

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*

Aug 2014  
Vol.29 No.4



## ひとは言葉を求める—数値や計測ではみだされぬもの\*

Andrew Herxheimer (UK コクラン・センター名誉フェロー)

\*Humans need words - counting and measuring is not enough\*

\*\*Talk given at the meeting of DIPEX International in Kyoto, 20 July 2014.

本論文は先月京大稲盛ホールで開催された DIPEX International のシンポジウム「病いの語りが医療を変える」で行った基調講演草稿を、演者自身がまとめたものである。著者の Andrew Herxheimer 博士は著名な薬理学者であると同時に、コクラン・センターや DIPEX の創設にも関わり、まさに EBM と NBM の起点からその普及と発展に尽くし、医療を患者の視点から捉えることの重要性を身をもって示してきた医学界のオピニオンリーダーの一人である。

HB

人々が家族や友人に自分が体験した重要なことを話す場合は、その出来事を描写するとともに、それを自分がどう感じ、何を考えたかを語るものです。語りは、その人特有の言葉やジェスチャーを用いて伝えられます。聴き手にとっては、それらの口調や身振りが、相手の物語を理解し、共感し、また自分自身の考えを伝える上で役立ちます。質問したり、共感したりすることもあるでしょうし、おそらく何らかの説明や助言を行ったり、別の視点から考えてみてはと示唆することもあるでしょう。このような会話では、その体験が何故彼らにとって重要であるかは明らかです。

医師との会話は、これとはまったく違います——大概是、短い会話で、病気の診断と治療方法の決定に焦点が向けられています。医師には習慣化している独自の事案があり、患者の考えや感情を聞き、理解するため

の時間はほとんどありません。また、医師が診断結果を説明し、提案する治療方法について話し合おうとしても、大抵の患者は身体の機能や薬に関する基礎知識がないため、医師の言うことを十分に理解できません。彼らはその会話に対等の立場で寄与することができないのです。

理想を言えば、新たな健康問題に直面した人は誰でも、関連する解剖学や病理学など重要なバックグラウンド情報を含めて、該当する事柄について基礎知識を得るために迅速かつ短期間のコースを受ける必要があります。薬の価値や薬の上手な使い方に関する知識も得る必要があります。現在、「新米患者」のためのそのようなコースはないですし、必要な時に患者を教育する医師・看護師・薬剤師・その他の人々もいません。

### どこに助けを求めるか？

自分に理解できない問題や、対処



する技能を持ち合わせていない問題が緊急に起きた時、私たちはどうするのでしょうか？助けを求めて、家族・友人・隣人・同僚の中から関連する知識や経験を持つ誰かを探すことでしょう。問題が病気である場合は、自分と同じような病気(ときには、それほど似た病気でなくとも)を自ら経験した人、あるいはその家族から、多くのことを学ぶことができます。何が恐ろしかったか、どんなことが分かったか、それに対してどのように対処したか、何が助けになったか、何が難しかったか、どこでよい情報を見つけたか、役に立たないあるいは悪質な情報源はどれだったか？私たちが知りたいのは、どんなことが起きる可能性があるのか、さまざまな結果が起る可能性はどれくらいあるのか、どのような難題を伴うか等であり、その上で第一、第二、及びその他の望ましい治療方法の選択肢について注意深く考慮することができるのです。

信頼できる、分かりやすい情報がすぐに得られる場所はどこでしょうか？もしも、そんな知識を持ち、信用できる人々を知っていれば、その

人に直接質問することができます。しかし、大抵の人はそんな知人がいませんから、専門のウェブサイト(保健医療サービスのウェブサイトや、特定の病気に関与している公的研究機関や慈善団体のウェブサイト)を頼りにしなければいけませんし、いまでは DIPEX International に所属する私たちのようなグループが、病気や治療法、およびその結果などに関する個人的な体験を収集・分析していますから、そのようなサイトも対象になります。

知りたいことに関連する、信頼できる最新情報を求めてインターネットを検索するには、技能が必要であり、それを得るためには学習と訓練が求められます。私たちはまた、ウェブサイトの背後にある動機についても理解していなければなりません。例えば、特定の疾患による苦痛を軽減したいとか、特別な治療方法やサービスを宣伝し売り込みたい、法律を変えたい等の様々な動機があることを知っておく必要があります。慈善団体は、より多くの資金を集め、会員を増やすために誇張した情報を提供する可能性もあるからです。

臨床研究を集約しているサイトがあったら、そのサイトの健全性、妥当性、情報源としてバイアスが加わる可能性についてチェックする必要があります。名声や影響力を得たいという著者や施設の願望(テレビやフェイスブック、ツイッターなどのソーシャルメディアの発展にともなって、こうした傾向をますます助長してきている)もチェックしなければなりません。研究の妥当性と意義を評価することは複雑で学習することは難しいのですが、比較的新しいいくつかのサイトが助けになることでしょう。それらのサイトは英語圏ではじまったものですが、いまでは他の言語で作成されたものも2、

3あり、下記のようなサイトです：  
<http://us.cochrane.org/CUE>  
<http://www.testingtreatments.org/>  
<http://summaries.cochrane.org>

臨床研究と病気体験には重要な違いがあります。研究の主要かつ本質的な部分は数値であり、次のような重要な疑問に答えるものです。

ある特定の疾患を持つ患者が死亡する割合と回復する割合は？それにはどれくらいの時間がかかるか？性別、年齢で転帰はどのように変化するか？起こりうる各種合併症の頻度と程度は？それらを予防するためにどのような治療があるのか、そしてそれらはどの程度有効なのか？その疾患の治療方法はどのくらい有効なのか？もし治療を受けずに回復する場合、回復するまでにかかる時間は？治療はいつ開始し、どのくらい継続すべきか？この鎮痛剤はどのくらい効いているのか？その薬に副作用はあるのか？使用期間は週の単位か、それとも月の単位か？

医師が診察中にこれらの質問に簡潔・完璧に答えられることはめったにないのですが、治療方法を決断するため患者には何らかの回答が必要です。医師は治療方法と推薦理由について説明はしますが、選択しなければならぬのは患者なのです。

医療専門家(特に医師)と患者が、病気と健康に関する体験の物語を広く共有し、これを研究への理解と明快な説明と一体化することで、お互いの対話や理解は大いに改善されるであろうと私は確信しています。医師・看護師・薬剤師・その他の医療専門家の語る疾病体験の収集は、そうした方向への足がかりとして、いわば特別編という位置づけができるかもしれません。私は10年ほど前に、医療専門家たちの病気体験の語りを、ごく一部でよいから(たとえば、一般の人々の病気体験の10%

