

# The Informed Prescriber



## 正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Feb. 2003 Vol.18 No.2

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

Drug Bulletins Review (WHO)

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin(印)/Pharma-Kritik(瑞)/La Revue Prescrire(仏)

### ゲフィチニブ (イレッサ) 承認の問題点(2)

#### ——承認前に判明していた肺毒性;承認根拠データの徹底開示を——

\* 浜 六郎

イレッサ錠 (ゲフィチニブ; アストラゼネカ社) による肺傷害を主とする重篤な害反応による死亡例の多発について, T I P誌では, 2002年12月号<sup>1)</sup>に引き続き2003年1月号<sup>2)</sup>でも取り上げたが, その後の状況の変化も考慮しながら, 前回の続編を報告する。

#### 【6】イレッサの害による死亡は増加している

(1)死亡数183人, 症例死亡率40~50%, 死亡率は治験時の4倍に

アストラゼネカ社の2月6日の公表とその後の情報<sup>24-27)</sup>では, 1月31日までのイレッサの推定使用者数は約2万3500人。厚生労働省に報告した重篤な副作用症例数644人, うち死亡者総数は183人にのぼっている。

表1は, イレッサ総使用者数に対する累積死亡者数の割合(%)を, 経過別に示したものである。1期は緊急安全性情報公表前(10月23日まで), 2期は, その後12月13日まで(ほぼ対策公表まで), 3期は12月14日以降(多少対策前の患者数が含まれているが12月の対策後にはほぼ相当する)である。a)は, 副作用例が公表された時期別, b)は医師からの報告が届けられた時期別, c)は副作用症状が発現した時期別に集計されたものである。

累積死亡者数, 総使用患者数に対する副作用死亡者数は増加の一途である(表1-a)。10月15日の緊急情報が出る前後の死亡率は, 最初の発表では0.2%にすぎなかったのが, 10日後の発表では0.4%となり, 2003年2月の発表では1.3%と, 最初の発表の6倍, 治験時の副作用死亡率(0.3%)の4倍以上にのぼっている(表1-a,c)。

#### (2)症例死亡率も上昇している

アストラゼネカ社と厚生労働省では, 副作用発現日で集計した場合, 副作用患者の

しかし, これは死亡率のとり方のトリックである。表1に見るように, 死亡率は経過とともに明瞭に増えている。また, 副作用症例死亡率も同じ時期でみると経過とともに増加しているからである(表2)。

緊急情報が出される前の副作用症例死亡率は緊急情報が出た後1カ月目の集計では41.7%が, 3カ月後には48.5%となり, 緊急情報が出た後約1カ月間の症例

なかでの死亡者の割合(副作用症例死亡率)が低下しているから, 厚労省がとった対策の効果があつたと主張している。

表1:イレッサ使用者に対する累積副作用死亡率(%)の推移(☆)

	イレッサ 使用者数	副作用死亡		肺傷害副作用死亡	
		報告数 (人※)	死亡率 (%)	報告数 (人)	死亡率 (%)
a) 公表時期別集計					
0期:販売開始~2002/10/13まで	7000	14	0.20	13	0.19
I期:販売開始~2002/10/23まで	10000	42	0.42	39	0.39
販売開始~2002/11/25まで	17000	88	0.52	81	0.48
II期:販売開始~2002/12/13まで	19000	124	0.65	114	0.60
III期:販売開始~2003/1/31まで	23500	183	0.78	173	0.74
b) 医師の報告時期別集計					
0期:販売開始~2002/10/12まで	7000	30	0.44	28	0.40
I期:販売開始~2002/10/26まで	10000	64	0.64	59	0.59
販売開始~2002/11/25まで	17000	136	0.80	125	0.74
II期:販売開始~2002/12/13まで	19000	160	0.84	150	0.79
III期:販売開始~2003/1/31まで	23500	183	0.78	173	0.74
c) 症状発現時期別集計					
0期:販売開始~2002/10/12まで	7000	90	1.28	82	1.18
I期:販売開始~2002/10/26まで	10000	128	1.28	118	1.18
販売開始~2002/11/25まで	17000	170	1.00	157	0.92
II期:販売開始~2002/12/13まで	19000	160	0.84	165	0.87
III期:販売開始~2003/1/31まで	23500	183	0.78	167	0.71

☆2003年1月31日末までに報告された例をまとめた。2月6(7)日公表データによる  
※10月~11月25日の副作用死亡数=肺傷害副作用死亡数×124/114で推定  
★症状発現時期不明分を, 時期が判明している例に比例配分して求めた推定数

アジスロマイシン	22	ジェムフィブロジル	22	フルチカゾン	24
アスピリン	19	シクロスポリン	22	ブレオマイシン	14
アセトアミノフェン	19	ジクロフェナク	19	プロピルチオウラシル	21
アモキシシリン	24	シスプラチン	15	ミノサイクリン	24
アロプリノール	21	ジドブジン	22	メフェナム酸	19
イオキシラン	24	シンスロイド事件	14	ラニチジン	23
インターフェロン α-1a	23	スタブジン	22	ラミブジン	22
エファビレンツ	22	セリバスタチン	22	リネゾリド	23
オランザピン	22	タキソテール	15	レボフロキサシン	22
ガイドライン	20	タクロリムス	23	ロキソプロフェン	24
クエチアピン	24	チクロピジン	24	ロバスタチン	24
ゲフィチニブ	13,23	チメピジウム	21	ロフェコキシブ	22
ゲムシタピン	22	HAART	23	ワルファリン	22
抗凝固剤	20	BCGワクチン	23		
抗レトロウイルス剤	23	フルダラビン	23		

### 目次

ゲフィチニブ (イレッサ) 承認の問題点(2) .....	13
発熱への非ステロイド解熱剤は成人でも危険 .....	19
エビデンスに基づくガイドライン .....	20
CAPSULE .....	21

\* 医薬ビジランス研究所

**表2:副作用発症時期別に集計した副作用症例死亡率(註a)の  
対策後経過期間による違い(副作用発現日により対策前後で比較)**

	A)2002.12.5 厚労省説明 (%)	B)2003.2.6 公表時説明 (%)	C)2カ月後
情報発出前(10/15日まで)	41.3	48.5	?
情報発出後(10/16～11/25(23))	14.7	35.7	?
情報発出後(10/15頃～12/25(23))		31.0	
12月末対策後(12/26以降)		20.0	?

註a:副作用例数に対する副作用死亡数の比率(%)

死亡率は、14.7%であったのが35.7%となった。経過とともに、死亡例が増加していることが明かである。

12月末の対策が発表された後1カ月間の症例死亡率が20%であったことは、何ら対策の有効性を証明するものではない。この20%が、緊急情報発出後1カ月時と同様、3～4カ月後には30～40%にも上昇する可能性が十分に残されているからである。

### (3)マジックの種は2種類

原因対策後の症例死亡率減少というマジックのような数字がでてくる原因は、1)副作用発現日で集計すると、集計時期の近くでは生存例が多く報告され、2)対策後は死亡例の報告手控えがありうる点である。

#### 1)集計時期に近いほど、生存例が多く報告される

12月の対策後に副作用が現れた患者は、症状が現われてからまだあまり期間が経っていない。早々と回復した患者は早く報告されるが、重症で死ぬかどうか分からない患者は報告が控えられるだろう。また、死ぬかもしれない重症患者がこの時期に報告されれば、生存例に含まれてしまう。だから、集計時期に近いほど、生存例が多く報告されるのは必然である。したがって、このような集計をすれば、対策が全くなくても死亡割合(副作用症例死亡率)は下がる。

#### 2)対策後は死亡例の報告手控えがありうる

これだけ「イレッサの害」が言われているのに、医師の対処が遅れて不幸にも死亡した場合、医師の気持ちはどうだろう。あまり報告したくない気持ちになるだろう。では、死亡せず回復した例はどうだろうか。これほど問題になっているのであるから、回復した副作用例は「報告しなければ」という気持ちになるだろう。以前は副作用とは認識されなかった比較的軽い副作用も、イレッサによる副作用と認識され易くなったにちが

いない。このことも、死亡割合(副作用症例死亡率)低下の理由に十分なりうる。

この2つの理由から、対策直後の副作用症例死亡率が低いのは当然である。

### (4)正しい死亡率計算に必要なデータをア社は公表しない

イレッサの副作用死亡に対する影響の大きさの推移を検討するために最もよい指標は、イレッサ使用者数(または使用錠数)に対する副作用死亡者の比率を時期別に見ることである。もちろんこの場合も死亡者は後から増加してくるので、安定した数字は数ヵ月後後でなければ明かにはならないことに注意する必要がある。

その計算に必要なデータとして、時期別の使用者数と使用錠数(販売錠数)をアストラゼネカ社に問い合わせていたが、推定処方錠数(売上錠数)は公表していない旨、2月18日に回答があった。

厚生省は必要な数字をアストラゼネカ社に求め、正確な死亡率を計算すべきである

### (5)4倍超の副作用死亡率は臨床試験での診断の甘さを示す

副作用死亡率は、単独使用での臨床試験における副作用死亡率0.3%をはるかに超え、すでに1.3%と、臨床試験時の4倍以上のものほっている。市販後は合併症を有する患者に処方されることが多いとはいっても、一般には十分な観察がなされる臨床試験の方が副作用報告率は高いものである。

ところがイレッサの場合は逆に、市販後の方が高くなり、しかも時間を経るにしたがって、死亡率が増加している。副作用死亡率が臨床試験の4倍にも増えたことは、臨床試験における「副作用」の判断がかなり甘かったことを物語っている。

### 【7】イレッサが抗がんの肺傷害を著しく増強

#### (1)抗がんの肺傷害増強が動物実験で証明される

アストラゼネカ社は01年8月には、イ

レッサの肺毒性の動物実験データ<sup>28)</sup>を把握していた<sup>29)</sup>。この動物実験データは東京女子医大(永井厚志教授)において実施されたものである。6週齢ICRマウスに経気管的にプレオマイシン(5mg/kg)を注入し、その1時間前及びプレオマイシン注入後週5日、3週間にわたり経口的にイレッサ(200mg/kg)または対照基液のみを投与した。3週目に検討したところ、イレッサ投与群は対照群に比し、肺線維化の程度が高度で、肺コラーゲン量も有意に増加していた。プレオマイシン投与後に肺胞上皮細胞におけるEGF受容体のリン酸化と細胞増殖が認められたが、イレッサ投与群では抑制された。この報告は、考察で、EGF受容体の活性化は、プレオマイシン肺線維症における肺胞上皮の修復に重要な役割を果たしていることが示唆され、イレッサ投与はプレオマイシン肺線維症を増悪させうる。肺線維症を合併する肺癌患者に対するEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤の投与は慎重に行うべきであると考えられたとしている。

