定を行うことで、客観性・再現性の高い指標が得られるならば、もっと効率的な研究・開発も進む可能性があるという

のが、J-ADNI研究者たちの説明である。

被験者の選定

被験者の選定にあたっては、図1のような詳細な流れが規定されており、プレスクリーニング(来院、もしくは電話でも可)では、診断・投薬状況、最新のMMSE(Mini Mental State Exam)スコアにより、被験者候補となるか否かをチェックし、脳MRI撮像に問題がないことを確認する。その上で、被験者本人およびスタディパートナーにJ-ADNI研究に参加する意志があるかどうかを尋ね、これに同意した者がスクリーニングのため来院する。

各参加施設は、当該被験者がすべての選択基準(表2)を満たし、除外基準(表3)に当てはまらないことをチェックし、それらのスクリーニング来院データをJ-ADNIセンターに送付する。センターはこれらの情報を点検し、質問や要修正点が

あれば各施設の担当者に連絡し、その回答を得た上で、すべての条件を満たせば被験者として承認されたことを施設代表医師にメールで通知する。

このようにして選定された被験者については、スクリーニング来院後14日以内にスクリーニング/ベスラインMRI(1.5テスラー)の撮像を実施する。MRI画像はアップロードされ、J-ADNI MRI品質チェックチームがその画像をチェックし、臨床判定委員会と共同で被験者として適格かどうかを判定し、これをパスすればいよいよJ-ADNIの被験者として正式に研究に組み込まれることになる。一部の被験者は、このほかさらに3テスラMRIまたはPET検査を受けなければならない。

米国における先行研究(ADNI))を下敷きにしているだけに、実施計画書・手順書は、細部にわたって詳細に定められており、被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮、

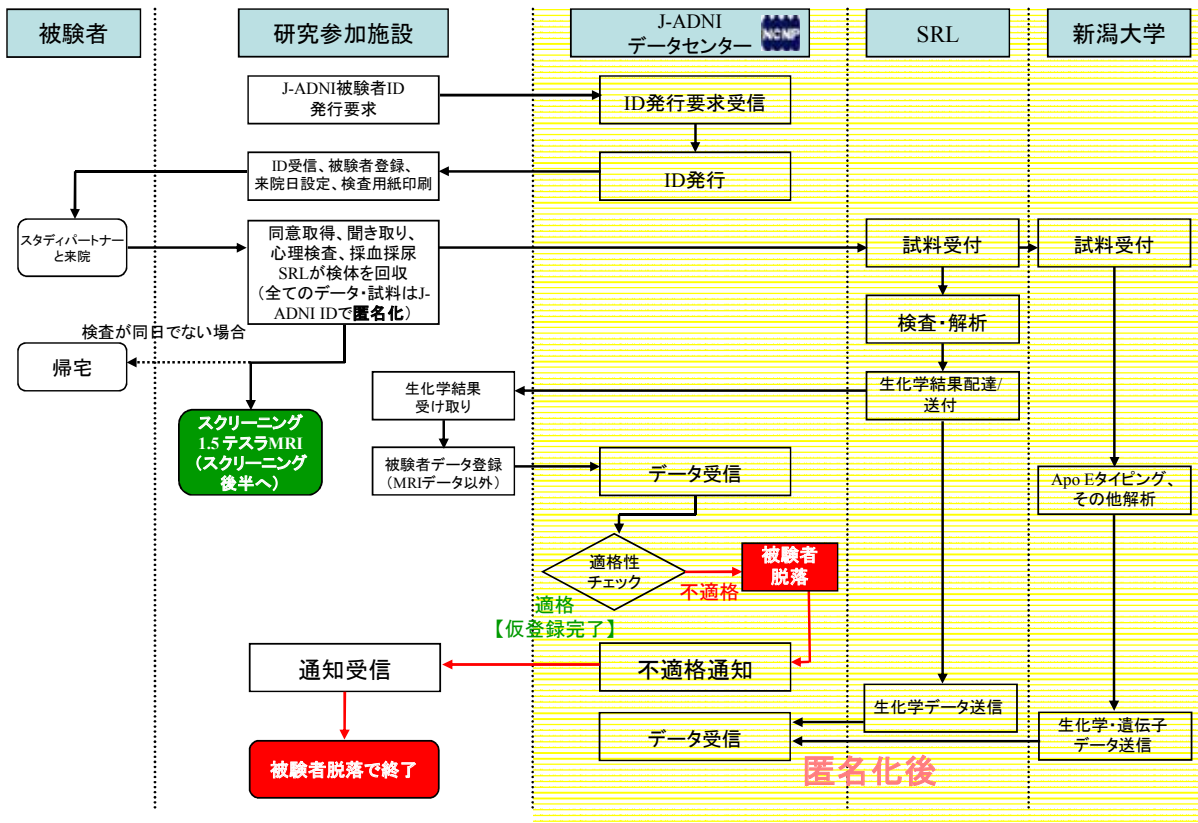
表2: J-ADNI 研究の被験者として登録されるための選択基準

- ハチンスキー脳虚血スコアが4以下。
- 年齢60~84歳。
- スクリーニングから遡って少なくとも4週間併用制限薬用法用量の変更がないこと(禁止薬、その他併用薬は別途後述)。
- 老年期うつ尺度(GDS-J)が6点未満。
- 原則として在宅で生活し、スタディパートナー(心身共に健康で、週に最低10時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中全ての診察に同行)がいること。
- 神経心理学的検査に十分な視覚および聴覚を有する。
- 登録不可となるような疾患がなく、全身健康状態が良好な者。
- 3年間(AD患者の場合2年間)の研究に参加する意思および能力があること。
- 脳MRI撮像に問題がなく、バイオマーカー用血液および尿採取に同意していること。
- 他の臨床試験または治験に登録していないこと。