程度を)、英国の DIPEX のモジュールの中に加えて、他の語りと比較してみることを提案したのですが、それは専門家の体験を一般の人々の体験よりも優位に扱うことになるという一部研究者からの反対があって、実現しませんでした。しかし、専門家と他の患者の経験の違いを比較することはきっと興味深いことになるだろうと思っています。

このような病気体験の語りを、日常診療や医学教育の場面で利用することは、患者と医療専門家との間の誤解を減らし、より細やかな配慮を生み出すことに連なることでしょう。個人的な体験の物語は、私たちが科学的医学を通して学ぶ事柄の全てを補完する重要かつ不可欠な存在であり、長期的には私たち一人一人が、この物語の価値を高く評価し尊重するようになることを期待しています。例えば、この30年間のEBMの発展は喜ばしいことではありますが、そのことがまた多くの医科学研究者たちが「物語」を価値のない逸話として棄却してしまうと言う結果をもたらしたのです。このような見解は便益を求める場合には概ね妥当な主張ですが、有害事象や損傷に関しては誤りです。こうした事柄は物語を通じて明らかにされるものであり、その後ではじめて、更なる調査や分析が開始されるからです。

結論として、人々を救い支援するために、私たちは病気の物語に注意深く耳を傾け、それらを真剣に受け止め、そこから学び利用しなくてはならないのです。私は次の2冊の本を心から推薦します：

1. Greenhalgh T & Hurwitz B (eds). Narrative based medicine. London: BMJ Books, 1998. ISBN 0-7279-1223-2
2. Charon R & Montello M (eds). Stories matter. New York & London: Routledge, 2002. ISBN 0-415-92838-9 (pbk.)

## 新製品の批判的吟味：追加資料：害の評価

ISDB Manual (2005) Chapter 8 Reviewing a new drug: Is it a therapeutic advance?  
Annex to Chapter8 (Evaluating harm)

前回(2014 年 6 月号)「新製品の批判的吟味：治療上の進歩はあるか?」と題して、ISDB マニュアル第 8 章の本文を翻訳紹介し、解説した。欧米では、薬剤の評価で動物実験、とくに毒性試験の結果を利用する習慣が乏しいため、同マニュアルでは、「害の評価」に関して用いるべき毒性試験などに関する記述が追加資料(Annex)扱いとなった(起草を担当した訳者(HR)の初稿の段階では本文に含めていたのだが)。今回は、害の評価に関して必要な事項を解説した追加資料(Annex)部分を翻訳し、解説を加える。

TIP 誌や「薬のチェックは命のチェック」誌の記事に初めて接した読者からは、「なぜそんなことまで言えるのか?」「極端すぎる」との批判が寄せられてくることもある。しかし、臨床的・疫学的な害のデータが揃っていない段階で、一見極端ともいえることを大胆に予測できたのは、因果関係の判定に前臨床データを積極的に活用してきたからである。

この方法と、それによって導き出された予測が正しかったことは、その後の臨床的・疫学的データによって裏付けられてきた。前回紹介した本文とともに、今回の害の評価の方法についても、じっくりと読んでいただければ、薬剤の批判的吟味を、医薬品情報誌がどのようにして行っているかを理解し、疑問のかなりの部分が解消されるのではないかと考える。2013 年に医学ジャーナリスト協会賞・特別賞を受賞することができたが(<http://meja.jp/>)、その授賞理由はまさしく、こうした実績によるものと認識している。

基本的心構えとしての「リスクというより害を議論すべき」という含蓄の深い言葉も、心にとどめていただきたい。用語は重要である(HR)。

### 1. 「リスク」より「害」を議論すべき

医療従事者は、治療による利益と害に関する自らの理解や認識を、できるだけ詳しく患者とその家族に話す必要がある。その際、利益や害に関する重点の置き方は、人によって大きく異なるという点を認識してお

くことが大切である。医療介入を薦める医師は、その利益が起こりうる害を上回ると信じて薦めるものである。多くの場合、どのような利益と害があるのかを詳しく説明するには、また、その説明を患者がどう感じたかを知るためには、診察時間は短す

ざる。そして、多くの医師は、利益と害について明確に説明する技量がなく、また、これらの側面についての重要な情報を持っていないことも多い。

「害」という意味で「リスク」という言葉が使われることが非常に多く、これが曖昧さや混乱を招いている。広く用いられている「利益対リスク比」という表現は無意味である(そのような比は存在しない)。医療介入を行う決定を下す前に、介入による利益と害の重要性を比較検討するべきであり、それは医師と患者が一緒に行うことが理想的である。その他、利便性や費用などの有利または不利な点も重要であるかもしれない。この分析には、利益と害の両方を考慮する際と同じ観点をを用いることが必要となる。これらの観点は明白であるが、一般的に認知されてこなかった。このような状況において、利益または害には以下の 4 項目の観点がある<sup>1</sup>(訳註 1, 2)。

1. 害の**性質**，すなわち，症状，重症度，時間的経過(発症，期間，可逆性)
2. **頻度**
3. **発症する人にとっての重大性**
4. **発症を予知，減じ，予防する手立てがあるか，どうすれば利益を最大にできるか。**

**訳註 1**：上記 4 点に加えて、次の項目で述べる**因果関係**がどのように評価されているかを意識する必要がある。「因果関係なし」という国やメーカーによる評価は、しばしば意図的になされるので、それを信じるとしばしば評価を誤るので注意が必要である。例：タミフルによる突然死や異常行動後の事故死(薬のチェックは命のチェック，No122005 年増刊，TIP 誌 2008 年 7/8 月号，2011 年 7 月号，12 月号など多数)

**訳註 2**：上記 4 項目(因果関係を加えて 5 項目)は、医療に用いることが適切であると評価できる薬剤についての観点である。一方、日本では(海外でも)数々の薬害事件があり、害のために薬剤としての使用が不適切であるにも関わらず、使用し続けられているものも少なくない(イレッサや、タミフル、非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)系解熱剤がその例である)。これら重大な害の場合には、以下の 3 項目について、検討が必要である(TIP 誌や、「薬のチェックは命のチェック」誌では、常にこのことを意識して、薬剤の害を批判的に吟味してきている)。

1. その薬剤はどうしても必要か?
2. 前臨床段階でわからなかったのか?
3. 市販前にはわからなかったのか?