### (2)研究者の学会発表を妨害

この結果は2001年8月ア社に伝えられ、さらに実験が重ねられ、02年5月までに「イレッサが傷ついた肺の回復を妨げる」との結論がア社に連絡され、ア社の許可を受け02年6月に研究会で発表された、とされている<sup>30)</sup>。ところが、報道<sup>29)</sup>によれば、2001年10月、2002年5月に開催予定のアメリカ胸部学会に発表しようとしたところ、アストラゼネカ社に拒絶され国際学会への発表を断念した。これは、イレッサ提供の際の契約に「実験結果は承諾なしに第三者へ提供しない」という条項があったことから、了解を求めたが拒絶されたもの。

都合の悪いデータは公表を拒むというのは、まさに日本版Synthroid事件(TIP. Vol.14:37,1999)であり、メーカーは科学的良心に恥じなければならない。

### (3)承認前に報告をうけながらア社は審査当局に報告せず

この実験結果は、2002年12月25日、厚生労働省医薬局安全対策課が主催した「ゲフィチニブ安全性問題検討会」においても説明された<sup>31)</sup>。

これに対して、アストラゼネカ社は「実験では、実際に患者に使うよりも、かなり多いイレッサをマウスに投与する

などしていた。副作用を示唆するデータではあるが、断定はできないと考えていた」と説明している<sup>30)</sup>。

しかし、マウスに対するイレッサ 200 mg/kg は、マウスに60日間程度抗腫瘍効果を示す用量<sup>31)</sup>であり、マウスにとって、それほど大量ではない。要は、抗腫瘍効果を示す用量で肺への傷害作用を認めたということであるから、人で抗腫瘍効果を示す臨床用量でイレッサは同様の肺傷害を十分に起こしうると考えておくべきである。

また、仮に「投与量が多いので、……(副作用と)判断できなかった」というメーカーの弁明を考慮したとしても、だから危険性を疑われる実験データは公表しなくてもよいということにはならない。論文として発表し、すべてを科学的議論の場に公表することによって正しい判断が可能となるのである。透明性こそが科学の発達基盤を支えてきた原則であることを忘れてはならない。

#### (4)悪質なデータ隠しは徹底的に検証されなければならない

動物実験による抗がん剤肺傷害の増強の結果の学会発表妨害と、その結果を審査当局に報告しなかったことは、その結果の重大性を逆に物語っている。この事実を把握していながら、有効・安全を強調するキャンペーンを行っていたことも重大である。

審査に提出された資料の前面開示と徹底的な再検討が必要である。

#### 【8】動物実験と同様のヒト実験(INTACT1,2)の徹底解析を

生存期間をみた大規模臨床試験 INTACT-1<sup>31)</sup> および INTACT-2<sup>32)</sup> では、それぞれ、2種類の細胞傷害性抗がん剤を基礎治療として使用し、ブラシーボ、イレッサ 250mg, 500mg 併用の3群で比較した。つまり、上記マウスの実験と極めて類似した方法によるヒト実験である。その結果、合計136人が有害事象で死亡し、19人が副作用で死亡した。しかし、承認に際して提示されたのは、割付けのキー開示前の情報として、ブラシーボ群、イレッサ 250mg 群、500mg 群の3群をすべて合計した数が示されただけである<sup>31)</sup>。

有害事象が、イレッサ使用と関連があるかどうかについて検討するために、INTACT-1,2のブラシーボ群とイレッサ群の有害事象を比較したデータは極め

て重要である。他の抗がん剤でも確かに肺傷害は起こりうるが、動物実験で示されたように、他の抗がん剤による肺傷害がイレッサで増強されるかどうかを人で実験した貴重な研究である。この成績は早急に開示し、第三者の検討に付すべきである。

#### 【9】FDAによるイレッサの分析評価

FDAではイレッサに対する効果の評価および承認に関して、日本とはかなり異なる態度を示している。以下は2002年9月24日の抗腫瘍剤諮問委員会開催に際して、FDAが表明したイレッサの第Ⅱ相臨床試験および、第Ⅲ相も含めた考え方である<sup>33-36)</sup>が、アストラゼネカ社<sup>37)</sup>や日本の審査当局の解釈とはかなり異なっている。

#### (1)FDAによる抗がん剤承認に関する基本的態度<sup>31)</sup>

FDAは抗がん剤の承認に関する基本的態度として、以下のように述べている

「抗がん剤市販の承認のためには、適切に管理された臨床試験(well-controlled clinical trial)により効力の確実な証拠が要求される。1980年代に公表されたガイダンスでは、癌治療に関する効力は、生存の延長、より快適な生活の実現、確立したサロゲートエンドポイントの少なくとも1つが証明されることとされている。1992年には、新薬承認規制に、迅速承認(accelerated approval=AA)が加えられた。重篤あるいは致死的な疾患で新薬が既存の治療法以上に利益をもたらすのであれば、迅速承認(AA)されるとしている。そして、サロゲートエンドポイントによって臨床的利益を予測することが妥当と言えそうな場合には、迅速承認してもよいとされている。

迅速承認後、申請者は、市販後の臨床試験を実施して、本当にその薬剤が、臨床的利益を有することを証明する必要がある。市販後の臨床試験で臨床的利益が証明されない場合や、申請者が要求された試験を良心に従って実施していることを示すことができない場合には、その薬剤を市場から早急に撤退させる手続きがとられることになる。」

#### (2)第Ⅱ相試験は基本的な試験デザインに問題があった

FDAでは、第Ⅱ相試験の結果について、次のようにまとめている<sup>33)</sup>。

「No.39試験では216人の非小細胞肺癌

患者が評価の対象となった。そのうち、139人がシスプラチンとタキソテールに反応しなかった患者であり、これらは他に治療方法がない患者と考えることができ、迅速承認におけるサロゲートエンドポイント『反応率』を用いることができる。この患者での反応率は10.1%(95%信頼区間:5-17%)であり、この点に関しては、FDAと申請者の間に異論はない<sup>36)</sup>。」

**結論:**「第3選択薬として実施した臨床試験で、反応率(腫瘍縮小効果)10.8%という結果は、薬剤としての効果の多少の可能性ありうるとしても、イレッサ非使用対照群のない臨床試験であることから、その結果の解釈は困難である。対象者がゆっくりと増殖する、あまり進行度の激しくないタイプが多いということが、この結果をさらに解釈困難なものにしている。また、このほかの交絡因子としては、選択基準が守られていないこと、反応率計算のために計測した病変が限られていること、測定した腫瘍の容積が小さいこと(No.39で計測可能であった18人中10cm<sup>2</sup>未満が5人、No.16試験では、欧米人は11人中3人、日本人は28人中11人であった)などがあげられる。そして、QOLの改善や症状の改善効果については、適切な対照群をもたないこと、イレッサを使用した患者が遮蔽されていなかったこと、使用初期に進行した患者の脱落、利益があったとする基準の意味など、基本的な試験デザインに問題があった。」

#### (3)第Ⅲ相試験結果からイレッサを迅速承認するのは疑問

2002年の8月19日、NSCLCに対する、第Ⅲ相の臨床試験結果が公表されたため、そのデータについても検討し、FDAでは、2002年9月24日までに、次のように判断した<sup>33)</sup>。

「解析時点で、どの群についても約70%の患者が死亡しており、十分追跡がなされたが、どちらの試験でも生存に対するイレッサの利点はなかった。二次的エンドポイントとして、反応率や再進行までの期間についても、同様に統計的に有意の差は示さなかった。結果は明白であった。この結果から、イレッサを迅速承認するのは疑問であると考えられた。迅速承認の規制からすれば、臨床試験によって利点が別に証明される必要がある。INTACT研究によって生存期間の改善に効果がなかったことが証明され

ている時に、FDAがイレッサの迅速承認を考慮できるであろうか。」

#### (4) ODAC (抗腫瘍剤諮問委員会) は有用としたが FDA は未承認

2002年9月24日にFDAから出された質問に答えて、ODAC(抗腫瘍剤諮問委員会)は、(1)ランダム割付や遮蔽対照群が設けられていないため、適切な評価ができないという点について検討し同意意見が多数を占めた。しかし、(2)大規模試験で臨床的効果が認められない結果が判明し、治療抵抗性の非小細胞肺癌(resistant or refractory NSCLC)139人中反応患者が10%あったNo.39試験結果から、非小細胞肺癌(NSCLC)に対する臨床的有益性を予測することができるかについては、予測できるとした意見が多数を占めた。しかし、2003年2月20日現在、未だにイレッサはアメリカでは承認されていない<sup>38)</sup>。

#### (5) S D (腫瘍安定; stable disease:50% 増加未満) は F D A も認めず

アストラゼネカ社は、完全反応(CR)、部分反応(PR)に、腫瘍の大きさが28日間安定であった例(SD)を加えて「腫瘍コントロール率」という指標を提唱し、それぞれの試験で腫瘍コントロール率を計算している<sup>33)</sup>。この評価によりNo.39試験では、腫瘍コントロール率は250mg群42.2%(95%信頼区間;32.4-52.3%)、500mg群36.0%(95%信頼区間;27.2-45.5%)、No.16試験では、250mg群54.4%、500mg群51.4%であった、としている。

これに対して、FDAは、「治験実施者は病勢不変の患者の割合を計算しているが、対象となった患者の癌の増殖速度はゆっくりしているもので、これは意味のある指標とは考えられない」として、SD(病勢安定)は解析対象とはしていない<sup>33)</sup>。