(被験者全員が上記の選択基準を充たすとともに、早期AD、軽度認知機能障害(MCI)、健常高齢者のそれぞれに関しては、別に詳細な基準が設けられており、これらすべてに当てはまることが求められている。

図1：J-ADNI 被験者登録までの流れ

スクリーニング前半(仮登録)の流れ



スクリーニング後半(本登録)の流れ

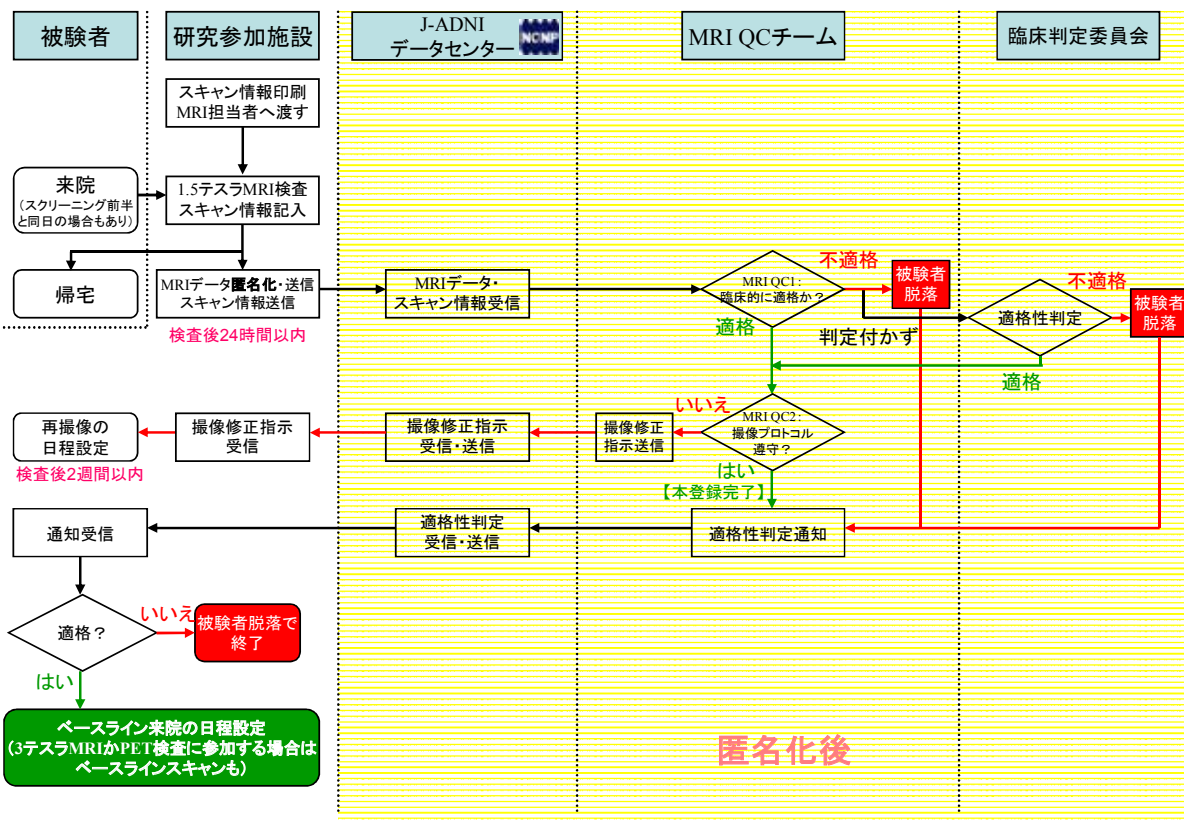


表3: 除外基準

【全被験者共通の除外基準】

- パーキンソン病, 多発脳梗塞, ハンチントン病, 正常圧水頭症, 脳腫瘍, 進行性核上性麻痺, てんかん, 硬膜下血腫, 多発性硬化症, 頭部外傷後遺症などを有する場合.
- 被験者を選ぶ時点で MRI で感染症, 認知機能に影響するような脳局所病変がある場合.
- ペースメーカー, 動脈瘤クリップなど磁性体・電気伝導性の金属が体内にあり, 脳 MRI 撮像時に問題がある場合.
- 過去1年以内に大うつ病や双極性障害の診断, 過去2年以内にアルコール・薬物依存等の既往, 統合失調症の既往, 重篤疾患や状態不安定な疾患に罹患している患者など.
- 併用禁止とされている向精神薬を服用している場合.
- Warfarin を服用している場合.
- その他, 臨床判定委員会が不適格と判断した場合.

【MCI および早期 AD 患者特定のための除外基準】

- 最近3ヶ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く, プロトコルの完了が困難と思われる場合.

