

医薬品における利益相反

Peter Lurie (パブリックシチズン・医療研究グループ)

今年(平成25年)我が国で話題となった薬を巡る出来事を振り返ってみると、最も記憶に残るのはバルサルタン事件だろう。もともと医師主導の臨床試験の必要性が説かれたのは、製薬会社が行う市場重視の臨床試験だけに任せていたのでは、本当に患者や医師が必要とする医薬品の臨床的評価は正しく行われぬという理屈からであったはずである。それがこのような恥ずかしい結果に終わったのだから、医者も専門家も製薬会社も実はこの程度のものであったかと、皆がっかりしたに違いない。医師という職業は、人の命を預かる仕事として、少しは世間の信頼と尊敬を得ていたはずだが、その矜持はどこに行ってしまったのだろうか。

ここに紹介する論説は、2008年6月に薬害オンブズパーソン会議との共催で「歪められる医薬品評価：産学連携への警鐘」というシンポジウムを開催したときに招いた、ピーター・ルーリー(米国のNGOパブリック・シチズン医療研究グループのメンバー；現在はFDAに所属)の講演記録である。あれから5年たった今、この講演が未だに我々にとって多くのことを教えてくれるというのは、それだけ世の中が変わっていないということであり、悲しむべきことである。

H.B.

薬害オンブズパーソン会議でお話する機会をいただきありがとうございます。ここに立てることを光栄に思います。

私はまずはじめに、利益相反にはいくつかの種類があることを説明します。この中で、パブリックシチズンの活動に焦点を当て、4つのこと、すなわち、研究、臨床診療、医学教育、公的諮問委員会のそれぞれにおける利益相反問題を分析します。次に、経済的な利益相反と知的な利益相反の違いを議論します。そして、前述のそれぞれの種類の利益相反問題を解決するための方法について、

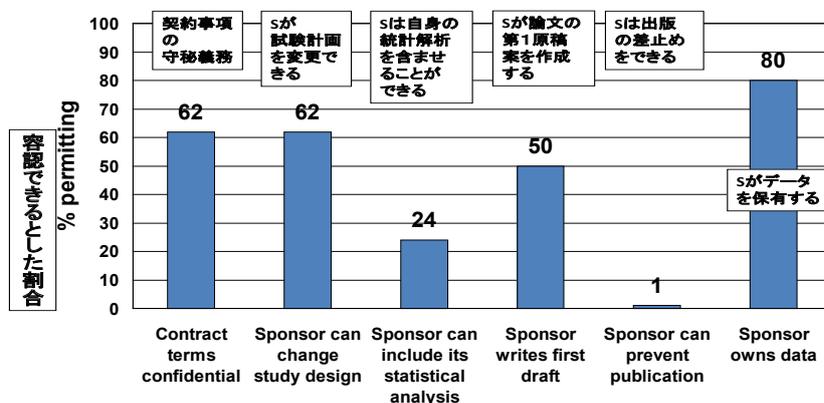
その骨子を紹介いたします。最後に、いくつかの提案を致します。

I. 利益相反のいろいろ

a. 研究

医学研究における利益相反は非常にしばしばみられます。米国の医学部の研究部門管理者を対象に行った最近の調査(回答率88%)で、ある種の契約上の約定について、容認できるか否かを尋ねたところ、次のような結果でした(図1)；「契約条項に関する守秘」および「スポンサーによる研究計画の変更」は回答者の62%が容認しようと答え、「スポンサーが独自の統計的分析を盛り込むこと」は24%が許容、「研究結果を発表する論文の初稿をスポンサーが書くこと」は50%が、「スポンサーによるデータの保有」は80%が許容しようとした。しかし、「スポンサーによる発表差し止め」を容認すると回答した者は1%にすぎませんでした。

図1：米国の大学医学部研究管理者に対する調査

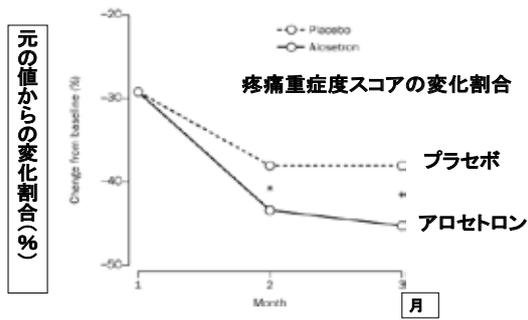


出典: NEJM 2005;352:2202-10

回答回収率: 88%

S = スポンサー

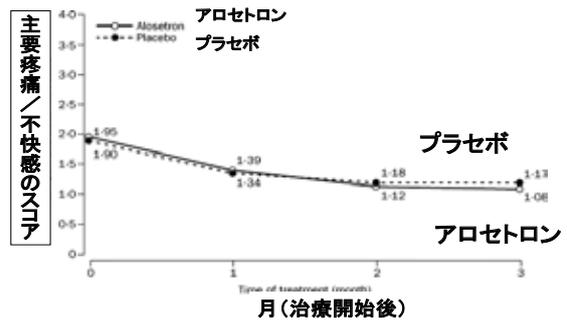
図2: アロセトロン(ロトロネックス:過敏性腸症候群用剤)の有効性に関するLancet誌の記載内容



出典: Lancet 2000;355:1035-40

*アロセトロンの有効性が誇張して表現されている

図3: パブリック・シチズンによるアロセトロンの有効性評価



出典: Lancet 2000;356:2009

*適正に表現すると有効性はプラセボと変わらない結果となる

既に発表された医学雑誌の中にもバイアスのかかったデータの事例は多数確認することができました。ここでは、その中の2例を紹介し

ます。現在すでに有効性が疑わしいと考えられている過敏性腸症候群の薬剤アロセトロン(商品名:ロトロネックス: Lotronex)に関する論文では、さまざまなグラフ作成テクニックが用いられていました。たとえば、薬剤の有効性を誇張するために、疼痛スコアは(絶対値で表示せず)相対減少率として示し、座標軸(X軸, Y軸)はその全体を表示せず、一部だけを表示することにしてあります(図2, 図3)。

もう1つは、気管支拡張剤のサルメテロールの有害事象に関するもので、最初に計画していた試験期間の観察結果だけでなく、その後非公式

に追加された6か月間の追跡データを加えることで、サルメテロールの危険性を薄めて表現しようとしていましたが、これはプロトコル違反です(図4)。

利益相反の開示がこれらの問題解決の万能薬であるかのように頼ることは、非開示例が多い状況においては、特に問題があります。

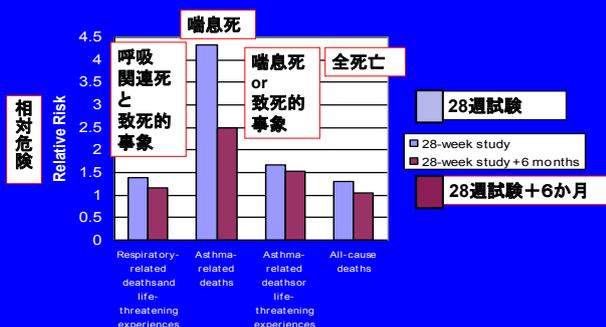
たとえば、1999年から2005年の間に出版されたスタチンの臨床試験に関する最近のメタアナリシスにおいては、37%の試験で利益相反の開示が行われていませんでした。

もう1つの特筆すべき例は、迷走神経刺激装置の有効性に関するNeuropsychopharmacology誌のレビュー論文では、執筆者が9人いたが、そのうちの1人はそのメーカー

の職員でした。残りの8人の執筆者は全てその会社のコンサルタントであったにもかかわらず、利益相反について全く開示していません。筆頭著者は、その雑誌の編集長でしたから、同誌の方針として、そのような場合には利益相反の開示が要求されることを知りうる特別の立場にあったのです。この結果彼は辞職せざるを得ませんでした。

利益相反問題解決の手段として、「開示」そのものは、ある状況下では一定の役割を担い、効果的なこともあります。英国医師会員を対象として行われた比較試験では、それぞれに同一の論文が送付され、それを評価するように求められたが、その論文には利益相反の有無が申告されている例と、申告されていない例がランダムに振り分けられていた。結

図4: サルメテロール市販後調査 (SMART調査)



出典: Lurie and Wolfe. Lancet 2005;366:1261-2

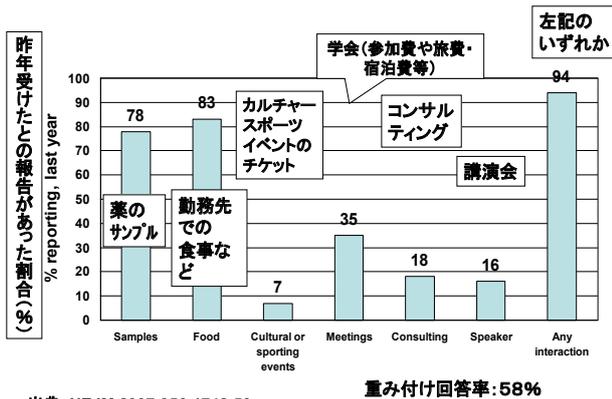
表1: 利益相反開示の有無によって論文の評価はどのように変わるか

英国医師会員に対して利益相反の記載のある論文と記載のない論文をランダムに配布して、ランク付けを依頼(スケール:1~5:最低~最高)