当然であるが、なぜこの指標が問題か検討しておく。

#### 【固形癌転帰の定義】

固形癌の測定可能病変に関する完全反応(CR)、部分反応(PR)、安定(SD)、進行(PD)の定義は、以下のようなものである<sup>39)</sup>。

**a) 完全反応 (Complete Response:CR):** すべての測定可能病変、評価可能病変が消失。新たな病変が出現していない。病変に伴う症状がない。評価不能病変が存在する可能性を示す証拠がない(腫瘍

マーカーなどの検査値を含む)。すべての測定可能病変、評価可能病変、評価不能病変は最初に評価した方法と同じ方法を用いて評価すること。

#### b) 部分反応 (Partial Response:PR):

最低1カ所の測定可能病変がある例にのみ適用される。すべての測定可能病変の、直交する直径の積の合計(D2)が50%以上減少し、評価可能病変の進行がないこと。新たな病変の出現がないこと。すべての測定可能病変、評価可能病変は最初に評価した方法と同じ方法を用いて評価すること。

#### c) 安定/無反応 (Stable/No response: S/NR):

CR, PR, 進行のどれにも該当しない場合。すべての測定可能病変、評価可能病変は最初に評価した方法と同じ方法を用いて評価すること。

#### d) 進行 (Progression):

D2が50%以上増加、あるいは、D2が10cm<sup>2</sup>以上増加のうち、どちらか小さい方を満たす場合。あるいは、評価可能病変が明らかに悪化、あるいは、消失していた病変が再出現、あるいは、新たな病変の出現、死亡あるいは状態悪化(腫瘍とは明らかに別の原因でない限り)。

病勢安定(SD)とはこの定義の安定/無反応(Stable/No response:S/NR)のことである。非小細胞肺癌の場合、要は、レントゲン上で病変の2つの直径の積の合計(D2)の増加が50%未満、かつ10cm<sup>2</sup>未満の場合(かつCRでもPRでもない場合)を言う。

このような定義でSDを含めた腫瘍コントロール率を求めているのであるが、ゆっくり進行する非小細胞肺癌の場合には、イレッサが病勢に全く影響を与えなくても、28日間で50%以上になる例はむしろ少ないはずである。したがって、多くがSDに分類されてしまうことになる。

#### 【10】 第Ⅲ相試験解釈のご都合主義:よい結果は参考にし、悪い結果は無視

##### (1)日本で薬価収載決定前に報告された第Ⅲ相試験結果

INTACT-1と-2の第Ⅲ相臨床試験の結果、どちらかと言えばイレッサ群の寿命は短かった。この報告は、2002年8月19日にFDAに対して報告され<sup>39)</sup>、日本の厚生労働省医薬局に対しては20日に報告された(1日遅れであるが時差の関係でありほぼ同時である)とされている。日本では承認審査の段階からすでに、有害

事象のデータは揃っていたのであるから、生存期間中間値が出ていなかったとは考え難いが、すくなくとも、もうすぐに第Ⅲ相臨床試験結果が公表されることは判明していた。

#### (2)第Ⅲ相結果がよければ参考にする予定だった

日本において抗癌剤は通常、市販後臨床試験によって、その真の効力としての生存期間延長を証明することを条件にして、第Ⅱ相臨床試験のみで承認される。イレッサについても、同様の措置がとられた。

イレッサが2002年承認された際の承認条件は

(1)非小細胞肺癌(手術不能又は再発)に対する本薬の有効性及び安全性の更なる明確化を目的とした十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を国内で実施すること。

(2)本薬の作用機序の更なる明確化を目的とした検討を行うとともに、本薬の薬理作用と臨床での有効性及び安全性との関連性について検討すること。また、これらの検討結果について、再審査申請時に報告すること、とされている<sup>3)</sup>。

2002年12月25日のゲフィチニブ安全性問題検討会で、堀内委員は、承認の条件として、有効性と安全性を明確にするための十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験を市販後実施することとされているのに、その実施計画も明確でない点を指摘した。これに対して、厚労省から、INTACT 1とINTACT 2の結果でよい結果がでたら、そのデータを使用する予定であったが、よい結果が出なかったため、改めて試験を実施する必要があることを明らかにした<sup>40)</sup>。

#### (3)よい結果でなければ無視

また、厚生労働省審査管理課では、薬害オンブズパースン会議への正式回答<sup>41)</sup>で、以下のように述べている。

「INTACTでよい結果が出た場合には、その結果を参考にし、同じプロトコルの臨床試験を実施する予定であったが、しかし、INTACTの結果はよくなかったため、あらためて別の市販後臨床試験計画をくむことが必要になったと聞いている。計画はすぐにできるわけではなく、試験計画ができるまでには時間がかかる。試験計画についてはすべて厚労省が把握しているわけではないので、メーカーに聞いてほしい。

INTACTは未治療例に対する化学療法剤併用であり、日本でのイレッサの承認は既治療例で単剤であり、対象となる患者層が異なる。平成3年の「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、市販後臨床試験としての第Ⅲ相試験について、癌の種類やステージなど必ずしも同一のプロトコールによるものである必要はないとされており、また、全ての効能、患者層での試験を実施するよう求めているわけではない。さらに、すべての薬が一次治療薬としての有効性があるわけではない。」

#### (4)よい結果は参考にし、悪い結果は無視してよいのか

INTACT1,2の結果は生存率改善を示さなかったが、イレッサはまだ有用と主張されている。その根拠として、INTACTはイレッサを他の抗癌剤と併用した結果であり、イレッサ単剤での生存期間延長効果が否定されたわけでもないとしている。厚生労働省小島医薬局長も国会答弁で同趣旨の回答をしている<sup>42)</sup>。

しかし、この両者の主張は矛盾している。併用による第Ⅲ相のデータが、日本で市販後に実施すべき「有効性と安全性を明確にするための十分なサンプルサイズを持つ無作為化比較試験」の参考になるのであれば、それは、よい結果であっても悪い結果であっても参考にならねばならないし、参考にならないのであれば、よい結果であっても悪い結果であっても参考にはならないとしなければならぬ。都合のよい結果ができれば採用し、都合の悪い結果は採用しないというのは、厳しくしなければならない有効性の検証にとっては、全くご都合主義であり、矛盾した態度である。

#### (5)単剤の寿命への影響はINTACTのデータが最も信頼性が高い

厚生労働省では、抗癌剤の場合は、効果の面ですら「多少の条件の違いがあっても、それほど差がない」と考えて対処している。

本来、新薬は、有効性には厳しく対処すべきであるが、安全性を重視するためには、危険性を示す情報は広くとるようにしなければいけない。

この考えからすれば、単剤による寿命延長効果の有無をみる大規模試験は実施されていない時点で、信頼すべき試験は、非対照試験の結果ではなく、併用であったとしても、プラシーボ対照のラン

ダム化比較試験であるINTACTであろう。この意味で、INTACT1,2の試験結果は重要な意味をもっており、参考にすべきである。

イレッサは危険性が強く疑われる物質だから、むしろ、INTACTの結果から、「多少の条件の違いがあっても、それほど差がない」可能性を重視して、安全を期すべきであろう。

したがって、単剤での生存への影響に関する試験をして(ただし、臨床試験が許される場合のことだが)、よい結果ができるまでは、中止して、臨床試験にのみ限定して使用するようすべきである。

#### [11]「有害事象」でイレッサの害を否定してはいけない

「有害事象」は本来、イレッサとの関連が完全には否定しきれない例である。どれほど1例1例を検討して一見関連がなさそうに見えても、全く無関係とは言えないからこそ、有害事象なのである。だからこそ、厳密にはプラシーボ対照を設けた臨床試験で、出現差頻度の差を見て関連性の有無を検討するのである。

その基本的考え方が、臨床試験では無視されている。実態はむしろ、試験物質との関連がどうしても否定できない有害事象だけを「副作用」とし、医師が主観だけで多少とも関連が少ないと判断した有害事象はすべて「副作用」から除外しているのである。しかも、イレッサの場合、関連が否定された有害事象の方が、関連が否定されない有害事象よりも圧倒的に多い(10倍以上になる)。これは有害事象の考え方に基本的に反する分類方法である。日本では有害事象とすべきものが最初から有害事象にいれられないために、欧米に比較して、有害事象の頻度そのものが低いという違いがある点も注目される。

イレッサの第Ⅰ相から第Ⅲ相まで、合計2807人の臨床試験中、死亡に至る有害事象は170人(6.1%)であった<sup>3)</sup>。このうち、日本からの報告では、死亡に至る有害事象は、133人中1人(0.8%)であり、他の国での臨床試験と著しく異なる。日本の市販後の副作用死亡率(1.3%)よりも低いほどである。

イレッサと関連のある有害事象が有害事象のうちどの程度あるのかを知るための最もよい臨床試験が、INTACT1,2である。ところが、この臨床試験のイレッサ使用有無別のデータが公表されていないのである<sup>3)</sup>。

2130人中死亡に至る有害事象は136人(6.4%)であったことが報告されている<sup>3)</sup>が、先述したようにプラシーボ群もイレッサ群も合計した数(頻度)である、イレッサ群はプラシーボ群に比較して有害事象死亡率は高いと予想されるから、イレッサ群の有害事象死亡率はさらに高くなることが考えられる。

いずれにしてもこの貴重な実験結果が早く報告されねばならない。

#### [12] 厚生労働省の検討会の対策ではイレッサの害は防止できない

##### (1)間質性肺炎というより、急性肺(肺胞)傷害

2002年7月の発売開始から2003年1月31日までの合計644人中471人(73.1%)が急性肺傷害や間質性肺炎など、呼吸器疾患であり、死亡例は183人中173人が肺傷害である<sup>25)</sup>。

厚生労働省のゲフィチニブ安全性問題検討会(2002年12月25日)では、間質性肺炎だけでなく、急激に進行し悪化死亡する例があることが特に重視された。このような例は間質性肺炎というよりは、「急性肺傷害」あるいは「びまん性肺傷害」と呼ぶのが適切とされた。その害の起こり方として、抗癌剤としての作用と共通すること、つまり肺胞上皮の再生を妨害する点が動物試験<sup>26)</sup>でも示された。

##### (2)厚生労働省の対策の中心は「入院」「専門家による観察」

2002年12月25日に開催した厚生労働省の諮問機関「ゲフィチニブ安全性問題検討会」では、今後はイレッサを使用する患者は、開始から4週間は原則として入院とし、専門医が十分観察することを添付文書に記載することなど以下のような対策を決めた<sup>43)</sup>。

