


**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***June 2014  
Vol.29 No.3**

## 新規製剤の批判的吟味：治療上の進歩はあるのか？

\* Reviewing a new drug: Is it a therapeutic advance?

国際医薬品情報誌協会(International Society of Drug Bulletins:以下ISDBと略)は、企業からの資金提供を受けずに運営されている医薬品情報誌の集まりであり、1986年に設立された。日本からは、設立時にTIP誌が加盟し、2001年からは薬のチェックは命のチェック誌が加わった。2005年9月の第7回総会にあわせて編集発行されたISDBマニュアルは、新しく医薬品情報誌を作るためのマニュアルである。その第8章は、新規製剤の評価方法に関する記述である。新たな医薬品情報誌作りに必要なだけでなく、多くの医薬品情報誌がどのような考え方で薬剤を吟味・評価して情報誌の記事作りをしているかを知る上で参考になる。2005年に作成されたものであるが、その作成の原則は、現在でもそのまま通じるものであり、TIP誌や薬のチェックは命のチェック誌がどのような考え方で記事を作成しているのか、読者に理解していただくためにも大いに参考になるので、その章だけを独立した論説として紹介する。

なお、非臨床試験は、とくにTIP誌、薬のチェックは命のチェック誌で重視していることである。次号で紹介したい

R. H.

### I. 序論

毎年市場に出てくる新製品(新成分のほか、既存薬剤の新適応、新剤型、あるいは既存薬剤の用法変更を含む)のうち、既存製剤と比較して、患者に新たな利益をもたらすものはわずかしかない<sup>1,2)</sup>。こうした新製品が既存製剤と比較して、患者に本当に役立つのか、差がないか、あるいは逆に悪い結果をもたらすものではないかを、医療専門職が判断しようとしても、製薬企業の宣伝があつて、適切な判断が困難となっている。

医薬品情報誌(Drug Bulletins)は、新製品のレビュー結果を公表することで、それが本当に治療上の進歩と言えるのか、そしてその新製品を自

分の処方リストに加える価値があるかどうかについて、読者の判断を助けるという重要な役割をはたしているのである。

本論では、新製品を吟味・評価する方法の原則を概説する。これはいま情報誌の編集に携わり、自国での新製品の評価を行うにはどうすれば良いかを模索している編集者のために書かれたものである。記事の計画、執筆、編集のより一般的な原則については、ISDBマニュアル第7章を参照されたい。

多くの独立医薬品情報誌は、新製品について自らが吟味・評価した結果を公表している。そのため編集者には、関連したデータにアクセスし、

そのデータを批判的に吟味するなど、特別な吟味・評価能力が要求される。新しい製剤の吟味・評価に要する時間とエネルギーは膨大なものであるため、医薬品情報誌の編集者は、各人が同じ仕事を重複して行うのではなく、互いに協力して新製品の評価を行ったり、情報を共有することを考慮してもよいのかもしれない。

ただし、ある医薬品情報誌が、別の情報誌の評価結果を利用する際には、その国の事情(例えば、罹患率や死亡率、代謝酵素の人種差、入手可能性、コストなど)についても当然ながら考慮すべきである(この点については本稿のVのA節を参照されたい)。

医薬品情報誌によっては、吟味・評価の特定の側面に熟練している場合がある。例えば、日本の医薬品情報誌(TIP誌と薬のチェックは命のチェック誌)は、薬剤を評価するには常に前臨床試験(動物実験)の吟味・評価を行っているが、これは特に(人で長期試験がない場合でも)、長期使用した際の害を検出するために役立つ。この点の詳細は、本稿の原本であるISDBマニュアル第8章のAnnex参照(Annexは次号で紹介する)。

### II. どのような場合に、新治療が進歩だといえるか？

処方医が新製品を採用するにあたっては、既存の標準治療よりも

優れていると確信する必要がある。新製品が既存の治療と比較して進歩があると判断するための要件は：

- \* 効力が優れている
- \* 害が少ないか重篤でない
- \* 使用に際し利便性が高い or 安全のいずれか、またはすべてに当てはまることである。

治療上の進歩は、それだけを切り離して判断できるわけではない。費用は治療上の進歩とは無関係だが、新製品の吟味・評価を行うにあたって、費用を考慮することはもちろん重要である。評価にあたって、費用をどのように考慮するかはVIで論じる。

#### A. 新製品で検討すべき事項

新製品の吟味・評価のためには、まず3点を考慮する

##### 1) 本当に必要な治療か？

すなわち、本剤は対象集団において、本当の意味の治療目標を達成するか。つまり、あなたの国の人々の健康を改善するか？ これに答えられるランダム化比較試験(RCT)の証拠は通常、ほとんどない(Box 1と2, およびIVの目標から見たエビデンスの強さの項目を参照)。

しかしながら、転帰として死亡を調べた長期観察追跡調査(非ランダム化であっても)を利用できることがあり、これが役立つ場合がある。例えば、血清総コレステロール値 6.21-6.71mmol/l (240-259mg/dL)は、西欧諸国では一般に高値とされるが、日本では、通常の生活を送り、最も死亡率が低く、最も健康な人々に見られる値である(訳註：この点については既にいくつもの長期観察研究で示されている。TIP「正しい治療と薬の情報」14(6):61-70,1999; ibid 16(3):23-25,2001等を参照)。したがって、日本においては、これらの人々を「高脂血症」の

患者と見なすべきではない。

##### 2) 治療が必要である場合、他に有効な非薬物治療はあるか？

##### 3) 薬物療法が必要である場合、標準(またはすでに利用できる)治療は、何であるか？

次のステップは、新規治療が既存の治療法よりも効果的であるか、より安全であるか、便利か、について調べることである。

### III. 製剤に関する証拠の収集

#### A. 新製品についての主な情報源

新製品についての主な情報源は、以下の通りである：

- ISDBに属する医薬品情報誌：他の独立医薬品情報誌がすでに新製品を吟味・評価していれば参考になる。ISDB ネットワーク(www.isdbweb.org 参照)で医薬品情報誌の編集者に連絡のこと。
- 製薬会社：当該新製品の製造・販売会社に、前臨床と臨床試験データのすべてを提供するように要請する。必ずしも要請したものが得られるわけではないが、提供された情報の中には、その製品の否定的な側面を示している重要なデータ(例えば害に関して、あるいは効力がないことを示す実質的な証拠)を発見することがある。

当該製剤が、どのように宣伝されているかが確認できる場合もあり興味深い。メーカーに依頼すれば、広告など、プロモーションの材料のコピーが提供されることがある。直接医療専門職に送られる材料を集めることによって、新製品が、いかに専門学術誌、一般紙・誌、企業のウェブサイト上の情報などで宣伝・広告が繰り返されるかを知ることができる。新製品の効力と害に関するエビデンスは、批判的に評価し、企業が主張している効力や害評価(の正当性について)を比較検討し、情報

誌の記事を執筆しなければならない。(いかに企業の主張には誤誘導があるかについては、次のような事例がある：▼ Is Yasmin a truly different pill? DTB 2002;40:57-9; ▼ Yasmin advert withdrawn—why and how? DTB 2003;41:17-18)。

● 規制当局のウェブサイト：米国食品医薬品局(FDA)、日本の医薬品医療機器総合機構(PMDA)、欧州医薬品局(EMA) (ウェブサイトのアドレスは巻末参照)の情報は役立つことも多いが、フルデータではなく、企業が規制当局に提出する概要情報であるため、重要な知見が除かれている可能性もある(おそらく意図的に)。例えば、タクロリムス軟膏(ISDB マニュアル第8章のAnnex-3.5 参照；次号で紹介の予定) (訳註1)。

● 当局の医薬品評価機関のウェブサイト：英国の医薬品安全性委員会(Committee on Safety of Medicine:CSM)や国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)などが含まれる(次号掲載予定のAnnexを参照)。

● 出版情報のデータベース(例えばPubMed)：見落としをなくするために、自分自身でデータベースをチェックすることは、常に必要である。(ISDB マニュアルの第7章参照)。

#### B. 未発表の情報の使用は？

新製品の場合、公表された臨床試験データは非常に少ない。未発表の情報は、アブストラクトだけの場合など、不完全な情報であることが多く、それら情報の使用に関しては、医薬品情報誌の編集者間で意見が異なっている。未発表の情報を回避する意見の編集者が理由とする点は、査読がないので医薬品情報誌の読者が評価できないということにあ

る。しかしながら一方、企業に好都合なデータは不都合な結果(効力がないか/重篤な害がある)よりも公表されやすいため、未公表データを見ない方法では重要な部分を逃す可能性がある。

どちらの方針をとるにしても、情報誌が作成した薬剤評価の根拠を読者が知ることができるように、透明であることが重要である。医薬品情報誌によっては、記事を作成するために用いた情報とその収集方法について説明している。これは読者に役立つし、また、当該記事の主張に反対の意見をもつ読者に対しても、その記事がしっかりとした根拠に基づいて書かれたことを示しうる。

#### IV. 効力, 害, 便宜性に関する評価

##### A. 効力の評価

効力とは、当該薬剤が意図した効果(例えば、寿命の延長、罹患の減少、鎮痛、避妊)をどの程度まで達成できるか記述するものである。

##### 1) 証拠の強さ

証拠の強さは、当該新製品の臨床試験で実際に用いられた、あるいはプロトコール(試験計画書)に記載された主要評価尺度を見ることによって評価する。結果判定法や試験デザイン、あるいは、ランダム化比較試験の実施がしばしば不適切で、結論が信頼できなかつたり、妥当な結論が得られない場合がある。したがって、試験結果の信頼性を評価するためには、試験論文を慎重に評価する必要がある。

患者が死亡するような疾患の治療方法について評価する場合、最も明瞭で測定可能な評価指標は、治療が生存を改善するかどうかである。しかしながら、最も適切な主要エンドポイントが生存であるのに、実際の臨床試験では、サロゲートエンドポイント(例えば特定の症状緩和、ま

たは検査データの改善)がしばしば使われる。このような試験が実施されるのは、試験期間の短縮、あるいは対象必要者数を減らすことができるからである。

もう一つの問題は、複合エンドポイントの使用である。例えば、心筋梗塞(definite case)罹患と心筋梗塞死を組み合わせた複合エンドポイント(原因別罹患率と原因別死亡率の組み合わせ)がその 1 例である。当該治療を実施することで実際には全生存(overall survival)を短縮したり、他の重大な合併症を引き起こすような場合、複合エンドポイントを用いると、その治療がもたらす重大な帰

結を見逃してしまう恐れがあるからである。

患者にとっての本当に意味のある重要なエンドポイントは、あらゆる重大なイベント(例えば癌)<sup>5)</sup>をもとにした、すべての原因による死亡(総死亡)である。

BOX1 には、エンドポイントの強さの順にみたエビデンスの分類を示す。この順序は、米国国立癌研究所(NCI)の「癌治療の評価に関するエンドポイントの強さ」を基本としたものであるが、他の治療の分野にも当てはめることができる。BOX 2 は、研究デザインによるエビデンスの強さを示したものである。

#### BOX1：目標からみた証拠力の強さ (www.cancer.gov)

##### A. 総死亡(または全生存)

コメント：患者にとって最も重要。定義が最も簡単で、研究者による恣意が入り難い

##### B-1. 特定臓器別の死亡率

コメント：臓器特異的介入をする場合に生物学的には最も重要と考えられるが、総死亡よりも主観的なエンドポイントであり、エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい。また、実際には寿命短縮をしていても、そうした重大な影響を見逃しやすい。例：前立腺癌に対するエストロゲン療法。

##### B-2. 特定臓器別の罹患率あるいは、B -1 との組み合わせ (\*a)

コメント：このエンドポイントもまた、総死亡よりも主観的なエンドポイントであり、エンドポイントの決定に研究者(医師)の主観が入りやすい。また、実際には寿命を短縮し、生の質(QOL)が低下していても、そうした重大な影響を見逃しやすい。

##### C. 適切に評価された QOL (日常生活動作を、別の独立指標で評価) (\*b)

##### D. 間接代理エンドポイント

- 1) 無病生存(Disease-free survival)
- 2) 非進行生存(Progression-free survival : PFS)
- 3) 腫瘍反応率(Tumor response rate)
- 4) 適切に評価がなされていない指標(scale)や測定値

情報源：米国国立癌研究所ウェブサイトの階層分類に基づいて、ISDB で作成した。

(<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/>)

\*a: 他の疾患に対する介入にも適用できるようにするために、ISDB マニュアルの編者らが追加したもの。

\*b: 「慎重に評価された生の質」が総生存率と結合される場合には、この複合エンドポイントは A-2 として分類することができる。

これらのエビデンスの強さには、非臨床試験から得られるエビデンスを含んでいないが、新製品の吟味・評価には考慮が必要である。例えば、薬物動態研究、用量設定試験、健常ボランティアを対象とした試験、毒性試験(BOX4 および Annex 参照: Annex は次号に掲載予定)。

## 2) エビデンスの信頼性はどの程度か?

臨床試験を評価するとき、エンドポイントの強さによるチェックリスト(BOX1 など)や、試験デザインによるチェックリストを使用すると便利である。JADAD スケール<sup>6)</sup>のような単純で確立したスケールは、初心者が臨床試験の質を評価するために使用するには非常に便利である(原註:これは、最初は、システマティックレビューや調査(例えば臨床試験の質の時間的推移など)のために多数の臨床試験を評価するためのツールとして開発された)。臨床試験の評価に際して5つの質問からなる:

- (1) ランダム化されているか?
- (2) 二重遮蔽がなされたか?
- (3) 脱落例に関して適切に説明がなされているか?
- (4) ランダム化については、適切に記述されているか?
- (5) 遮蔽について、適切に記述されているか?