【併用禁止薬・併用制限薬】(他に5頁に及ぶ詳細な別表がついている)

1. 抗コリン性の抗うつ剤(三環系, 四環系)は併用禁止.
2. スクリーニング前4週間以内の抗精神病薬・抗不安薬・睡眠薬(一部を除く)の使用禁止.
3. スクリーニング前4週間以内の他の薬剤投与と試験参加はできない.
4. AD 群, MCI 群については, スクリーニング12週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合, ドネペジル塩酸塩その他のアルツハイマー型認知症を効能とする薬剤の投薬は認める.
5. スクリーニング4週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合, 抗コリン作用の少ない抗うつ薬(SSRI, SNRI)・一部の抗不安薬・睡眠薬の使用は認める.
6. スクリーニング4週間以上前から投与が開始され用量が一定となっていた場合, エストロゲンおよびエストロゲン様化合物(HRT)の使用を認める.
7. イチョウ葉エキスは継続可能であるが中止が望ましい.
8. Warfarin が投与された場合(開始時服用患者は除外基準該当)および抗血小板薬を服用中の場合には腰椎穿刺検査の前に休薬を考慮する(各施設の基準による).

健康被害の補償なども書き込まれている。もちろん, 参加各施設での倫理審査は行われており, 何ら問題はないように見受けられる。

しかし新聞報道によると, 実際には試験対象とはなり得ないケースが

含まれていたり, データ改ざんが行われるなど, 分かっているだけでも2割近くが使いものにならないデータであるとのことである。上記のような詳細な手順が定められていたにも拘わらず, どうしてこのような結

果になったのだろうか。

どのようなことが起きていたのか

朝日新聞のスクープ記事が報じられた1月10日の夕方には, ハフントンポスト日本版(HuffPost Japan)に海野吉臣(東京大学関係者)と名乗る人物から, 「東京大学で再び改竄問題が発生 J-ADNI なるアルツハイマー研究プロジェクトで起きていた問題とは」という投稿があり, さらに具体的な事実が紹介されている⁹⁾。記述の内容からみると, 研究チームの内情にも詳しい人物のようであり, その記述にしたがって, 一体どのようなことが来ていたのかをもう少しみてみよう。

HuffPost Japan によれば, J-ADNI プロジェクトのデータがおかしいという指摘は, チーム内部でも早い時期(2008年頃)からあり, 事務局(バイオテクノロジー開発技術研究組合; 製薬メーカーの寄り合い組織)に対して改善要望が送られていたと言う。MCI 239人, AD 152人, 健常高齢者 154人が登録され, 今秋には全登録者の追跡が終了予定という段階になって, 判定書き換えが現在確認されているだけでも220件, 問題となるデータが500件以上もあるというのは, 単純ミスという解釈や部分的修正では済まされない深刻な事態である。実施計画書や手順書に記されたルールをきちんと守って運営していれば, これらの誤りはすぐにも把握できたことだから, J-ADNI センターや主任研究者の責任は重大である。

個々の患者の状態の変化をきちんと観察し, その自然経過をとらえようという研究はそれほど簡単なことではない。新薬開発のために行われる通常の臨床試験とは比べものにならないくらい, 慎重な準備と心構えが必要な作業である。そこでは, 被

験者を実薬群と対照薬群にランダムに割り付け、二重遮蔽比較試験を行えば自動的に結論が導きだされるといった単純な図式は成り立たない。単なる観察研究なのだから、黙っていても答えはでると高を括っていたのではないだろうか。観察研究は、研究者にとって忍耐を要する作業であるばかりでなく、被験者となる患者にとっても負担の大きい研究である。不適格な患者や、疑義のあるケースを登録して、誤ったデータが取り込まれば、結果に偏りを生じ、何が疾病の自然経過なのか分からなくなる。

J-ADNI 研究とヘルシンキ宣言

このような過ちを犯した根底には、臨床研究というものに対する、J-ADNI 研究者たちの姿勢にも問題があったからではないだろうか。J-ADNI の研究実施計画書には、「ヘルシンキ宣言を遵守して実施する」と記されている⁷⁾。ヘルシンキ宣言の最も重要な主張は、臨床研究に科学的厳密さを求めると同時に、被験者の権利および利益をそれ以上に優先することを求めている点にある。科学的厳密性と患者の利益と権利をどのように調和させるかは、臨床研究を行う者が常に思い悩む問題である。しかし、J-ADNI の実施計画書・手順書・被験者への説明資料のどれをみても、この課題に対する真摯な悩みが感じられない。

ヘルシンキ宣言第 27 項には、次のように記されている。

研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独

立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。

医師と患者は、その関係性の中で、黙っていても目に見えない圧力が加わるおそれがある。まして、判断力に疑問がある認知症患者の場合、十分な配慮がなされたかどうかはきわめて重要なポイントはずである。理解や判断が難しい場合は、スタディーパートナーが代諾することになっているが、その多くは家族内介護者であろうから、主治医に参加を求められれば、疑問を口にしたり、拒んだりするにはかなりの勇気がいる。しかし、被験者向けの説明資料として用意されている文書は非常に分かりづらい。個人情報の保護や、遺伝情報、個々の検査手技については細かく書いてあるようだが、被験者に及ぼすであろうリスクや不利益についての記述は不十分であり、曖昧である。たとえば、腰椎穿刺や PET 検査における放射性同位元素の使用に関する説明は、専門用語と数値を並べて「重い有害事象は 1 例もない」、「安全性は確立している」、「保険診療として認められている」、「有用性は認められている」という通り一遍の文章を掲げただけで、「以上のことを十分にご理解いただきまして、ご承諾いただけるようでしたら承諾書のご記入をお願い申し上げます」で終わっている。手順書の記述をみると、試験期間中は試験結果に影響しそうな薬が禁忌薬・制限薬として指定されているが、患者に対する説明文書の中ではそのあたりの記述が(恐らく意識的に)省かれている。J-ADNI は観察研究だから、患者への直接的利益は何もない研究である。一方、腰椎穿刺や放射性同位元素の注射など侵襲性のある検査が行われたり、治療薬の投与制限など、患者にとっては明らかに不利益な選択が行われる可能性もある。なぜそのよ