- 1) 4週間は原則として入院させ、専門医が十分観察すること
- 2) 患者への説明では致命的となる症例があることを含めて適切な情報提供を行った上でインフォームド・コンセントを得ること
- 3) 肺癌化学療法に十分な経験ある医師が緊急時十分対応できる医療機関で行う
- 4) 間質性肺炎や急性肺障害などを起こしたことがある患者には慎重に用いる
- 5) 死亡例も含めた副作用情報など、適切な情報提供資料を作成すること
- 6) 企業による市販後安全対策の強化(間質性肺炎、急性肺障害等発現の危険因子、ハイリスク患者背景等を科学的に究

明するための検討会を設置し、適正使用に役立てる)

### (3) 80%が死亡する1週間以内発症者は専門病院でも救命は困難である

間質性肺炎や急性肺障害を起こし症状発現時期の分かっている135人(うち死亡63人;死亡率47%)について調べた結果では、イレッサ開始から症状が始まるまでの期間を調べると4週間以内が約6割であった。開始から1週間以内に症状が起り始めた例で死亡例が最も多く(13人)、死亡率も最も高かった(18人中13人死亡;死亡率76%;文献2)の図より数字を推測)。しかし、1週間以内に急激に発症する例は、中止しても、早ければその日のうちに死亡し、全体でも死亡率が80%近くに達している。いくら専門病院といえどもいったん発症すれば救命は極めて困難であり、安全な使用は不可能といえよう。

#### 【13】 結論

1. イレッサは安全性にきわめて重大な問題があり、現時点の資料から、危険の方が利益よりも大きいと推測される。
2. 現存する肺癌治療より優れる点がある可能性は極めて少ないと考えられる。
3. 承認までの資料および、市販後の情報を早急に点検する必要がある。特に、INTACT1,2のイレッサの有無別有害事象頻度比較、詳細な有害事象と血中濃度の解析が必須である。
4. 承認申請資料として添付された動物の単回および反復毒性試験(予備試験も含む)結果、のすべて(肺病理検査データを含む)を提出し、第三者の検討に付すべきである。
5. これらの再検討が済むまでは発売を中止し、回収すべきである。
6. また、これらの再検討が済むまでは臨床試験も中止すべきである。

#### 【14】 おわりに

2003年1月24日毎日新聞<sup>44)</sup>は、厚生省審査管理課がイレッサの承認過程を検証しないことを決めたことを報じた。「年末の検討会で、審査過程で使用した資料や報告書を示して説明した。問題があれば指摘があるはずだがなかった」ためであるという。

この検討会では、安全な使用方法のみが検討され、審査過程は全く検討もされなかった。しかし、検討会以外では、医薬品ビザランス研究所をはじめ、NPO法

人医薬品ビザランスセンター、医薬品・治療研究会、薬害オンブズパーソン会議などが審査過程を問題にしている。

本報告で指摘した問題点を十分に検討してこそ、審査過程の検討である。国に対し、速やかに、本報告書で指摘した審査過程の問題点に関して重点的に再検討することを要請する。

#### 【参考文献、参考資料】

- 23) 浜六郎, *TIP*, 18: 5-10, 2003
- 24) 新聞各紙 2003.2.7 朝刊.
- 1) 読売新聞 2003.2.7 [http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news\\_i/20030207sol1.htm](http://www.yomiuri.co.jp/iryuu/news_i/20030207sol1.htm)
- 26) 厚労省資料
- 27) アストラゼネカ社ホームページ:ゲフィチニブ(イレッサ錠250)投与に伴う間質性肺炎・急性肺障害に関する専門家会議中間報告 記者説明会について [http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/03\\_02\\_10.html](http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/03_02_10.html)
- 28) 鈴木祐子, 青柴和徹ら, プレオマイシン肺線維症モデルマウスに対するEFG受容体チロジンキナーゼ阻害剤(ZD1839)の影響. 第43回日本肺癌学会総会抄録集(11月22日ワークショップ);厚生労働省医薬局安全対策課, ゲフィチニブ安全性問題検討会配布資料No12
- 29) 読売新聞, 2003.2.21 <http://www.yomiuri.co.jp/04/20030221i01.htm>
- 30) 毎日新聞, 2003.2.07 <http://www12.mainichi.co.jp/news/search-news/871513/83C838c83b83T-0-4.html>
- 31) INTACT-1 [http://www.iressa.com/japan/professional/gakkai/INTACT\\_1.pdf](http://www.iressa.com/japan/professional/gakkai/INTACT_1.pdf)
- 32) INTACT-2 [http://www.iressa.com/japan/professional/gakkai/INTACT\\_2.pdf](http://www.iressa.com/japan/professional/gakkai/INTACT_2.pdf)
- 33) Clinical Review by FDA: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1\\_03\\_FDA-Medical%20Officer%20Review.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_03_FDA-Medical%20Officer%20Review.htm)
- 34) FDA's question to the committee [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/questions/3894Q1\\_Final%20.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/questions/3894Q1_Final%20.htm)
- 35) Team leader comments [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1\\_02\\_FDA-Team%20Leader%20Comments.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_02_FDA-Team%20Leader%20Comments.pdf)
- 36) ADepartment of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/transcripts/3899T1.htm>
- 37) AstraZeneca ODAC Briefing Document [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1\\_01\\_AstraZeneca.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/briefing/3894B1_01_AstraZeneca.pdf)
- 38) FDA Drug Approvals List: The August 12, 2002 update was the final update of The Drug Approvals List. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm#latest>
- 39) Green S and Weiss GR. Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definition and toxicity criteria. *Investigational New Drugs* 10:239-253, 1992
- 40) 厚生労働省医薬局, 審査管理課長, ゲフィチニブ安全性問題検討会での発言
- 41) 厚生労働省医薬局審査管理課, 宇津, 山田, 「薬害オンブズパーソン会議に対する厚生労働省医薬局審査管理課の回答」, 2003年2月21日
- 42) 厚生労働省, 小島医薬局長(2002年12月12日, 参議院厚生労働委員会)
- 43) ゲフィチニブ安全性問題検討会, ゲフィチニブ安全性問題検討会における検討結果について, 2002年12月25日
- 44) 毎日新聞 <http://www12.mainichi.co.jp/news/search-news/871517/83C838c83b83T-0-6.html>
- 45) アストラゼネカ社 2003.1.27 <http://www.iressa.com/japan/professional/product/0127VNB.pdf>

#### お詫びと訂正

1月号の記事の一部に不正確な表現と誤った記述がありました。お詫びして、以下のように訂正いたします。

#### 【不正確な表現の変更】

p6 左列上から10行目～

#### 《原文》

EGF および EGFR は血球以外の全ての細胞の増殖に関与

もともと、皮膚上皮細胞の核酸と蛋白合成を増加する因子として、上皮成長因子(epidermal growth factor:EGF)が発見された<sup>5)</sup>ことからこの名称がつけられた。

#### 《訂正》

EGF および EGFR は上皮細胞だけでなく非上皮細胞にも存在し、ほとんどすべての細胞の増殖に関与している

上皮成長因子(EGF)はCohen<sup>5-1)</sup>によりマウス顎下腺抽出物から精製され、マウス新生仔の眼瞼開裂や歯牙萌出を促進させる作用から、当初はtooth-lid factor(歯—眼瞼因子)と呼ばれたポリペプチドである(当初は分子量15000程度のタンパクと考えられたが、後に分子量6000のポリペプチドであるとされた)。ところが、皮膚上皮の増殖と角化促進<sup>5-2)</sup>、皮膚上皮細胞の核酸と蛋白合成を増加することが確認されたことから、上皮成長因子(epidermal growth factor:EGF)と呼ばれ<sup>5-3)</sup>、以後この名称でよばれるようになった。

<削除>:p6 左列上から20行目～「(但し、血球には認められない)を削除

解説:上皮成長因子(epidermal growth factor:EGF)に対して、この名称を用いたのは、Angelettiの論文<sup>5-3)</sup>が最初であるので、誤りではないが、最初にこの物質を発見したのはCohen<sup>5-1)</sup>である。

また、化学療法抗癌剤との併用臨床試験(複数)でイレッサによる著しい好中球現象がごく最近報告された<sup>45)</sup>。血球もEGFRを介してイレッサの影響を受ける可能性がある。

#### 【数字の訂正】

p8の図3:

縦軸の数字を下のように変更

(30000) → (20000), (1500) → (1200)

図3中の注釈:

(誤) ゲフィチニブは約20倍

(正) ゲフィチニブは約17倍

#### 文献

- 5-1) Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 237: 1555-62, 1962
- 5-2) Cohen S, Elliot GA. The stimulation of epidermal keratinization by a protein isolated from the submaxillary gland of the mouse. *J Invest Derm* 40:1-5, 1963
- 5-3) Angeletti PU et al. Action of the "epidermal growth factor" on nucleic acid and protein synthesis in cutaneous epithelium. *Experientia* 20: 146-8, 1964

## 発熱への非ステロイド解熱剤は成人でも危険

\*浜 六郎

インフルエンザにボルタレン(ジクロフェナク;錠剤および座剤)とバファリン(アスピリン製剤)などを使用して脳症になり死亡した40歳代の男性(症例参照)の遺族が医薬品副作用被害救済制度に対して遺族年金の支給を申請していたが、2003年1月初旬、因果関係が認定され、支給が決定された。その申請の際、意見書を作成した立場から、この症例のもつ意義を整理し、現場の医療への警告としたい。

### 【症例】

患者は42歳の生来健康な男性(身長174cm,体重74kg)。40℃の発熱のため、アセトアミノフェン入り市販薬を使用し、一旦解熱したが再度発熱したためにB診療所を受診した。インフルエンザと診断され、抗生物質(バカンピシリン250mg×4/日)とともに、ジクロフェナク(ボルタレン;25mg)1日3錠、バファリン(330mg)1日3錠を処方され服用した。しかし、頭痛のため不眠、嘔気、少量嘔吐の症状が軽快せずC病院受診。