医師に期待されることは、それぞれの利益と害の性質および確率を知ったうえで、利益を最大化し害を最低限に抑える方法を知っているか、知らなければ調べて見つけることである。しかし、期待する利益と潜在的な害をどうみなすのかを語るの(明確に考えるために助けを必要とするが)、患者だけである。医師は利益がどの程度患者にとって重要であるかを明らかにすべきである。例えば、薬剤の服用や手術の利益が「それを受ける時の労力(面倒さ)に見合うものかどうか」、そして特定の害が特定の患者にとって特に危険または耐えられないものであるかどうかなどの点である。人が抱く恐れ、望み、また優先事項は、大いに、そして予測不能なほどに多様である。

## 2. 害作用の因果関係の評価

薬剤の使用と害作用との関連は、(基本的には)疫学的手法に基づいて評価すべきである(**Box1**を参照)。

これは、一例の臨床症例から因果関係を評価することができないということの意味するものではない。臨床試験において重要な有害反応症例(**訳註6**)が1件ないし数件報告されていることを発見した場合には、医学文献(例えばPubMedやEmbase)で公表された症例シリーズおよび/または疫学的分析研究報告を検索す

### Box 1. 因果関係分析のための基準(訳註3)

1. **関連性(Association)**—何らかの疫学的な関連が認められる。バイアスと交絡要因を考慮する。
  2. **時間性(Temporality)**—原因となる事項が、結果となる事象に先行している。その疫学調査は、時間性が証明されるように、適切に計画されているかを検討する。
  3. **一貫性(Consistency)**—異なる集団で、かつ異なる状況の下で(すなわち、場所と時期を異にして)、繰り返し関連が認められる。
  4. **強固性(Strength)**—
    - a) オッズ比が高い(**訳註4a**)
    - b) 有意性が高い(p値が低い)または、オッズ比の95%信頼区間の下限值が高い(**訳註4b**)
    - c) 用量反応関係がある
  5. **特異性(Specificity)**—例えば、サリドマイド胎児障害：関連性が特異である。(訳註5)
  6. **整合性(Coherence)**—他のエビデンスと首尾一貫している：
    - ・他の臨床的エビデンスと矛盾しない
    - ・非臨床的(基礎的)実験から得られたエビデンスと一致している
- \*情報源：他の文献<sup>2,3</sup>による。

ればよい。もし1件とか数件だけしか症例報告が見つからなかった場合には、次のアルゴリズムを用いてそれらを個別に評価することが可能な場合がある(**Box2**を参照)(**訳註7**)。

このアルゴリズムは、臨床試験報告の著者らが、有害事象は研究対象の薬剤とは無関係であると結論付けた際に有用となり得る。著者らが治療とは無関係であると誤って分類した有害事象が、このアルゴリズムを使うと疑わしい害反応とし

て認められることが非常によくある。症例対照研究のような疫学的分析データが、有害事象と薬剤の有意な関連を示唆していれば、**Box2**にある基準を使って因果関係を分析するとよい。

例えば、糖尿病用薬剤ピオグリタゾンの臨床試験で、心筋梗塞、入院の必要な重篤な動悸、虚血性発作などの心血管イベントが時折報告されたが、治験医師は、たいていそれらを無関係なイベントとして分類していた<sup>5</sup>。薬剤以外の原因が有害

**訳註3**：因果関係が海外でも激しく議論された例として、たとえばフェノテロールによる突然死があり、疫学的関連、時間性、一貫性、強固性、整合性について、すべて該当するため、因果関係が明瞭であることを論じた(TIP誌2002年1月号)。

**訳註4a**：リスク比、あるいはハザード比で表されることもある。いずれにしても、これは、点推定値が高いかどうかの議論である(95%信頼区間については、4-b)で述べている。

**訳註4b**：害についての議論であるから、当該薬剤群にイベントが多いかどうかの問題になるため、オッズ比(ハザード比などを含む)の点推定値が1を超え、95%信頼区間の下限值についても、1を超えるかどうかの問題であるので、このような表現となっている。

**訳註5**：特異性が認められるのは、ごく限られた例であり、一般的には必要としない。

**訳註6**：担当医が因果関係を否定し、単なる「有害事象」として報告されていることのほうが多い。

Box 2. 薬剤の有害反応を評価するためのアルゴリズムの 1 例 (文献4)

	はい	いいえ	分からない	例
1. この有害反応に関して, 確実な証拠となる報告がすでにあるか.	+1	0	0	0
2. 疑わしい薬剤が使用された後で有害事象が発生したか.	+2	-1	0	2
3. 薬剤が中止または特定の拮抗剤が使用された際に, 有害反応は改善したか.	+1	0	0	0
4. 薬剤の使用を再開した際に, 有害反応が再発したか.	+2	-1	0	0
5. 単独で有害反応を引き起こした可能性のある他の原因があるか.	-1	+2	0	-1
6. プラセボを使用した際に, 有害反応が再び起こったか.	-1	+1	0	0
7. 血中(体液中)に毒性濃度の薬剤が検知されたか.	+1	0	0	0
8. 用量増加で害反応が重症化, もしくは減量で害反応が軽減したか.	+1	0	0	0
9. 当該薬剤または類似薬剤を用いて同様反応を経験したことがあるか.	+1	0	0	0
10. 何らかの客観的エビデンスで関連が確認されたか.	+1	0	0	0
	<b>合計スコア*</b>			<b>1</b>

\* 合計スコアが9以上の場合は確実な因果関係 (definite), スコア5-8で因果関係の可能性が高い (probable), 1-4で因果関係の可能性 (possible) を示唆する.

反応を引き起こした可能性もあるが, アルゴリズムに基づくと, それらは「因果関係の可能性がある」と分類されるべきである. さらに, ピオグリタゾンの動物実験データは, 用量依存性の心毒性を示し, その心毒性プロフィールは臨床試験で見られた毒性プロフィールと類似している. これらの所見は, 薬剤と有害事象の強い関連を示すものであり, したがって心血管イベントは「因果関係がほぼ確実」なピオグリタゾンの害反応と分類することができる.

抗うつ剤 SRI (訳註 8) の臨床試験における自殺イベントは, 悪名高いもう一つの例である<sup>6</sup>. 同様の理由で, これらのイベントも少なくとも「関連の可能性がある」と分類されるべきである.

Box 3. 薬剤の化学構造から作用が予測可能な例

例 1. 1990 年 / 91 年, 尿失禁治療剤テロジリン との関連で Torsades de pointes 不整脈が報告された.