うな不利益やリスクをおかして、検査を受ける必要があるのか、その検査を行うことで一体どんな利益が期待できるのか(直接的な利益がないことは、申し訳程度に書かれているが)、間接的な利益があるというなら、それはどんな利益で、どんな内容なのか、そこにはどんな根拠があるのか、患者を納得させるような事実が示されていない。

患者に与える負担もかなり大きい。2~3 年という長期間にわたって、治療の選択に制限が加えられるだけでなく、この間、被験者・スタディーパートナーは 5-6 回通院して、さまざまな検査を受けなければならない。受診の際の、タイムスケジュールは、たとえば表 4 のようになっている。通常、健康と思われる人々にとってもかなりハードな予定表である。日頃、認知症患者の診療にあたっている臨床医ならば、患者とその介護者が日々の生活にも難渋している様子はよく理解できるはずである。こんな過密なスケジュールを組み込むことだけでも、医師とし

表 4: J-ADNI 被験者の検査受診時のタイムスケジュール

【1 日目】

- 9 時来院 説明等
- 10 時 -12 時半 心理検査
- 12 時半 -1 時半 昼食、休憩
- 13 時半 -14 時半 MRI 検査
- 15 時 腰椎穿刺検査、17 時まで休憩
- 17 時半夕食
- 18 時半 -19 時半医師と面談
- その後就寝

【2 日目】

- 朝食前に採血、採尿
- 8 時朝食
- 9 時 -10 時 3 テスラ MRI
- 10 時 20 分 -11 時 40 分 アミロイド PET、続いて 13 時まで FDG-PET
- 昼食ののち退院

ては失格と言わざるを得ない。研究計画が、もっぱら研究者の視点だけで準備されているからこそ、このようなことになったのであろう。

誤解を避けるために言うておくと、ADNI 研究自体の学問的意義は理解できるし、このような研究が厳正に行われれば、将来の治療薬開発や患者指導にも役立つであろうことは否定しない。しかし、だからこそ患者の利益と権利に十分に注意し、プロトコルに従った正しい研究の遂行が求められているのであり、この二つを軽視した J-ADNI 研究はヘルシンキ宣言に反すると言われても抗弁できないのではないだろうか。

J-ADNI は非介入研究か？

J-ADNI 研究では、MRI による脳容積測定、PET による機能画像評価、血液・脳脊髄液などのバイオマーカー、および神経心理検査データを経時的に記録し、その推移を比較することで AD や MCI の自然経過を客観的にとらえることが主要課題となっている。したがって、研究者の立場からは、これらのデータに影響を及ぼすような薬物の影響をできるだけ排除する必要がある、抗コリン作用のある薬剤、抗うつ薬、抗精神病薬、安定剤、睡眠剤などさまざまな薬が使用禁止薬や制限薬に指定されている。ドネペジル等の AD 治療薬に関しても、服薬中で状態が安定していれば継続使用を認めるが、途中で状態が変化したときに、このような制限があると主治医は臨機応変の対応がとりにくいと感じるに違いない。研究の厳密さをとるか、患者の治療を優先するか、悩ましい選択を迫られる。観察研究なのだから、積極的な介入はしていないのだが、必要な治療を行わないという意味では、介入研究とも解釈できる。かつて、アメリカでは Tuskegee 事件

という忌まわしい事例があった^{8,9)}。約 400 人の黒人男性人が梅毒に掛かっている事実を告げず、また積極的な治療を行わないまま、その進行状況を観察調査した人体実験である。ADNI プロジェクトに、Tuskegee 事件と通じる発想を感じるのは、思い過ごしだろうか。研究の内容は説明してあるし、患者本人および介護者から同意も得られているのだから、問題はないと言うかもしれないが、上記のような理由からその説明を本当に理解した上での同意であったかは疑わしい。

患者・被験者の視点からみた J-ADNI 研究

AD の原因はまだ不明であり、的確な治療法もない。この研究に被験者として参加した人々の多くは、そんな状況の中で少しでも原因究明や新たな治療法の開発に役立つならばと考えたに違いない。日々の生活にも難渋している AD の患者とその家族が、長期間にわたって何回も病院に通い、1～2日がかりの検査に協力することがどんなに大変であるかを考えれば、検査法の限界や意味についても、正しく伝え、十分な理解を得た上で実施の許可を得る必要がある。

さらにまた、対照として組み入れられた健常者に対するインフォームド・コンセントも気になる。認知機能に問題がなく、健康にも何ら問題のない人々が、長期間にわたって通院し、時間や手間のかかる神経心理検査を何回も受け、放射性同位元素を注射され、血液・脳脊髄液の採取までも行うことに同意するだろうか。彼らは一体どのような対象の中から、どのようにして選び、どのような説明を受けて、被験者になることに同意したのだろうか。医師や研究者なら、この J-ADNI 研究の意味を簡単

に理解するかもしれないが、基礎知識のない一般の人々にこの研究の中身を理解してもらうためには、詳しくて平易な説明資料を添え、時間もたっぷりかけて説明することが必要だと思うのだが、用意された資料に目を通したかぎりでは、そのような努力のあとを読み取れない。