利益相反	あり	なし
面白さ	3.06	3.21
重要性	3.03	3.29
適切性	3.13	3.44
妥当性	2.82	3.16
信頼性	3.20	3.49

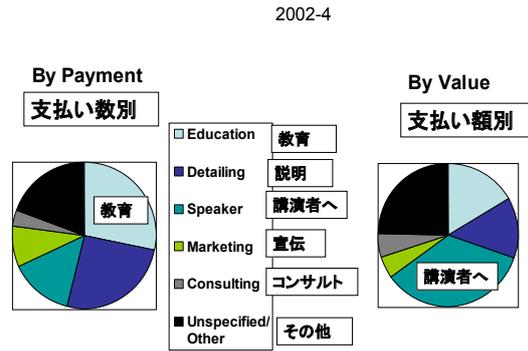
出典: BMJ 2004;328:742-3

図5: 米国の医師に対する調査



出典: NEJM 2007;356:1742-50

図6: バーモント州医師への100ドル以上の支払い目的:



果は、(論文の中味は同一でも)利益相反申告のある論文を読んだ医師は、申告のない論文を読んだ医師よりも、重要性・妥当性・有効性・信頼性の点でその論文を低く評価し、その差は統計学的に有意であった(表1)。

b. 診療において

臨床医が関与する利益相反も非常によくみられます。米国医師会のある調査(重み付け回答率58%)によれば、前年における製薬業界とのお付き合いで受けた利益供与は図5に示すようなものでした。サンプルの提供(78%)、飲食物の提供(83%)、文化行事ないしスポーツ行事のチケット(7%)、会議(35%)、コンサルティング契約(18%)、講演料(16%)などです。何らかのお付き合いがあった者は94%に上ります。

米国内科医会は、製薬業界からの贈物を受け取るか否かを決定する基準の一つとして次のようなことを考慮すべきであると示しています。
①このやりとりについて患者はどのように思うだろうか?②一般市民はどう思うだろうか?③もしこの関係がメディアを通して公表されたら自分ではどのように感じるだろうか? 資金提供を公にすることは、これらの質問を試みってみる一方法だと言えます。

私たちは、利益相反関係の公表に初めて踏み切った二つの州、バーモント州及びミネソタ州で、製薬業界から医師への資金提供の公表に関する研究を行いました。

かなりの過小報告ではあるものの、大量の贈り物があることが公表され、バーモント州では過去2年で101万ドル(約1億円)、ミネソタ州では過去3年で2240万ドル(約23億円)の贈与が公表されました。

金額でいえば講演費用が最大だが、贈答件数からすれば、研修のための費用が最大でした(図6)。

これらの2つの州においても、報告の過程でかなりの欠落がまだなお残っています。前述のとおり、ある年には、年に何百万ドルの報告をし

た会社がある一方、次の年には全く報告がないなど過少報告が高率にみられます。

また回答様式が標準化されていないため医師と贈り物の寄せ集めにしかなっておらずデータを適正に分析することができません

報告義務の免除項目が多く(例えば、サンプル薬や調査研究費など)、また、一般市民からのアクセスが難しい点も問題です。

バーモント州では、データにアクセスするために私達は提訴をしなければならなかったし、ミネソタ州のデータを入手するためには、ミネアポリスまで個人的に足を運ぶ必要がありました。

表2: 医師に対する製薬企業からの贈答の開示 (2002-2004)

	バーモント州	ミネソタ州
最低額	\$25	\$100
通商上の秘密条項	Yes	No
電気・電子製品	Yes	No
報告期間	2年間で 2years	3年間で 3years
医師への贈物額中央値	\$177 : 1.8万円 (\$20,000: 200万円)	\$1000 : 10万円 (\$922,239: 9千6百万円)
総贈答額	\$1.01 million: 1億円	\$22.4 million: 23億円

出典: JAMA 2007;297:1216-23

c. 教育

私達は「医療マーケティングとメディア(Media)」という産業雑誌が、医学教育・サービス提供(MESSs: Medical Education and Services Suppliersの略)として知られる企業活動の実態について行った調査結果を公表しているの、そのデータを利用しました。

その調査では、MESSsを行っている123社が特定され、うち80社(65%)が調査に回答しました。それらのうち財務資料を提供してくれたのは42社(回答80社の53%、または判明しているMESSs123社の34%)だけでした。とはいえ、これらの会社では、1999年に総額6億4300万ドルの収入があり、その内訳は、Grand Round(週例~月例で開催される部門毎の総合カンファランス)の開催に1億1500万ドル、医学シンポジウムのために1億1400万ドル、出版関連活動に6000万ドルなどが含まれています。MESSsの顧客の76%が製薬企業でした。これらのデータは、いかに医学教育と医師の生涯教育が、企業の利益にかなうように動かしているかを如実に現しています。

d. 公的諮問委員会

次の何枚かのスライドで、利益相

反を概念別に分類してきた過程について述べ、私たちがこの問題の分析のために適用した手法について強調して話そうと思います。この分野の調査では、単に利益相反の広がりを知るだけのものが多いのですが、私達は、利益相反と実際の行動との関係について踏み込んだ調査を試みました。

1997年、米国では、食品医薬品局(FDA)諮問委員会メンバーによる利益相反をより広範囲に公表することを義務づけました。2001年9月、私達はFDAがこの法律に従っていないことを知ったので、訴訟を起こすと脅しをかけました。

その結果、2002年1月、FDAは、利益相反のより詳細な公表を要求するガイダンス草案を発表しました。また、2007年3月には、FDAは単なる公表以上のアプローチを伴う新しいガイダンス草案も用意しました。

それは、総額5万ドル(約500万円)を超える利益相反があるメンバーの関与をさせないこと(利益相反のため会議に参加させない)、5万ドル以下でも利益相反があるメンバーは出席できるが投票はできないことを規定していました。2007年の秋、議会は、諮問委員会における利益相反の頻度を1年に5%縮小させることを義務づける法

案を可決しました。

利益相反問題の歴史を少し振り返ってみたところ、これまでしばしば聞かされてきた主張、つまり、諮問委員会の委員に就いたり医学雑誌のレビューアーを務めることのできる利益相反のない専門家を十分な数見つけることは不可能である、という主張の問題点が浮かび上がってきました。

FDAが(利益相反に関する)政策を再考するたびに、この議論がもたげられましたが、政策は引き続きより厳しくなっており、事実上この議論は否定されています。ランセット社説が述べたように、「FDAの政策の擁護者は、利益相反のない専門家を見つけることは困難であるという。しかし、125もの医学部——そこには国際的な専門家が集まっていることは言うまでもない——が存在する国で、レビューの対象となっている薬剤の製造会社と経済的関係を有していない研究者を見つけることができないというのは信じがたいこと」です。

これから説明する研究は、(2002年と2007年に)2つのFDAのガイダンス草案が出された間に私たち自身が実施した調査です(表3, 4)。

この調査では、2001年から2004年の間にFDA薬剤諮問委員会の会議で開示された利益相反率

表3: FDA諮問委員会委員の利益相反開示(%)
2001-4

	~2002年1月	2002年1月以降	合計
委員会当り開示割合*	77%	72%	73%
委員-委員会当り開示割合**	28%	28%	28%
忌避割合: 1%			

*221委員会のうち、1件でも開示のあった委員会の割合

**2947人の延べ諮問委員数あたりの開示割合(たとえば1人が3つの委員会の委員をしている場合には、3委員-委員会と数える)

出典: JAMA 2006;295:1921-8

表4: 利益相反のタイプと投票行動との関連

出典: JAMA 2006;295:1921-8	問題企業と	競合者と	いずれか
連続変数*a	NS	NS	NS
2値変数*b	NS	NS	NS
問題人物除外で不良な結果	64%	77%	72%
除外で投票結果が変化(逆転)	No	No	No
相対危険(95%信頼区間)*c Mantel-Haenszel法で N=11で誤差大	0.74 (0.39-1.39)	1.20 (1.12-1.28)	1.10 (1.03-1.17)
モンテカルロ法で *d	NS	P<0.05	NS

*a: 問題薬剤に肯定的だった投票の%、*b: 投票結果が可 or 不可 いずれか

*c: 利益相反申告なし者の肯定的評価の割合を1とした場合の、利益相反申告者の肯定的評価割合の相対値 <1: 否定的評価が多い、>1: 肯定的評価が多い

*d: 複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法

を分析しました。調査結果によれば、利益相反はよく起こっていること、すなわち 73% の会議において少なくとも一人の会議メンバーに利益相反があり、委員会メンバー全体でみると 28% の委員に利益相反があったことがわかりました。重要なことに、2002 年のガイダンス法案の前後に利益相反の開示率に違いがなかったことです。これは、一見開示要件が強化されたように見えても、単にこれら開示された利益相反の内容が詳細になったに過ぎず、利益相反(開示)率に明らかな影響は及ぼさなかったということを示しています。忌避率はわずか 1 パーセントであったので、多くのメンバーは大きな利益相反にもかかわらず委員としてとどまり、投票したことになります。

この研究において、私たちはまた予測変数(経済的な利益相反)と具体的な結果(ここでは、諮問委員会メンバーの投票結果を指す)の間に関連性があるか否かを評価しようと試みました(表 4)。私たちは、この問いを大きく 2 つのカテゴリーに分けられる 6 つの異なる方法を用いて検討しました。最後の 2 つの分析、Mantel-Haenszel と Monte Carlo 法では、個々の委員を眺めることによって、この関係を考察しました。あらかじめ立てた基本仮定は、製薬産業から資金提供を受け取った特定の個人は、結果としてある特定の方向で投票するということです。「当該利益相反」(会議で議論中の薬剤の製薬企業と利益相反のある場合)に関しては、標本数が少なく(訳註: 分析できたのはわずか 11 の委員会だけであった)、不十分な解析しかできませんでした。Mantel-Haenszel の分析では、「当該薬に有利な票を投じること」と「当該薬の製造会社または競合他社との間に何らかの利益相反を有