ドイツの情報誌 Arznei-telegramm は, テロジリンの化学構造が, 致死的な不整脈を引き起こすとして 10 年前に販売停止となった抗不整脈剤プレニラミンと非常に近いことに気がついた. 薬剤の構造類似と害作用の類似性に関する疑いについて同誌が出版した (arznei-telegramm 1991; no 8: 65) ところ, 製薬企業はすぐにテロジリンの販売を停止した (arznei-telegramm 1991; no.9: 79). この時まで, 製造業者は両剤の化学構造の類似性を認識していなかった.

例 2. アトモキセチンは現在, 注意欠如多動性障害 (AD/HD) の治療に承認されている. この薬剤は以前, 国際一般名トモキセチンという名称で, 抗うつ剤として臨床試験が行われていた. アトモキセチンは, フルオキセチンなどセロトニン再取り込み阻害剤 (SRI) と化学構造が非常によく似ている. このことは, 両剤で見られる攻撃的行動などの有害反応を理解, 評価する手がかりとなる (arznei-telegramm 2005; 36: 33-4).

寄稿 Arznei-telegramm [www.arznei-telegramm.de], ドイツ, Wolfgang Becker-Brueser 提供

3. 前臨床データとの一貫性を評価する

3.1. 一般的な原則

臨床試験や診療で見られた何らかの有害事象が, 治療に関係しているかどうかを評価したい場合, 他の臨

訳註 7: 1 例のみの場合, 承認から間もない新製品の場合には, 臨床報告は限られている. この場合には, 次項(第 3)で説明するように, a) 前臨床データ(毒性薬理, 毒性試験, 薬物動態), あるいは, b) 第 I 相試験の結果から, 因果関係を推定することが可能な場合が少なくない. a) の例: イレッサでは, EGFR 欠損マウスは生後 8 日以内に, その多くが肺の虚脱, 急性呼吸不全で死亡した(TIP 誌 2008 年 9 月号). タミフルの睡眠中呼吸停止後の突然死は, 7 日齢ラット 24 匹中 18 匹が数時間以内に呼吸不全で死亡したことから, 因果関係ありと推定できる(TIP 誌 2005 年 2 月号). b) の例: パキシルの敵意・暴力, 他害行為は, 動物実験(サル)の結果(TIP 誌 2004 年 12 月号)や, ヒト第 I 相試験の結果(2009 年 8/9 月号)で判明していた.

訳註 8: 一般的には SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害剤) と表記されるが, 実際には選択的に働いているものではなく, メーカーがそういうイメージを持たせて造語したものである. ここでは SRI を用いる.

訳註 9: 場合によっては, Cmax (最高血中濃度)や, 脳中濃度との比, しかも健康人の血中濃度や脳中濃度ではなく, 薬剤を使用する病態モデルでの血中濃度や脳中濃度(Cmax)を比較すべき例がある. タミフルによる突然死の因果関係の推定には, 非病態モデル(成熟ラット)と病態モデル(7 日例ラット)での血中濃度 Cmax や脳中濃度 Cmax との比較が重要であった(TIP 誌 2007 年 12 月号, 2008 年 1 月号).

## Box4: 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

### 例1: ピオグリタゾン<sup>5,10</sup>

1. ラットでは、血糖低下作用を示すピオグリタゾンの用量(3.0mg/kg/日)は、慢性毒性を起こす用量(3.6mg/kg/日)と大体同じである。
2. 最も重要な所見の一つは、心毒性であり、その内容は以下のようなものがある(訳註12)。
  - ・心肥大(安全量は0.9 mg/kg/日、毒性量は3.6mg/kg/日)
  - ・局所壊死を伴う心筋症、心/肺の重量増加、あるいは肺出血(安全量は3.6mg/kg/日、毒性量は14.5 mg/kg/日)
3. これらの所見は、ピオグリタゾンの有害事象(との因果関係)を解釈する上で重要である。心筋梗塞や心不全が、ピオグリタゾンの重要な害反応の一つとして後に明らかになった。

寄稿「薬のチェック」、日本、浜六郎提供 [www.npojip.org] (訳註13)

床データだけでなく、前臨床データも、イベントとの因果関係を調べるのに大いに役立つ。

他のエビデンス、とくに実験で得られたエビデンス(例えば薬理試験や毒性試験)との整合性(一致)を議論することは重要である。ヒトの安全性薬理試験と急性・慢性毒性試験(単回・反復毒性試験)における類似した所見を探すとよい。何らかの所見を見つけた場合、動物とヒトで活性体(非結合型薬剤がより好ましい)のAUC(曲線下面積)値を比較する(訳註9)。動物とヒトのAUC値が近ければ、ヒトで見られた有害事象が薬剤と関連していることを示している。一般に製薬企業は、リスクを評価するために必要な決定的に重要なデータを公開したがるが、ということを認識しておかなければならない。したがって、それらの重要なデータを請求できるときにはいつでも請求し、FDA

のような規制当局のウェブサイトを検索すべきである。

### 3.2. 新製品の化学構造

新製品の化学的性質を調べることも有用なことがある。新製品の化学構造を既存の薬剤と比べることで、どのような類の効果が展開するのかという印象を得ることができる。この比較は、同じ適応で販売されている薬剤に限定するものではない(Box3の例を参照)。

### 3.3. 害作用のプロフィールを考慮する

心電図のQT間隔や、ホルモンと心血管への影響などの安全性薬理試験のプロフィール、単回投与あるいは反復投与における毒性プロフィール、発癌性試験は、有害事象との因果関係を評価する際に有用である。

### 3.4. 同じ動物での毒性と効力レベルの比

同じ動物での毒性と効力レベルの比も、因果関係を評価するのに重要なもうひとつの情報である(左記、Box4のピオグリタゾンの例を参照)

### 3.5. 動物の毒性(安全)レベルに基づくヒトへの外挿:

- a) mg/kg(体重換算)を使用してはいけない
- b) 曲線下面積(AUC)を使用する(訳註9)
- c) AUCが入手できない場合には、mg/m<sup>2</sup>(体表面積換算)を使用する。マウスはmg/kgの9~11分の1、ラットはmg/kgの5~6分の1でヒト用量に換算する(訳註10)

AUCは、化合物の血中濃度と生体内での滞留時間を考慮に入れているため、最も包括的な薬物動態学的エンドポイントであると考えられている(ICH-S1C<sup>7,8,9</sup>)。動物に毒性を示さない限界量(最大無影響量:NOAEL)における活性体(訳註11)のAUCと、ヒト用量(通常の臨床用量)における活性体のAUCを探す。これら二つの比が、最も重要な薬剤の安全性パラメーターである。亜急性ないしは慢性毒性試験で、比が1未満であれば、おそらくその物質は3か月以上使用すると非常に有害である(例えばピオグリタゾン<sup>10</sup>[Box4を参照]とゲフェチニブ<sup>11</sup>)。亜急性および/または慢性毒性試験で、比が1から3であれば、その薬剤は3か月以上使用すると非