体温39.1℃。髄膜刺激症状が(±)(頸部硬直(±)、Lasegue兆候(-))程度であったが、髄膜炎疑いにて入院した。頭痛にはセデスが使用された。髄液検査で圧は正常(125→70mmH<sub>2</sub>O)、無色透明混濁なく、髄液の細胞数9/3(単核球9,多核球0)、総たんぱく25mg/kg,糖67mg/kg,クロール116mg/dL,であった。

翌日には一旦軽快したかのようにみえたが、突然全身けいれんを起こして意識消失。抗けいれん剤(ジアゼパム,フェニトイン,フルニトラゼパム,フェノバルビタール)やアシクロビル(注射),グリセオール(注射)などが用いられたが悪化し、気管内挿管。その後、発熱に対してボルタレン坐剤(50mg)が1日2回程度使用され、H<sub>2</sub>ブロッカー(ファモチジン)も用いられたが、悪化し続け、入院3日目に、高次病院であるD大学病院に転院した。

D大学病院では集中治療がなされたが、結局、脳症のほか、呼吸不全(気管内挿管)、腎不全、肝不全(黄疸を伴う)、DIC(播種性血管内凝固症候群)、膵臓炎などの多臓器不全となって死亡した。なお、D大学病院では、腎不全状態(クレアチニン値4.9mg/dL)の時にアシクロビルが1000mg/日使用された(腎機能を考慮すれば、1回標準用量の2-3倍が使用されたことになる)。

\*医薬ビジランス研究所

### 軽快傾向から脳症発症はライ症候群に典型的

インフルエンザが軽快したように見えた時に脳症を発症するのがライ症候群の特徴であるとされる。本症例をみると、大人でも小児と同様の経過をとることが伺える。結局この患者は、インフルエンザにボルタレンやバファリンを使用して脳症を発症し、脳症発症後も過量のアシクロビルやボルタレン坐剤でさらに脳症および、多臓器不全が悪化したと考えられた。

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により認定された副作用病名も「急性脳症およびそれに続発した多臓器不全による死亡」であり、原因と考えられる医薬品として、「バファリン,ボルタレン錠,ボルタレンサポ50mg,点滴静注用ゾピラックス」であった。

### 厚生省の解熱剤に関する警告はタイムリー

厚生労働省医薬局安全対策課は、2003年1月30日「インフルエンザ等による発熱に対して使用する解熱剤の慎重な使用についての注意喚起の依頼について」と題する文書を、日本医師会、日本薬剤師会、日本製薬団体連合会などに対して送付し、非ステロイド解熱剤使用への注意を喚起した。

ジクロフェナク製剤に関する緊急安全性情報(2000年11月)を出してきたこと、添付文書の注意事項を改訂(2001年5月ジクロフェナク,2001年6月メフェナム酸)してきたことに触れ、「再度ジクロフェナクナトリウム含有製剤及びメフェナム酸製剤のインフルエンザ等の治療への使用について医療に従事される方々へ注意喚起をさせていただき、安全対策に万全を期したいと考えております。」と述べている。

インフルエンザ流行期におけるこの警告は、時宜を得た適切な措置であったと評価する。ただ、「メフェナム酸を小児インフルエンザに使用しない」、「ジクロ

フェナクを原則禁忌」などの措置だけでは、まだまだ不十分である。

### 非ステロイド解熱剤の問題点は

これまでも述べてきたが、非ステロイド抗炎症解熱剤の問題点と対処方法は以下のようにまとめられる。

1. 過去の厚生省研究班の研究から、非ステロイド抗炎症剤とライ症候群(インフルエンザ脳症)との関連を示す明白なデータが数多くある。
2. 「原則禁忌」ではなく「禁忌」とすべき
3. すべての非ステロイド抗炎症剤を、インフルエンザだけでなく、感染症による発熱に「禁忌」とすべき
4. 小児だけでなく、成人にも(とくに高齢者)「禁忌」とすべき
5. 解熱剤を使用せざるを得ない時はアセトアミノフェンのみとする

今日でもこれら事項の重要性は全く薄れておらず、ますます重要になってきている。

とくに、成人でもインフルエンザなど感染症には危険である。

### 成人でも解熱剤は危険

とくに強調しておきたいことは、2001年5~6月のジクロフェナクやメフェナムの注意事項改訂の根拠となったデータで、脳症患者の半数近く(28人中12人:42%)が15歳以上であったことである。

これは成人(15歳以上)のインフルエンザ後脳症が決して少なくないことを示している。成人にも非ステロイド解熱剤は使わないようにすべきである。

### 参考文献

- 1) 医薬品・治療研究会, *TIP「正しい治療と薬の情報」*, 14: 1, 1999
- 2) 浜六郎, *TIP「正しい治療と薬の情報」*, 15: 4, 2000
- 3) 医薬ビジランスセンター, 解熱剤で脳症にならないために, NPO医薬ビジランスセンター, ブックレットNo1第2版, 2001.11月
- 4) 浜六郎, *TIP「正しい治療と薬の情報」*, 16: 61, 2001
- 5) NPO医薬ビジランスセンター, 解熱剤情報 [http://www.npojip.org/jip\\_menu/jindex.htm](http://www.npojip.org/jip_menu/jindex.htm)
- (1) 「メフェナム酸等の使用禁止」について 2001.05.31
  - a) 一般市民向け
  - b) 医療従事者向け
- (2) 浜六郎, 別府宏樹ほか, ライ症候群/インフルエンザ脳炎・脳症の原因の可能性の強い非ステロイド抗炎症剤の解熱剤としての使用中止を求める要望書(2000年12月4日)
- (3) 2000.11発表の厚生省と日本小児科学会報告に対するNPOJIPの見解(小児の解熱にはアセトアミノフェンのみの徹底を)

## エビデンスに基づくガイドライン

\* Evidence-based guidelines?

\* <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/band102/b102-2.html>

厚労省医政局研究開発振興課の医療技術情報推進室を中心に医療技術評価と、これに基づいた医療改革が推し進められている。ここに紹介する記事は英国のEBM関連の情報誌として、これまでも何回か登場したBandolier誌からの引用である。読者の中には「エビデンスに基づくガイドライン」というタイトルを見て、李啓充氏(ボストン在住の作家・医師)と厚労省医療技術情報推進室長 遠藤弘良氏との間に交わされた論争<sup>1-3)</sup>を思い出したひとがいるかもしれない。李氏は“理念なき医療「改革」を憂える”と題する論説の中で、「EBMとは治療ガイドラインに基づく医療をすること」という本末転倒の誤解を広めるとキャンペーンをはじめたとして厚労省を厳しく批判していた。

確かにトップダウンで無理矢理にガイドライン医療を押しつけられることへの反感を感じている医師は多いと思うが、だからといって自己流の医療を tailor-made medicine とか customized medicine といって押しつけられるのも患者にとっては困ったことである。両者の議論をみていると、何かちぐはぐした感じが残り、もっと大事なことを問題にしてほしいと思っていたのだが、ここに示されたガイドラインの実態をみると、どこの国でもEBMの理想への道のりは、まだまだ遠いと云う気がする。

H.B.

Bandolier誌は「ガイドライン」およびその作成過程に関心を持っている。ガイドラインは最良の知識と経験をすべて濃縮したものであり、それがあれば、どんな医者(GP)でも、ある程度その分野の最高に等しいレベルが目指せるという意味では、表面的にはなかなか良いものであるように思われる。Bandolierのインターネットページには優れたガイドラインといえるいくつかの事例が示されている<sup>4)</sup>。

### ガイドラインにもいろいろある

全てのガイドラインが同じように作られるわけではない。各ガイドラインの勧告内容には大きな隔りがある。ニューカッスルの研究者は、英国における心房細動抗凝固療法ガイドラインに関して興味深い事実を明らかにした<sup>5)</sup>。

彼らは、1996年、イングランド、ウェールズおよびスコットランドの各医療機関・医師を対象にアンケート調査を行い、心房細動の抗凝固療法に関してガイドラインがあるかどうかを調べた。

これらの調査対象の中には、地域および国民健康サービス機関、専門団体、慈善

団体、監査機関のメイリングリストなどが含まれる。彼らはヘルスケア・サービスの購入者・供給者および関連機関を代表していた。

ここで、「ガイドライン」とは、どの患者に抗凝固治療を行うべきかの決定に際して、臨床医を支援するために作成された資料であると定義づけられた。ある特定の病棟で用いるために用意された原案や資料、一旦ワルファリン治療を開始した後からの指示等は、ここでいう「ガイドライン」には含まれていない。どのようにしてそのガイドラインが作成されたのか、可能な限り起草者に面接し、半構造化した調査様式にしたがって聞き取りが行われた。

そして、これらのガイドラインは全て、実際に地域医療の中で心房細動と診断された65歳以上の患者100人に適用して見て、検討された。これらの患者については、卒中のリスクファクターとか治療禁忌などの詳しい情報も得ることができた。

### 結果

回答は66%の回収率(350/534)で、48

の資料がみつかり、うち20がガイドラインの定義に叶うものだった。資料の厚さは1頁から28頁と幅があり、主として一般開業医(GP)が使用するように作られており、対象患者数は12000人から50万人におよぶ。

システマティックに作成されたガイドラインはなかった。グループで作成したガイドラインが約半数、残りの半分は1人だけで作成したものだった。約半数のガイドラインは何らかの外部諮問委員を持っていたが、4分の1はいかなる外部のレビューも受けていなかった。ガイドラインの配布は行き当たりばったりで、導入に際して研修会を開いたところはほんの僅かしかなかった。EBMに基づくことを明確にうたい、医療経済学者や臨床医からなる外部諮問委員を持ち、部外者によるレビューやコンサルテーションがあり、導入時の研修会が開催され、広く配布されたガイドラインはたったひとつしかなかった。

これらのガイドラインを実際に100人の患者に適用してみると、抗凝固療法の対象に該当すると判定される患者は、各ガイドライン間で違いがあり、その開きは13人から100人まで及んだ(図1)。すべてのガイドラインが一致して抗凝固療法の対象としたのは、100人中たった1人だけだった。どの患者も、2つ以上のガイドラインで、抗凝固療法の適応ありとされ(つまり、すべてのガイドラインで適応なしとされた患者は、1例もなかったことになる)、しかも、適応をみとめた2つのガイドラインは、それぞれの患者で異なるといったありさまだった。INRの目標値は1.2~1.5から2.5~3.0とガイドライン間で開きがあった。