すること」との間には正の関係があることがわかりましたが、いささか逆説的なことに、競合他社と利益相反がある場合にも、正の関係が見られたのです。Monte Carlo 法によるシミュレーションでは、「競合他社利益相反」との間でのみ関連性が認められました(註: モンテカルロ法とは、複雑な数学モデルを用いたシミュレーションにより解析する統計学的手法である)。

最初の 4 つの分析では、異なるアプローチをした: すなわち、個人の考え方を考察するのではなく、グループとして見たのです。言い換えれば、「利益相反が、委員会の全体的な投票行動に影響を及ぼしたか?」ということを検討しました。最初の解析すなわち、「連続的な結果の変数(指標)」として、私たちは当該薬剤を支持する投票をした委員の割合(%)を用い、利益相反(3 つのタイプがある)を開示した委員の割合(%)との関連性を検討してみました。第 2 の解析では、結果の指標として 2 項変数、つまり、投票結果が「可」であったか「不可」であったかを用いて、委員会のメンバーがある特定の見解に賛成しコンセンサスの高まりがあることを気づくようになったとき、彼らはその見解に向かって流され始めるのではないかと考え——つまり、投票行動は直線的ではない可能性があることを示そうとしました。このシナリオでは、票が五分五分に割れた時、投票行動は最も利益相反に影響されやすいと思われるので、私たちは 2 項変数を用いて、投票が当該薬に有利に、または不利な結果として表れるかをみてみました。(実際には、多くの諮問委員会は満場一致かそれに近く、通常薬剤の承認に賛成していました)。これらを分析した結果、統計学的には有意な結果を認めませんでした。

次に、様々な利益相反のあるメンバーを諮問委員会から除外する・しないで、当該薬剤に好意的な投票が減少するかどうかを検討したところ、いずれの場合にも、そうなることがわかりました。すなわち、当該薬剤との利益相反がある場合は会議の 64% において、競合他社との利益相反がある場合は会議の 77% において、また何らかの利益相反がある場合は会議の 72% において、除外したほうが当該薬にとっては不利な結果となったのです。最後に私たちは、何らかの利益相反のある人が除外された場合には、その会議の最終投票結果を変えるかもしれないという点について検討してみました。しかし、いかなるタイプの利益相反に関しても、会議の結果が変わるということはありませんでした。

しかしながら、除外が投票結果に影響を及ぼした例が少なくとも 1 つはあったということ指摘しておきたいと思います。それは、2005 年に開催された Cox-2 阻害剤の諮問委員会において起きたことですから、私たちの今回の調査の調査期間外ではあるのですが、諮問委員会では、Vioxx (この薬は、すでに市場から排除された)および Celebrex、Bextra という 3 種類の Cox-2 阻害剤について審査を行い、いずれの薬剤に対しても有利な(承認の)決定を下しました。しかしながら、企業のコンサルタントであった委員のうち 93% が薬剤に賛成票を投じたのに対し、企業のコンサルタントでない委員は 56% しか賛成票を投じませんでした。仮に、これらの利益相反を有するメンバーを除外していれば、Vioxx を市場に戻すという推薦はなかったはず(尤も、いずれにせよ FDA が Vioxx を市場に戻すという承認は行われなかったのですが)。また、Bextra についても(利益相反

表5: 金銭的利益相反と知的(心情的)利益相反
Financial vs. Intellectual conflicts of Interest

金銭的	知的・心情的
科学と無関係	科学的進歩と関係
種々レベル	至るところに
数量化可	数量化不可
議論中に現れ難い	議論の中で現れやすい
矯正可能	矯正不能
法的に区別可能	法的に区別が不可能

のあるメンバーを除外していれば) 市販の継続は推薦されなかったはずでした(実際は、諮問委員会の投票結果で市販継続が支持されたが、その後市場から排除された)。

II. 金銭的利益相反 vs 知的(心情的)利益相反

利益相反には、金銭的な利益相反と知的(心情的)な利益相反の両方があるとしばしば言われていますが、この議論はどういうわけか、金銭的な利益相反の重要性を軽視する証拠として示されます。知的利益相反が重要である一方で、それらは金銭的なものとは容易に区別できます。知的利益相反は、科学が前進するまさにその方法であるのに対し、金銭的な利益相反は科学的試み

とは無関係です。金銭的な利益相反は可変レベルで起こりうる——つまり、ある人々には起こり、ある人々には起こらない——そして、それらは定量化できます。他方で知的利益相反は至るところにあり、定量化の影響を受けにくい。さらに、諮問委員会における議論の間に金銭的利益相反情報の話しは出てくることはまずないが、知的利益相反については話題に上ることがあります。金銭的利益相反は、それを軽減する比較的直接の方法があるのに対し、知的利益相反にはどのようにアプローチすべきかほとんど明らかではないのです。結局、我々の法的システムは、2つの区別をずっと認めてきたのです。

III. 利益相反問題解決のための枠組み

枠組みの発端は、潜在的な利益相反にあります。これを解決する一般的な選択肢としては「法規制」「行政規制」「公表」の3つがあります。言い換えれば、その骨格は互いに重なり合う部分もありますが、利益相反の「禁止」「管理」、および「開示」であるという表現も可能でしょう。

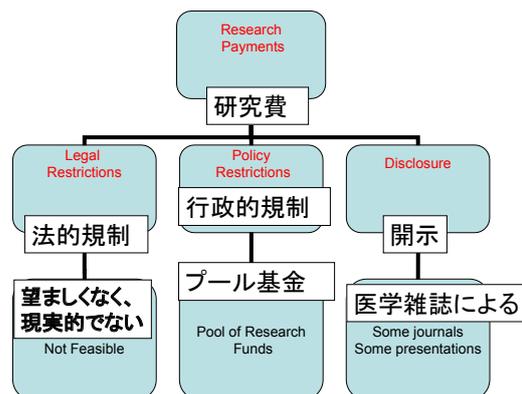
法規制の長所は、直接的であり、完全に利益相反をなくすことができるという点で、非常に効果的な場合があるということです。ある状況では、特に費用効率が高い方法です。しかし、最近の傾向から言えば、利益相反の解決策は「開示」に著しく偏っているようであり、場合によっては唯一の解決策とみられています。確かに「開示」が重視されるにはそれなりの理由があり、(ある場合には唯一の選択かもしれないが)、これだけしか行われないのであれば、それは責任の回避同然となります。開示は、実質的には責任を情報消費者に転嫁することになります。となると、著者・委員・臨床医が一部の製薬会社と5万ドル(500万円)相当の利益関係を持つことが何を意味するかについて、情報消費者が理解しなければならないことになります。

そうすると、問題は、特定の状況において、3つの解決策をどの程度

図7: 利益相反問題 解決方法の枠組み



図8: 医師に対する研究費の支払い



の割合で適用するのが最適か？という
ことになります。

それぞれの問題に私たちがどのよ
うにアプローチしてきたかを示すた
めに、私がお先ほど解説した 4 つのカ
テゴリの各々を再び取り上げてみ
ようと思います。

まず、医師への研究資金提供の問題
に立ち返ると、私はこの分野にお
いては、法規制は望ましくないとの
意見に同意したいし、それらは実際、
実行困難なことです。行政規制は、
1970 年代後期の米国に遡って、上
院議員ゲイロード・ネルソンによ
って提案された方法、すなわち、研究
に使われるであろう全ての資金を一
箇所の基金に入れ、一方で完全に偏
りのない方法で研究を実施・分析・
発表できる研究者グループを立ち上
げることです(訳注:イタリアやス
ペインでは、このような方式が既に
実現している。TIP 正しい治療と薬
の情報 2008;23(2):13-19)。政治的
観点からは、現時点では、この考え
は多くの同意は得られないように思
われます。その代わりに、私たちが
今できることは「開示」であり、時
には医学雑誌で、時には科学的研究発
表の場(講演)で利益相反の開示を行
うことです。

次に、医師に対する研究以外の利
益供与について考えてみます(同じ
一般的な問題は MESSs にもあては
まるため、これらは別に議論しませ
ん)。ミネソタ州では、実際に、医
者に対する 50 ドルを超えるいかな
る贈り物も禁止していることを指摘
しておきますが、ここでは、法規制
は政治的に実行困難です。行政領域
では、サンプルの禁止や、製薬会社
の MR (学術宣伝員) が診療現場を訪
問することを制限するなど、様々な
行政規制を行う大学や医療システム
(訳注:米国に特有の前払い式医療
保険システムのこと)が少数ながら

現れ始めています。「開示」の分野
においては現在、米国の下院と上院の
どちらにも、製薬会社から医師への
資金提供に関する国家的データペー
スを構築しようという法案があがっ
ています。

FDA 諮問委員会に関しては、以
前のアプローチでは不安が生じたた
め、アプローチが開示から立法行為
による規制まで進化したことは注目
に値します。このように、FDA に
は初期にはそのアプローチの基礎と
して「開示」の方針があったのですが、
会議の忌避は極めて少数でした。こ
れらの開示の質は、規制によって改
善されました。その後、忌避をも
つと増やすべく、新たなガイダンスも
採用されました。しかし今は、国会
でもさらに介入が進み、利益相反の
程度をさらに着実に減少させる必要
があるとされてきています。