倫理委員会に関する疑問

これらの疑問に対して、倫理委員会ではどのような議論があったのだろうか。研究実施計画書の中には、研究組織の中のさまざまな分担業務が記されているが、倫理委員会に関する記載が全く見当たらない。手順書の中には、「施設代表医師は、下記事項に対する責任を負う」と記されており、

- ・施設における J-ADNI 関連事務の全てを監督する
- ・施設内の委員会(倫理委員会あるいは IRB 等施設内該当委員会)によるプロトコルの承諾を得る
- ・研究コーディネーターおよび心理士を監督する

という記載があるから、J-ADNI としては中央に全く倫理委員会を設けず、すべての審査を参加各施設に丸投げしてしまっていたのだろうか。考えにくいことだが、もしそうであるとすれば、プロジェクト全体にかかわる疑問点、たとえば多数の製薬企業からの寄り合い組織によって事務運営が行われることやデータ管理の適正化などについては、一体だれが倫理的なチェックを行ったのだろうか。プロジェクト開始後早期から、いくつもの疑問が指摘されていたにもかかわらず、何ら解決への方策がとられていなかった裏には倫理委員会が存在しなかったか、機能不全に陥っていた可能性がある。

事件の全容を明らかにする責任が厚

労省にはある

新聞報道によると、この問題に関して、厚労省が主体的に調査する予定はなく、研究代表者が所属する東大に調査するよう指示したとのことだが、はたしてそれでよいのだろうか 3)。このような事件では、ねつ造の疑われるデータをまず第三者委員会等で管理する手続きがとられるものだが、主任研究者自身が所属する大学で、はたして厳正な手続きがとられるだろうか。東大は全国的にみても、公的研究費や奨学寄付金の最も集中する組織である。今後このような不祥事を繰り返さないためにも、真相の解明には第三者による公正で厳密な調査が必要なのではないだろうか。

参照資料

- 1) 朝日新聞 朝刊(東京版)官民連携のアルツハイマー病研究:臨:データ改ざんか 平成 26 年 1 月 10 日 1-2 面
- 2) 朝日新聞 朝刊(東京版) 改ざん告発 奥労相放置:アルツハイマー研究 2 カ月前にメール 平成 26 年 1 月 17 日 1 面
- 3) 朝日新聞 朝刊(東京版)改ざん告発 厚労省漏洩 アルツハイマー病研究 代表者の教授に 平成 26 年 1 月 18 日 1 面および 39 面
- 4) <http://www.j-adni.org/adni.html>
- 5) <http://www.adni-info.org/>
- 6) 海野吉臣 東京大学で再び改竄問題が発生 J-ADNI なるアルツハイマー研究プロジェクトで起きていた問題とは HuffPost Japan (テクノロジー) 平成 26 年 1 月 10 日 (http://www.huffingtonpost.jp/yoshiomi-unno/jadni_b_4573204.html)
- 7) http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 8) 田代志門 研究倫理とは何か 東京: 勁草書房; 2011. p.88-89.
- 9) <http://www.cdc.gov/tuskegee/timeline.htm>

コクラン・レビューにも製薬産業の影 ヒトパピローマウイルスワクチンの評価と利益相反

* Joerg Schaaber "Cochrane under Influence: Assessment of HPV-vaccines and conflict of interest

** ISDB Newsletter 2013; 28(1):8

コクラン・データベースは、処方医や薬品情報誌が薬による治療的介入の評価を行う上で、重要な情報源の一つである。しかし今、製薬産業はこのコクラン・レビューを自らの目的のために、ハイジャックしようとして企んでいることが懸念されている。現在進行中のヒトパピローマウイルス・ワクチン(HPV ワクチン)のコクラン・レビューにも、またそのことが示されている¹⁾。

合理的な医療を行うためにも、その基盤となるものは、治療のエビデンスに関するシステマティック・レビューであり、この分野における重要な役割をはたして来たのがコクラン共同計画であった。2003 年当時においても、コクランに対する製薬産業の影響については、既に 2003 年当時においても激論が交わされ²⁾、2006 年にはいくつかの防御策が導入された³⁾。しかしそのルールは明らかに機能していない。

HPV ワクチンのコクラン・レビューのプロトコルは、利益相反のオンパレードである¹⁾。レビューを行う上で主要な役割を演じた 12 人の著者のうち 3 分の 2 (8 人)は、HPV ワクチン・メーカー 2 社のどちらとも利益相反があり、この中の 2 人は同ワクチンの基本研究にかかわっていた。

2 人のうちの 1 人、J. Dillner は、現在進行中のコクラン・レビューの研究デザイン作成、方法論上の支援、レビュー論文の執筆と、様々な場面に関わっている。彼はまた、自分が書いた論文に関する「批判的吟味」を行う最終作業に関わっており⁴⁾、このことはデータ解釈の過ちを永續させる可能性がある。Dillner は FUTURE I / II 研究 4) の 4 年間におよぶ発表した Main

Author であり、これは大いに問題がある。これらの研究では、データの公表が選択的で、誤解を招き、重要なデータが公表されていない⁵⁾。コクラン・レビューの別の著者である M.Steben もこの研究に関与している。Dillner と異なり、彼の場合は、コクランでレビューする当該研究に関与していたことすら開示していなかった。なぜ開示しなかったかを問われると、「私は公的機関に勤務しているので、自分はインデペンデントだと思おう」と答えている⁶⁾。Steben はまた、彼自身の会社を経営している。コクラン・プロトコルには、彼が自分自身の会社においても、勤務先の研究機関においても、様々な製薬会社から支援を受け取っていることが記されている。