### ガイドラインのエビデンスレベル

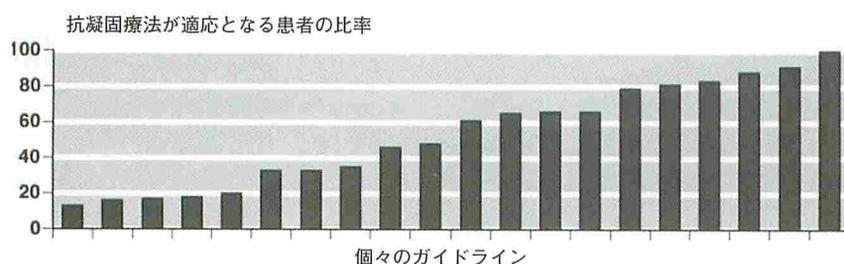
ガイドラインのエビデンスを検討した論文には、もう一つ、ギリシャからの報告<sup>6)</sup>がある。

この研究者たちは1994,1979,1984,1989,1999年に発行された一流の英文医学雑誌6誌(Annals of Internal Medicine, BMJ, JAMA, NEJM, Lancet, Pediatrics)に掲載された「ガイドライン」を検索した。「ガイドライン」の定義は特定されており、表題またはアブストラクトに「ガイドライン」とか「推奨(recommendation)」その他の言葉を含む記事で、治療ないし予防的介入に焦点を絞った記事が選択された。

各ガイドラインについて、それぞれに

図1:心房細動に対する各種抗凝固療法ガイドライン(英国)

—— 同一患者100人に適用してみると、ガイドラインによってこんなに違う ——



**表1：一流医学誌6誌に掲載された191編のガイドライン中の引用文献**

引用文献数	引用総数	引用総数中比率 (%)	ガイドライン中の平均引用数
全191編のガイドライン中	4853	100	25.4
ランダム化比較試験	393	8.1	2.1
システマティック・レビュー	19	0.4	0.1
RCTのメタアナリシス	23	0.5	0.1
疫学研究のメタアナリシス	11	0.2	0.1
書籍、パンフレット	719	14.8	3.8
アブストラクト	122	2.5	0.6

付してある文献リストを仔細に検討し、ランダム化比較試験、システマティックレビュー、メタアナリシス、またはそのいずれでもないものかどうかをチェックした。すべての引用文献はMEDLINEで検索し、その全文ないしアブストラクトを詳しく調べた。内容について何らかの疑問がある場合は、フルペーパーを取り寄せ、読んでみて、ランダム化比較試験かどうかをチェックした。こうした方法はまた、1966年以前に発表された記事についても適用された。

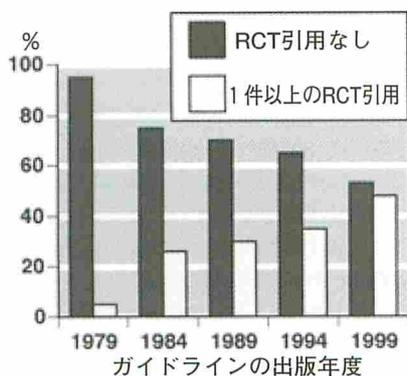
そのガイドラインの引用文献の中で、RCTが2件未満であったり、システマティック・レビューが全くみつからない場合には、当該ガイドラインの発行年時点までの全メドラインを検索した。

**結果**

調査の結果、この期間中にこれら6誌に掲載された記事の中でガイドラインと同定されたものは191編あり、その多くは米国から発表されたもの(86%)であった。グループ執筆が最も一般的だった(84%)。191のガイドラインのうち、システマティック・レビューを実施したものは僅か12編(6%)だけだったが、130編(68%)のガイドラインはエビデンスが不足していることに何ら言及していなかった。36編のガイドライン(19%)は、全く文献引用がなかった。

ランダム化比較試験の引用されている

**図2：RCTが引用されているガイドラインの比率(年次別推移)**



例は少ない(Table 1)。引用文献の僅かに8%がRCTであり、システマティック・レビューやRCTのメタアナリシス、疫学的研究が引用されているのは1%未満である。しかし、RCTを引用していないガイドラインの比率は1979年の95%から、1999年には53%に減少している(図2)。システマティック・レビューが引用してあるのは、全体でみると、僅かに10編につき約1編しかなかった。

39編のガイドラインは、引用RCTが2編未満、システマティック・レビューは全く引用されていなかった。30編が小児科領域のガイドラインであったので、これらの中から10編を無作為に抽出した。また、全体の中の19編は特別に実施された調査だった。

これら19編のうちの12編では、関連するRCTが追加実施されていることが分かった。追加実施されたRCTの数は、1トピックにつき1~194に及んだ。

**コメント**

ガイドラインは重要であり、今後もその数は増え続けるものと思われる。それらは個別的指針であったり、1施設、1地域、あるいは国全体に適用されるガイドラインなどさまざまである。同じガイドラインを改変したものが同時的に存在することもある。ガイドラインは定期的に改訂すべきである。最も重要なことは、それらが現時点で入手しうる最良のエビデンスに基づいて作られるべきだということである。多くの場合(恐らく大部分は)エビデンスを欠いている。

ここに紹介した2編の論文がみているものは、ある特殊な臨床状況であり、ひとつは英国内だけに限定した状況、もうひとつの論文はそれより広い地域を対象としてはいるが、その多くは主として米国での状況を反映している。どちらの論文も結論は同じであり、ガイドラインなるものが十分に満足すべき内容でないことが判明した。ギリシャのレビュー論文で興味深かったのは、ガイドラインにお

ける引用文献に関するパラメーターに着目した点である。

政府や専門家集団の資金で作成されたガイドラインは、大学や私的機関(多くは、製薬企業)が作成したものよりは劣ることが多かった。これらの論文が与える教訓は、ガイドラインがどのようにしてできあがり、きちんと作成基準に従って作られたか否を疑ってみることなしには、どんなガイドラインも受け入れてはならないということである。

**文献**

- 1) 李 啓充 「理念なき医療[改革]を憂える」 週刊医学界新聞 No.2476, 2002年3月4日
- 2) 遠藤弘良 「理念なき医療[改革]を憂える: EBMに基づいたガイドラインの滑稽」に寄せて. 週刊医学界新聞 2481, 2002年4月8日.
- 3) 李 啓充 「EBMに基づいたガイドラインの滑稽」についての厚生労働省の反論に答えて. 週刊医学界新聞 2486, 2002年5月20日.
- 4) Thomson R et al. *Lancet* 355: 956, 2000.
- 5) Thomson R et al. *BMJ* 316: 509, 1998.
- 6) Giannakakis IA et al. *J. Clin. Epidemiol.* 55: 545, 2002.

『オーストラリア治療ガイドライン』はスペースの関係上から引用文献を掲載しないが、コクランライブラリーのシステマティックレビューをはじめ、最新のRCT等によるエビデンスをもとに種々の分野の多数の専門家により作成されたものである。

**CAPSULE**

**プロピルチオウラシル(チウラジール)によるSLE類似症候群**

13才女児が、Graves病に対してプロピルチオウラシル(PTU) 300mg/dayの治療を開始して2年後、多発関節痛、発熱、好中球減少、高ガンマグロブリン血症および顕微鏡的血尿を来した。なお、妹にSLEがあった。MPO-ANCAは強陽性で、LE細胞と抗平滑筋抗体は陰性であった。PTUを中止して症状は徐々に軽減し、2年後、顕微鏡的血尿も完全に消失した。もともとSLEの素因があり、PTUによってSLE類似症候群を来したものと考えられる。 Yamada A et al. *Internal Med.* 41:1204, 2002

**アロプリノール(ザイロリック) / 臭化チメジウム(セスデン)による好酸球性膿疱状毛包炎**

57才女性が、尿路結石に対して1カ月前

からアロプリノール、臭化チメピジウム内服を続けていたが、顔面皮疹を来して来院した。皮疹は、その後、顔面、軀幹に米粒大の丘疹および膿疱に進行し、発熱と頸部リンパ節腫大を来した。検査では、好酸球増多症と軽度の肝機能異常、炎症反応強陽性を示した。アロプリノールと臭化チメピジウムを中止し、プレドニゾロンを3日間投与したが、皮膚病変は全身に広がり、肝機能は増悪した。メチルプレドニゾロンによる半パルス療法を行い、徐々に改善し、膿疱および紅斑は消褪し始めた。顔面の皮膚生検では、毛嚢に濃密な好酸球浸潤を認めた。6カ月経って、パッチテストやD-LSTが陰性であったため、経口誘発テストを行ったところ、常用量の半分のアロプリノールで、顔面、胸部および腕に多数の皮疹が出現した。さらに臭化チメピジウムで、米粒大の濾胞状丘疹が下肢に出現し、好酸球増加が見られた。

Maejima H et al. *Acta Dermatovenereologica* 82:316,2002

#### アジスロマイシン(ジスロマック)による胆汁うっ滞

72才男性が、上気道感染症に対して、1日目、アジスロマイシン500mgを内服し、以後、250mg/dayを4日間内服した。ほかに、ランソプラゾール、ロフェコキシブ、セチリジンを服用していた。アジスロマイシン治療が終了して1週間後、灰白色便に気づき、翌週、全身の痒み、悪心、嘔吐、食思不振、関節痛を来した。AST 83IU/L、ALT 156、ALP 349で、T.Bil 3.3mg/dlであった。肝生検では、小葉中心性および細胆管に著明な胆汁うっ滞を認めた。アジスロマイシン起因性の肝臓病と診断してアジスロマイシンの内服を避けるように指導した。1カ月以内に症状は消失し、AST、ALTも正常化した。

Chandrupatla S et al. *Digest.Diseases & Sci.* 47:2186,2002

#### セリバスタチン(既に製造中止) / ジェムフィプロジル併用時に見られた致死的な心筋の横紋筋融解症

57才男性が、高コレステロール血症に対してセリバスタチンとジェムフィプロジル内服治療を受けていたが、右半身マヒで入院した。3週間後、言葉が不自由になり、嚥下困難、筋肉痛が出現した。歩行不能で、血清CPK 105,000U/L、BUN 120mg/dl、クレアチニン5.4mg/dlであった。セリバスタチンとジェムフィプロジンを中止したが、2日後、急性肺水腫を来し、血液透析が必要となった。透析時の鼠径部のカテーテル挿入部に血腫を来し、切開を行った。その後、INRが上昇しはじめ、新鮮凍結血漿と血小板輸血を受けたが、3日後に死亡した。剖検では、横紋筋融解による腎