どの質問でも、「はい」なら1ポイントを記録する。3ポイント以上を「質のよいランダム化比較試験」とする。

他のツールは(臨床試験のための)CONSORT statement<sup>7)</sup>、(システマティックレビューのための)QUORUM statement<sup>8)</sup>がある(QUORUMは臨床試験やシステマティックレビューの報告基準を述べている)。英国の「Critical Appraisal

## BOX2 研究デザインによるエビデンスの強さの分類

- 1a. 均質なランダム化比較試験(RCT)のシステマティックレビュー、または大規模ランダム化比較試験(メガ試験)。
- 1b. 少なくとも一つのランダム化比較試験(RCT)
2. コホート研究または非ランダム化比較試験のシステマティックレビュー
3. 症例対照研究のシステマティックレビュー
4. 症例シリーズ(低質コホート研究あるいは低質症例対照研究を含む)(\*a)。
5. 批判的吟味をしていない専門家の意見

情報源: オックスフォード健康科学研究所, Evidence-Based Medicine センター, エビデンスレベルと推奨レベル

[[www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#notes](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#notes)]

\*a: 症例シリーズの全例または皆無の場合: これは、ある療法の利用前には全患者が死亡していて、ある療法導入後には何人かが生存可能となった場合。さらには、ある療法が利用できるようになる前には何人かが死亡していたが、その療法導入後は死亡が0人となった場合には、1cに分類される。

Skills Programme (CASP)は、ウェブサイト[[www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm](http://www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm)]臨床試験評価のためのいろんなツールを示している。

## 3) 具体的な試験デザインは適切か?

●試験で検討した物質(新薬の候補)と、比較群は適切か?

ときには、間違った比較群が用いられる: 例えば、確立した治療(標準治療)がすでに存在するにもかかわらず、非標準治療やプラセボと比較する、あるいは、標準治療でも最適用量以下と比較する、または、より多くの害反応が生じるような高用量の標準治療と比較することは、いずれも誤りである。

試験で使われる製品は、市場に出す製品と正確に同じかどうか、すなわち、同一製剤、同一添加物、同一使用ルートかどうか、なども考慮すべき点である。治療に対するアドヒアランスや害作用の面で影響がありうるかもしれないからである。

●試験の対象となった集団(適応状況)は適切か?

臨床試験が実施された時の対象集団や、適応疾患は、新製品が実際に

使用される際にも同じになることを意味しない。例えば、インフルエンザ予防のためのオセルタミビル<sup>9)</sup>の効力は、高リスク者(例えば高齢、慢性閉塞性呼吸器疾患、心血管疾患と糖尿病患者)については、きわめて限られている<sup>9)</sup>。ところが、多くの国で、これら高リスク集団のインフルエンザ予防のために認可されている(訳註2)。

●試験期間は適切か?

慢性状態の治療法の妥当性を判断するためには、長期間の研究を必要とする。試験の目的によって、試験期間が適切かどうかを確認すること。終生にわたるような治療で用いる薬剤(例えば降圧剤や脂質低下剤)の効力や害反応について、信頼性が高い結論を出すのに2か月や3か月の試験期間は不十分である。薬剤の発癌性が認められるようになるまでには、何年もの長期間を要する(訳註3)。

●統計学的検定は、試験目的に照らして適切か?

比較試験は、しばしば、新製品が標準治療に劣らない(非劣性)、または、同程度に有効(同等性)というこ

とを証明するだけのようにしている。これらは、新製品が既存の治療よりも優れているかどうかの判定には役立たない。製薬企業による臨床試験の大部分はこのような試験である。優位性試験は、新製品がプラセボに対してすぐれているかどうかの試験にしか実施されていない。

#### 4) その臨床試験にバイアスはないか？

重大なバイアスがないかどうかは、慎重に考慮しなければならない。バイアスのチェックは比較的容易である：

##### ●試験開始時(ベースライン・データのチェック)：

両群のベースライン・データの違いをチェックする。重要なベースライン・データの差に関して、p 値が 0.05 に近い場合や、0.05 未満となる場合さえしばしばある。それでも著者が「背景データに差はない」と主張している可能性があり、しかも主要な結果の分析に際して、背景因子の差を調整していない場合がある。

##### ●試験期間中の脱落で両群にアンバランスは？：

害反応により試験から脱落した患者を、試験報告で考慮しているかどうかは、非常に重要である。考慮していない場合には、両群の比較性にアンバランスが生じ、結果に影響する(訳註 4)。

##### ●試験終了時の結果の測定：

アウトカムの評価が操作されているかどうかのチェックは、最も重要なチェック事項である。主観的アウトカム尺度が用いられている場合には特に注意が必要である<sup>10)</sup>。

#### 5) 結果の解釈

著者の「結果の解釈」は慎重に点検しなければならない。著者に利益相反がある場合には、しばしば誤った解釈をする(註 5)。効力判定のための統計的検定、有意水準、信頼区間、

p 値と統計的検出力を点検すること。害の分析に際しては、害反応が使用製剤とは無関係の有害事象として誤分類されていないか、という点をはじめとして、有害事象について害反応の兆候を注意深く検討すること(IVの B 節と Annex を参照：Annex は次号に掲載予定)。臓器別罹患率が、新製品で増加したような場合には、二次アウトカムとしてではなくて、単に有害事象として分類されている場合がある。

論文の著者は、結論の理由や根拠となる引用文献を明らかにすることがなく、結果の解釈をしていることがあるので、注意が必要である。例えば、ロフェコキシブの VIGOR 試験の著者ら(スポンサー企業の従業

員 2 人と 11 人の paid consultant 有報酬顧問医)は、対照薬剤としたナプロキセンには心保護作用があると書くことによって、ロフェコキシブの心毒性を隠そうとした<sup>11,12)</sup>。PubMed などのデータベースでは、タイトルとアブストラクトのみが表示され、論文そのもののデータが掲載されていないために、紛らわしい。したがって、本文を読まずに要約だけでは、いかなる結論もしないこと。

#### 6) 研究者の利益相反は？

利益相反の記述をみること。出版されたものは、製薬会社の従業員や、有報酬顧問専門医によって書かれたものなのか、あるいは利益相反はないと明言した著者によって書かれたものか？ 提示されたデータからは

### BOX3 臨床試験の評価に際してチェックすべき事項のまとめ

#### 1. その試験の目的は何か？

- a) 治療は必要か？(II .A と BOX1 参照)
- b) アウトカムの指標(エンドポイント)は適切か？(BOX1 参照)
- c) 有効な治療が利用可能か？

#### 2. 研究デザインのエビデンスの強さは？(BOX2 参照)。

#### 3. 具体的な試験デザインは適切か？

- a) 試験の対象物質(新薬の候補)と、比較群は適切か？
- b) 試験の対象となった集団(適応状況)は適切か？
- c) 試験期間は適切か？
- d) 統計学的手法(優越性、同等性、非劣性)は試験目的に照らして適切か？

#### 4. その臨床試験にバイアスはないか？

- a) 試験開始時：ランダム化の方法、両群の比較性(ベースラインデータの差の有無)
- b) 試験期間中と終了時：遮蔽は保たれているか？脱落は害反応の結果では？
- c) 試験終了時：結果の測定が操作されていないか点検を(主観的評価指標が用いられている場合、特に)

#### 5. 結果が誤解釈される要因はないか？

- a) intention-to-treat 解析(ITT)：試験計画書で規定されていたか。結果は ITT を基礎として解析されたか？
- b) 効力の解析で：統計的検定、有意水準、信頼区間、p 値、統計的検出力
- c) 害の解析：害反応が新製品に無関係の有害事象として誤分類されていないか？

#### 6. 研究者の利益相反は？

(完全に)理解不能な結果が記載されている場合には、その理由として、著者に利益相反がある、という解釈が可能である。

BOX3には、エビデンス評価に際して確認が必要な事項を要約した。例えば、全生存率を評価した介入試験が発見できなかった場合には、それが欠けていることを記事で明確に記述することが大切である。しかしながら、データ操作には、ますます洗練された複雑な手法が用いられるようになってきたため(特に製薬会社が後援する試験で)、臨床試験の欠陥をすべて指摘することは、だんだんと困難になってきている<sup>14)</sup>、という点についても認識が必要であろう。

## B. 害作用 (adverse effect) / 害 (harm)

新製品は通常、効力を指標として承認され、有害面の結果については、二次的な問題として扱われている。しかしながら、害作用 / 害を考慮することは、効力と同程度に重要である。「risk リスク」ではなく「harm 害」という語を用いるべきであるとの議論については、Annex-1を参照されたい(Annexは次号に掲載予定)。

BOX4に記載したデータの多くは、新製品の場合には公開されていないので、製薬会社に提供するよう要請する必要がある。

効力評価のための試験には通常、何百人程度の患者が対象となるため、まれな重篤害反応、たとえば500人に1人といった頻度の反応を初期の臨床試験で示すことは困難である。理想的には、BOX4で示したような、できるだけ多くの情報源からの情報で、その新製品の害の完全リスク情報を確認する必要がある。しかしながら、新製品では、重要な情報は未知であるため、用心深く未知

## Box4：害反応リスクの完全な評価に必要なデータ

- 1) 前臨床データ(Annex-3 参照)
  - a) 化学特性(構造類似性を含む)：重篤な害を生じた薬剤との類似性(Annex-3.2 参照)
  - b) 薬理試験(一般、有効性、安全性)
  - c) 毒性試験(急性 / 単回毒性、亜急性 - 慢性 / 反復毒性試験、癌原性、遺伝毒性、生殖毒性)
  - d) 薬物動態学的データ(吸収、分布、代謝、排出：ADME)、特に曲線下面積(AUC)、Cmax、tmax、プロドラッグ、活性成分、代謝物について、肝代謝性か、腎排泄性か？
- 2) 臨床データ
  - a) ADME、特に AUC、Cmax、tmax など薬物動態データ。プロドラッグ、活性成分、代謝物についても必要。第 I 相試験データ。
  - b) 用量反応関係を示すデータ
  - c) 第 II 相試験(小規模の、効力と安全性に関する予備的試験、用量設定目的試験、ブリッジング目的の試験として実施される)
  - d) 第 III 相試験(大規模なランダム化比較試験)。
- 3) 市販後の長期ランダム化比較試験、もしくは、有効性と安全性のための市販後大規模比較試験(第 IV 相試験)。
- 4) 市販後のファーマコビジランスデータ(市販後監視)。
- 5) 大規模長期の疫学的観察的な死亡率データ。
- 6) 疫学研究(エコロジカル調査、症例対照研究、コホート研究)：これは市販後に問題提起された害反応の危険性を明確にするために実施される。例えば、相互作用の可能性や、高齢者や小児、妊婦、腎不全患者などの高リスク群の人で害の程度はどうかについて知るためである。
- 7) 上記の研究に関するシステムティックレビューとメタ解析。
- 8) 症例報告：モニタリングセンター (FDA や WHO) に送付された害反応症例報告、訴訟事件の症例(判例報告、裁判で得られる証拠類)など。

の有害性を斟酌する必要がある。

新製品の安全性については、(臨床試験期間中、つまり)市販までの何年もの間、確実なことはわからない<sup>15,16)</sup>(訳註 6)。そのため、新製品は常に点検が必要である。市販後、時間の経過とともに様々な情報が利用できるようになり、害反応の程度(リスク)が確認できるようになる。BOX4にあげた情報源から、できるだけ多くのデータ(一例の症例報告でも)が示唆する害反応のシグナルに注意を払う必要がある。

新製品の害反応の危険性に関する因果関係の評価方法や動物実験データを用いた評価の例の詳細については、日本の医薬品情報誌(TIP 誌と薬のチェックは命のチェック

[<http://npojip.org>])の経験を Annex に載せているので、参照されたい(Annexは次号に掲載予定)。

## C. 利便性について

製品が使いやすいことは、患者のために有益といえる。例えば、錠剤を小型にすること、1日の服用回数を減らすこと、皮下注射よりも経口剤とすること、治療期間が短いことなどで、患者が治療計画を遵守する可能性は高まる。使用方法が容易になることは保健医療サービスにとってはプラスであり(たとえば、静注製剤であったものが経口剤に代われば、医療スタッフの時間を節約でき、必要器材も減らすことができる)、安全性も高まる(たとえば細胞毒製剤

の場合、使用前に製剤調整の必要がなくなれば、安全性が増す)。貯蔵時の要件(特に気温の高い地域においては)も考慮する必要があり、品質の保持、安全性および取り扱いの容易さ、似たような包装のため異なる種類の薬剤や異なる用量の薬剤を取り違えるリスクを避けることも重要である。

包装に関する評価は、フランスの医薬品情報誌 La Revue Prescrire とその英語版(Prescrire International)を参照されたい：Prescrire Editorial Staff 著，包装の質について：規制当局の無視，Prescrire Int 2005;14(77)：114.，Prescrire Editorial Staff 著，2004Packaging 賞，Prescrire Int 2005;14(76)：66. 患者用情報リーフレット(不十分で理解不能な古い情報のために使用過誤の危険性が高まる)も参照のこと。

しかしながら、薬に使用できることが高い代償を要する可能性につながりうることに留意しておく必要がある。1 日に用いる回数が少ないということは、薬剤吸収に要する時間や、排泄半減期が長いことを意味する。したがって、患者によっては、蓄積して血中濃度が増加する可能性がある。そして、害反応のために中止したとしても、高いレベルの血中濃度がしばらく持続するために、反応がさらに重篤になる可能性がある。例えば、中毒性皮膚壊死融解がさまざまな薬剤で生じる(長時間作用型の薬剤でより重篤例が多い)。徐放性のテオフィリン剤では痙攣が生じやすい。患者にとって薬剤の害/益比率が増加するなら、使い方が容易な薬剤は、総合的に考慮すると、不利な点が大きくなる。

## V. 当該製剤の全体的な価値を判断する

上記の 3 つの基準(効力、害、利

### BOX5 新製品の利点 / 欠点の総合的評価

#### 例 1 明らかに安全だが、効果が劣る

短期臨床試験では、エトドラク(英国で 1986 年に最初に市場に出た非ステロイド抗炎症剤)は、ナプロキセンと比較して胃障害は少ないと報告された。しかし、後に英国の Drug Safety Research Unit (DSRU) の Prescription-Event Monitoring システムを用いたところ、9109 例の患者のわずか 56% にしか効果がなかった、とエトドラクを評価した。DSRU は、エトドラクの平均常用量(400mg)では、効力を得るためには低用量過ぎると結論した<sup>17)</sup>。

#### 例 2 ある害反応が減少しても他の害反応が増加する

コキシブ系非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)は、胃腸障害の多い従来型 NSAIDs と比較して、内視鏡で見た場合の胃十二指腸潰瘍や胃のびらんが少ない。疫学的研究からも、セレコキシブは従来型 NSAIDs と比較して上部消化管出血を生じる頻度が低いことが示唆される。しかしながら、長期試験の結果では、セレコキシブは従来型 NSAIDs と比較して、重大な潰瘍合併症(例えば出血や穿孔)を有意に減少しなかった。VIGOR スタディで発見された予想外の知見は、ナプロキセンに比較してロフェコキシブで心筋梗塞が有意に高率に発症したことであった。また、最近回収されたロフェコキシブの使用経験によれば、コキシブ剤による胃腸障害の認容性の良さや重篤な心血管イベント発症リスクには『トレードオフ』の関係があるようである。

(参考資料：コキシブをじっくり検討すること。DTB 2005; 43:1-6.)