訳註10: マウス最大無影響量(NOAEL: 最低毒性量ではないことに注意)が100mg/kgの場合は、 $100 \div 10 = 10$ mg/kgがヒト用量と同等とみなしうる。そこで、ヒトの臨床用量2mg/kgと比較し、 $10 \div 2 = 5$ を概略の安全係数と考える。

訳註11: 一般には、当該薬物が活性かどうかは、添付文書や申請資料概要などで述べられているが、活性体の毒性が強い場合には、必ずしもそれが明確に述べられていない場合がある。そして、示されているのは、ほとんどが毒性の少ない未変化体の血中濃度やAUCである場合、評価を誤ることになる。サルメテロールがその例である(TIP誌2008年4月号)

常に有害となる可能性がある (例えばセリバスタチンの比は ほぼ 2 であった)。

日本では、上記のようなデータが、薬剤の販売承認後、数か月以内に入手可能となる新薬承認情報パッケージ(NAP: 国の審査結果報告書とメーカーによる申請資料概要の組み合わせ)から入手可能である。データはインターネットで入手できる (訳註 14)。

Box 5 と Box 6 (次ページ)は、動物における毒性データでどのようにヒトでの影響を予測することができるかを示す、別の 2 例である。

### 参考文献

1. Herxheimer A. Communicating with patients about risks and harms. *PLoS Medicine* 2005; 2 (2):e42-43.
2. Fisher FD. An introduction to epidemiology - a programmed text. Appleton-Century-Crofts/New York (A Publishing Division of Prentice-Hall, Inc) 1975.
3. Rothman K J and Greenland S. Causation and causal inference in Rothman K J and Greenland S eds. "Modern Epidemiology 2nd Edition" Lippincott Williams & Wilkins. 1998.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.*

## Box 5 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

### 例 2: フルチカゾン<sup>12</sup>

フルチカゾン 200  $\mu$ g を 52 週間にわたって吸入したイヌで、副腎萎縮が引き起こされたことを示す重要な動物毒性データを入手した。12kg のイヌのフルチカゾン 200  $\mu$ g 吸入は、ヒトの 400  $\mu$ g/日と同等であり、これは臨床用量の範囲内である。

吸入コルチコステロイドの処方のおよそ 13% がフルチカゾンであった一方で、副腎障害を起こした患者の 94% がフルチカゾンを使用していた。報告されたすべての症例で、推奨される用量以上のフルチカゾンが使用されており、臨床用量のフルチカゾンが副腎の機能不全を誘発し得ることが結論付けられた。

ある小児科医は、吸入フルチカゾン・プロピオン酸塩(FP)の使用に関連する副腎機能不全の症例を経験していた。彼は、副腎障害と吸入コルチコステロイドに関する疫学研究を報告する論文をどのように分析するかを当方へ質問してきた。その論文は、副腎障害と FP の非常に密接な関連を示していた。われわれは動物とヒトでの FP の薬物動態と慢性吸入毒性試験を検証した。それらのデータは、FP にはコルチコステロイド受容体への結合親和性があり、それはデキサメタゾンよりも 18 倍強力であること、そして排泄半減期は 2.4-3 倍長く (5-6 時間に対して 14.4 時間)、通常の臨床用量範囲内 (400  $\mu$ g/日) で組織学的に確認された副腎萎縮をイヌで引き起こすことを示していた。FP のトラフ値は、第 I 相試験で 1 週間後に上昇して検出閾を超えた。6 か月以内に、通常の臨床用量で吸入 FP の治療を受けた患者の数は、副腎皮質ホルモン(ACTH)を用いた検査で non-responder となった。

寄稿 「薬のチェック」、日本、浜六郎 [www.npojip.org] (訳註 15)

- 1981 Aug; 30(2): 239-45.
5. Pioglitazone hydrochloride, New Drug Approval Package (NAP): Japan Pharmacists Education Center 1999 (in Japanese) <http://www.jpec.or.jp/>.
6. GlaxoSmithKline. Study Reports of Paroxetine for pediatric and adolescent patients: Unipolar Major Depression: Study 329: [www.gsk.com/media/paroxetine.htm](http://www.gsk.com/media/paroxetine.htm)
7. ICH Guidelines : Safety Guidelines [www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=254](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254).
8. S1C : Dose Selection for Carcinogenicity Studies of Pharmaceuticals [www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=276&@\\_TEMPLATE=254](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_TEMPLATE=254);
9. Addendum to S1C: (Addition of a Limit Dose and Related Notes) [www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@\\_ID=276&@\\_](http://www.ich.org/UrlGrpServer.jsr?@_ID=276&@_)

訳註 12: このほか、3,6mg/kg 群で、脂肪組織の肥大化と、脂肪細胞と起源を同じくする骨組織の形成異常(骨量減少や骨形成異常、骨端線閉鎖)などが同じ慢性毒性試験で認められていること、同用量 1 年投与で膀胱癌が増加していたことも TIP 誌 2000 年 4 月号で触れた。

訳註 13: TIP 誌(2000 年 4 月号 10 月号, 2006 年 1 月), 薬のチェックは命のチェック(2001 年 1 月創刊号)では、ピオグリタゾンの毒性について述べたが、その後、欧州(特にドイツ, フランス)では、前立腺癌の多発、骨折の多発のためにピオグリタゾンの販売を停止し、回収措置を講じた(TIP 誌 2010 年 12 月号, 2011 年 6 月号)

訳註 14: 現在は、PMDA の「医療用医薬品の承認審査情報(検索ページ) [http://www.info.pmda.go.jp/info/syouin\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/info/syouin_index.html) および [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku\\_previous\\_index.html](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_previous_index.html) (1999 ~ 2000 年分のみ) で入手可能である。

訳註 15: 薬のチェックは命のチェック No14 (2004 年 4 月), TIP 誌 2004 年 3 月号, 4 月号

## Box 6. 臨床的な影響(毒性)を予測するための動物毒性データ利用例

### 例3: タクロリムス<sup>13-15</sup>

タクロリムス(プロトピック)軟膏のヒトでの使用は、大規模の長期ランダム化比較試験がまだ行われていないため、発癌性があることを示す確実なデータはない。しかし、0.03%と0.1%のタクロリムスを使用し、偽薬と賦形剤の対照群を用いた2歳のマウスでの発癌性研究がある。この研究にはAUCなど毒性動態学的データとAUCなどヒトの薬物動態データが含まれている。