コクラン・レビューの他の著者についても調べてみる価値がある。A.Schneider も HPV ワクチンのある臨床試験⁷⁾に関わっていたが、コクラン・プロトコルにはそのことを開示していない。A.Hildesheim も、現在進行中の HPV ワクチンの臨床試験に関係している。

Steben も Schneider も HPV ワクチンの重要なオピニオンリーダーである。Steben は、Canadian Family Physician 誌の中で、HPV ワクチンを "スーパー・ワクチン" と評しており⁸⁾、Schneider はインターネット・ビデオで「HPV ワクチンには副作用がない」と主張している⁹⁾。

優れた研究者には皆、利益相反があるという世間の議論に対しては、2 人の有名なコクラン研究者が反論している。T. Jefferson はそんな議論はナンセンスであると述べ、Nordic Cochrane Center の P. Goetzsche は「システマティック・レビューで大事なことは、方法論と統計学的知識

この薬は **です(アンプリセンタン)**

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、肺動脈性肺高血圧症の治療に用います。
- 肺内の細かい血管が細くなったり固くなったりすることで、心臓から肺へ血液を送る血管(肺動脈)の圧力が高くなります。この状態を肺動脈性肺高血圧症といい、心臓に大きな負担がかかります。この薬は、肺内の細かい血管を拡張し、心臓からの血流を改善することにより心臓の負担を減らします。

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?い。
- 小児に対しては、安全性と有効性については確立されていません。
- 妊婦または妊娠している可能性のある方には使用できません。
動物実験にて催奇形性が確認されています。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
動物実験にて生存率の低下が確認されています。
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
貧血、心不全、肝疾患、特発性肺線維症

正しい使用方法

- 通常、成人では1回5mgを1日1回内服します。症状に応じて10mgまで増量することがあります。
- シクロスポリンと併用治療する場合は、1日1回5mg以下とします。

使用中に注意すべきこと

- 妊娠可能な女性の場合、事前の検査にて妊娠していないことを確認してからこの薬による治療を開始しなければなりません。また、治療中は毎月妊娠検査を行う必要があります。

- この薬を服用中および服用中止1ヶ月後迄は、確実な避妊が必要です。万が一、妊娠した場合は直ちに主治医におかかりください。
- この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に必ずご相談ください。
- この薬によりむくみが生じることがあります。体重の急激な増加、手足など体のむくみ、息切れがするなどの症状が見られた場合は直ちに主治医におかかりください。
- 男性では精液の量が減少したり、小児においては活発性に影響を与えたりすることがあります。このような症状がみられた場合は主治医にご相談ください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

<肝障害の症状>

吐気、嘔吐、発熱、暗色尿、白色便、食欲低下、上腹部痛、

<肺浮腫の症状>

胸痛、呼吸困難、呼吸が早い、喘鳴(ぜーぜーする)、唇や爪が青い、皮膚が青白い、発汗、息切れ

<間質性肺炎の症状>

階段登りなど少し体を動かすと息切れ、息苦しい、空咳、発熱

<薬が多すぎる場合の症状>

かすみ眼、混乱、めまい、立ちくらみ、起床時のふらつき、発汗

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 排便困難、熱感、顔や首、腕、胸の発赤

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。

401

TIP 誌(医薬品・治療研究会)編

この薬は **です(シロドシン)**

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、男性における前立腺肥大症に伴う症状(頻尿、尿の勢いが弱い、尿が出るまで時間がかかる、排尿時に力まないと出ない、排尿後すっきりしない等)を改善する薬です。

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?
- 小児における有効性と安全性は確立していません。
- この薬は女性には用いません。したがって妊婦や妊娠、授乳に関する適切な研究データはありません。
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
低血圧症、腎臓疾患、肝臓疾患

正しい使用方法

通常、成人では1回4mgを1日2回食後に内服します。
症状に応じて減量することがあります。

使用中に注意すべきこと

- この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に必ずご相談ください。
特に次の薬剤との併用は注意が必要です。
クラリスロマイシン、イトラコナゾール、シルデナフィル、バルデナフィル、リトナビル、血圧降下剤
- 医師の指示通りに服用してください。自らの判断で指示以上の多い用量、多い回数、または長い期間、服用しないでください。
- この薬は食後の服用が最適です。服用を忘れた場合は気が付いたとき直ちに服用してください。ただし、次の服用時間が近い場合は一回抜いてください。
- めまい、立ちくらみが起こることがあります。とくに、立ち上がったと

- きや寝ている状態から起き上がったときに起こります。ゆっくりとした動作で起き上がることで防げることがあります。また、めまいや立ちくらみを感じた場合は、横になるか、座って回復を待ってください。
- また上記のような理由から、車の運転、危険な機器の操作、高所での作業などには十分に気を付けてください。
- 白内障の手術を受ける際は、この薬を服用していることを眼科医に伝えてください。この薬を服用している方では、術中虹彩筋低下症(IFIS)を起こすことがあり、事前に知らせることで必要な対策がとられます。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 悪寒、冷や汗、混乱、めまい
- 急に立ち上がった際のめまい、立ちくらみ
- 腹痛、胃痛、粘土色便、暗色尿
- 発熱、頭痛、かゆみ、食欲低下、吐気
- 皮膚の点状斑、発赤、水泡
- 息がくさい、異常な倦怠感、虚弱、吐血、皮膚や眼の黄染