便性)はそれぞれ、切り離して考慮することはできない。既存の治療と比較して新製品に利点が多いかどうかを、総合的に判断しなければならない。例えば、新製品は標準治療と比較して効力がわずかしかすぐれない場合、害反応が標準治療よりも大きければ、その新製品は有用と評価できない。新製品が標準治療と比較して安全にみえるとしても、それは単に使用経験が浅いだけ、あるいは用量が比較的少ない(したがって効果も少ない)ためだけかも知れない(実例については BOX5 参照)。あるいは、新製品は安全性に関して従来のものとは異なる側面を持っている可能性もあり(例えば、肝代謝ではなくて腎排泄性である可能性、あるいは、異なる種類の相互作用が関係している)、それは特定の明確な状況に役立つとみなされうる。

### A. 新製品に関して、各国の事情、個別の事情を考慮する

ランダム化比較試験は通常、効力を評価する。すなわちある一定の管理された条件(例えば、詳細に定義された患者が密接にモニターされる)の下で使われるときに示された効力の評価である。したがって、文化や人種など異なる集団に、この研究結果を外挿できるかどうかについては、慎重な配慮が必要である。新製品の価値を考慮する際には、それぞれの国により人々の構成の違い(人種、年齢など)、保健医療システムの違いなどを考慮することが必須である。例えば、年齢や合併症の有無、妊娠、文化、人種、さらには、経済的、その他の因子(診断設備の違い、貯蔵設備など)によっても、介入の効果は変化しうる。

以下は、考慮すべき因子である：

● 薬剤の安全域(中毒域と治療域と

の差)の幅

例えば、ジゴキシンやテオフィリンの安全域は狭く、これらによる毒性はしばしば深刻であり、死亡に至ることすらある。これらの薬剤(例えば重篤な喘息に対するアミノフィリン)の使用には、テオフィリンの血中濃度測定などによってきちんとしたモニタリングが必要である。しかし、薬物のモニタリングが、費用や設備の関係で容易に実施できない場合には、たとえ喘息重積状態であったとしても(特に1年未満の乳児では)、これらの薬剤は安全には使えない。

●薬物代謝酵素活性の人種差：

チトクローム P450 (CYP2D6) は、抗不整脈剤や抗うつ剤、神経遮断剤など重要な薬剤群の代謝に関係している。一部の人々ではこの酵素活性が非常に低いか、欠損しているために、CYP2D6 で代謝される薬剤の代謝が阻害され薬物が蓄積され、害反応のリスクが増加する。例えば、白人の約7%は降圧剤 debrisoquine の代謝酵素活性が低い (poor metabolizer である) が、東洋人ではそうした poor metabolizer はわずか1%しかいない<sup>18)</sup>。

●疾患罹病率の人種差、ならびに治療に対する反応性の人種差：

白人の25%は虚血性心疾患(IHD)で死亡するが、日本人は虚血性心疾患(IHD)では7%しか死亡しない。したがって、たとえば、スタチン剤の効果が白人において証明されたとしても(註7)、そのエビデンスは日本人には外挿できない。そして、これは発展途上国に住んでいる人々にとっても同様と考えられる。

●薬物代謝酵素活性の個人差：

チトクローム P450 薬物代謝酵素(アイソザイム)の活性には、個人差がある。例えば、CYP3A4 の活性は、最高40倍もの個人間差がある。多

くの薬剤がこの酵素で代謝されるので、個人における酵素活性の差は、その個人における薬剤に対する反応の差となって現れうる。

●重篤な害反応の出現が予測可能か、防止可能か、検出が容易か

もっぱら腎で排泄される薬剤の最適用量は、患者の腎機能に応じて計算することが可能であり、必要に応じて(濃度測定が可能なら)、薬物モニタリングの手法でモニターをすることができる。しかしながら、チトクローム P450 薬物代謝酵素活性の低い人では、薬剤の血中濃度が高くなる危険があることを薬剤使用前に知ることはできない。

●重篤な害反応が出現した際、治療が可能かどうか

多くの害反応は、一旦出現してしまうとコントロールが困難である。たとえば、torsade de pointes 型不整脈、脳内や髄膜内の出血、脳卒中、肺動脈塞栓症、神経障害や神経損傷などである。これらの害反応は、比較的まれな場合であっても、深刻と考える必要がある。このことを考慮した場合、重大かつ不可逆性反応を呈する前に、軽度の害反応が出現する薬剤がむしろ好ましいと考える必要がある。筋緊張異常や静坐不能症(アカシジア)、パーキンソン症状のような錐体外路症状は、軽度の害反応ではないけれども、torsade de pointes 型不整脈よりは、コントロールが容易である。じんま疹やアレルギー性鼻炎の治療に伴って生じる鎮静は不都合な害反応ではある。しかし、非鎮静性抗ヒスタミン剤テルフェナジンの高用量を用いて致死性の不整脈が生じる危険性と、眠気の不都合を比較する必要がある(註8)。

**B. 総合評価尺度**

情報誌によっては、新製品に関して総合評価尺度を、絵や短文で表現

している。例：BOX6 および BOX7 参照。

**VI. 費用**

**A. 治療上の真の価値(進歩と言えるのか)に照らした比較**

費用(価格)は、新製品を使用すべきかどうかを決める際に重要な要素である。したがって、新製品を評価する際、既存薬剤との価格比較を通常含まなければならない。しかしながら、薬剤の選択は、もっぱら新製品の臨床的価値(効力、安全性、利便性)を標準的治療と比較してなされてきた。

通常は、新製品は、標準的従来型薬剤よりもはるかに高価である。具体例は多数ある：抗ヒスタミン剤(鎮静性 対 鎮静の少ない薬剤)、抗うつ剤(三環系抗うつ剤 対 セロトニン再取り込み阻害剤 SRI)、抗アレルギー剤(吸入ステロイド 対 ロイコトリエン受容体拮抗剤)、降圧

**BOX6 : La revue Prescrire (仏) が用いているスケール**

すばらしい(Bravo)  
真に進歩あり(A real advance)  
利点あり (Offers an advantage)  
有益かも (Possibly helpful)  
新規性なし (Nothing new)  
判断保留 (Judgment reserved)  
不可 (Not acceptable)  
[www.prescrire.org]

**BOX7:Worst Pills Best Pill(米)の総合評価スケール**

使用しないこと (Do not use)  
限定使用 (Limited use)  
販売開始後5年間は使用しない (Do not use until 5 years after release)

\*「使用(を推奨する)」という分類自体がない点に注意  
[http://www.worstpills.org/]



剤(利尿剤 対 アンギオテンシン受容体拮抗剤 ARB). しかし, 高価な薬剤に治療的価値が伴っていない例は枚挙にいとまがない. そして, 新製品が有害なだけで効力は劣り, ただ高価なだけであるという可能性を常に考慮する必要がある.

同じクラスの新製品がいくつか市場に出回ってくると(例えば鎮静の少ない抗ヒスタミン剤やスタチン, ロイコトリエン受容体拮抗剤, アンギオテンシン受容体抑制剤 ARB など)薬剤名は異なっても, 製剤としての差はほとんどなく, 「me-too drug (ゾロ品)」と呼ばれる.

費用の比較は, さまざまな方法で示すことができる. 棒グラフ(図 1, 図 2, 図 3)や表で示すこと(表 1)もできる.

### B. 比較は適切かつ実際的でなければならない

価格は通常, 1 日量(または他の適切な用量), あるいは適切な包装単位で, 少なくとも一つの標準治療薬剤あるいは, 臨床試験で比較した標準薬剤と比較する必要がある. 価格比較は, 期間も考慮して比較する. たとえば, 長期間使用する薬剤の場合には 1 か月単位など. 抗生物質の場合には, 実際的な治療期間を考慮して比較する. 1 日当たりの価格ベースだけの比較は誤解を生む場合がある.

### C. 薬剤使用による追加費用を念頭に

製薬企業によって(あるいは国のレベルで)決められている価格は, 薬剤を使用する際の総費用の一部だけであることに留意が必要である. 例えば, 薬剤の使用には器材を要する場合がある(例: 静脈注射). また, 処方をし, 調剤し, 使用し, モニタリングを行う場合には, 医師, 薬剤

師, 看護師, 検査室スタッフならびに患者に対して時間をかけることになる. これら関連経費はしばしば, かなりなものとなる.

### VII. 患者が知っておくべきこと

医療専門職用の情報は, 医療専門職が知っておくべき情報に限られている場合がある. 患者が治療につ

図 1: 新規降圧剤と, 従来型降圧剤の 1 か月分薬剤費比較 (日本)

(情報源: 薬のチェックは命のチェック)

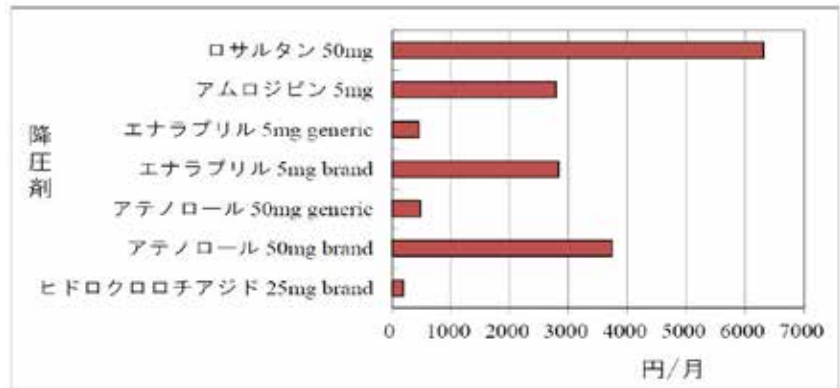


図 2: スタチン剤「me too」の価格比較 (28 日分の薬価)

(情報源: Dialogo sui Farmaci; イタリア)

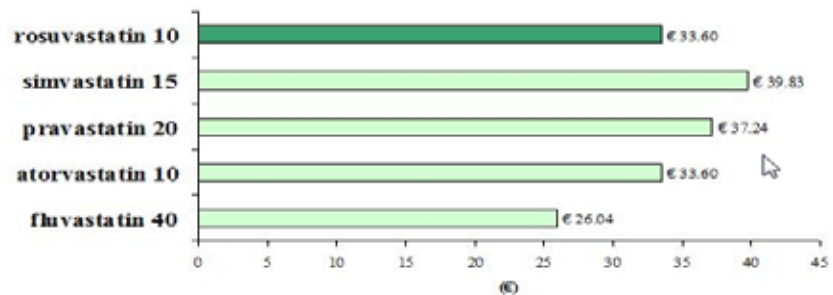
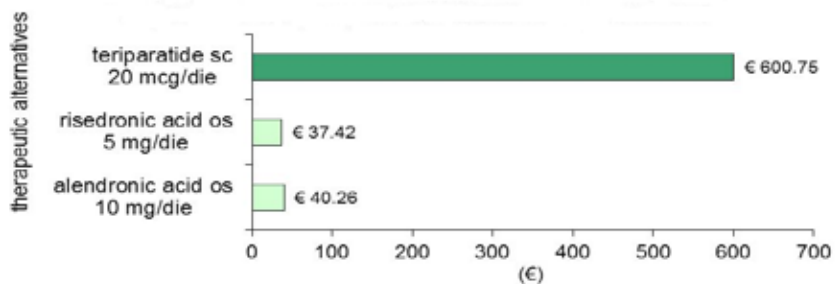


図 3: 新規薬剤 (テリパラチド) と標準薬剤 (ビスホスホネート) の価格比較 (28 日分)

(情報源: Dialogo sui Farmaci; イタリア)



### 事例紹介: Dialogo sui Farmaci (イタリア)

「me too」新製品(いわゆるゾロ新)が販売されるとき, イタリアの医薬品情報誌 Dialogo sui Farmaci は, 新製品と同じクラスの薬剤, 例えばロスバスタチン 対 他のスタチン(図 2 を参照)を比較する. 新製品が新しい系統の薬剤の場合(例えば, 骨粗鬆症用のテリパラチド)では, 臨床試験で比較に用いた有効性が似た薬剤の費用と比較する(図 3 を参照). 新製品の臨床試験がプラセボを対照としたものしかない場合には, 従来第一選択薬剤(標準治療)と考えられているものと比較する.