不全を示唆した。骨格筋の所見も横紋筋融解に合致し、心臓の検索でも心内膜下の出血と筋肉細胞線維が部分的に欠落し、細胞質の空胞化を認めた。

Su M et al. *Amer.J.Forensic Med.& Pathol.* 23:305,2002

#### シクロスポリン(サンディミュン)によるBell麻痺

腎臓移植を受けた16才女児が、移植後に、免疫抑制療法でシクロスポリン7mg/kg/day内服を開始した。ほかに、アザチオプリンとプレドニゾロン投与を受けていた。移植術後10日目に、耳鳴りと振戦を来し、抑うつ状態を呈した。右眼を完全に開眼することができず、笑うと顔が左側へ歪むようになった。脳波は、びまん性に徐波を認め、血清Mgは低値を示した。シクロスポリンを減量したが、症状は持続し、シクロスポリンを中止したところ、中止して3週間後に耳鳴りと振戦は改善した。タクロリムスを開始して、耳鳴りと振戦が再発し、レジメンをミコフェノール酸モフェチルとプレドニゾロンに変更して、3日以内に耳鳴りと振戦が消失した。2カ月後のfollow-upで脳波は正常であったが、顔面マヒは持続していた。シクロスポリンによる神経毒性が、低Mg血症によって惹き起こされたものと思われる。

Ozkaya O et al. *Pediat.Nephrol.* 17:544, 2002

#### ラミブジン/スタブジンによる乳酸アシドーシス

47才女性、HIV感染の治療にラミブジン、スタブジン、インジナビルの内服を開始した。その日の夜、呼吸困難を来し、血液ガス分析で代謝性アシドーシス(pH 7.10、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>13mmol/L)を示した。WBC 44,000/mm<sup>3</sup>となり、気管内挿管を行い、重曹IV投与によりアシドーシスは是正したが、乳酸レベルが26.5mEq/Lであった。抗レトロウイルス療法を中止、ビタミン補給を行い、5日後に乳酸アシドーシスが改善しはじめた。10日後に抜管し、1カ月後に退院した。

Vasseur BG et al. *Ann.Thoracic Surgery* 74:1251,2002

#### ゲムシタピン(ジェムザール)による溶血性尿毒症候群

45才女性が、卵巣癌に対してゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup>/weekを開始した。ゲムシタピンを総量7g投与した後、進行性の貧血のため輸血が必要となり、ゲムシタピンを中止した。Hb低下に加えてクレアチニン-クリアランスの低値、腎機能低下を認め、著明な蛋白尿、顕微鏡的血尿、血小板減少、LDHの上昇、末梢の浮腫、胸水、血性腹水、収縮期血圧の上昇を認めた。末梢

血の塗抹染色標本では破碎赤血球を認め、微小血管症性溶血性貧血と診断された。その後の数週間で、特に治療することなく検査所見は徐々に正常化した。約4カ月後、ゲムシタピン1000mg/m<sup>2</sup>の再投与を行ったところ、一過性に肉眼的血尿を来し、ゲムシタピンをさらに服用したところ、2日後に再び肉眼的血尿が見られ、クレアチニンとLDHの軽度上昇、血小板減少を認めた。薬剤による腎毒性を疑い、ゲムシタピンを中止、次の数週間で正常化した。癌の進行により死亡した。

Walter RB et al. *Amer.J.Kidney Diseases* 40: E16,2002

#### オランザピン<sup>®</sup>によるケトアシドーシス

44才女性が、精神病に対してオランザピン5mg就寝前内服を10日間行い、その後、20mg/dayに増量した。この時、血糖は121mg/dlであった。オランザピンをさらに25mg/dayに増量し、1カ月後に電気ショック療法を開始した。1週間経って、胃部不快感、意識衰退、血圧低下および発熱を来し、救急部に入院した。血糖は500mg/dl以上で、血液ガス分析でアシドーシスを示した。糖尿病性ケトアシドーシスと診断され、オランザピンを中止、輸液とインスリンの持続点滴治療を行った。その後、インスリンを中止し、食事療法のみで血糖は150mg/dl以下を維持し、退院した。

Straker D et al. *Psychosomatics* 43:339, 2002

#### ロフェコキシブ<sup>®</sup>による急性腎不全

71才女性が、膝の痛みと腫脹に対してロフェコキシブ50mg/dayとアロプリノールの投与を受け、最初の内服の24時間後に、進行性の呼吸困難と尿量減少で来院。急性腎不全の評価のため入院した。検査では、BUNとクレアチニンの上昇とINRの上昇と、蛋白尿、血尿を認めた。ロフェコキシブ、アロプリノールを中止して輸液を開始して、BUNとクレアチニンは下がって、2日後に正常化して退院した。

Morales E et al. *Pharmacotherapy* 22: 1317, 2002

#### ワルファリン/レボフロキサシン(クラブビット)併用時に見られたINRの上昇(4症例)

2人の男性(34才、81才)と2人の女性(51才、80才)が、長期にわたってワルファリン(26.5~67.5mg/week)治療を受け、INRは安定していたが、感染症に対して10日間のレボフロキサシン500mg/day治療を開始した。1~5日以内に、INRが1.8~2.6から3~11.5に上昇、1人は鼻出血を来した。4人とも、レボフロキサシン内服の間ワルファリンを中止ま

たは減量し、1人にVit.K投与を行った。レボフロキサシン治療が終了した後、3人はワルファリンを再開、1人はワルファリンを中止した。

Jones CB et al. *Ann.Pharmacotherapy* 36: 1554,2002

### 抗レトロウイルス療法による大脳の血管炎

HIV感染を有する30才男性が、ジドブジン(レトロビル)、ラミブジン(エビビル)およびエファビレンツ(ストックリン)による抗レトロウイルス療法を開始して9週間後に、進行性の構語障害と嚥下障害を来し、抗レトロウイルス療法を中止、症状は徐々に消失した。治療を再開したところ、2週間後に症状の再発を認めて入院した。延髄性構語障害、左顔面の弛緩、喉の筋肉の機能低下による嚥下障害、左腕のしびれ及び不全マヒを認めた。CRP 8mg/dl、血沈 107mm/hrで、MRIではT2強調画像で両側前頭葉～側頭葉の皮質にhigh intenseの病変を認めた。抗ウイルス療法を中止して、3日間のメチルプレドニゾン投与に続いてプレドニゾン投与を行った。神経症状は、2週間以内に消失し、アバカビル、ラミブジンおよびネルフィナビルによる抗レトロウイルス療法を行い、プレドニゾンを漸減して8週間後に中止したところ、1週間経って症状の再発を認めた。大脳の生検では、主として微小血管を侵すリンパ球性血管炎であった。

van der Ven AJAM et al. *AIDS* 16: 2362, 2002

### BCGワクチンによるSweet症候群

36才女性が、BCGワクチン接種を受けて12日後に、発熱、関節痛、皮膚病変を来して来院した。ワクチン接種部位に、紅斑様の浮腫状プラークが出現し、急速に躯幹、腹部、四肢に広がっていた。診察時、体温39℃で、激しい全身の関節痛が見られ、CRP 339mg/dl、血沈 43mm/hr、WBC 9,600/mm<sup>3</sup>であった。プレドニゾン投与により症状は劇的に改善した。プレドニゾンを漸減し、4週間後に中止、再発を認めることなく、ツベルクリン反応は陽転した。

Carpentier O et al. *Acta Dermatovenereologica* 82:221,2002

### フルダラビン(フルダラ)によるEBウイルスの再活性化

68才男性が、急性骨髄性白血病に対して制癌剤治療を3コース受けた。3コース目のレジメンはフルダラビン、シタラビンおよびG-CSFで、ほかにイダルビシン、ミトキサントロンの投与も受けていた。1年経って、発熱、悪寒、夜間の発汗、体重減少、全身のリンパ節腫大を来した。末梢血のフローサイトメトリーで、著明なリンパ

球減少を認め、骨髄生検では白血芽球の浸潤がわずかながら見られた。摘出したリンパ節の検索で、広範な白血病の浸潤を認め、EBウイルスの再活性化の徴候を示した。アシクロビルは無効で、IV rituximab投与により臨床的に即座に改善が見られた。発熱、夜間発汗は完全に消失し、リンパ節も縮小した。4カ月後もEBウイルスの活性は明らかで、まもなく多臓器不全で死亡した。

Tinchon C et al. *Europ.J.Haematol.* 69: 50, 2002

### ゲフィチニブ(イレッサ)による間質性肺炎(4症例)

4人の男性(61～85才)が非小細胞肺癌に対してゲフィチニブ投与を受けて、間質性肺炎を発症し、そのうち2人が進行性の急性呼吸不全で死亡した。4人のうちの1人は、以前に83日間ゲフィチニブ投与を受けて重大な副作用を認めなかったが、4人は4～57日間ゲフィチニブ投与を受けた後、胸部CTで両側肺にびまん性にスリガラス状陰影が認められ、血液検査でKL-6レベルが1043～1422U/ml(normal<500)であった。4人とも高用量のステロイド投与とO<sub>2</sub>吸入を行った。2人は治療に反応したが、そのうち1人はまもなく肺癌の進行により死亡した。別な2人のうち1人は特発性肺線維症を有しており、2人ともゲフィチニブ治療以前に放射線治療を受け、放射線肺臓炎を来していたが、2人とも進行性の呼吸不全で死亡し、剖検で、びまん性に肺胞傷害を認めた。

Inouwe A et al. *Lancet* 361:137,2003

### インターフェロンβ-1aによる再生不良性貧血

多発性硬化症を有する42才女性が、インターフェロンβ-1a投与(週1回)を約1年間受けた後、進行する衰弱と立ちくらみを訴えて来院した。著明な顔面蒼白を認め、Hb 3.8g/dl、Ht 12%で、網状赤血球18%、血小板数1万/mm<sup>3</sup>、WBC 1900/mm<sup>3</sup>、血清フェリチン22ng/mlであった。骨髄穿刺および生検で、再生不良性貧血に合致した。G-CSFは無効で、抗胸腺細胞グロブリン、シクロスポリン、プレドニゾン投与を行った。インターフェロンβ-1aを中止して改善し始め、6カ月後、Hb 12.1g/dl、WBC 4200/mm<sup>3</sup>、血小板数9万/mm<sup>3</sup>に増加した。