要するに、解決しようとしている
利益相反問題の内容に応じて、どの
要素の割合を強調すべきかが異なっ
てくるのです。

IV 結論

- ・利益相反が結果に対して、実際に
影響したことを示した研究は限ら
れている。この委員会は将来の研
究がどのように行われるべきかの
将来像を描く際に有用な役割を果
たすことができた。
- ・金銭的利益相反が最も問題であり、
注目に値する。知的利益相反の存
在は、より改善可能な金銭的利益
相反問題から注意をそらすために
使われるべきではない。
- ・一般に、十分な努力がなされるな
らば、利益相反の少ない、または
利益相反のない委員会/レビュー
ーを集めることは可能であろう。
- ・利益相反の開示は、これが実現し
合法的となった段階では、利益相

反(による害)の防止手段とならない。

利益相反に関する情報のアップ
デート

薬害オンブズパーソンは、このシ
ンポジウム後も「利益相反」に関する
内外の情報を収集して、そのホーム
ページ(http://www.yakugai.gr.jp/)
の「注目情報」欄に掲載している。以
下のリストは、その中から、タイト
ルの一部を抜粋したものである。

2008 年

- ・「企業の資金による米国の医学教育は
再考を」
- ・米国 NIH (国立衛生研究所) 所員の
利益相反問題

2009 年

- ・医学の専門家団体と企業との関係 - 利
益相反管理の提言
- ・ICMJE (国際医学雑誌編集者委員会)
が著者と企業との利益相反開示の統
一様式を提示

2010 年

- ・FDA が諮問委員会メンバーの利益相
反に関し透明性を増すガイダンス改
定案を提示
- ・全米で製薬企業による医師への支払
いの情報公開を義務化

2011 年

- ・医学雑誌は投稿者に求めている利益
相反の情報公開と同じ原則を自分た
ちにも適用すべき

2012 年

- ・製薬企業による資金援助が患者団体
の独立性に及ぼす影響
- ・欧州医薬品庁が医薬品規制に関わる
専門家・スタッフについて利益相反
リスクレベルを公表

2013 年

- ・英国 NHS の決定に権限をもつ家庭医
の 3 分の 1 以上に利益相反が存在
- ・国の医師への支払い情報公開(サン
シャイン法)

薬剤性心臓弁膜疾患

* Drug-related cardiac valve disease

** Prescrire International 2013; 22(144): 292-295.

我が国で薬剤性心臓弁膜症が話題となったのは、ペルゴリド(ペルマックス)やカベルゴリン(カバサル)等の麦角系ドパミン作動薬による副作用に関連してであったが、フランスでは2009年に、それまで33年間にわたって処方薬として販売されていた食欲抑制剤ペンフルオレックス(商品名: Mediator)により多数の死者が出た事件(いわゆる Mediator スキャンダル)が社会問題となったことでよく知られている。当時の医薬品庁のトップが責任をとって辞任し、これに関連して数々の薬事行政改革が行われたことから、その衝撃の大きさがうかがえる出来事であった。

心臓は筋肉のポンプで、動脈に血液を押し出す。必要なエネルギーの大部分は、二つの心室(すなわち、血液が確実に一方向に流れるための逆流防止弁を備えた2箇所)の開口部がある空洞)の収縮により供給される。従って心臓には4個の弁がついている。三尖弁は、右心室が右心房から血液を取り込むことを許可し、肺動脈弁は、右心室が血液を肺動脈に押し出すことを可能にする。僧帽弁は、左心室が左心房から血液を取り込むことを許可し、大動脈弁は、左心室が血液を大動脈に押し出すことを可能にする¹⁾。

心臓弁膜疾患は、4個の弁の1ないし複数個に損傷を与える^{1,2)}。僧帽弁と大動脈弁が最もよく冒される。弁の機能不全には主として2種類あり、弁の狭窄により弁が適切に開かず血流が阻害される機能不全と、弁が適切に閉じず逆流が起きる機能不全である(血液の逆流あるいは血液の逆流性漏損としても知られている)^{1,2)}。

この論文では、慢性弁異常についてのみ考察する。

I. 潜在的に深刻な長期的結果

一般的に、慢性心臓弁膜障害は徐々に進行し、数年間無症候性であ

る¹⁾。それらは最終的に血流力学的過重負担を引き起こし、心不全のリスクへ導き、ときに突然死の原因となる¹⁻⁵⁾。

心臓弁膜疾患の部位、性質、および重症度により、臨床症状は変化する。症状には、倦怠感、息切れ、急性肺水腫、肺高血圧、狭心症、失神、心不整脈、血栓塞栓症、および肝腫大などがある^{1-3,6-8)}。心臓弁膜疾患はまた、感染性心内膜炎を引き起こす^{3,9-11)}。

心音と心雑音の変化は、聴診により発見されることがある^{3,8)}。ドップラー心エコー検査は、弁膜疾患を診断しモニターするために使用される標準的な方法である^{2,3,12-14)}。

症候性弁膜疾患の患者には、それぞれの症状に応じた薬物療法が行われるが、この治療は、関連する血流力学的障害の根本的な器質的原因に対処する方法ではない¹⁵⁾。欠陥のある弁(1個または複数個)を修復あるいは置換するためには、しばしば外科手術が必要となる²⁾。

II. 多くの考えられる原因

心臓弁膜疾患は、欠陥のある弁と、狭窄(閉塞)か逆流に起因する血流力学的事象により分類される。石灰化、硬化、筋ジストロフィー、線維症、

肥厚、逸脱弁、腫大、腱索断裂など各種の付随する解剖学および組織学的変化が観察される¹⁶⁻¹⁸⁾。

一般的に原因が不明で、多くのケースにおいて単に“変性”と呼ばれる^{1,3,8,9,16,17,19,20)}。

いくつかの障害は虚血に続いて発症する、例えば、心筋梗塞が、正常な弁機能にとって必要な組織に損傷を与えるときなど⁸⁾。心腔の膨張も、関連のある開口部の拡張により弁機能不全をきたす²⁰⁾。

慢性腎不全は、高カルシウム血症と高リン血症により、弁石灰化を含む血管石灰化に導く²¹⁾。

異常な免疫反応によるリウマチ性心臓弁膜疾患は、現在、貧困国を除いて、世界的に稀な疾患である¹⁸⁾。

消化管に局在するまれなカルチノイド腫瘍は、セロトニンを含む各種の血管作動性物質を癌細胞から遊離し、心臓弁膜疾患を引き起こす^{2,22)}。

心臓弁障害のその他の原因には、感染病、出生異常、遺伝病、および結合組織疾患がある^{1,3,18,23-28)}。

疫学調査により心臓弁膜疾患と年齢、高血圧、アテローム性動脈硬化などの各種因子、および危険因子(喫煙、脂質異常症、糖尿病)、そして高リン血症との間の関連性が示されている。ただし、因果関係は立証されていない^{3,17)}。

“エクスタシー”(メチレンジオキシメタンフェタミン, MDMA)のような毒物や様々な薬物もまた心臓弁障害を引き起こす^{14,29-32)}。

III. 長期間過小評価されてきた薬剤性原因

薬剤性心臓弁膜疾患は、長い間過小評価され見過ごされてきた^{9,14,19,33,34)}。

(a) 一部のセロトニン作動薬との立証された関連性

麦角アルカロイド誘導体と一部の

アンフェタミン製剤による心臓弁障害の特徴的な心エコーと組織学的所見は、発症機序の手掛かりを提供する。これらの障害は、セロトニンを分泌するカルチノイド腫瘍に起因する心臓弁膜疾患の患者に見られる障害に類似している^{29,30,35,36}。一般に、1 個以上の弁 (大部分は左側) が損傷される^{9,30,37,38}。弁は引き延ばされ、肥厚し、線維組織沈着物で覆われ、白く輝くようになる^{22,29,30,37}。

動物実験でも、セロトニンが線維芽細胞成長と線維成長を刺激するという共通する発症機序を解明するのに役立つ¹⁴。

セロトニン作動活性が重要な役割を果たすようである。2013 年中ごろの時点で、心臓弁障害に関連がある大部分の薬物は、麦角アルカロイド誘導体と一部のアンフェタミン製剤であり、そしてすべての薬はセロトニン作動性である^{14,30,39}。

選択的セロトニン再取り込阻害薬 (SSRI) もセロトニン作動活性を有するのだが、我々が調査した限りでは、心臓弁膜疾患とフルオキセチンのような SSRI 系抗うつ薬との関連性を証明する研究は見当たらなかった。従って、セロトニン作動活性のみが心臓弁膜疾患の原因ではないようだ。これらの薬の心臓弁への影響は、関連するセロトニン受容体のタイプに依るのだという一つの仮説がある。

(b) 長期間および高用量の曝露

アンフェタミンと麦角アルカロイド誘導体に起因する心臓弁膜疾患は、一般的に、長期間の薬物治療および/または高用量の曝露後に発生する。しかし、短期間の曝露でも弁の傷害は起きる^{2,29,30}。

(c) 投薬中止後に改善する可能性がある

投薬中止後の心臓弁膜疾患の予後

薬剤性疾患の特定：確率論的アプローチ

日常診療場面で、患者が特定の障害を呈するときは、常に薬との関連を考慮すべきである。系統的評価が乏しく、データが存在しない時は特に、そこから確率論的アプローチを賢明に適用することは難しくなる。

ベンフルオレックス (Mediator) のケースから、いくつかの教訓を導くことができる。

2013 年に発表された、弁膜疾患とベンフルオレックスの関連性に焦点を合わせた比較対照研究のレビューから、この薬による弁膜疾患の危険率を計算できることが明らかになった¹。従って、ベンフルオレックス対ピオグリタソンの二重盲検ランダム化試験 (p.11 参照) に基づいて、仮にベンフルオレックスを服用している一人の患者で、大動脈弁と僧帽弁の両方に障害が起きたとすると、ベンフルオレックスが原因である尤度は、94% (95% 信頼区間: 52% ~ 99%) と推定される: このタイプの患者では、間違いなく、大動脈弁と僧帽弁の両障害は、昔ながらの原因によるというよりむしろ、ベンフルオレックスに起因する可能性が最も高い¹。言い換えれば、ベンフルオレックスを服用している患者が、心臓弁膜疾患を発症する場合、それがベンフルオレックスに起因すると考えると、偶然の効果である確率は低くなる。

このような確率論的アプローチは、偶然性の効果が低いことに基づいており、日常的臨床診療でよく使用される。ベンフルオレックス臨床試験のレビューを行った著者らが述べているように、薬剤性障害患者の補償について議論する時は、同じアプローチを導入すべきである。

1) Nicot P et al. "À propos de L'expertise des dossiers benfluorex (Mediator et génériques)" Presse Méd 2013;42 (4 Pt1):411-418.