(Dialogo sui Farmaci; イタリア [www.dialogosuifarmaci.it])

表1: 英国におけるスタチン剤の年間薬剤費用

Statin	承認1日用量	薬剤費
atorvastatin	10–80mg	£246–£613
cerivastatin *a	100–400µg	£169–£226
fluvastatin	20–80mg	£166–£209
pravastatin	10–40mg	£211–£387
simvastatin	10–80mg	£235–£387

\* 薬価は Drug Tariff and Chemist & Druggist prices から算出。  
スタチンの中間的用量(例: アトルバスタチンやシンバスタチン)の薬剤費は、最大量をいた場合よりも高価な場合がありうる。

情報源: スタチン療法は今? DTB 2001;39: 17-21.

\*a: セリバスタチンは 2001 世界中で回収された。

### BOX8 患者のための情報の例

1. Worst Pills Best Pills (Public Citizen Health Research Group)  
[www.citizen.org/]
2. Treatment Notes [www.dtb.org.uk/dtb/tnotes/titles.htm]
3. 薬のチェックは命のチェック  
[www.npojip.org/english/check-up1/check-up03.htm]
4. USP-DI (Advice for the Patient) — MEDLINE plus より検索可  
[www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html]
5. Healthtalkonline [www.healthtalkonline.org]
6. 健康と病いの語りディベックス・ジャパン [www.dipex-j.org]
7. オーストラリア National Prescribing Service: 消費者に便利な情報源の  
リンクあり [www.nps.org.au]

いて何を望み、何をしておく必要があるか、を考えて、医薬品情報誌の記事に組みこむとよい。患者や市民を対象にした医薬品情報誌には、患者のための情報は必須である。医療専門職が患者に提供する情報のモデルを専門家向け医薬品情報誌が用意することも大切である。欧州連合(EU)は、製薬会社が患者用説明書を薬剤パッケージに添付することを法律で義務づけている。しかしながら、この説明書はあまりに長たらしく形式的で、本当に重要な情報が隠されてしまっている。

患者のための情報や説明は、薬剤を短期に使用した場合や長期使用で生じうる利益と害についての説明が、バランスよくなされていなければならない。また、個々の害反応

(害反応の結果として生じうる症状を含めて)が記載され、どのような場合に薬剤の服用を中止すべきか、あるいは、症状の改善や新たな症状の出現などで用量を調整する必要があるか、などについても記載がなされていないなければならない。

**訳註1:** ノイラミニダーゼ阻害剤(オセルタミビルやザナミビル)のkokran共同計画チームでは、製薬企業やEMAから得た試験総括報告書をもとにシステマティックレビューを行うことができた<sup>19)</sup>。これはkokran共同計画でも初めての試みであるが、今後は、このような試験総括報告書をもとにした薬剤の評価も可能となってくる。

**訳註2:** 最近のkokran共同計画

のシステマティックレビュー<sup>19)</sup>の結果、オセルタミビルを高齢者に予防使用した場合、とくに、精神神経症状、糖尿病悪化(高血糖)、腎障害、徐脈とQT延長、四肢痛など、高リスクの合併症を有する人にとって有害な害反応を生じることが判明したため、むしろ高リスクの人には禁忌と考えるべきである。

**訳註3:** 免疫抑制作用のある薬剤(コレステロール低下剤、アンジオテンシン受容体拮抗剤、タクロリムスなど)による発癌は、使用開始1年以内に潜在癌の成長が促進されて臨床的な癌を生じる短期間の発癌と、7~8年以降に生じる新たな癌がある。そこで、試験開始1年までの癌を除き、試験期間を4~5年とすると、実際には発癌性があっても、プラセボ群との間に有意差を生じないことがあるので、試験期間はきわめて重要である<sup>20)</sup>。

**訳註4:** 二重遮蔽ランダム化比較試験であっても、たとえば、ピモベンダンのような強心剤の場合、重篤な不整脈が生じた場合には、おそらくプラセボではなくピモベンダンと推察可能であるため、その時点で脱落させると、ピモベンダン群の害反応が過小評価される<sup>21)</sup>。

**訳註5:** 薬剤に対する評価のし方は、国の各種審議会委員や研究班員になれるかどうか、あるいは学会内での発言力などにも影響しうるため、当該企業に対する直接的な利益相反はなくとも、しばしば誤った解釈がなされる場合があり注意が必要である。特に日本の場合にこの傾向が著しい。

**訳註6:** 一般的にはこの通りであるが、薬害事件に至ったような薬剤の場合には、承認のために添付した動物実験や臨床試験を点検するとすでに判明していること、1例で因果関係を疑いうる場合が相当に多い<sup>22)</sup>。したがって、薬害防止の観点から、承

認に用いた資料の早期開示が必須である。最近では、企業のデータ隠し(報告バイアス, 出版バイアス)による効力の過大評価, 害の過小評価の結果, 多くの人々が不要な薬剤を処方され害を被る傾向が著しくなっている。そのため, 情報開示が必須である<sup>23)</sup>。

**註 7:** 2004 年以降のスタチン剤のランダム化比較試験では, 白人を対象とした場合でも効果が証明されていない<sup>24)</sup>。

**註 8:** テルフェナジンは販売中止となった。しかし, 頻度は減少しているものの, 代替薬剤フェキソフェナジンにも, torsade de pointes は生じうる。他の非鎮静性抗ヒスタミン剤も同様である。

**参考文献**

1. Prescrire editorial group. A review of new drugs in 2004. *Prescrire International* 2005; 14: 68-78. First published in French in la revue *Prescrire* 2005; 25: 139-48.
2. International Society of Drug Bulletins. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines (in English, French, German, Italian, Russian, Portuguese, Spanish) 2001. Available: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org).
3. Kusuri-no-Check: <http://www.npojip.org/english/sasahi/20010714.htm>.
4. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence based medicine? selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*?2003; 326:1171-3.
5. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I et al. Validity of composite end points in clinical trials *BMJ*?2005; 330: 594-6?
6. Jadad AR et al: assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical*

- Trials* 1996; 17: 1-12.
7. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
8. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet* 1999; 354: 1896-900.
9. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2003; 326: 1235-40.
10. Hayashi K and Hama R. Evaluation of oral anti-allergic drugs in Japan. *Lancet* 1996; 347: 477.
11. Bombadier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1520-8, 2 p following 1528.
12. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021-9.
13. Kiess W, Raile K, Galler A, Kapellen T. Insulin Detemir Offers Improved Glycemic Control Compared With NPH Insulin in People With Type 1 Diabetes [letter]. *Diabetes Care* 2004; 27: 2567-8.
14. Sackett DL, Oxman AD; HARLOT plc. HARLOT plc: an amalgamation of the world's two oldest professions. *BMJ*. 2003; 327: 1442-5.
15. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe S, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA* 2002; 287: 2215-20.
16. International Society of Drug Bulletins. ISDB EU: Berlin Declaration on Pharmacovigilance. 2005. (in English, German). Available: [www.isdbweb.org](http://www.isdbweb.org).
17. Dukes G, Aronson J (eds). *Meyler's Side effects of drugs*. 14th ed. 2000. Elsevier.
18. Bertilsson L. Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet*. 1995; 29: 192-209.
19. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD008965.
20. Hamazaki T, Okuyama H, Ogushi Y, Hama R. et al. Rethinking Cholesterol Issues. *J Lipid Nutr* 21(1): 67-75 2012
21. 柳元和, ピモベンダンの長期使用は危険, TIP「正しい治療と薬の情報」11: 25-28, 1996
22. 浜六郎, 薬害事例からみた安全政策の推移と課題, 社会医学研究 30 (2): 7-21, 2014 <http://jssm.umin.jp/report/no30-2/30-2-02.pdf>
23. 浜六郎, 人の命にかかわる重要な情報は, 無料で全て公開されなければならない? コクラン共同計画が声明, 薬のチェックは命のチェック速報 No149(2011.10.7) <http://www.npojip.org/sokuho/111007.html>
24. 日本脂質栄養学会・コレステロールガイドライン策定委員会編著, 長寿のためのコレステロールガイドライン 2014 年版(出版予定)

## 禁煙補助療法による自殺行動と抑うつ症

\*Thomas J Moore, Curt D Furberg, Joseph Glenmullen, John T Maltsberger, Sonal Singh : Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments

\*\* Plos One 2011; Vol.6, Issue 11: e27016

### 要約

**背景:** バレニクリン(商品名:チャンピックス)とブプロピオン(bupropion)(訳注 a)の2種類の禁煙補助薬は、米国FDAの指示により、自殺/自傷行動や抑うつ症を誘発する旨の枠付き警告文(Boxed Warnings)を載せることと定められている。しかし、喫煙あるいは禁煙がこれらのリスクを高めるのであり、治療とは無関係であると報告している疫学的研究もあり、又、これら2つの薬の間に違いがあるかどうかも分かっていない。

**方法:** 1998年~2010年9月の間におけるFDA有害事象報告システム(AERS)データベースから、禁煙補助薬のバレニクリン(n=9,575)とブプロピオン(n=1,751)、及びニコチン代替薬(n=1,971)に関して、米国々内で報告された重大な有害事象症例報告を選び出した。自殺/自傷行動または抑うつ症の複合エンドポイントは、これらの有害作用のSMQ(MedDRA標準検索式)の中の1乃至複数の基本語(Preferred Terms:PT)に該当する症状を示す症例と定義された。主要なアウトカム評価尺度は、当該薬による自殺/自傷行動または抑うつ症として報告された症例数と、同薬による重大事象発現症例総数との比である。

**結果:** 全部で3249件の自殺/自傷行動または抑うつ症の報告症例が特定された。これらの報告のうち、バレニクリンでは2925件(90%)、ブプロピオンでは229件(7%)、ニコチン代替薬では95件(3%)の報告があった。ニコチン代替薬を基準として行った不均衡分析の結果(disproportionality results)をオッズ比と95%信頼区間で表すと、バレニクリンでOR:8.4(95%CI:6.8-10.4)、ブプロピオンでOR:2.9(95%CI:2.3-3.7)となった。処方情報の中に自殺行動の警告か注意が記載されている58種の薬のいずれかによる併用療法が行われていた報告例を除外しても、不均衡分析の結果に変わりはない。抗生物質を投与した比較群を加えて分析した結果、短期間薬物治療を受けた健常者集団では、自殺/自傷行動や抑うつ症の有害事象の報告は稀であることが分かった。

**結論:** バレニクリンでは、抑うつ症と自殺/自傷行動の報告リスクが実質的に増大しており、統計的に有意であることが示されている。禁煙補助薬として使用されるブプロピオンのリスク増加はこれよりも少ない。バレニクリンの所見は、その安全性プロファイルに関するその他の問題点とあわせ考えると、禁煙補助薬の第一選択薬とするにふさわしくない。

### はじめに

禁煙療法には、薬物介入を行わないカウンセリング(“cold turkey法”:訳注)と種々のニコチン代替薬、ブプロピオン(抗うつ薬)、及びバレニクリン( $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体のパーシャルアゴニスト)による薬物療法がある。アメリカのFDAは、バレニクリンとブ

プロピオンの2種類の禁煙補助薬による重大な精神的副作用に関して、医師に対しては枠付き警告文(別名 Black Box Warnings 黒枠警告)を、患者に対しては投薬ガイド(Medication Guide)の配布を行うこと義務付けている<sup>1)</sup>。警告は特に自殺行動に注目して発せられてはいるが、抑うつ症についても言及してお

り、「抑うつ気分はニコチン離脱による症状かもしれない」と述べている<sup>2)</sup>。

一部の疫学調査によれば、現在喫煙中の症例では自殺念慮と自殺行動の発生率が高いと報告されているが、過去の喫煙者に関してはそのようなことはない<sup>3-6)</sup>。しかし、リスクの増加の多くは、ニコチンへの曝露による影響の可能性よりは、むしろ比較している母集団の差により説明できる。最新のDMS-IV-TR(米国精神医学会による精神疾患の分類と診断の手引き)には、“不快気分や抑うつ気分”はニコチン離脱に起因する可能性がある8つの症状の一つとして挙げられているが、これを支持するエビデンスは臨床試験にもレビュー論文にも乏しい<sup>7)</sup>。これらの報告では、易刺激性・不眠症・体重増加などその他の離脱症状に関しては、より強力なエビデンスが示されている。したがって、抑うつ症はニコチン離脱に関連してよくみられる症状ではないことが示唆される<sup>8-10)</sup>。喫煙を中止することと自殺行動との間に関連性はないが、少なくとも58種類の既承認処方薬の添付文書には、自殺行動との関連性が枠付き警告、警告(Warnings)、あるいは使用上の注意(Precautions)の項に記載されている<sup>11,12)</sup>。これらの薬の中には、バレニクリン、ブプロピオンを含む23種類の抗うつ薬、17種類の抗てんかん薬、気管支喘息治療薬、ウイルス性疾患治療薬、マラリア予防薬、にきび治療薬などが含まれている。各種薬物の警告文を調べてみると、自殺という事象は臨床試験ではめったに起きないことが分かる。抗てんかん薬や抗うつ薬に対するクラス警告(一連の同種・同効薬に対して発する共通警告)は、多数の臨床試験についてFDAがメタアナリシスを行った結果に基づいてお