Aslam AK et al. *Amer.J.Therapeut.* 9: 522, 2002

### リネゾリド<sup>®</sup>による乳酸アシドーシス

全身性のノカルディア症を有する52才女性に対して、リネゾリドとクラリスロマイシンによる治療を開始し、まもなく骨髄抑制、悪心、嘔吐を来した。クラリスロマ

イシンをガチフロキサシンに変更したが、嘔吐と骨髄抑制が続いて入院した。代謝性アシドーシスを認め、乳酸レベルが9.9mmol/L以上を呈した。リネゾリドとガチフロキサシンを中止した後、乳酸レベルが1.4mmol/Lに下がった。両薬剤を再開したところ、7日後に乳酸レベルが4.8mmol/Lに上昇し、悪心が起こった。ガチフロキサシンを中止したが、乳酸レベルは、翌週6.5mmol/Lに上昇した。リネゾリドを中止したところ、2週間以内に、乳酸レベルが正常化した。その後は、モキシフロキサシンによる治療を行い、乳酸レベルは正常を維持して、ノカルディア症は軽快した。

Apodaca AA et al. *New Engl.J.Med.* 348: 86,2003

### ラニチジン(ザンタック)による無顆粒球血症 934-11-A

腎不全を有する70才女性が、透析後のラニチジン75mg内服を開始して6カ月後、嘔吐、悪寒、39.5℃の発熱で入院した。入院時、WBC 400/mm<sup>3</sup>、リンパ球58%、単球36%、好酸球2%、異型リンパ球4%で、無顆粒球症と診断されて、ラニチジンを中止、G-CSFと抗生物質を投与した。血球は増加し始め、入院6日目までにWBCは11700/mm<sup>3</sup>に増加し、G-CSFを中止した。入院9日目に抗生物質を中止し、翌日退院した。

Takami N et al. *J.Clin.Pharmacol.& Therapeut.* 40:520,2002

### HAARTによる心筋症

HIV感染を有する58才男性が、ジドブジン(レトロビル)、ラミブジン(エビビル)、リトナビル(ノービア)/インジナビル(クリキシバン)によるHAARTを受け、3カ月後に、野牛肩、貧血、筋力低下を来して、レジメンをスタブジン(ゼリット)、ラミブジン、ネビラピン(ピラミューン)に変更した。3カ月後、下肢痛のためスタブジンをアバカビル(ザイアジェン)に変更した。翌月、進行性の労作時呼吸困難と末梢の浮腫を来して入院、胸部X-p上、心臓の拡大と胸水貯溜があり、心電図は重篤な拡張型心筋症を示した。心筋の生検で、肥大した心筋組織を認め、電子顕微鏡で、大部分のミトコンドリアに著明なミエリン顆粒の蓄積が見られた。ACE阻害剤、フロセミド、ジゴキシン投与を行い、状態は徐々に改善した。

Frerichs FCP et al. *New Engl.J.Med.* 347: 1895,2002

### タクロリムス(プロGRAF)による非ケトン性高浸透圧性昏睡

生体肝移植を受けた30才男性に、免疫抑制剤としてメチルプレドニゾンおよび

タクロリムス投与を開始した。以前に耐糖能異常や糖尿病の既往はなかったが、徐々に血糖上昇が見られ、約1カ月半後に突然意識混濁を来して入院した。受診時、血糖は1541mg/dlで、脱水によると思われる腎機能低下を認めた。血液ガス分析では、アシドーシスは軽度で、尿ケトン体(+)であり、非ケトン性高浸透圧性昏睡と診断した。大量輸液と持続インスリン投与を行い、引き続き強化インスリン療法を開始したが、血糖コントロールは不安定であった。タクロリムスを中止してシクロスポリンに変更したところ、3日目より血糖コントロールが改善傾向をしめし、インスリン必要量も徐々に減少した。

植田浩平ほか *Diabetes Journal* 30:127,2002

### アモキシシリン(サワシリン)による胆管消失症候群

45才女性が、8カ月前からの進行性の黄疸、全身の痒み、下痢、倦怠感および体重減少で来院した。患者は、10カ月前に上気道炎に対してアモキシシリン1000mg 1日3回を7日間服用し、その後8週間経って黄疸を来していた。2カ月後、高用量のプレドニゾロン投与を受けたが、無効であった。来院時、軽度の貧血、ALT、ALTの上昇を認め、コレステロール828mg/dlであった。肝生検で、門脈域の胆管の破壊と胆管の消失が認められ、軽度の炎症と胆汁うっ滞を認めた。すべての薬剤を中止して、高用量のプレドニゾロン治療を行ったが、全身状態は悪化し、肝不全に陥って肝臓移植に至る前に死亡した。

Schwarzwe C et al. *Europ.J. Gastroenterol.& Hepatol.*14:1275,2002

### チクロピジン(パナルジン)併用時に見られたシクロスポリン濃度の低下

腎臓移植後の64才女性が、動脈硬化症に対してチクロピジン250mg 1日2回内服を開始したところ、シクロスポリンのトラフ濃度が120~130ng/mlから85~94ng/mlに下がり、シクロスポリン用量を175mg/dayから240mg/dayに増量した。チクロピジンを開始して約5カ月後、シクロスポリン濃度は70~73ng/mlにまで下がった。チクロピジンを中止してアスピリンに変更したところ、72時間後にシクロスポリンのトラフ濃度が200ng/mlに上昇し、シクロスポリンを徐々に175mg/dayにまで減量し、ベースラインに戻った。

Feriozzi S et al. *Nephron* 92:249,2002

### フルチカゾン(フルタイド)吸入による中心性脈絡網膜炎

40才女性が、マイコプラズマ肺炎後の気管支痙攣に対して、4カ月前からフルチカ

ゾン吸入を行っていたが、左側の变形視と視力低下を訴えて来院、検査で矯正視力に異常を認めなかったが、左黄斑部に網膜下色素上皮の色素の減少と左黄斑下の液体貯溜を認めた。蛍光色素の静注による造影で、黄斑部網膜下の色素上皮の欠損が、特に左眼で強く認められ、中心性漿液性脈絡網膜症と診断され、フルチカゾン吸入を中止した。数週間後、自覚症状と他覚所見は軽減したが、左黄斑部の病変は残った。2年後のfollow-upで、症状の再発はなく、左右の視力は正常のままであった。

Fardin B et al. *Brit.J.Ophthalmol.* 86:1065,2002

### 非イオン性造影剤:イオキシラン(イマジニール)によるアナフィラキシー様反応

背部痛で来院した75才男性に、150ml イオキシラン(585mOsm/kg)を用いて胸部造影CTを行った。造影剤注入直後に、悪心、嘔吐、気管支痙攣および全身の紅斑様皮疹が出現した。心肺停止にまで進み、気管内挿管、硫酸アトロピンの静注、ジフェンヒドラミン、アドレナリン、メチルプレドニゾロンおよびラニチジン投与を行った。3時間後に抜管したが、心電図で前壁中隔梗塞を起こしていることが判明、イオキシサノールを用いて冠動脈造影を行い、冠動脈前下行枝のPTCAとステント留置を行った。

Hong SJ et al. *Allergy & Asthma Proceedings* 23:347,2002

### ミノサイクリン(ミノマイシン)による薬物性肝障害

肝臓病の既往を有しない25才女性が、尋常性疥癬(にきび)に対して、長期にわたってミノサイクリンによる治療を受けていたが、重篤な黄疸と全身倦怠感を来した。T.Bil 23.7mg/dl, AST 1870 IU/L, ALT 2110 IU/Lで、抗核抗体が検出されIgGの上昇を認めた。ミノサイクリンを中止して、副腎皮質ホルモン内服により、生化学的にも臨床的にも状態は改善した。自己免疫の像を呈しており、薬剤性肝炎と診断した。

Abe M et al. *Internal Med.* 42:48,2003

### クエチアピン(セロクエル) /ロバスタチン\*併用時に見られたQTc間隔の延長

46才女性が、精神分裂病に対してクエチアピン800mg/dayとセルトラリンを服用していた。高脂血症に対してロバスタチン10mg/dayを開始したところ、2カ月経ってルーチンの心電図検査で、QTc間隔の延長(0.569秒)を示した。患者は、前日のみ忘れたため、その日20mg/day服用したと告げた。クエチアピン開始前の心電図では、QTc間隔は0.416秒であった。ロバスタチンの用量を5mg/dayに減らしたとこ

ろ、翌日の心電図では、QTc間隔は0.424秒であった。2カ月後、ロバスタチンを中止してからは、心電図は正常である。

Furst BA et al. *Biological Psych.* 51:264,2002

### TIP データベース「クスリのガイド」パスワード

最終有効年月日 201012 oEZ

### The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(都立北療育医療センター)  
副編集長 浜 六郎(医薬ビジランスセンター-JIP)  
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・日本ハブテクト病院小児科)  
福島 雅典(京都・京大薬剤疫学)  
松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)  
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(大阪・東大阪短大)

### 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	雨森 良彦	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 純孝
清水 裕幸	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	豊島協一朗
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
宮城征四郎	村田 三朗	矢尾板英夫
山本 敬	横山 正夫	他 9名

編集・発行 医薬品・治療研究会  
代表 別府宏園

事務局 〒185-0013 東京都国分寺市西恋が窪  
1-43-8-404  
担当 口山衣江、中村恒子  
TEL 042(325)6983 FAX 042(325)5148  
携帯電話 090-3405-2341

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円  
(送料込) 製薬企業 12,000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 とみん銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863  
郵便振替 00140-8-74435

〒543-0062 大阪市天王寺区逢阪2-3-1-502  
医薬品・治療研究会大阪事務局  
担当 坂口啓子、有本佳代子、菊屋恵子  
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2003年2月28日発行 第18巻2号  
本誌の掲載記事を無断で転載・複製・使用することをお断りします。