低濃度(0.03%)のタクロリムスは、すべての部位で賦形剤だけの対照群よりも多く癌を誘発した。したがって、臨床での長期使用は悪性腫瘍を引き起こし得る。小さな乳幼児のほうが成人よりも影響を受けやすいと考えるのが論理的であろう。

2003年6月26日、厚生労働省の諮問委員会は、「薬のチェック」とTIP誌の動物の発癌性試験とタクロリムスの治療を受けた患者での同剤の濃度を考えると、癌の発生が予測できるとの主張に基づく要請に応じて、タクロリムス軟膏の使用に関連する発癌の危険性についての警告を添付文書に記載する決定を行った<sup>13</sup>。

2005年3月10日、米国食品医薬品局(FDA)は医療専門家に対して、エリデル(ピメクロリムス)とプロトピック(タクロリムス)は潜在的な発癌性があるため、指示に従ってのみ、他の湿疹治療が試され効果がなかった場合にのみ処方するよう忠告した。さらにFDAは同2剤に関して医療専門家向けの説明書に黒枠囲みの警告を追加し、患者のための薬剤の使用説明書を開発している<sup>14</sup>。

これらの対応は、FDA小児科諮問委員会の会議(2005年2月15日)に続くものである。この会議では、異なる3種の動物での発癌性に関する所見が再検討された。データによると、エリデルまたはプロトピックの治療を受けた小児と成人で、癌の報告は数件しかなかったが、薬剤の用量が増えるにしたがって、癌のリスクも増加することが示された。ほとんどの癌は、市販開始の数年後に、初めて明らかになるであろう。

2005年5月18日、EMAもエリデル(ピメクロリムス)とプロトピック(タクロリムス)の潜在的な癌の危険性について調査を始めた<sup>15</sup>。

寄稿 「薬のチェック」、日本、浜六郎提供 [www.npojip.org] (訳註16)

**訳註16:** その後、ヒトでも疫学的に癌の多発が報告されたので、前臨床段階のデータに基づく指摘が適切であったことが証明された(TIP誌2010年4月号)。

- |  |  |
|--|--|
| <p>TEMPLATE=254.</p> <p>10.Kusuri-no-Check Editorial team. Don't take ACTOS !!! Kusuri-no-Check (Check-up your Medicines) No1: 2004 ; p36-39 and p43-47: browsable at www.npojip.org/english/check-up1/check-up04.htm.</p> <p>11.Hama R and Sakaguchi K. Gefitinib story. ISDB Newsletter 17(1) (Mar. 2003): 6-9 : www.npojip.org/english/The-gefitinib-story.pdf.</p> <p>12.Hama R Adrenal Insufficiency induced by inhaled fluticazone propionate. The Informed Prescriber. 2004; 19: 25-29: This summary will be browsable at the following site in a few months: www.npojip.org/english/</p> <p>13.Hama R and Shimazu T. Tacrolimus (Protopic) ointment and cancer risk. The Informed Prescriber</p> | <p>2003; 18: 86-90. This summary is browsable at the following site: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/20054089OPH2_09_Rokuro%20Hama%20letter.pdf and www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089OPH2_10_Rokuro%20Hama%20slides_files/frame.htm.</p> <p>14.FDA pediatric Advisory Committee Feb 15 www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/2005-4089s2.htm.</p> <p>15.CHMP to look at potential cancer risk with pimecrolimus &amp; tacrolimus. SCRIP (2005) 3053 (May 11): 30.</p> |
|--|--|

## バレニクリン(商品名チャンピックス)による自死 —因果関係はもはや明白である—

別府宏暉\*

前号では、禁煙補助薬バレニクリンによる自殺行動と抑うつ症のリスク増大を、不均衡分析という疫学的手法を用いて証明した論文を紹介した。今回は具体的な事例を紹介することで、バレニクリンのもつ危険性を提示したい。

### 症例

A 氏(男性, 死亡時年齢 32 才) [は 2012 年 8 月 2 日に、自宅の居間で死亡しているところを発見された。死体検案書によると、死因は定型的縊死であるとのことであった。本稿では、母親の陳述、診療録・診療明細書・調剤明細書、残されたメールの記述、および本人が死亡の直前まで服用を続けていた禁煙補助薬バレニクリン(商品名: チャンピックス)の添付文書、ならびに同薬に関する文献をもとに、その自死の原因がバレニクリンの副作用に起因するものであることを述べる。

### 【学歴・職歴】

A 氏は平成 8 年 3 月に〇〇高校を中退後、M 社、N 社などの会社に勤務したが、以前から抱いていたプロゴルファーになりたいという夢を実現するため、研修生としてゴルフ場に勤務するようになった。しかし、早朝より夕方までゴルフ場の仕事に追われ、練習をする時間はほとんどなかった。その後プロゴルファーの夢を断念し、ゴルフショップに就職した。給与面に不満はなかったが、ただの販売員に過ぎないことに疑問を感じ、資格を持つ必要があると感じて、クラフトマンの技術をも身につけた。たまたまスポーツ関連の B 社のプロゴルファー専門のサポートスタッフの募集があり、採用試験を受けると、手先が器用な事を見込まれ、入社することができた。業務

の内容は、トーナメント会場に設置されるサポートカーの中でプロのゴルフクラブの修理やフィッティングをする仕事だったが、全国を飛び回り、プロゴルファーと接することができる上に、顧客からその技術を高く評価されなど、仕事にも充実感を感じるようになっていた。

しかし、収入面では必ずしも十分ではなく、離婚して別居している妻に送る娘の養育費(毎月 35,000 円)を差し引くと、月々の家賃や生活費にも苦勞していた。そのため、父親の知人であるプロゴルファーの紹介で、最後の職場に就職することになった。生活に余裕はなかったが、娘の養育費の送金、家賃などを滞納することはなく、自殺を図るほどに追い詰められた生活ではなかった。また、新たに移った工房でも、クラフトマンとしての技術力は評価を受け、レッスンプロやお客様の信頼を得ていた。

### 【家族歴・結婚歴・交友等にもみる人間関係】

〇才で結婚し、長女も生まれたが、翌年には別居、さらに数年後には離婚している。しかし離婚後も元妻子との関係は良好で、娘とのメールのやりとり、年に 2 回ほど面会するなどしていた。実母とも電話のやりとりは頻繁におこなっており、何人かの親しい友人、知人もいて孤独やうつ状態で悩んでいる様子はなかった。禁煙治療を始めた動機も、娘へ