り、同じ適応又は作用機序を有する薬物にまで警告の範囲を拡大したものである<sup>13,14)</sup>。その他の警告文の多くは、有害事象報告に基づいて記載されている。

喫煙により、アメリカでは毎年 5 人中 1 人が死亡し<sup>15)</sup>、1930 億ドルが医療費に追加される。これは、治療抵抗性が最も高いタイプの薬物依存に属し、毎年 36% の喫煙者が禁煙を試みるが、6 か月以上の禁煙に成功するのはわずか 3% である<sup>16)</sup>。今回の研究で我々は、薬物有害事象データに反映された自殺/自傷行動と抑うつ症に関して、バレニクリンとプロピオンとニコチン代替薬の精神神経学的安全性プロフィールを比較検証した。

## 方法

### 1. 原データ

この研究の症例報告は、1998 年以來有害事象報告システム(AERS)を通じて FDA が受け取り、研究目的のために公開された全薬物有害事象報告のデータベース<sup>17)</sup>から抽出した。この症例報告は、“Med Watch”の名称で米国の医療従事者にはよく知られている(FDA に出す直接報告用紙には、この Med Watch の文字が印刷されているからである)。これらの報告は製薬会社、または医療従事者や消費者から FDA へ直接送られる(製薬会社の場合は、通知のあった全ての重大な有害事象に関する情報を送ることが義務付けられている)。

臨床研究では、起きた事象に関する叙述は、MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Affairs)から選び出した 1 乃至複数の用語で記録される<sup>18)</sup>。我々は、これらの米国内症例報告の中から、FDA 規定で健康上重大なアウトカムとしてコード化された事象、つまり死亡・

身体障害・先天性欠損・初回入院・長期入院・生命を脅かす事象・危害を防止するため介入を必要とする事象・その他の重篤なアウトカムとして定義づけられた事象を選び出した<sup>19)</sup>。その際、製薬企業からの緊急報告(Expedited Reports)は含めたが、“その他の”という曖昧な健康アウトカムコードを有する定期報告(Periodic Reports)は除外することにした。“その他の重大な”という意味にも、“重大でないその他の”という意味にもとられるからである。臨床研究に由来する症例や、海外からの報告症例も除外した。また明らかに法的要求を伴うケースも除外したが、このような場合は、すでに他の人が報告した事例が重複してカウントされる可能性があるからである。同一症例に対して複数の追跡調査報告がある場合は、最新の報告を選んだ。報告書で複数の健康アウトカムが記載されている場合は、死亡、身体障害、およびその他の重篤な出来事の優先順位で最も深刻なアウトカムを記載した。報告源は、医療従事者と消費者の二つのカテゴリーに分けて記録された。医療従事者のカテゴリーとしては、医師、薬剤師、医学書、及び特定されていない“他の”医療従事者が含まれた。医療従事者と消費者の両者が特定できる報告源として記載されている場合は、その症例は医療従事者としてコード化された。薬品名は、アメリカ国立医学図書館作成の RxNorm<sup>20)</sup>が提供する成分名に基づいて規格化され、塩、エステル、剤形、あるいは投与経路による区別は行わなかった。

### 2. 調査対象薬

我々は、1998 年から 2010 年 9 月までの間、禁煙補助薬バレニクリン(商品名 Chantix, Champix)と禁煙補助薬プロピオン(商品名

Zyban、有害事象報告の中で禁煙補助薬としての適応を持つプロピオン)に関する症例報告を抽出した。比較群としては、すべてのニコチン代替薬(投与経路に関係なく)に関する症例報告、および高頻度に処方される 3 種類の抗生物質(アモキシシリン、アモキシシリン-クラブラン酸、アジスロマイシン)に関する症例報告を一括して選び出した。ニコチン代替薬は、通常処方箋なしに入手できる薬だが、これを比較の対象として選んだのは、薬物療法によって禁煙を試みている患者集団を代表する群と考えたからである。被験薬とは関係なしに、禁煙を試みるということ自体に起因する潜在リスクをチェックするため、抗生物質を投与された比較群を設けたが、これは一般健常集団における当該事象(抑うつ症と自殺/自傷行動)の報告率をとらえるためであり、短期治療だから慢性疾患に一樣に交絡する因子もないと判断したからである。

### 3. 症例選択

自殺/自傷行動の症例を特定するために、我々は MedDRA 標準検索式(SMQ)を利用し、特定した 11 個の医学用語のいずれかを含む症例を求めて、狭域検索(narrow scope)で自殺/自傷行動を検索した。抑うつ症の症例検索には、SMQ の狭域検索で特定した 22 個の用語のいずれかにマッチする症例を選んだ。SMQ は、さまざまなタイプの有害反応の可能性がある症例を特定するため、製薬産業が開発し検討した方式である。MedDRA と SMQ は、年に 2 回改訂される。この研究では、MedDRA バージョン 13.1 を利用している<sup>21)</sup>。我々はまた、MedDRA 推奨用語から「頭痛(Headache)」and/or「疼痛(Pain)」をアウトカムとする検索も行った。これらは、ど

こにでもある一般的な病気であり、今回調査の対象としたどの薬とも関連がないアウトカムだからである。これら(「頭痛」and/or「疼痛」)は、類似する患者集団では同じように発現するであろうという前提をもとに、これらのアウトカムを用いることで、薬物同士を別の角度から比較することが可能になると我々は考えたのである。

#### 4. 併用治療

報告されたイベントが発生した時、二種類以上の薬が使用されていたことを示す症例報告が多いことから、我々は併用治療による影響の分析を試みた。医薬品の添付文書を調べた結果、そこに自殺行動に関する枠付警告(Boxed Warning)、警告(Warning)あるいは使用上の注意(Precaution)が記載されている薬が、バレニクリンとブプロピオンを含めて58種の薬があることを特定した(別表S1参照)。警告の文章はさまざまであった。“併用治療”という情報が加わったことで、患者が他の薬物(警告や使用上の注意に自殺/自傷行動について書かれている薬)を服用していたことを示す症例報告を特定し排除することができた。

#### 5. 統計分析

この研究における主要エンドポイントは、自殺/自傷行動又は抑うつ症を示したすべての症例だった。1件の症例報告が、両方のSMQにあるMedDRA用語を含んでいる可能性があるため、ダブルカウントを取り除くため複合エンドポイントを計算した。事象率を比較するため、それぞれの各薬物に関して2x2表を作成し、各欄にその薬物のエンドポイント事象数とその他のすべての事象数をコンパレーターとして記入した。各薬物間において事象率に

差はないという帰無仮説のもとに、フィッシャーの直接確率検定を用いてオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を計算した。3種類の禁煙補助薬と頭痛/疼痛に関する報告の独立性検定には、イエーツカイ二乗検定を使用した。

抑うつ症と自殺/自傷行動の結果も、別々に分析された。自殺あるいは自傷行動に関する警告あるいは使用上の注意がある58個の薬のいずれかの併用があった症例を除外した後の結果も分析された。

FDAに提出された全ての有害事象報告のマスターデータベースは、MySQLオープンソースデータベース(<http://www.mysql.com/>)でメンテナンスされ、R Package for Statistical Computing(<http://www.r-project.org/>)で分析された。

#### 結果

##### 1. 患者と事象の特徴(Event Characteristics)

我々は、全てのタイプの重大な有害事象という研究基準を満たす17290件の症例報告を特定した；

表1：薬物有害事象報告の特徴

	バレニクリン		ブプロピオン		ニコチン代替薬		抗生物質	
	(N=9575)		(N=1751)		(N=1917)		(N=4047)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
女性の占める数(比率)	5733	(62.5)	874	(51.5)	1123	(60.9)	2064	(51.0)
平均年齢(標準偏差),歳	49	(12.6)	44	(13.4)	50	(14.3)	50	(25.3)
報告の内訳								
FDAへの直接報告	2206	(23.0)	199	(11.4)	115	(6.0)	1064	(26.3)
企業緊急報告	6717	(70.2)	1313	(75.0)	1757	(91.7)	2813	(69.5)
企業定期報告	652	(6.8)	239	(13.6)	45	(2.3)	170	(4.2)
報告者								
医療専門職から	3153	(40.0)	741	(49.3)	313	(17.1)	1734	(55.3)
消費者から	4726	(60.0)	763	(50.7)	1516	(82.9)	1403	(44.7)
健康アウトカム								
死亡(原因を問わず)	470	(4.9)	140	(8.0)	111	(5.8)	318	(7.9)
身体障害	244	(2.3)	165	(9.4)	41	(2.1)	194	(4.8)
その他の重大な帰結	8861	(92.5)	1446	(82.6)	1765	(92.1)	3535	(87.3)

これらのうち禁煙療法群は13243件、抗生物質(対照)群で4047件であった。禁煙療法群では、症例の25%(3249/13243)が抑うつ症か自殺/自傷行動、またはその両方を示した。一方、抗生物質群では1%(48/4047)だった。表1には、3種類の禁煙補助薬群と抗生物質群における患者と症例報告の総合的特徴が示されている。患者と症例報告の総合的特徴は4群間で類似しているが、わずかな違いが観察された。推測されるように、抗生物質群は禁煙補助薬群と比較して、平均年齢の標準偏差がより大きいことが示すように、広範囲の年齢層に投与されていた。報告源は、ニコチン代替薬群(症例報告の83%が消費者から得られた)を除いて、消費者と医療従事者間で均等に配分されていた。

2つのプライマリーSMQのどちらかで1症例を分類するための特定医学用語(MedDRA基本語)が、表2に示されている。自殺/自傷行動SMQでは、自殺念慮(suicidal ideation)という基本語が最も頻繁に出現し、症例報告の1255/2045

(61%)に観察された。しかし、自殺既遂 (completed suicide) は 298 件(15%)そして、自殺企図 (suicide attempt) は、これとは別に 388 件 (19%)に観察された。抑うつ症 SMQ では、単純な MedDRA 基本語である Depression が、選択された症例の 1913/2210(87%)に観察された。禁煙補助薬間で比べると、用語の出現頻度でみられた唯一顕著な違いは、バレニクリンではブプロピオンやニコチン製剤と比較して、より様々な用語にコーディングされていることだった。

## 2. エンドポイント結果

この研究のエンドポイントのオッズ比と 95% 信頼区間が、図 1 と 2 に示されている。図 1 は、ニコチン代替薬と比較した結果である。バレニクリンでは、オッズ比 8.4(CI 6.8-10.4) となり不均衡なリスクが見られた。ブプロピオンのオッズ比は 2.9(CI 2.3-3.7) となりバレニクリンのオッズ比より小さかったが、コントロールより上昇していた。バレニクリンとブプロピオンを比較すると、オッズ比は 2.9(CI 2.5-3.4) だった。抑うつ症と自殺/自傷行動を別々に分析した結果も類似してい

た。又、複合エンドポイント症例の 954/3249(29%) は、抑うつ症 SMQ と自殺/自傷行動 SMQ の両方に分類された。図 2 が示すように、抗生物質群に比べて、程度に差があるが、3 種類すべての禁煙補助療法でオッズ比は上昇していた：バレニクリンのオッズ比 36.3(CI 27.5-48.9)、ブプロピオンのオッズ比 12.5(CI 9.1-17.2)、ニコチン代替薬のオッズ比 4.3(CI 3.1-6.2) であった。

## 3. 併用治療薬

我々は、処方情報の中に自殺行動に関する黒枠警告、警告あるい

**表 2：自殺 / 自傷行動 SMQs と抑うつ症 SMQs の MedDRA 基本語：各種禁煙補助剤と抗生剤による有害事象報告数とその頻度**

自殺/自傷行動SMQ								
MedDRA基本語	バレニクリン		ブプロピオン		ニコチン代替薬		抗生剤	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
自殺既遂	272	(15.0)	19	(12.3)	4	(8.0)	3	(14.3)
自殺性うつ病	10	(0.5)	3	(1.9)	0	(0.0)	1	(4.8)
意図的過量服用	31	(1.7)	32	(20.6)	4	(8.0)	8	(38.1)
意図的自傷行動	49	(2.7)	7	(4.3)	1	(2.0)	1	(4.8)
意図的多剤過量服用	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
故意中毒	2	(0.1)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
自傷念慮	65	(3.6)	3	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
自傷行動	45	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自殺行動	63	(3.5)	1	(0.6)	1	(2.0)	0	(0.0)
自殺念慮	1135	(62.4)	73	(47.1)	40	(80.0)	7	(33.3)
自殺企図(自殺未遂)	323	(17.8)	56	(36.1)	2	(4.0)	7	(33.3)
各基本語合計*	1819		155		50		21	
抑うつ症SMQ								
MedDRA基本語	バレニクリン		ブプロピオン		ニコチン代替薬		抗生剤	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
抑うつ気分を伴う適応障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安と抑うつ気分を混えた適応障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
無快感症	38	(1.9)	4	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
興味の低下	33	(1.7)	3	(2.5)	1	(1.7)	0	(0.0)
抑うつ気分	180	(9.0)	15	(12.4)	8	(13.8)	2	(6.5)
うつ病	1735	(86.8)	102	(84.3)	47	(81.0)	29	(93.5)
抑うつ症状	5	(0.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声困難	7	(0.4)	3	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
気分変調性障害	1	(0.1)	1	(0.8)	1	(1.7)	0	(0.0)
電気ショック療法	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
罪悪感	6	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
絶望感	43	(2.2)	6	(5.0)	3	(5.2)	0	(0.0)
無価値感	22	(1.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
大うつ病	45	(2.3)	1	(0.8)	2	(3.4)	0	(0.0)
産後うつ病	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
各基本語合計*	2000		121		58		31	