は様々である: 障害が徐々に回復し安定化する例もあれば、悪化し続けて最終的には手術が必要となる例もある^{14,29,30,34,40}。

(d) リン・カルシウム代謝に影響を与える薬：仮説

慢性高カルシウム血症は、体の各部位、特に腎臓と血管に石灰化を引き起こしうる⁴¹。高カルシウム血症と心臓性有害事象のリスクの間に関連がある可能性は挙げられているが、一部の疫学データに関して、完全な一貫性が得られていない。

高リン血症も、心臓弁石灰化を含む石灰化のリスクを持っている。この説は、慢性腎不全患者とリン・カルシウム代謝障害患者に見られる障害の特徴により裏付けられる

^{2,16,17,21}。

高カルシウム血症または高リン血症の原因になる一部の薬は、理論的に心臓弁膜疾患を誘発する。

【対策】

患者は、麦角アルカロイド誘導体とアンフェタミンを使用する際に、心臓弁への影響を含むリスクについて知らされるべきである。この理由のため、益対害バランスはしばしば好ましくない場合がある。使用が有益となるまれなケースでは、これらの薬を使用することについて最初に患者と話し合うべきである^{29,30,42,43}。

弁損傷を起こすことが分かっている薬を服用中の、あるいは、服用してきた患者においては、弁膜疾患の徴候を生涯にわたってモニターするべきであり、必要に応じて心エコー

検査を行う^{15,37,44,45)}。

患者が心臓弁膜疾患の診断を受けた場合は、常に薬剤との関連を考慮するべきである^{31,45)}。

IV. 麦角アルカロイド誘導体

麦角アルカロイド誘導体による心臓弁膜障害では、他の解剖学的部位、特に肺と後腹膜組織に、線維症を伴うことがしばしばある³⁰⁾。

(a) パーキンソン病治療薬：ブロモクリプチン、ペルゴリド、リスリド

ブロモクリプチンは、有効な治療薬の選択肢がないときに、パーキンソン病に使用された最初の経口ドパミン受容体作動薬だった。その後、リスリドとペルゴリドを含む他の麦角アルカロイド誘導体が、パーキンソン病治療薬として認可された^{46,47)}。これらの薬の中で、長期間使用されているブロモクリプチンが、最初に心臓弁膜疾患と関係があるとされた⁴¹⁾。これらの薬による弁膜疾患は、治療中止後改善することがある^{2,30)}。ペルゴリドも心臓弁に損傷を与えることがあり、特に高蓄積量に曝露した後に起こりうる^{2,35,38,41,48-50)}。ペルゴリドは、2011年にフランスの市場からは撤去された。ペルゴリドによる心臓弁膜疾患の予後は様々である：一部の患者は投薬中止後改善し、他の患者は最終的に手術が必要となった^{2,35,38)}。

ドパミン受容体作動薬(64症例はペルゴリドを使用)の治療を受けた155人の患者と90人の対照による症例対照研究では、臨床的に重要な弁逆流の頻度は、ペルゴリド群で23%、対照群で6%だった¹⁴⁾。ペルゴリドを服用している78人のパーキンソン病患者による試験では、弁膜疾患の頻度は、1日5mg未満の服用量では29%、また、1日5mg

以上では42%だった²⁾。ペルゴリド投与による弁膜疾患患者44人に関するケースシリーズでは、投与開始から診断までの平均治療期間は3.2年であった³⁸⁾。リスリドも弁膜症と関連していた²⁾。(訳注：心臓弁膜症を引き起こす機序としてはセロトニン5-HT_{2B}が関係していると考えられており、5-HT_{2B}アゴニストでないリスリドの場合、そのリスクは少ないとみられている)

【対策】

パーキンソン病を治療するためにドパミン受容体作動薬を選択する時は、麦角アルカロイド誘導体は避けて、ロピニロール(レキップ)のような薬を使うことがベストである⁵¹⁾。線維症と弁膜疾患の一部の症例で、ロピニロールとの関連が指摘されているが、症例対照研究では、弁機能不全と非麦角系ドパミン受容体作動薬との関連は証明されていない^{14,52)}。

(b) 片頭痛薬：メチセルジド、ジヒドロエルゴタミン、エルゴタミン

片頭痛と群発頭痛の予防に使用されるメチセルジドは、特に数年間高用量を継続して服用すると、弁膜疾患を引き起こす可能性がある^{2,30)}。しかしながら、低用量でもその可能性がある³⁰⁾。一部の重症な患者では、弁置換手術が必要だった¹⁴⁾。

心臓弁膜疾患の兆候は、投与中止後消退することがある：メチセルジド治療を行った48人のケースシリーズでは、弁膜障害の聴診所見が27例で改善した^{2,14,30)}。予防対策として、6カ月ごとに1カ月間試験的に治療を停止してみたが、それでもなお重症な心臓弁膜疾患は起きた^{30,53)}。

弁線維症は、単独で起こることもあれば、他の部位(特に腹膜後か胸膜肺)の線維症も合併して起こることもある^{2,30)}。

エルゴタミンは、片頭痛治療に用いる別の麦角アルカロイド誘導体だが、これも心臓弁膜疾患と関連があり、特に頻繁に起きる片頭痛発作のため数年間継続的に(あるいはほぼ継続的に)、しばしば高用量を服用している患者においては関連性がある^{2,41,53)}。これらの患者の一部は、弁置換手術が必要である^{14,30)}。

ジヒドロエルゴタミンも、片頭痛の予防と片頭痛発作に使用される別の薬だが、これも心臓弁膜疾患と関連づけられてきた^{2,41,54)}。

【対策】

麦角アルカロイド誘導体は、片頭痛や群発頭痛治療薬の第一選択薬ではない^{55,56)}。

(c) 高プロラクチン血症に使用される薬：カベルゴリン

ブロモクリプチン、ペルゴリド、リスリド、カベルゴリンは、高プロラクチン血症の治療に使用される麦角アルカロイド誘導体である⁵⁷⁾。

ブロモクリプチン、ペルゴリド、リスリドと弁膜疾患のリスクとの関連性については、既に上述したとおりである。

カベルゴリンに関連する心臓弁膜疾患のリスクは、投与量と投与期間に従って増加する。高プロラクチン血症を治療する際の投与量(1週間に0.5mgから2mg)では、弁膜疾患はめったに起きない、しかし、6カ月間以上毎日3mgを超えて投与すると(数か国でパーキンソン病の治療に使用される投与量)、リスクは増加する¹⁴⁾。6人のカベルゴリンに関連する弁膜疾患患者における臨床試験では、1人の患者が高プロラクチン血症でこの薬を服用していた²⁾。

【対策】

ブロモクリプチンとカベルゴリンのような麦角アルカロイド誘導体は、

症候性高プロラクチン血症の第一選択薬だが⁴²⁾、最少有効量を使用すべきである。

(d) 認知症や感覚神経障害に使用される治療薬：ジヒドロエルゴクリプチンとニセルゴリン

ニセルゴリンとジヒドロエルゴクリプチンという 2 種類の麦角アルカロイド誘導体は、その治療効果が証明されていないにもかかわらず、ある種の認知症や感覚神経障害に使用されているが、これらに関しても弁膜疾患が報告されている⁴¹⁾。

【対策】

認知症や感覚神経障害などの状態に対する治療効果が証明されていない以上、重篤な有害作用のリスクに患者を曝す理由はない⁴¹⁾。

V. アンフェタミン：フェンフルラミン誘導体

アンフェタミンとその誘導体は、共通した薬理作用を持っている；それらは、中枢神経刺激薬として作用する交感神経作用薬である。

食欲抑制薬としてかつて市販されていたアンフェタミンの中で、フェンフルラミンとその誘導体は、弁膜疾患の発症に深く関わっている。フェンフルラミンとデクスフェンフルラミンは、セロトニン作動活性を高める。フェンテルミン (phentermine, 食欲抑制薬) は、フェンフルラミンやデクスフェンフルラミンと併用した場合には、心臓弁膜疾患との関連があるとされてきた¹⁴⁾。

ベンフルオレックスは高トリグリセリド血症および糖尿病の補助治療薬として市販された薬だが、代謝されるとフェンフルラミン誘導体に変わる³³⁾。フランスでは、30 年以上市販された後、ベンフルオレックスが生命にかかわる心臓弁膜疾患を誘