の仕送りを行う上で、余分な支出を切り詰めたいという思いから始まったと推定される。メールのやりとりからみても、友人・顧客との関係も良好であったことが分かる

### 【バレニクリン服用とその後の変化】

診療録・診療明細書・調剤明細書の記載によると、A 氏は 6 月 27 日に禁煙治療のため D クリニックの禁煙外来を受診している。訴えは咳・痰がときどきあり、労作時・運動時の息切れがあり、ブリンクマン指数は 720、呼気 CO 濃度 42ppm とヘビースモーカーであった。6 月 28 日より、バレニクリン 0.5mg、1 錠/日から投薬を開始し、経過をみながら漸増した。1 週間後にはバレニクリン 1mg 錠を 1 日 2 回服用するようになり、これを継続。初めのうちは、30 本/日近くの喫煙だったが、2 週間後には完全に中止できた。この頃から、吐き気、不眠、眠りが浅く、日中の眠気などが出現するようになり、ドンペリドン(商品名: ナウゼリン)、ソルピデム(商品名: マイスリー)などが追加処方されるようになった。7 月中旬からは、朝起きられないということで、母親に毎日モーニングコールを頼む電話がかかってくるようになった。7 月 25 日(禁煙外来最後の受診日)には、副作用がきついことと、既に 2 週間禁煙できているので自力で継続できるとの判断から、担当医に治療の中止を申し出ている。ところが、これに対する担当医の言葉は「3 か月頑張れば表彰状が貰えるから頑張らしましょう」であった。

8 月 1 日午前 0 時 40 分頃、(翌日は休みの日だったが)、午前 10 時に起こしてほしいという電話が母親にかかり、その年一番楽しみにしていた映画であると言っていた。1 週間ほど前に先行上映があり、行きた

かったのだが偶々その日は娘が来ることになっていたため断念したのだと語った。話しぶりから、少しアルコールも入っているようだったが、呂律が回らないとか、意思疎通に不自由があるという状況ではなかった。ところが、同夜午前1時3分ころ、突然また母親のもとに電話が掛かり、いきなり「明日100万円振り込んでくれる?」という要求があった。「急にテレビが観られなくなった。今から壊すからお金を振り込んで」という内容で、非常にいらだっている様子だった。そして1時13分頃には、「取りあえず、電話を壊した、パソコンも壊した。テレビを壊すのをすぐ我慢している。人を殺したいくらいいらいらしている」、「壁を蹴ったら穴があいた!これってだいたい分かるんちゃう?」など、支離滅裂な内容で、本人も「最近、精神的に不安定だ」と述べており、その時点では自分でも異常性に気づいている様子であった。

しかし、自死の前日(7月31日)までは、いつも通りブログやフェイスブックの更新も行い、友人と携帯電話による普通のメール交換を繰り返しており、その内容にいらだちや異常性は感じられないことから考えると、このような精神症状がきわめて短期間のうちに出現・増悪したことが推定される。

家族は、余りにも不可解な息子の「自死」の理由が納得ゆかず、インターネットで調べた結果、バレニクリンの副作用を知り、理由はこれしかないと思ったという。禁煙外来最後の受診日にA氏は治療の中止を申し出ているにも拘わらず、主治医は中止・減量や他剤への置き換えも行おうとしなかった。もし、医師が本剤の危険性について多少とも認識していれば、このような対応はなかったはずである。家族は「タバコは身体

に有害だというのが、息子は禁煙で命を失った」と語り、いまでも痛恨の思いを拭いきれない。

### バレニクリンの安全性について；海外における承認当初から現在までの評価の変遷

バレニクリンが米国で2006年に承認された当初は、嘔気、嘔吐、便秘、夢の変化、腹部ガス貯留などが一般的副作用として挙げられていたが、製品概要をみると、その頃から眠気、傾眠、注意力低下、不安、抑鬱、感情障害、いらいら、落ち付きなさ、攻撃性、見当識障害、精神病様障害など多数の精神科的有害事象が記載されていたことが判明している。しかし、当時は、これらの症状とバレニクリンとの関係が積極的に疑われることはなかった。バレニクリンによる精神症状に人々が気づき始めたのは2007年の夏頃からであり、特に、バレニクリンによる精神症状や異常行動が注目を集めるきっかけとなったのは、テキサス州におけるあるミュージシャン(カーター・アルブレヒト)の事故死<sup>1,2)</sup>であった。アルブレヒトは、医師から喫煙の継続は歌手生命に関わるといわれて、バレニクリンの使用を始めたのだが、まもなく行動異常、幻覚、夜驚症などの症状が現れ、隣家のドアを激しく叩いていたところ、不安に駆られた隣人がドア越し発砲して落命するという痛ましい事件が起きたのである。アルブレヒトは、バレニクリン服用のほか飲酒もしていたので、両方が関与していた可能性もあるが、その後に寄せられた報告では、バレニクリンだけで異常行動や不安をきたした例もあり、因果関係の疑いはさらに強まった。イギリスでも、それまでうつ病などの既往がない39才のテレビ編集者がバレニクリンを服用中に自宅で手首を切っ

て自殺する事件が報道された。

メーカーのファイザー社は禁煙すること自体が引き金になって不安や行動異常をもたらすのだと主張して、バレニクリンとの因果関係を認めようとしなかったが、バレニクリンを飲むだけで、禁煙を達成できなかった人々にも同様な精神症状が出現することから、ファイザー社の主張には疑問が残った。

2007年末には、オーストラリア保健省医薬品局および欧州医薬品審査庁が、バレニクリンで禁煙を試みている患者において、抑うつ、興奮、行動変化、自殺念慮、自殺などの事例が報告されていることを警告欄に記載するように指示を出し、ついにファイザー社も2008年1月には、添付文書の改訂を行うこととなった。改訂後の添付文書では、「バレニクリン治療中の全ての患者に対し、行動の変化・興奮・抑うつ気分・自殺念慮・自殺行為などを含む精神神経症状の観察が必要であること」が記載され、「既に精神疾患をもつ患者では症状悪化の危険があること」が追加された。そして、医師・薬剤師に対しては、「これらの症状が観察されたときには、すぐに使用を中止し、医療提供者との接触を図るよう、患者および介護者にアドバイスすること」という記述も加えられた。

米国FDAによると、バレニクリンが承認された2006年5月から翌2007年12月までに報告された自殺行動や自殺念慮の事例は227件が確認されている<sup>3)</sup>。