\*1件の症例報告に複数の基本語が出てくるので、この合計はnを単に合計した数ではない

図1：バレニクリン、ブプロピオン vs ニコチン代替薬

自殺/自傷行動, 抑うつ症, およびその複合エンドポイントをニコチン代替薬と比べたオッズ比

doi:10.1371/journal.pone.0027016.g001

ニコチン代替薬との比較

エンドポイント=1 複合

バレニクリン  
ブプロピオン

エンドポイント=2 抑うつ症

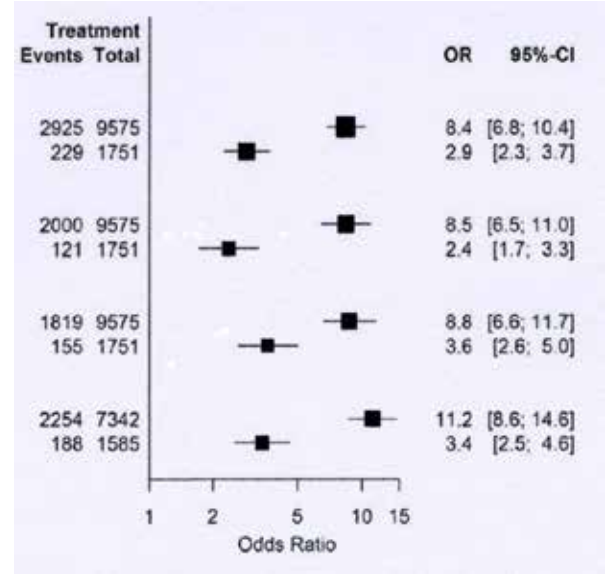
バレニクリン  
ブプロピオン

エンドポイント=3 自殺/自傷行動

バレニクリン  
ブプロピオン

エンドポイント=4 複合 (併用治療ありを除外)

バレニクリン  
ブプロピオン



は注意が記載されている 58 個の薬 (ブプロピオンとバレニクリンを含む) を特定した。概して、全症例の 3068/17290(18%) は、自殺警告か注意がある他の薬を服用していた。これらの症例を除外した結果も図 1 と 2 に示されている。統計による分析結果は、これらの症例を除外し

ない主要エンドポイントの結果と類似していた。

4. 頭痛と疼痛

頭痛と疼痛という有害事象用語が選ばれたが、その理由は薬物療法の有無に関わらず広く頻繁に報告される非特異性の症状であり、

又、この研究で使用される試験薬との関連性が低いからである。頭痛あるいは疼痛は、禁煙症例の 1032/13243(8%) に発症したが、3 種類の薬物間において統計的有意差は観察されなかった ( $\chi^2=2.5$ ;  $df=2$ ;  $p=0.28$ )。しかし、頭痛と疼痛は、抗生物質比較群の患者と比べ

図2：バレニクリン、ブプロピオン、ニコチン代替薬 vs 抗生剤

自殺/自傷行動, 抑うつ症, およびその複合エンドポイントを抗生剤と比べたオッズ比

doi:10.1371/journal.pone.0027016.g002

抗生剤との比較

エンドポイント=1 複合

バレニクリン  
ブプロピオン  
ニコチン代替薬

エンドポイント=2 抑うつ症

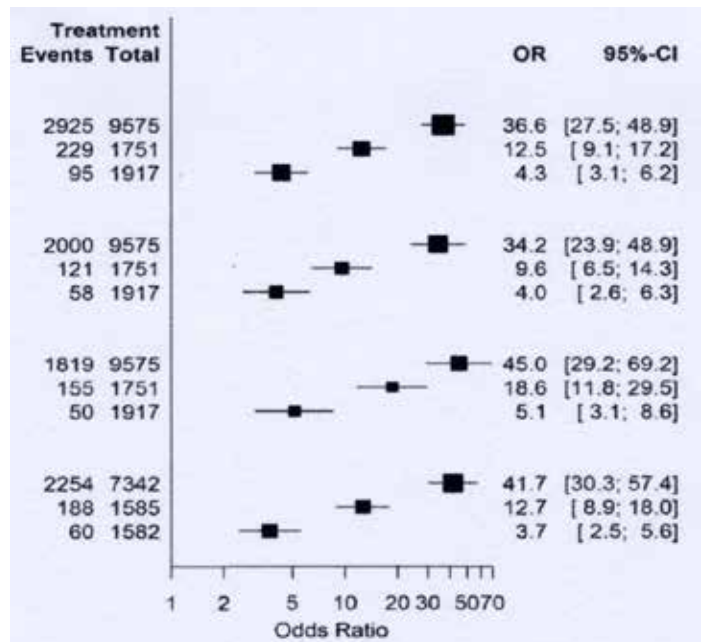
バレニクリン  
ブプロピオン  
ニコチン代替薬

エンドポイント=3 自殺/自傷行動

バレニクリン  
ブプロピオン  
ニコチン代替薬

エンドポイント=4 複合 (併用治療ありを除外)

バレニクリン  
ブプロピオン  
ニコチン代替薬





て、禁煙療法群の患者に高頻度に発症した(オッズ比 1.95, CI 1.7-2.3). 差は小さいが、ニコチン離脱によりこれらの症状が誘発されるので、この結果は首肯しうるものである。

## 5. 未調整イベント合計

ほぼ 1 3 年間の研究期間の間にバレニクリンが市販され、まだ約 4 年だが、禁煙療法群で報告されたすべての重大な薬物有害事象の割合が不均衡である(9575/13243: 72%). 主要転帰尺度を求めため、我々は、3249 件の自殺/自傷行動又は抑うつ症の報告イベントを特定した、そのうちバレニクリンで 2925 件 (90%), プロピオンで 229 件 (7%), ニコチン代替薬で 95 件 (3%) だった。自殺既遂に関しては、バレニクリンでは禁煙療法症例の 272/295(92%), プロピオンでは 19 件(6%), そしてニコチン製剤では 4 件 (1%) だった。自殺企図に関しても結果は類似していた。バレニクリンでは、自殺企図の全報告件数の 323/381(85%), プロピオンでは 56 件 (15%), ニコチン代替薬では 2 件 (< 1%) だった。

## 考察

これらのデータは、禁煙療法による自殺/自傷行動と抑うつ症に関して 3 つの結論を導き出す。第一に、これらの報告された重大なイベントが起こるリスクは、日常使用される抗生物質を処方された広範囲の集団に比較して、ニコチン代替療法を受けている患者により高いので、薬物による禁煙療法を受けている集団に危険性が高いことを示唆している。第二に、プロピオンは禁煙補助薬として使用された場合、ニコチン製剤と比較してさらなる過剰リスクが報告されている。最後に、バレニクリンでは、適応方法を調整してもリ

スクは減少せず、どのコンパレーター (比較薬) より著しく高いリスクが報告されている。さらに、これらの研究結果は、UK (英国) 有害事象データ<sup>22)</sup> に基づく、より単純な研究の結果やニュージーランドでのプロスペクティブコホート研究<sup>23)</sup> の結果にも一致した。不均衡分析 (disproportionality analysis) は立証された分析方法で、稀な事象あるいは事象確認が不確実なため臨床試験では発見できなかった有害事象データとの関連性を見つける手段として近年普及してきている<sup>24,27)</sup>。この研究では、個別症例報告の全文ナラティブは入手できないが、バレニクリンとプロピオンの枠付き警告文の記載に導いた FDA 安全性分析においては、精神疾患の既往歴のない個人に、最初に発生した自殺行動に関する多数の信憑性のある個別症例ナラティブが集約されていた<sup>11)</sup>。

## 1. 起こりうる交絡因子の調整

この分析は、次の交絡因子を調整しようとしている: (1) 宣伝やその他の因子で有害事象報告率が時間とともに変わる可能性があるため、我々は試験薬の入手が可能となった 1998 年以降全ての期間を含めて分析した。(2) 患者の曝露は多種多様で、報告率にも理論的に違いがあるので、我々は、同じ薬のその他すべての重篤な報告と、各特定薬剤に関する症例を比較して、比率としてエンドポイントを設定した。(3) エンドポイント事象が実際に患者集団のリスクである可能性を考慮するため、我々はニコチン代替療法を禁煙集団の代表として用い、抗生物質の短期治療に曝露したより広範な一般集団と比較した。(4) 非特異的な頭痛と疼痛というエンドポイントに関しては、予想通り禁煙補助薬間に差はなかったため、この方法が主要

エンドポイントの薬物間による真の違いを特定するというエビデンスは強まった。(5) 抑うつ症と自殺/自傷行動に関する特定エンドポイント用語を選択する際に起こりうるバイアスを減らすため、我々は製薬産業が開発した SMQ をそのまま利用することで可能性のある症例を特定した。(6) 添付文書に自殺行動に関する警告や注意書きがある薬物との併用の有無でオッズ比を計算し比較することで、併用治療が影響した可能性を検討した。(7) 一部の自殺未遂例では、ありとあらゆる入手可能な薬が過量摂取される可能性があるが、抗生物質治療群ではエンドポイントとの関連性がないので、そのことをチェックする役割を果たした。これらの調整を行ったことで推定の精度は高まったが、一部の疫学研究やランダム化比較試験で行われるように、治療群と同等可能な特性が大部分類似していても集団同士を比較することはできない。

## 2. 臨床疫学的研究

FDA レビュー<sup>11,28)</sup> やスポンサーが行ったメタアナリシス<sup>29)</sup> では、自殺/自傷行動のリスク増加は、バレニクリンの臨床試験では一般的に立証されなかった。しかしメタアナリシスでは、睡眠障害を含めると、精神科的副作用全般の発生率は増加し、統計的に有意ではなかったが抑うつ性障害の発生率増加が報告されている。認可前の臨床試験で自殺/自傷行動を証明できなかったのにはいくつかの理由が考えられる。臨床試験では有効性の測定に重点が置かれ、発生頻度の少ない有害事象の検出には向いていない。自殺/自傷行動は、比較的まれな事象であるし、ある事象が統計的に有意に多くても、それが個々の臨床試験で報告されることは稀であ

る。バレニクリンの第2相・第3相試験において曝露された患者数は比較的少なかったし(n=3940), 推奨用量を投与された患者数はさらに少なかった(n=1070)。抗うつ薬と抗てんかん薬に関して自殺行動に対する警告をFDAが行ったのは, 多数の臨床試験の結果を統合したシステムティックプール解析(systematic pooled analyses)の結果であった。これらの大規模なプール試験(pooled trials)においてさえ, イベントについてはほとんど記録されていない。さらに, ほとんどの臨床試験は系統的副作用チェックリスト(systematic side effects checklist)を使用する代わりに, 臨床試験実施クリニックに患者が来院した時に本人から任意に提供された報告に依存しているため, 実際のリスクを過小評価していた可能性がある。FDAは2008年に, 承認前のバレニクリンの臨床試験データだけでは, 自殺/自傷行動の問題を扱うには不十分であったと結論付けた<sup>11)</sup>。英国で行われた診療録データベース研究(medical records database study)でも関連性は発見されなかった<sup>30)</sup>。しかし, この研究は事象確認面での弱点から限界があり, 国の有害事象報告システムで観察された強力なシグナルとも矛盾するものであったし, ニュージーランドで行われたコホート研究とも相反する結果であった<sup>23)</sup>。

### 3. 研究の限界

症例報告の提出それ自体では, その被疑薬が観察されたイベントの原因であったとは証明できない。それに加えて, 発現時間, 他に考えられる原因, 投与中止の影響, チャレンジ試験, 報告の質などの問題を評価するために一般的に用いられるあらゆる手段を用いても, 各個別症

例報告を評価することはできなかった。一方, 全症例数は多く, 相当な期間維持されていて, FDAへの直接報告と製薬企業報告に記載されていた。これらのデータは, バレニクリンと研究エンドポイントの関連性に関して統計的に有意な証拠を提供するが, これらの有害作用の発生率を推測するためには, 使用者に見合う分母と同時に異なる研究デザインが必要となる。今回の研究で我々は, ニコチン代替薬を使用している患者を, 薬物療法による禁煙を試みている集団の代表として設定した。しかしながら, ニコチン代替療法が, 報告された自殺/自傷行動あるいは抑うつ症のリスクを多少なりとも増加又は減少させる可能性を除外することはできない。これまでのニコチン代替薬に関する研究の結果<sup>31)</sup>と, OTCニコチン製剤が世界中ほぼどこでも入手可能であるにもかかわらず, これまでに報告されている有害事象の報告件数が比較的少ないことから, ニコチンの影響はあったとしても少ないものと思われる。ブプロピオンによる有害事象の症例数は, 実際より少なく数えられている可能性がある。なぜなら, 有害事象報告の中には, どのような治療適応症で用いられたのか情報がないものも多かったため, 今回の研究ではブプロピオンが禁煙補助薬として処方されたという情報が特定された症例のみ選択したからである。これらのデータでは, バレニクリンのリスクは低く評価された。なぜなら, ほぼ13年間の研究期間の間にバレニクリンが市販されまだ約4年しかたっていないし, 製薬企業のコーディング不備が数え落としを招いている可能性があるからである<sup>32)</sup>。