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 射精時に精液量が少ない、もしくは出ない。
- 下痢、筋肉痛、咽頭痛、鼻づまり、鼻水

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。

402

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 (テトラベナジン)**

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、ハンチントン病によって生じる舞踏運動(不随意運動; 自らの意志に関係なく体が動く)の治療に用います。
- ・脳内の神経伝達物質(ドパミン, セロトニン, ノルアドレナリンなど)を潤滑させることにより舞踏運動を抑えます。
- ・舞踏運動以外のハンチントン病の症状(認知力の低下, 情動障害など)に対して効果はありません。

使用する前に確かめて下さい

- ・この薬によりうつ病や自殺を企てたり, 自殺をしようと思ったりする危険性が高くなります。したがって, 治療を開始する際は, 治療による有益性と危険性を考慮した上で治療を始める必要があります。家族や介護者は, 患者さんの行動の変化を注意深く観察し, うつ病や自殺を思わせる症状が現れた場合は直ちに主治医に連絡をしてください。
- ・妊婦や妊娠における適切な研究データはありません。
- ・授乳中の場合は, 服用は避けてください。やむを得ず服用する場合は授乳を中止してください。
- ・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。
- ・次の病気に患っている方は, 主治医にご相談ください。
徐脈, 低カリウム血症, 低マグネシウム血症, うつ病, 心臓疾患, 自殺を企てたり, 自殺をしようと思ったりしたことがある, 遅発性ジスキネジア(無意識に起こる反復運動), 肝臓疾患

正しい使用方法

- ・通常, 成人では 1 回 12.5mg を 1 日 1 回の内服から開始します。症状を見ながら, 1 週間ごとに 1 日量として 12.5mg ずつ増量します。1 日最高投与量は 100mg とします。
- ・1 日 25mg の場合は服用を 2 回に分け(1 回 12.5mg), 1 日 37.5mg 以

上の場合には 3 回に分けて服用。1 回の最大服用量は 37.5mg とします。

使用中に注意すべきこと

- ・MAO 阻害剤(セレギリン等)と呼ばれる薬剤を服用している場合は, この薬は服用できません。
- ・レセルピンを服用している場合はこの薬は服用できません。この薬の服用を始める場合は, レセルピンを中止して 20 日以上間をあける必要があります。
- ・とくに起立時や起床時に立ちくらみを起こすことがあります。立ち上がり起き上がりをゆっくりすることで防ぐことができますが, 症状が続いたり, 悪化したりするような場合は主治医に相談してください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・悪性症候群の症状(次の症状のうち 1 つでもあれば考慮する)
てんかん(けいれん), 呼吸困難, 脈が速い, 高熱, 筋肉の硬直
血圧が高いまたは低い, 発汗, よだれ, 肌が青白い, 倦怠感
- ・遅発性ジスキネジアの症状
唇をすばめる, 口を突き出す, 口をもぐもぐ, 舌を左右に動かす
歯を食いしばる, 手足が勝手に動く, 閉眼するとなかなか開かない,
手に力が入ってぬけない, 足がつっぱって歩けない

※薬が多すぎる場合の症状

- ・かすみ眼, 下痢, めまい, 立ちくらみ, 眼の動きがとめられない,
まばたきや瞼のけいれんが増える, 気分の変調など

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・打撲傷, 皮膚の大きく平らな青または紫がかった斑点, 食欲低下

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 (トルバプタム)**

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、心不全や抗利尿ホルモン不適合症候群(SIADH)の患者に起こる低ナトリウム血症(血液中のナトリウム濃度が少ない状態)の治療に用います。
- ・心不全, 肝硬変により体に水分が貯留した場合の治療, さらに常染色体優性多発性のう胞腎という遺伝性疾患の進行を抑える目的で用います。

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?
- ・小児での有効性と安全性は確立しておらず, この薬は推奨されません。
- ・妊婦や妊娠における適切な研究データはありません。
- ・授乳による乳児への影響に関する適切な研究データはありません。
- ・次の病気に現在罹っている場合は主治医にご相談ください。
慢性アルコール中毒症, 肝硬変, 重度の肝臓疾患, 栄養失調, 無尿, 血液量減少性低ナトリウム血症, 重度腎臓疾患, 高ナトリウム血症, 血液減少, 胃腸出血

正しい使用方法

- <低ナトリウム血症・心不全による体液貯留>
通常, 成人では 1 回 15mg を 1 日 1 回内服します。
- <肝硬変による体液貯留>
通常, 成人では 1 回 7.5mg を 1 日 1 回内服します。
- <常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制>
通常, 成人では 1 日 60mg (朝 40mg, 夕 20mg)から開始し,
症状を見ながら 1 日 90mg, 120mg と段階的に時間をかけて増量します。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師か薬剤師に必ずご相談ください。
とくに次の薬剤との併用は注意が必要です。

アタザナビル, クラリスロマイシン, インジナビル, リトナビル, イトラコナゾール, ケトコナゾール, ネルフィナビル, サキナビル

- ・グレープフルーツまたはグレープフルーツジュースは, この薬を増強することがあります。この薬を服用中はこれらを摂取しないでください。
- ・この薬により体液が過剰に喪失することがあります。とくに医師からの忠告がない場合は, 咽喉が潤いたら水分を取るようしてください。また, 嘔吐, 下痢といった症状がある場合は直ちに医療機関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