発することが公的に認められた³⁴⁾。

アンフェタミン様食欲抑制薬に起因する弁膜障害の報告頻度については、臨床試験ごとに治療期間と使用された診断基準が異なるため、ばらつきが大きい。他の薬の中からフェンフルラミンで治療した 934 人のケースシリーズでは、大動脈弁逆流症の発現頻度は、曝露期間に関連していた：治療 3 カ月後では 4%、3 カ月を超えると 13%、そして 18 カ月を超えると 21% であった²⁹⁾。

フェンフルラミンとフェンテルミンの両剤で治療された後、心臓弁膜疾患 (1 ないし複数の弁が損傷) を発症した 24 人の患者では、曝露期間は 1 カ月から 28 カ月 (平均 11 カ月) だった。

数件の症例対照研究により、ベンフルオレックスの曝露により弁膜障害の頻度、弁膜障害での入院の頻度、そして心臓手術後の死亡の頻度が上昇することが示された^{58,59)}。ベンフルオレックスによる弁膜疾患患者 15 人のケースシリーズでは、薬物曝露の平均期間は、53 カ月だった³³⁾。2012 年に発表された二重遮蔽ランダム化試験では、糖尿病患者を対象にしてベンフルオレックスとピオグリタゾンの比較が行われた。1 年間の治療後、弁逆流を発症した患者あるいは悪化した患者は、ベンフルオレックスを投与された患者で 27% vs. ピオグリタゾンを投与された患者で 11% だった ($p < 0.0001$) (囲み記事を参照)⁶⁰⁾。

フェンフルラミンかその誘導体に起因する弁膜疾患の第一報からこれらの薬の市場撤去までの期間には、国によって大きなばらつきがある^{29,34,37,61)}。

【対策】

弁膜疾患と薬物曝露の関連性は、フェンフルラミン誘導体でのみ立証されている。しかし、その

他のアンフェタミン誘導体—メチルフェニデート (ある種の多動症候群に使用される)、ブプロピオン bupropion (禁煙促進薬)、そしてロルカセリン lorcaserine (アメリカで市販されているが EU では市販されていない抗肥満薬) —でも注意が必要である^{2,36,62)}。

VI. メカセルミン：注意して使用

メカセルミンは、成長遅延に使用される遺伝子組み換えインスリン様成長因子 -1 (IGF-1) である。動物実験では、メカセルミン曝露により心臓を含む各種臓器の体積が増加した⁶³⁾。メカセルミンで治療された患者でも、心肥大と弁膜障害が報告されている²⁾。これらの心臓の変化とメカセルミンとの関連性は 2013 年半ばの時点で証明されないし、また、その機序もまだ解明されていないが、メカセルミンで治療する前には心エコーを確認し、心エコー検査でモニターすべきである^{2,63)}。

VI. リン・カルシウム代謝を変化させる薬への疑惑

リン・カルシウムバランスを変化させる各種の薬は、軟部組織石灰化を引き起こす²⁾。我々は、これらの薬と心臓弁膜疾患の関連性について報告する臨床試験を見つける事ができなかった。

低リン血症治療薬であるリン酸塩の過量な静脈投与は、軟部組織石灰化を誘発する。一方、経口投与や坐薬投与ではこのような例をみることは稀である²⁾。

制酸剤やカルシウムサプリメントとして使用される炭酸カルシウムは、特に腎機能障害患者に、あるいは高用量が投与されたときに、高カルシウム血症を誘発する²⁾。組織石灰化の報告は稀である。

ビタミン D の過量摂取は、高カル

シウム血症と高リン血症を誘発し、骨外性組織石灰化の原因となる²⁾。2013年半ばの時点で、弁膜疾患と薬剤性高カルシウム血症あるいは高リン血症との関連性は十分に研究されていない。

VII. 原因として薬剤関連の可能性を念頭に置くこと

アンフェタミンと心臓弁膜疾患の関連性が証明されたことで、これまで弁膜疾患に及ぼす薬の影響を過小評価してきたことが明らかになった。心臓弁膜疾患と初めて診断する時はいつでも、積極的研究を促進し、他の患者がこのリスクにさらされることを防ぐため、薬の影響について考慮するべきである。

文献

- 1) O'Gara P and Braunwald E "Valvular Heart Disease" In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 17th ed., Mc Graw-Hill, New York 2008: 1465-1480.
- 2) "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com.
- 3) Otto CM "Clinical features and evaluation of aortic stenosis in adults" (updated March 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 21 pages.
- 4) Mann DL "Heart failure and cor pulmonale". In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine" 17th ed., Mc Graw-Hill, New York 2008: 1443-1455.
- 5) Prescrire Rédaction "Mécanismes des insuffisances cardiaques aiguës" Rev Prescrire 2010; 30 (325): 838.
- 6) Sorrentino MJ "Natural history of mitral stenosis" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 7 pages.
- 7) Otto CM "Pathophysiology, clinical features, and evaluation of mitral stenosis" updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 20 pages.
- 8) Gaasch WH "Ischemic mitral regurgitation" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21: 14 pages.
- 9) Prescrire Editorial Staff "Anorectic drugs: managing the risk of valve disease and endocarditis" Prescrire Int 1998; 7 (36): 116-117.
- 10) Prescrire Rédaction "L'endocardite infectieuse en bref" Rev Prescrire 2006; 26 (273): 436.
- 11) Prescrire Rédaction "Endocardite Infectieuse et gestes buccodentaires. Amoxicilline en prévention dans quelques cas" Rev Prescrire 2006; 26 (273): 434-440.
- 12) Schiller NB and Ren X "Echocardiographic evaluation of the mitral valve" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 37 pages.
- 13) Gaasch WH "Course and management of chronic aortic regurgitation in adults" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 31 pages.
- 14) Gaasch WH and Aurigemma G "Valvular heart disease induced by drugs" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 11 pages.
- 15) Prescrire Rédaction "Insuffisance cardiaque aiguë avec dyspnée: traitement initial. Furosémide, trinitrine, sans effet prouvé sur la mortalité" Rev Prescrire 2010; 30 (326): 911-916.
- 16) Freeman RV "Mitral annular calcification" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 18 pages.
- 17) Siscovick DS and Otto CM "Aortic valve sclerosis and valve calcification" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 9 pages.
- 18) Otto CM "Etiology, clinical features, and evaluation of chronic mitral regurgitation" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 18 pages.
- 19) Monin R "Benfluorex et valvulopathies: une étude personnelle à propos de 49 cas" Rev Prescrire 2011; 31 (337): 872-873.
- 20) Mohty D and Enriquez-Sarano M "Valvular heart disease in elderly adults" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 20 pages.
- 21) Cunningham R et al. "Valvular heart disease in patients with end-stage renal disease" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 11 pages.
- 22) Connolly HM "Carcinoid heart disease" (updated May 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 21.4: 18 pages.
- 23) Prescrire Rédaction "Prescrire en questions: Prévention du RAA: quelle stratégie dans "les pays démunis"?" Rev Prescrire 2005; 25 (266): 796.
- 24) Prescrire Rédaction "Diagnostic et traitement des angines aiguës" Rev Prescrire 2002; 22 (232): 687-695.
- 25) Prescrire Rédaction "La mucopolysaccharidose de type I" Rev Prescrire 2004; 24 (253): 575.
- 26) Prescrire Rédaction "Mucopolysaccharidose de type II: une maladie rare au mécanisme élucidé, mais sans traitement connu" Rev Prescrire 2008; 28 (292): 128.
- 27) Prescrire Rédaction "Mucopolysaccharidose de type VI: une maladie très rare" Rev Prescrire 2007; 27 (283): 375.
- 28) Prescrire Rédaction "La maladie de Fabry. Une maladie enzymatique très rare" Rev Prescrire 2002; 22 (234): 817.
- 29) Prescrire Editorial Staff "The amphetamine appetite suppressant saga" Prescrire Int 2004; 13 (69): 26-29.
- 30) Prescrire Editorial Staff "Fibrosis due