さらにまた, これらの副作用の報告率が不明である一方, 任意報告システムでは発生した有害事象のうち

のごく少数だけが報告されるに過ぎないからである。

### 4. 治療効果

禁煙のための主な3種類の薬物介入の効果は, 多数のランダム化臨床試験で研究されている<sup>33,34)</sup>。長期アウトカムに焦点を当てた1件の解析では, プラセボに対するオッズ比がニコチンガムの1.7からバレニクリンの2.4までだったと報告されている<sup>33)</sup>。禁煙成功者に関する後ろ向き調査では, 自発的禁煙者やcold turkey法(=薬物療法を行わずにカウンセリングだけで禁煙を試みる)の方がしばしば勝っている<sup>35)</sup>。バレニクリン臨床試験に対するFDAの評価では, 治療12週間後にはバレニクリン群が禁煙率は勝っていた。しかし, 治療後52週迄には全ての群で大多数の被験者が喫煙を再開しており, 禁煙を継続できていたのはバレニクリン群の患者のわずかに約25%-27%, ブプロピオン群の17-19%, プラセボ群の9-12%にすぎなかった<sup>36)</sup>。バレニクリンとニコチンパッチを比較した唯一の公表された試験によれば, 52週時点で見ると, 両群間に7日間禁煙に統計的有意差は認められなかった<sup>37)</sup>。

### 5. その他の安全上の懸念

自殺/自傷行動と抑うつ症は, バレニクリンの顕著な副作用と思われるが, 安全性の問題はそれだけではない。バレニクリンと攻撃性や暴力との関連が, 3件の試験で報告されていて<sup>25,27,38)</sup>、これらの行動異常に対する警告がなされている。視覚, 認知能, 運動制御へ及ぼす影響やその他のリスクのため, 飛行機のパイロット, 航空管制官, 軍のパイロット, ミサイル操縦士には使用が禁じられており, トラック運転手にも使用が制限されている<sup>39)</sup>。バレニク

リンは、重篤な心血管系イベントのリスクの増加にも関係がある<sup>40)</sup>。さらに、この薬は過敏性、血管性浮腫、そして潜在的に生命を脅かす重症な皮膚有害事象とも関連がある<sup>2)</sup>。

## 6. 答えられていない疑問

複数の情報源に由来する多くの研究結果が、バレニクリンにより精神的副作用のリスクが大幅に上昇すると証明されており、しかもこれらの事象の発生頻度は不明である。発生頻度を評価するためには、大規模コホート研究、妥当性が確認された精神的症状チェックリスト、そして 1 年以上、1000 回につき 1 ~ 2 回の低頻度の事象率でも十分にチェックできる検出力が求められ、その頻度は 100 回に 1 回を超えるかもしれない。同様な研究で、心血管系リスク、事故の危険性、およびその他のリスクも評価することができるだろう。しかし、これより優れた発生頻度の推定が行われたとしても、10 人中 1 ~ 2 人の治療患者だけが 52 週間の禁煙を達成できるという恩恵に比べて、これよりも頻度は少ないが暴力や自殺行動などの有害事象のリスク——自分や家族、あるいはその経歴に対して破壊的・不可逆的な影響を瞬時に引き起こすリスク——をどのように評価するか価値判断を求めることはできないだろう。とりあえずは、より安全な代替療法が現在あるので、そちらを選ぶべきだろう。

## 7. 臨床上の意義と規制関係

バレニクリンの全体的安全性プロフィールから判断して、禁煙補助薬の第一選択薬として使用することはふさわしくない。我々は、アメリカ合衆国退役軍人局 (VA)<sup>41)</sup> の提言に賛成である。すなわち、バレニクリンは、ニコチン代替薬、ブプロピオ

ン、あるいは両方の併用で効果が得られなかった場合のみ処方されるべきである。VA は又、バレニクリンを処方する前に、自殺行動か暴力行為のリスクを評価するため、精神状態に関する検査を実施することを薦めている。さらに、バレニクリンは、航空機パイロット、航空管制官、現役軍人、警察官、トラックとバス運転手、及び救急医療勤務者 (emergency medical worker) など俊敏・的確な判断と行動を必要とする勤務者には処方されるべきではない。それに FDA は、枠付き警告文とハイライト表示処方情報 (Highlights of Prescribing Information) (訳注：添付文書のトップに加えられた医薬品情報の要約情報) の中に書かれた自殺行動と抑うつ症に関する文体を修正して、“バレニクリンでは自殺行動と抑うつ症のリスクが他の禁煙補助薬より高い”と明確に記載することを考慮するべきである。

結論として、バレニクリンは、抑うつ症と自殺 / 自傷行動の副作用リスクがかなり大きいこと、そのリスク増大は統計学的に有意であることが示されている。過剰なリスクがあることは、曝露患者数、報告率の異なる可能性、及び併用治療の影響を調整したあとでも変わらずに存続する。禁煙補助薬ブプロピオンでもリスクは増大しているが、その程度はバレニクリンより低かった。バレニクリンの研究結果は、安全性プロフィールに関するその他の問題点も含めて、この薬が禁煙補助薬の第一選択薬としてふさわしくないことを示唆している。

**訳注 a：**ブプロピオン (bupropion) はノルエピネフリン・ドパミン再取り込み阻害作用をもつ非定型抗うつ薬。ニコチン拮抗作用もあり、米国では禁煙時の離脱症状である気分の

落ち込みを防ぐ目的で、Zyban の名称で禁煙補助剤としても承認された。米国の『臨床ガイドライン：喫煙と依存症の治療』では第一選択薬の一つに挙げられているが、日本では未承認。

## 文献

1. United States Food and Drug Administration (2009) Chantix and Zyban to Get Boxed Warning on Serious Mental Health Events U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Available: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm170356.hun>. Accessed 2011 Oct 10.
2. Pfizer Inc. (2010) CHANTIX (varenicline tartrate) tablet, film coated [package insert]. New York, NY: Pfizer Inc.
3. Miller M, Hemenway D, Bell NS, Yore MM, Amoroso PJ (2000) Cigarette smoking and suicide: a prospective study of 300,000 male active-duty Army soldiers. *Am J Epidemiol* 151: 1060-1063.
4. Leistikow BN, Martin DC, Samuels SJ (2000) Injury death excesses in smokers: a 1990-95 United States national cohort study. *Inj Prev* 6: 277- 280.
5. Kessler RC, Berglund PA, Borges G, Castilla-Puentes RC, Glantz MD, et al. (2007) Smoking and suicidal behaviors in the National Comorbidity Survey: Replication. *J Nerv Ment Dis* 195: 369-377.
6. Breslau N, Schultz LR, Johnson EO, Peterson EL, Davis GC (2005) Smoking and the risk of suicidal behavior: a prospective study of a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 62: 328-334.
7. American Psychiatric Association and Task Force on DSM-IV (2000) *Diagnostic and Statistical Manual*

- of Mental Disorders DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association. 943 p.
8. Hatsukami DK, Dahlgren L, Zimmerman R, Hughes JR (1988) Symptoms of tobacco withdrawal from total cigarette cessation versus partial cigarette reduction. *Psychopharmacology (Berl)* 94: 242-247.
  9. Hughes JR (2007) Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. *Nicotine Tob Res* 9: 315-327.
  10. Hughes JR (2007) Depression during tobacco abstinence. *Nicotine Tob Res* 9: 443-446.
  11. Pollock M, Lee J, Mosholder AD (2008) Suicidality: Varenicline, bupropion, nicotine transdermal patch. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
  12. Hughes JR (2008) Smoking and suicide: a brief overview. *Drug Alcohol Depend* 98: 169-178.
  13. Mosholder AD, Willy M (2006) Suicidal adverse events in pediatric randomized, controlled clinical trials of antidepressant drugs are associated with active drug treatment: a meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 16: 25-32.
  14. Levenson M, Rochester G (May 2008) Statistical Review and Evaluation: Anti-epileptic Drugs and Suicidality U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Translational Sciences, Office of Biostatistics, Available: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM192556.pdf>. Accessed 2011 Mar 28.
  15. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health (2010) How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
  16. National Cancer Institute, Centers for Disease Control and Prevention (2009) National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention Co-sponsored Tobacco Use Supplement to the Current Population Survey (2006--07) National Cancer Institute, Available: <http://riskfactor.cancer.gov/studies/tuscps/results/data0607/>. Accessed 2011 May 23.
  17. United States Food and Drug Administration (2010) The Adverse Event Reporting System (AERS): Latest Quarterly Data File U.S. Food and Drug Administration, Available: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/ucm082193>. Accessed 2011 May 23.
  18. MedDRA Maintenance and Support Services Organization (2010) MedDRA Version 13.1. Chantilly, VA: MedDRA Maintenance and Support Services Organization.
  19. United States Food and Drug Administration (2010) Code of Federal Regulations Title 21, Section.314.80 Postmarketing reporting of adverse drug experiences U.S. Food and Drug Administration, Available: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=314.80>. Accessed 2011 Apr 6.
  20. National Library of Medicine (2010) Unified Medical Language System (UMIS): RxNorm National Library of Medicine, Available: <http://www.nlm.nih.gov/research/umls/ricnorm/>. Accessed 2010 Jun 6.
  21. MedDRA Maintenance and Support Services Organization (2010) Introductory Guide for Standardized MedDRA Queries (SMQ,\$) Version 13.1. Chantilly, VA: MedDRA Maintenance and Support Services Organization.
  22. Moore TJ, Furberg CD (2009) Varenicline and suicide. Risk of psychiatric side effects with varenicline [letter]. *BMJ* 339: b4964.
  23. Harrison-Woolrych M, Ashton J (2011) Psychiatric adverse events associated with varenicline: an intensive postmarketing prospective cohort study in New Zealand. *Drug Saf* 34: 763-772.
  24. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC (2011) Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 141: 150-156.
  25. Rouve N, Bagheri H, Telmon N, Pathak A, Franchitto N, et al. (2011) Prescribed drugs and violence: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol*, In press.
  26. Wallerstedt SM, Brunlof G, Sundstrom A, Eriksson AL (2009) Montelukast and psychiatric disorders in children. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 18: 858-864.
  27. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD (2010) Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One* 5: e15337.
  28. Josefberg H (2006) Clinical Safety Review Application 21-928 Varenicline tartrate. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
  29. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J (2010) Psychiatric

- adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 33: 289-301.
30. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM (2009) Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BIAJ* 339: b3805.
31. Greenland S, Satterfield MH, Lanes SF (1998) A meta-analysis to assess the incidence of adverse effects associated with the transdermal nicotine patch. *Drug Saf* 18: 297-308.
32. United States Food and Drug Administration (2011) Chantix: QuarterWatch Article U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Available: <http://wivvv.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm255918.htm>. Accessed 2011 May 20.
33. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Belisle P, Mottillo S, et al. (2008) Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 179: 135-144.
34. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G (2004) Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000146.
35. Chapman S, MacKenzie R (2010) The global research neglect of unassisted smoking cessation: causes and consequences. *PLoS Med* 7: e1000216.
36. Winchell C (2006) Supervisory Review of NDA: Safety Review and Primary Clinical Efficacy Review Varenicline Pfizer Inc. U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.
37. Aubin 11J, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Jr., et al. (2008) Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised open-label trial. *Thorax* 63: 717-724.
38. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD (2010) Thoughts and acts of aggression/violence toward others reported in association with varenicline. *Ann Pharmacother* 44: 1389-1394.
39. Moore '1j, Cohen MR, Furberg CD (2011) Signals for Varenicline, Levofloxacin and Fentanyl Institute for Safe Medication Practices, Available: <http://www.ismp.org/QuarterWatch/2010Q2.pdf>. Accessed 2011 May 3.
40. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD (2011) Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 183: 1359-1366.
41. United States Department of Veterans Affairs Pharmacy Benefits Management Services (2011) Clinical Guidance: Varenicline Criteria for Prescribing U.S. Department of Veterans Affairs Pharmacy Benefits Management Services, Available: <http://www.pbm.va.gov/CriteriaForUse.aspx>. Accessed 2011 Sep 30.

## シンポジウムのお知らせ

本誌とも深い関わりのある 2 つのシンポジウムが、7 月 20 日と 27 日に京都と東京で開催されます。

### 病いの語り が 医療 を 変える — 患者体験学 の 創生 —

日時：7 月 20 日(日曜) 13:00 ~ 18:00

場所：京都大学吉田キャンパス・芝蘭会館 稲盛ホール

参加費：DIPEX Japan 会員 3000 円、学生 1000 円、非会員 5000 円

(第 1 部と第 2 部は逐語通訳がつきます)

<第 1 部>

基調講演：人間にとっての言葉の重要性 ~ 計数と測定を超えて

A. Herxheimer (英)

<第 2 部>

病いの語り の 質的二次分析を保健医療政策とサービス向上に生かす

S. Ziebland (英)

世界中の病いの語り：個人的な経験を国際的な保健研究の資源に

G. Lucius-Hoene (独)

<第 3 部> 世界各国からの DIPEX プロジェクト進捗状況

### 医薬品の安全監視を考える

#### — 子宮頸がんワクチン」被害からの問題提起 —

日時：7 月 27 日(日曜) 13:30 ~ 17:00

場所：東京大学医学部鉄門記念講堂

参加費：無料 / 同時通訳がつきます

<第 1 部>

基調講演：患者不在の医薬品監視

A. Herxheimer (英)

<第 2 部>

特別講演：HPV ワクチン禍から見えてくるもの 西岡久寿樹 (日)