- ・浸透圧性脱髄症候群(ODS)の症状
眼気, 混乱, 気分の変調, 腕や足の筋肉が弱くなる, 痙攣,
会話や飲み込みが困難, 体の動きが抑制できない
- ・重篤な肝臓障害の症状
上腹部の痛みや圧痛(押さえると痛む), 白色便, 暗色尿, 食欲低下
吐気, 嘔吐, 眼や皮膚の黄染
- ・糖尿病の症状
頻尿, 果実様臭の吐息, 空腹感が強い, 咽喉の渇きが強い
- ・その他の症状
視界がぼやける, 顔がほてる, 皮膚が乾燥する, 呼吸困難,
原因不明の体重減少, 異常な疲労や虚弱

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・排便が困難, 体力の低下, 体力がない
- ・食欲低下, 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。

であり、対象薬に関する詳細な知識は必ずしも要らないと述べているも⁹⁾。

ISDB(国際医薬品情報誌協会)では、これらの懸念に関する注意喚起をコクラン編集部に申し入れた。同部では、この問題を討議後、コクラン基金検討委員会に上程したとのことだが⁹⁾、その結論はまだ明らかにされていない。

文献

1.Arbyn M, Bryant A, Beutels P et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors (Protocol). Cochrane Database of Systematic

Reviews 2011; 4: CD009069.
2. Moynihan R. Cochrane plans to allay fears over industry influence. BMJ 2003; 327: 1005.1.
3. The Cochrane Collaboration. Commercial sponsorship and The Cochrane Collaboration. 2013; http://www.cochrane.org/about-us/commercial-sponsorship [accessed 17 March 2013].
4. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. BMJ

2010; 341: c3493.
5. Gerhardus A, Razum O. A long story made too short: surrogate variables and the communication of HPV vaccine trial results. J Epidemiol Community Health 2010; 64 (5): 377.
6. Berndt C. Wie sich die Pharmaindustrie in die Forschung einschleicht. Süddeutsche Zeitung 2013; 22 Feb.
7. Schwarz T et al. Persistence of immune response to HPV vaccine. Human Vaccines 2011; 7 (9): 958.
8. Steben M. Do you approve of spending \$300 million on HPV vaccination? Can Fam Physician 2008; 54: 174-7.
9. Mail from David Tovey to ISDB 15 Jan.

ヘルクスハイマー博士来日講演の予告

本誌やディペックス・ジャパンの誕生とも深い関わりのあるヘルクスハイマー博士が7月に来日されます。同博士は、高名な臨床薬理学者であると同時に、早くから患者の権利や医療消費者運動の重要性に着目し、欧州初の独立医薬品情報誌 DTB を創刊、国際医薬品情報誌協会 (ISDB) の設立、コクラン・センターのコンサルタントとして EBM の普及に貢献する一方、自らの疾病体験から DIPEX プロジェクトの設立と発展に尽力され、いまでも BMJ, ランセットなどに数多くの優れた論説を寄稿し、医療界のオピニオンリーダーとして活躍している方です。本誌では、薬害オンブズパーソン会議や DIPEX Japan との共催で、7月末に講演会を開催する予定です。詳細は、会場・日時が確定次第、TIP-online のサイトでお知らせします。

目次

薬剤性角膜損傷 17
J-ADNI 研究とは何であったのか 22
コクラン・レビューにも製薬産業の影 29
患者用くすりの説明書
(1)アンプリセンタンブ (2)シロドシン 30
(3)テトラベナジン (4)トルバプタム 31

アシクロビル 19 ケトチフェン 19 ヒドロキシクロロキン 21
アセチルコリン 20 ケトラック 19 ピロカルピン 19
アミオダロン 17,20 ゲフィチニブ 20 VEGF 阻害剤 17
アンプリセンタン 30 抗コリン性抗うつ剤 26 フェニレフリン 20
イントレチノイン 17,20 抗精神病薬 26 フェノチアジン 21
イチョウ葉エキス 26 抗不安薬 26 副腎皮質ステロイド 19
インドメタシン 19 ジクロフェナク 19 プリンゾラムド 19
HPVワクチン 29 シタラビン 20 フルオロキノロン 17
エストロゲン 26 ジプロフロキサシン 19 フレカイニド 20
エメダスチン 19 シロドシン 30 プロムフェナク 19
エルロチニブ 20 睡眠薬 26 ベガブタニブ 19
オキシブブカイン 19 セツキシマブ 20 β遮断性点眼薬 19
オテラシル 20 タモキシフェン 20 ペバシズマブ 19
オフロキサシン 19 テガフル 20 ベンザルコニウム 19
オロパタジン 19 テトラベナジン 31 ボツリヌス毒素 21
ガンシクロビル 19 ドネペジル 26 ラタノプロスト 19
ギメラシル 20 トラボプロスト 19 ラニズマブ 19
クロファジミン 20 ドルゾラムド 19 リドカイン 20
クロルプロマジン 21 トルバプタム 31 リファブチン 20
クロルヘキシジン 20 トレチノイン 20 ワルファリン 26
クロロキン 20 トレミフェン 20
血管内皮増殖因子 阻害剤 17 ネパフェナク 19
パニツムマブ 20

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・日本ハフテス病院小児科)
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 顕 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 福井 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 宮城征二郎 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

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

2014年4月28日発行 第29巻2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。