- to ergot derivatives" Prescrire Int 2002; 11 (62): 186-189.
- 31) Prescrire Rédaction "Ecstasy: valvulopathie" Rev Prescrire 2012; 32 (349): 837.
- 32) Prescrire Rédaction "Quels risques cardiaques après radiothérapie thoracique?" Rev Prescrire 2001; 21 (217): 395-396.
- 33) Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: increasing reports of valve disorders" Prescrire Int 2010; 19 (105): 17.
- 34) Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: how many deaths?" Prescrire Int 2011; 20 (113): 45.
- 35) Prescrire Editorial Staff "Valvular heart disease with pergolide" Prescrire Int 2003; 12 (68): 225.
- 36) Prescrire Editorial Staff "Hidden amphetamines: from smoking cessation to diabetes" Prescrire Int 2004; 13 (69): 18-20.
- 37) Prescrire Editorial Staff "Severe heart valve disease on appetite suppressants" Prescrire Int 1998; 7 (33): 19-20.
- 38) Prescrire Rédaction "Pergolide: valvulopathies cardiaques" Rev Prescrire 2008; 28 (300): 749.
- 39) "Dihydroergotamine et IRS" Rev Prescrire 2000; 20 (210): 716.
- 40) Prescrire Rédaction "Anorexigènes (suite)" Rev Prescrire 1998; 18 (182): 196.
- 41) Prescrire Editorial Staff "Calcium supplementation: cardiovascular risk?" Prescrire Int 2013; 22 (139): 152-153.
- 42) Prescrire Rédaction "Dérivés de l'ergot de seigle: fibroses et valvulopathies" Rev Prescrire 2012; 32 (343): 361.
- 43) "Dérivés de l'ergot de seigle: un grand tri s'impose" Rev Prescrire 2013; 33 (351): 19-20.
- 44) Prescrire Rédaction "pergolide-Celance. Nouvelle indication au début de la maladie de Parkinson: pas d'avantage prouvé" Rev Prescrire 2004; 24 (248): 173-174.
- 45) Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: lesions on a bioprosthetic heart valve too" Prescrire Int 2012; 21 (131): 240-241.
- 46) Prescrire Rédaction "12-4. Patients parkinsoniens" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 47) Prescrire Rédaction "P comme Parkinson. À propos de Parlodel P ° " Rev Prescrire 1984; 4 (32): 9.
- 48) Prescrire Rédaction "Arrêt de commercialisation: Celance ° " Rev Prescrire 2011; 31 (330): 266.
- 49) Prescrire Rédaction "Valvulopathies cardiaques sous pergolide (suite)" Rev Prescrire 2005; 25 (262):435.
- 50) Prescrire Rédaction "Valvulopathies cardiaques sous pergolide (suite)" Rev Prescrire 2004; 24 (252): 504.
- 51) Prescrire Rédaction "Traitement de la maladie de Parkinson, Deuxième partie. Réduire les fluctuations motrices sous lévodopa" Rev Prescrire 2011; 31 (330): 273-279.
- 52) Prescrire Editorial Staff "Ropinirole: restless legs: disproportionate adverse effects" Prescrire Int 2006; 15 (85): 173-176.
- 53) Prescrire Rédaction "Valvulopathies et méthysergide" Rev Prescrire 2001; 21 (214): 122.
- 54) Prescrire Rédaction "12-2. Patients migraineux" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 55) Prescrire Rédaction "Migraine chez les adultes: prévention" Idées-Forces Prescrire (updates) December 2011: 4 pages.
- 56) Prescrire Rédaction "Algie vasculaire de la face, en bref" Idées-Forces Prescrire (updates) January 2012: 2 pages.
- 57) Prescrire Rédaction "Cabergoline: utile dans les hyperprolactinémies symptomatiques" Rev Prescrire 2009; 29 (307): 345.
- 58) Prescrire Editorial Staff "Benfluorex: yet more valve disorders" Prescrire Int 2010; 19 (107): 121.
- 59) Prescrire Editorial Staff "Exposure to benfluorex: left heart valve disease very common" Prescrire Int 2013; 22 (140): 185.
- 60) Prescrire Editorial Staff "Benfluorex and cardiac valve disease: long delay in publication" Prescrire Int 2013; 22 (135): 47.
- 61) Prescrire Rédaction "Benfluorex interdit en Espagne" Rev Prescrire 2005; 25 (264): 589.
- 62) Prescrire Editorial Staff "Methylphenidate: cardiac risks" Prescrire Int 2006; 15 (84): 138.
- 63) Prescrire Editorial Staff "Mecasermin. Insufficient improvement in statural growth" Prescrire Int 2009; 18 (101): 111-113.

重要なお知らせ：TIP 誌の購読継続手続きについて

本誌が、紙媒体による発行からオンラインジャーナルに切り替わって1年が経過しました。現在購読中の方々は、近日中にメールを差し上げますので、その記載にしたがって購読継続の手続きをお願い致します。購読継続のためには

①インターネットによる購読更新手続き

②購読料金の振り込み(郵便局から郵便振替で送金)

の、2つの手続きが必要です。

①②の両方がそろったときにはじめて登録が完了したことになります。締め切りを過ぎて一定期間経過してもなお、この両者が完了しない場合は、これまでご使用中のパスワードが無効になることもありますので、ご注意ください。

この薬は **です(セビメリン)** 説明書をよく読んで下さい

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

何のくすり?(効能・効果)

- この薬は、シェーグレン症候群患者における口腔内の乾燥の症状を改善させる目的で使用します。
- この薬は、唾液腺に作用し、唾液の分泌を促進させます。

使用する前に確かめて下さい

- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 小児においては使用経験がないため有効性や安全性が確立していません。
- 妊婦や妊娠している可能性のある女性は服用を控えて下さい。
- この薬の服用中は、授乳をさけてください。
- 次の疾患におかかっている方は主治医にお申し出ください。
 - 唾液腺腫脹がひどい、唾液腺が痛む、
 - 間質性肺炎、気管支喘息、その他の肺疾患
 - 膵炎、過敏性腸炎、消化性潰瘍、胆嚢障害、胆石、尿路結石、
 - 腎結石、前立腺肥大症、甲状腺機能亢進症、全身性進行性硬化症、
 - 肝障害、腎障害、心臓疾患、
 - 瞳孔の焦点が合わない(例：虹彩炎、閉塞隅角緑内障)

正しい使用方法

- 通常、成人では、1回30mgを1日3回食後に内服します。

使用中に注意すべきこと

- 市販薬を含め、この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。とくに、アスピリン、食欲抑制剤、喘息治療薬、かぜ薬、咳止め、花粉症や鼻炎治療薬はご注意ください。
- 服用を開始して数日経過しても症状が改善しない場合や症状が悪化する場合は主治医におかかりください。

- この薬の服用により、ふらつき、めまいが起こり、注意散漫となることがあるので、車の運転や危険な作業は避けてください。

副作用

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
 - 呼吸困難、脈拍が異常に速い、胸痛、失神
 - かゆみ、歯茎や舌の腫れ(過敏なアレルギー反応の可能性)
 - 薬が過量の場合の症状
 - 眼がぼやける、眼が見えない、たちくらみ、脈が乱れる、
 - 下痢、胃げいれん、胃痛、吐気、発汗、涙が出る、
 - 頭痛、精神錯乱、手足の震え、
- ※早めに受診してほしい症状
 - 血尿、混濁尿、排尿困難、排尿痛、陰部粘膜などのかゆみ
 - 口唇や舌、口腔内の潰瘍や白斑
 - 眼の乾燥、眼のかゆみ、耳の痛み、耳鳴り、めまい、動揺感
 - 腰背部痛、手・足のしびれ
 - 顔や顎の腫れ
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
 - 鼻水、鼻づまり、鼻血
 - 腹痛、骨痛、関節痛、
 - 気分が落ち込む、睡眠障害
 - 出血しやすい、青あざ
 - 倦怠感、虚弱、体重減少

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、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 **です(セフポドキシム)** 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、細菌感染症の治療に用います。
- 第三世代セフェム系に分類される抗生物質です。細菌を殺したり、細菌の増殖を抑えたりします。
- かぜ、インフルエンザなどのウイルス感染症には効果がありません

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?
- あなたも含めて、両親、兄弟姉妹に気管支喘息、蕁麻疹などアレルギー症状を起こしやすい体質の方はいませんか?
- 2カ月未満の乳児においては有効性と安全性は確立していません。
- 妊婦における適切な研究はありません。
- この薬の服用中は、授乳を避けてください。
- 次の疾患におかかっている(又は既往がある)方は主治医にお申し出ください。
 - 腸炎、重度の下痢症、腎臓疾患

正しい使用方法

- 通常、成人には1回100mg、1日2回食後に内服します。重症、効果不十分な場合は、1回200mgを1日2回食後に内服します。
- 小児に対しては、1回につき体重当たり3mgを1日2～3回内服します。重症、効果不十分な場合は、1回につき体重当たり4.5mgを1日3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相談してください。
- この薬を服用しても治療効果が認められない場合や症状が悪化する場合は主治医にご相談ください。

副作用

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
 - アナフィラキシーまたはその前兆とみられる症状
 - 皮膚のかゆみ、発疹、紅潮、じんましん、唇・舌・喉のむくみ、
 - 呼吸困難、胸苦しい、喘鳴(ゼーゼー、ヒューヒュー)、
 - 下痢、腹痛、嘔吐、気分不快、発汗、
 - 血圧低下、ショック症状、意識消失
 - *小児では、不機嫌、元気がない、眠りがち等が初期症状である場合があります。
- 皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス-ジョンソン症候群)の症状
 - 高熱、眼の充血、まぶたの腫れ、眼が開けづらい、広範な皮膚発赤、
 - 口唇や陰部のただれ、排尿・排便時の痛み、のどの痛み
- 肝障害の症状：異常な倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸
- 偽膜性腸炎の症状：腹痛、頻回の下痢、粘性便、腹痛、吐気
- 急性腎不全の症状：尿が少ない/多くなる、むくみ、体がだるい
- 血小板減少症の症状：出血しやすい、点状出血、青あざ
- 間質性肺炎の症状：労作時の呼吸苦や息切れ、空咳、発熱

※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、関節痛、口がまずい、げっぷ
- 腹部膨満感、胸焼け、食欲減退、体を動かすのが困難、おならが増える、
- 発汗の増加、蕁麻疹、みみず腫れ
- 筋肉痛、こむら返り、爪の周囲の炎症や赤み
- 睡眠障害、不眠、口腔内や舌の白斑

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 です (デガレリクス)
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、進行性前立腺癌の治療に用います
- ・性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)拮抗剤と呼ばれる種類の薬剤で、血液中のテストステロンの量を減らすことにより前立腺癌の増殖を抑えたと考えられています。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦や妊娠している可能性のある女性には使用できません。
- ・この薬の服用中は、授乳をさけてください。
- ・次の疾患におかかっている方は主治医にお申し出ください。
 心不全、不整脈(例:QT 延長)、ミネラルバランスの異常(血液中カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム濃度が低い)、重度の腎疾患、重度の肝疾患