<第 3 部>

パネルディスカッション：日本の医薬品監視の課題と HPV ワクチン

# The Emerging Field of Health Experiences Research



「患者主体の医療」を実現するための新たな学問領域として、  
「患者体験学」(Health Experiences Research)の創生を提案します。

**日時** 2014年7月20日(日) 13時~18時

**場所** 京都大学吉田キャンパス・芝蘭会館 稲盛ホール  
(市バス206・201・31系統「京大正門前」より徒歩2分)  
<http://www.med.kyoto-u.ac.jp/shiran/kotsu/>

**参加費** 非会員5,000円/ディベックス・ジャパン会員3,000円/学生1,000円

**主催** 認定NPO法人 健康と病いの語りディベックス・ジャパン

**申込方法** 下記事務局宛に氏名・所属・連絡先・会員/非会員の別を明記の上、7月18日(金)までにホームページもしくはFAX、メールにてお申し込みください。

DIPEX (Database of Individual Patient Experiences) は、健康と病いをめぐる「語り」(体験談)を質的研究の手法を用いて収集・分析して構築されたデータベースです。英国から始まって世界13ヵ国に広がり、日本では広く社会資源として、患者さんやご家族の支援や医療者の教育に活用できるよう、「健康と病いの語りデータベース」という名前で、インターネット上に公開されています (<http://www.dipex-j.org>)

このDIPEXが核となって、いま「病いの体験」を体系的に研究する学問領域が生まれようとしています。この「患者体験学」Health Experiences Researchという学際的な新領域は、患者、医療関係者、介護福祉関係者、保健行政担当者、教育関

係者、納税者・被保険者としての一般国民など、多様なステークホルダーが、限られた財源のもとで患者主体の医療をどのように実現していくかを議論するためのプラットフォームとなります。

本シンポジウムでは、DIPEXの生みの親アンドルー・ヘルクスハイマー氏、Oxford大学のHealth Experiences Research Groupを率いるスー・ズィーブランド氏、世界各地でデータベース構築に取り組む人々の共同体であるDIPEX International 理事長のガブリエル・ルチウス=ホエーネ氏の講演に加え、各国の「患者体験学」の取り組みを紹介します。

国際シンポジウム

病いの語りが医療を変える  
患者体験学の創生

ディベックス・ジャパン事務局 URL <http://www.dipex-j.org/> FAX: 03-5568-6187

E-mail: [hexforum@dipex-j.org](mailto:hexforum@dipex-j.org) お問い合わせ: 050-3459-2059

(平日 10~16時)

DIPEX  
Japan

# シンポジウム 医薬品の安全監視を考える 「子宮頸がんワクチン」被害からの問題提起

2014年7月27日(日)13時30分～17時

東京大学鉄門記念講堂 (地下鉄「本郷三丁目」徒歩10分、「東大前」徒歩15分)

参加無料・事前申込不要・同時通訳付

英国の臨床薬理学者で、薬害スモン事件で日本の被害者のために尽力し、医学雑誌の編集、コクラン・センター、患者の語りデータベース・ディベックスの活動を通じて多くの人々に影響を与え、88歳の今も世界各地に招かれて講演活動をしている欧州医学界のレジェンド、アンドルー・ヘルクスハイマー医師と、HPVワクチン(子宮頸がんワクチン)被害について、いち早く調査チームを立ち上げた西岡久寿樹教授(東京医科大学医学総合研究所所長)をゲストに招き、HPVワクチン被害を通して、医薬品監視の現状と課題について、考えます。

■第1部 基調講演

## 患者不在の医薬品監視

—Pharmacovigilance still neglects patients—

アンドルー・ヘルクスハイマー



■第2部 特別講演

## HPVワクチン禍から見えてくるもの

— 医師教育の質と倫理感の低下 —

西岡久寿樹

■第3部 パネルディスカッション

## 日本の医薬品監視の課題とHPVワクチン被害

被害実態調査報告

後藤真紀子

利益相反問題

関口正人

薬害肝炎検証委員会提言から

水口真寿美

コーディネーター 別府 宏暁 / 鈴木 利廣



主催 薬害オンブズパースン会議  
 共催 医薬品・治療研究会 / 「正しい治療と薬の情報」誌  
 協賛 日本薬剤疫学会 Task Force 医療消費者と薬剤疫学  
 NPO 健康と病いの語り ディベックス・ジャパン  
 問合せ先 薬害オンブズパースン会議事務局 TEL 03-3350-0607

## この薬は **です(エンザルタミド)** 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、男性における転移性前立腺癌(他の部位に癌が広がっている前立腺癌)の治療に用います。
- ・この薬は、抗アンドロゲン剤と呼ばれます。アンドロゲン(男性ホルモン)の働きをブロックすることで前立腺癌細胞の増殖を抑えます。
- ・治療の段階として、外科的去勢(精巣摘出)術や内分泌(ホルモン)療法の治療が効きにくくなってきた場合に用います。

### 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?
- ・次の病気に患っている又は既往がある方は、主治医にご相談ください。  
脳挫傷、脳腫瘍、てんかん、脳卒中

### 正しい使用方法

- ・通常、成人では1回160mgを1日1回内服します。

### 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や薬剤師に必ずご相談ください。
- ・妊娠可能な女性との性交渉の際は、最終服用日から3ヶ月間は、必ずコンドームを用いるなど避妊対策を講じてください。万が一、相手の妊娠が発覚した場合は直ちに医療機関に受診してください(妊婦や動物における研究では、胎児異常が認められています)。
- ・この薬によりめまい、疲労感、筋力低下、またはてんかん発作がおこることがあります。自動車の運転、機械の使用、またはその他危険を伴うような行為は、どの程度この薬の影響があるかわかるまでは避けてください。

### 副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・背部痛
- ・顔や手、腕、下肢、足のむくみ
- ・血尿、かすみ眼、胸痛、咳、呼吸困難、めまい、発熱、頭痛、
- ・尿失禁、便秘時痛、排尿困難、耳鳴り、急激な体重増加、
- ・息切れ、脈が遅い、脈が速い、咽頭痛、咽喉炎、くしゃみ、胸苦しい、
- ・手や足の刺すような痛み、脚を動かすことができない、
- ・異常な体重増加または体重減少、喘鳴
- ・混乱、興奮
- ・立ちくらみ、転倒、
- ・抑うつ、不安感、悪夢、記憶障害、注意散漫、速く浅い呼吸、
- ・決まりきった仕事を行うことが困難、
- ・てんかん発作

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・体の痛み、骨の痛み、
- ・下痢、耳閉、咽喉が渇く、
- ・じっとしてられない
- ・熱感、しわがれ声、関節痛、
- ・体力低下、声が出ない、筋肉痛、

### 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 **です(ダサチニブ)** 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、抗がん剤の一種、チロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれるものです。異常なタンパク質の働きを抑えることによりがん細胞が増殖するのを抑えます。
- ・この薬は、次の病気の方に使用されます。

慢性骨髄性白血病、フィラデルフィア染色体急性リンパ性白血病

### 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。
- ・奇形児出産の危険性が示唆されています。この薬を使用中は避妊の必要があります。万一、妊娠が分かったらすぐに主治医にご相談ください。
- ・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は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出下さい。

出血、貧血、好中球減少症、血小板減少症、感染症、  
うっ血性心不全、浮腫、心臓疾患、不整脈、低カリウム血症、  
低マグネシウム血症、乳糖不耐症

### 正しい使用方法

- ・慢性骨髄性白血病(慢性期)  
通常、成人では1日1回100mgを服用します。状態に応じて適宜増減し、1日1回140mgまで増量することがあります。
- ・慢性骨髄性白血病(移行期又は急性期)  
フィラデルフィア染色体急性リンパ性白血病  
通常、成人では1回70mgを1日2回服用します。状態に応じて適宜増減し、1回90mgを1日2回まで増量することがあります。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬の服用中は、グレープフルーツの果実およびジュースは摂取しないでください。
- ・この薬と併用する際に注意を要する薬が多く存在します。他の薬やサプリメントを服用する前に、医師または薬剤師にご相談ください。
- ・この薬の使用で、感染症や出血の危険性が高くなります。次の事に十分にご注意ください。  
歯磨き、ひげ剃り、爪切りなどで肌や粘膜を傷つけない。  
感染症の人との接触を避け不潔な手で目や鼻を触らない。  
治医の承諾なく、いかなるワクチンも接種しないでください

### 副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・下背部や脇腹の痛み、急激な体重増加、下肢の腫れ、異常な倦怠感や虚弱(腫瘍崩壊症候群の症状)
- ・息苦しい、胸が痛い(胸水が貯まった場合の症状)
- ・呼吸困難、空咳、脚のむくみ(心不全の症状)
- ・発熱、咳、呼吸困難(間質性肺炎の症状)
- ・突然の高熱、寒気、のどの痛み(白血球減少症の症状)
- ・尿量が少ない、尿が出ない、一時的に尿が多くなる、発疹、むくみ、体がだるい(急性腎不全の症状)
- ・青あざ、点状出血、皮下出血、鼻血、過多月経、歯茎からの出血(出血傾向、血小板減少症の症状)
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- ・腹痛、胃痛、下痢、体動困難、食欲低下、筋肉痛、こむら返り

### 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。



**この薬は  
説明書をよく読んで下さい** **です (タダラフィル)**

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、男性の勃起障害(インポテンス)の治療に用います。ホスホジエステラーゼ 5 (PED5)阻害剤と呼ばれる薬です。陰茎への血流を増大させることにより勃起に至るとされています。
- ・この薬は、男性の前立腺肥大症の症状に対しても使用されます。排尿困難、尿量減少、尿が出始めるまでに時間がかかる、夜間頻尿といった症状を緩和したり、必要となるかもしれない手術の機会を減らしたりする目的で使用されます。
- ・この薬はまた、肺動脈性高血圧症(心臓から肺へ血液が送られる動脈における高血圧症)の治療に用います。肺動脈高血圧症は、肺の中の細かい血管の血流が悪くなることにより心臓から十分な血液が送れない状態です。この薬は、肺内の PED5 を阻害することにより血管を弛緩し、肺への血流を改善する結果、心臓の負担を軽減させます。

**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?
- ・妊婦や妊娠における適切な研究データはありません。
- ・授乳した場合の乳児への影響に関する適切なデータはありません。
- ・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、慎重に使用する必要がありますので主治医にご相談ください。  
陰茎の奇形、50 歳以上、冠動脈疾患、糖尿病、高脂血症、高血圧症、喫煙、狭心症、心臓発作、不整脈、心不全、低血圧症、虹彩障害、出血性疾患、胃潰瘍、白血病、肝疾患、腎疾患、心臓疾患

**正しい使用方法**

- ＜勃起障害＞  
・通常 1 回 10mg を性行為の約 1 時間前に服用。効果不十分で忍容性あれば 1 回 20mg に増量可。1 日 1 回迄の服用、投与間隔は 24 時間以上、

＜前立腺肥大症の症状＞

通常、成人では 1 日 1 回 2.5mg から開始し、状態をみながら 1 日 1 回 5mg に増量する。

＜肺性高血圧症＞

通常、成人では 1 日 1 回 40mg を服用する。

**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、狭心症の治療に用いられる硝酸剤(ニトログリセリン、イソソルビド等)との併用はできません。
- ・腕や背中、関節の痛み、かすみ眼、胸痛、胸部不快感、
- ・この薬は性的感染症(HIV など)を予防しません。

**副作用**

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
- ・めまいや耳鳴りに合併した聴力の低下、耳が聞こえにくい
- ・腕や背中、関節の痛み、かすみ眼、胸痛、胸部不快感
- ・悪寒、発汗、混乱、めまい、立ちくらみ、脈が乱れる
- ・息切れ、脈が遅い、脈が速い、ひどい倦怠感、虚弱、嘔吐
- ・陰茎の痛み、持続性勃起
- ※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、胃部不快感、消化不良、胃痛
- ・鼻血、体の痛み、体動困難、関節痛、傾眠、不安感

**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方法や注意事項、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 (プラスグレル)**

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、血栓により心臓や脳の血管が詰ることにより起こる心臓発作や脳梗塞を予防します。
- ・虚血性心疾患(不安定狭心症、心筋梗塞、安定狭心症、陳旧性心筋梗塞)に対して行われる経皮的冠動脈形成術の前から服用を開始します。

**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?
- ・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。
- ・75 歳以上の高齢者には推奨されません。
- ・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。  
出血(例：脳出血、胃腸出血)、脳梗塞、一過性虚血発作、クロビドグレルやチクロピジンによる過敏反応の既往がある腎疾患(中等度～重度)、重度の肝疾患、体重が少ない胃潰瘍、最近手術を施行した、精神的外傷(トラウマ)

**正しい使用方法**

- ・通常、成人は開始日に 1 回 20mg を 1 日 1 回服用し、その後は 1 日 1 回 3.75mg を服用する。  
この薬を服用するに当たりアスピリン(1 日 1 回 81 ~ 100mg)を併用して内服する必要があります。

**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。

- ・治療の必要上、血液凝固阻止剤やアスピリンなどの薬剤とこの薬を併用することがありますが、この場合は、出血の危険性が高まります。
- ・この薬は、手術や歯科治療中に重篤な出血を起こす危険性があります。主治医や歯科医、看護師にこの薬を服用していることを申し出てください。出血が問題となるような手術の場合は 14 日前にはこの薬を中止する必要があります。なお、
- ・高血圧症の方でこの薬を服用する際は、十分に血圧を下げておく必要があります。

**副作用**

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
- ・血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の症状  
精神状態の変化、黒色便、血尿、会話が困難、発熱、紫色の皮膚、皮膚の赤い点状斑、てんかん、虚弱、眼や皮膚の黄染
- ・血管浮腫の症状  
胸痛、皮膚の発赤、顔や唇、舌、咽喉の腫脹、飲み込み困難
- ・かすみ眼、めまい、頭痛、神経過敏、耳鳴り、心拍が遅いまたは速い
- ・急激な体重増加、咽頭痛、口腔内や口唇の潰瘍や白斑、リンパ腺の腫れ
- ・ひどい倦怠感や虚弱、異常な体重増加または体重減少
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- ・背部痛、下痢、吐気、腕や足の痛み、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方法や注意事項、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。