- ・次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
 腸閉塞(または既往がある)、下痢、肝臓疾患

正しい使用方法

- ・通常、成人では、初回は 240mg を 1ヶ所あたり 120mg ずつ腹部 2カ所に皮下注射する。2 回目以降は、初回投与 4 週間後より、80mg を維持用量として腹部 1カ所に皮下注射し、4 週間隔で投与を繰り返します。
- ・皮下注射の実施について、腹部とし毎回注射部位を変更します。ベルト周りなど圧迫する部位や肋骨周辺は避けます。
- ・注射後は、注射部位周辺をままないでください。

使用中に注意すべきこと

- ・市販薬を含め、この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。

- ・この薬の投与により QT 延長と呼ばれる不整脈を起こすことがあります。脈が速くなったり、遅くなったり、または胸が痛む、めまい、立ちくらみ、息切れといった症状が起こることがあります。このような症状が起きた場合は直ちに医療機関におかかりください。
- ・この薬を長期間使用した場合に、骨密度を減らすことがあります。それゆえ、骨が弱くなったり、骨粗鬆症に至ったりする可能性があります。この件について主治医とご相談ください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・間質性肺炎の症状: 労作時の呼吸苦や息切れ、空咳、発熱
- ・肝障害の症状: 異常な倦怠感、食欲不振、黄疸、発疹、吐気、嘔吐
- ・糖尿病の悪化: 口渇、果実臭呼気、頻尿、尿量増加、食欲減退、倦怠感、不眠、吐気、嘔吐、呼吸困難、意識消失
- ・アナフィラキシーまたはその前兆とみられる症状:
 皮膚のかゆみ、じんましん、唇・舌・喉のむくみ、下痢、腹痛、呼吸困難、喘鳴(ゼーゼー、ヒューヒュー)、血圧低下、意識消失
- ・心不全の症状: 息切れ、足のむくみ、呼吸困難
- ・血栓症の症状: 手足の麻痺やしびれ/急激な痛み、胸痛、呼吸困難
- ・その他の症状: 皮膚のほてり、精巣の縮小、性欲減退、膀胱痛、血尿、混濁尿、排尿時痛、排尿困難、頻尿、筋肉痛、関節痛

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・排便困難、体重増加、突然の発汗、異常な倦怠感、虚脱
- ・顔や首、腕の赤み、下痢、吐気、寝汗、不眠、乳房の腫脹、乳房痛

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 です (ラベタロール)
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、高血圧症の治療に用います。
- ・ α β 遮断剤(α β ブロッカー)に分類される血圧降下剤で、心拍を減らすことにより血圧を下げ、心臓の血液量や酸素量を増やします。また、末梢(手や足の)血管を拡張させることにより血圧を下げます。
- ・単独もしくは他の系統の薬剤と併用して治療します。

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?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦に対する適切な試験が実施されておりません。胎児に徐脈、新生児に血圧低下、徐脈等の症状が認められたとの報告があります。
- ・授乳中の場合は、服用は避けてください。
- ・次の疾患におかかっている方は主治医にお申し出ください。
 糖尿病、徐脈、心不全、肺性高血圧症、気管支喘息、房室ブロック、狭心症、閉塞性肺疾患、低血圧症、甲状腺機能亢進症、肝臓疾患、肺疾患、褐色細胞腫

正しい使用方法

- ・通常、成人では、1 日 50mg を 1 日 3 回食後に内服します。
 効果不十分な場合は、1 日 450mg まで増量します。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- ・血圧を改善するためには、薬の内服以外に体重コントロールや食事(特に塩分制限)に気を付けてください。
- ・医師の指示なく薬の服用を中断しないでください。
- ・ふらつき、めまいが起こり、注意散漫となることがあります。車の運転など危険な作業は避けてください。

- ・心不全を引き起こすことがあります。胸痛、胸部不快感、頸静脈怒張(頸の血管が大きく膨らむ)、呼吸が乱れる、異常な疲労、不整脈、息切れ、手足のむくみ、体重増加、喘鳴などの症状が現われた場合は、直ちに医療機関におかかりください。
- ・この薬により、血糖値が乱れたり、低血糖症状が分かりづらくなることがあるので、糖尿病の方は注意してください。
- ・別の医療機関を受診する場合は、この薬を服用していることを伝えてください。手術や検査前に内服を中止しなければならないことがあります

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・薬が過量の場合の症状: 胸痛、胸部不快感、めまい、立ちくらみ、徐脈、脈が乱れる、発汗、異常な倦怠感、虚脱
- ・肝障害の症状: 皮膚がかゆい、褐色尿、食欲減退、眼や皮膚の黄染、インフルエンザ様症状、胃痛、倦怠感
- ・その他の症状: かすみ眼、発熱、冷や汗、混乱、呼吸困難、めまい、立ちくらみ、胸が締め付けられる感じ、喘鳴、息切れ、顔や手足のむくみ

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・吐き気、胃がすっぱい、げっぷ、味覚の変化、食事がまずい
- ・性欲減退、勃起不全、勃起が持続しない、体力の減退
- ・頭痛、胸焼け
- ・自分自身または周囲が常に動いている感じがする
- ・下痢、発汗、嘔吐

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。



フェンタニル(デュロテップ MT)と 幼児の死亡：使用済み貼付剤の廃 棄に対する安全義務

昨年(2013)8月、生後15ヶ月の幼児がフェンタニル貼付剤により事故死した事件の反省から、米国の非営利団体 ISMP(薬物安全使用協会)は同薬剤の危険性に対する注意喚起を促している。事故は、フェンタニル貼付剤を使用していた女性が、子供を抱きながら添い寝していたところで起きた。目覚めてみると子供は胸の上で昏睡状態になっており、胸に貼っていたはずのフェンタニルはなく、子供が誤って飲み込んでしまったらしかった。検査の結果、子供はフェンタニル中毒であることが確認された。他にはまた、長期介護施設にある祖母の部屋で遊んでいた2歳の男児が、使用済みのフェンタニル貼付剤を飲み込んで死亡したという事例もあった。

2012年4月のFDA報告によると、フェンタニルによる偶発的曝露は1997年以来26件あり、その多くは2歳以下の幼児であった。10人は死亡し、12人は入院を必要とする状態であった。こうした事故を防ぐ

など、さまざまな場面で、この薬がもつ潜在的な危険性をきちんと伝える必要がある。使用済みの貼付剤には大量のフェンタニルが含まれているので、その廃棄法についても患者に指導することが必要である。日本の添付文書には、このような注意書きはまだ記されていないので、メーカーは早急に改訂をすべきである。Fentanyl patches:deaths in children. Prescrire Int. 2014; 23(145):18

ゾルピデム(マイスリー)：翌朝までの 持ち越し効果：ベンゾジアゼピン よりも安全というわけではない

ゾルピデムが市場に現れたのは1980年代後半のことだが、発売当初は半減期が短く、翌朝への持ち越し効果はないという触れ込みであった。ゾルピデムは多くの点でベンゾジアゼピン系薬と類似していたが、覚醒レベルへの影響が最小限にとどまる点がベンゾジアゼピンとの違いだと思われてきた。しかし、2013年1月のFDA報告によると、一部の患者では前夜服用したゾルピデムの血中濃度は、翌朝にもかなり高い値にとどまり、覚醒レベルや自動車の運転操作にも影響することが発表された。FDAには、交通事故や運転技術が低下したという報告が約700件ほど寄せられているという。

発売当初は、健常者を対象にした臨床試験で残留効果を検討した結果、安全性が強調されてきたが、翌朝への持ち越し効果もあり、従来のベンゾジアゼピン系眠剤よりも安全というわけではなさそうである。

Zolpidem: next-morning residual effects. Prescrire Int 2014; 23(145):18.

The Informed Prescriber

(邦文誌名：「正しい治療と薬の情報」)

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

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

編集・発行 医薬品・治療研究会
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4
AMビル4階

担当 別府 宏園
TEL/FAX 03(3341)7453

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

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店
(普)No. 0014863
郵便振替 00140 -8 -74435
※名義はいずれも、
医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17
コモド上汐ビル902
医薬品・治療研究会大阪事務局
担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2013年12月28日発行 第28巻6号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することをお断りします。

目次

医薬品における利益相反	107
薬剤性心臓弁膜症	114
患者用くすりの説明書	
(1)セビメリン	(2)セフボドキシム 120
(3)デガレリクス	(4)ラベタロール 121
CAPSULE	122

アロセトロン	108	ゾルピデム	122	ベンフルオレックス	115
アンフェタミン	115	デガレリクス	121	メカセルミン	117
SSRI	115	デクスフェン		メチセルジド	116
エルゴタミン	116	フルラミン	117	メチレンジオキシ	
カベルゴリン	114, 116	麦角アルカロイド	114	メタンフェタミン	114
Cox-2阻害剤	111	ピオグリタゾン	115	ラベタロール	116
サルメテロール	108	Vioxx	111	利益相反	107
ジヒドロエルゴタミン	116	ビタミンD	117	リスリド	116, 122
スタチン製剤	108	フェンテルミン	117	リン酸塩	117
セビメリン	120	フェンフルラミン	117	ロピニロール	116
セフボドキシム	120	フルオキセチン	115		
選択的セロトニン		プロモクリプテン	116		
再取り込阻害剤	115	ベルゴリド	114, 116		