### 日本におけるバレニクリン承認と添付文書記載および自殺関連有害事象の報告件数

バレニクリンに関しては、日本では第I相試験が2003年3月より開始され、欧米人と日本人との薬物動態の類似性および禁煙補助薬と

しての有効性・安全性が検討され、2008 年 1 月に承認、4 月に薬価収載、5 月から販売開始された。

日本の添付文書には、当初、抑うつや自殺念慮などの精神症状に関する記載は、欧米のそれに較べて明確さを欠いていたが、その後、海外での添付文書記載に合わせて改訂が行われ、現在の添付文書(第 10 版；2014 年 5 月改訂)には冒頭に枠付き朱書きの警告欄が設けられ、下記のような内容が記載されている。

[警告]

禁煙は治療の有無を問わず様々な症状を伴うことが報告されており、基礎疾患として有している精神疾患の悪化を招くことがある。本剤との因果関係は明かではないが、抑うつ気分、不安、焦燥、興奮、行動または思考の変化、精神障害、気分変動、攻撃的行動、敵意、自殺念慮及び自殺が報告されているため、本剤を投与する際には患者の状態を十分に観察すること [「重要な基本的注意」の項参照]

メーカーが作成している「患者向医薬品ガイド」の記述も、平易な言葉で表現されているものの、その内容はこれと同じである。

独立行政法人・医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によると、2008 年から 2012 年 9 月 6 日までに、日本国内で報告のあった事例は、自殺念慮 18 件、自殺既遂 2 件など自殺に関わる事例は 28 件であったという<sup>3)</sup>。頻度は多くないが、生命に関わる重大な事象である。この薬剤がもつ危険性について、医療関係者も患者もはっきりと認識できるような記載内容にそろそろ変更すべき時期ではないだろうか。

**バレニクリンと精神症状の変化に関する因果関係の考察**

バレニクリンの添付文書は、欧米

の文書も、日本での文書もきわめてよく似ており、歯切れの悪い記述にとどまっている<sup>4)</sup>。バレニクリン使用中に抑うつ気分・不安・焦燥感が現れたり、攻撃的行動、敵意、自殺念慮、自殺企図などの精神的異常が発現する例があることを記述しながら、その理由や因果関係については言及を避けている。「バレニクリン使用中はこのような異常行動や精神症状が現れることがある」と注意喚起を促す一方で、ニコチンからの離脱症状としてこれらの症状が現れる可能性や、従来からあった不安・うつ状態などの精神症状がバレニクリンの使用によって顕在化したに過ぎないという主張など、さまざまな解釈の余地を残しているのである。個々の症例を例外的・逸話的事実として記述するだけで、そこにバレニクリンがどの程度関与したかが明らかにされなければ、この薬の危険対益比を論じることは出来ないし、的確な予防法も生まれない。また、被害にあった人々の思いも晴れないに違いない。ファイザー社が主張するように、バレニクリン自体の副作用としては、上記のような精神症状を引き起こすことがないと、本当に言い切れるのだろうか。最近の文献をもとに考察してみる。

**(a) 禁煙自体が精神状態に影響するか？**

Tranel らは、脳卒中や脳手術(良性腫瘍・難治性てんかんに対する手術)で脳損傷を被った患者 70 人を対象に、喫煙習慣をそのまま継続した群 (38 人) と直ちに禁煙した群 (32 人) とに振り分けて、インタビューや各種心理テスト (Beck うつ病調査表, Beck 不安調査表, MMPI 等)を行った<sup>5)</sup>。いずれの群の患者も、精神疾患の既往や、アルコールその他の嗜癖、認知症などはなく、禁煙補助薬の使用は行わなかった。

損傷直後(2 週間以内)および慢性期 (3 ヶ月以上経過)にインタビューと心理テストを行ったが、抑うつ症状の比率や重症度に関して、両群間に差は見られなかった。さらに、即時禁煙群を容易に中止できた群 (16 人) と難渋した群 (16 人) に分けて見ても差はなかった。

従来の観察研究の対象者の中には、バレニクリンを使用している最中にも、禁煙を達成できなかった人々があり、そのような場合にも不安やうつ状態を来す事例があったことから、これらの精神症状をニコチンの離脱症状と解釈することはできないという指摘がなされていた。Tranel らの比較研究は、こうした従来の指摘が正しかったことを示すものと言えよう。

**(b) バレニクリンの安全性は他の禁煙補助薬と較べて勝っているか？**

カーター・アルブレヒト事件以後、バレニクリン使用中に起きた不安・抑うつ・自殺企図・自殺既遂の症例報告はいくつも発表されてはきたが、他方ではまた、多くのランダム化二重遮蔽プラセボ対照試験で、バレニクリンとこれら重大な精神症状との間に因果関係は証明されなかったと報告されている<sup>6,7)</sup>。しかしこれらの論文の著者は、バレニクリンと精神症状の間に積極的な因果関係を示してはいないが、可能性を否定するものではないとも述べている。

しかしランダム化二重遮蔽対照試験やメタアナリシス等の手法は、稀に発生する重大な副作用を検出し、臨床的・科学的に安全性を証明する上では限界があり、これらの結果がバレニクリンの安全性を積極的に保証するものとは言えない。

こうした中であって、発生率の稀な重篤な副作用のリスクを検出する手法にも工夫が凝らされてきた。Moore らは、不均衡分析

表1: FDA有害事象報告System Databaseに報告された禁煙補助剤および抗生剤に関する有害事象報告数(1998~2010年)

	バレニクリン	ブプロピオン	ニコチン置換製剤	抗生剤
重大な有害事象の報告総数	9575	1751	1917	4047
(a) 複合事象(自殺/自傷関連 or 抑鬱関連)の報告数	2925	229	95	48
(b) 抑鬱関連有害事象の報告数	2000	121	58	31
(c) 自殺/自傷行為関連有害事象の報告数	1819	155	50	21

表2: 各薬剤に関する有害事象のオッズ

	バレニクリン	ブプロピオン	ニコチン置換製剤	抗生剤
(a) 複合事象(自殺/自傷関連or抑鬱関連)のオッズ	0.4398	0.1505	0.0521	0.012
(b) 抑鬱関連有害事象のオッズ	0.264	0.0742	0.0312	0.0077
(c) 自殺/自傷行為関連有害事象のオッズ	0.2345	0.0971	0.0268	0.0052

\*オッズの計算法を表1のデータを例に説明する。たとえばバレニクリンに関して、自殺/自傷行為関連有害事象は1819件あった。

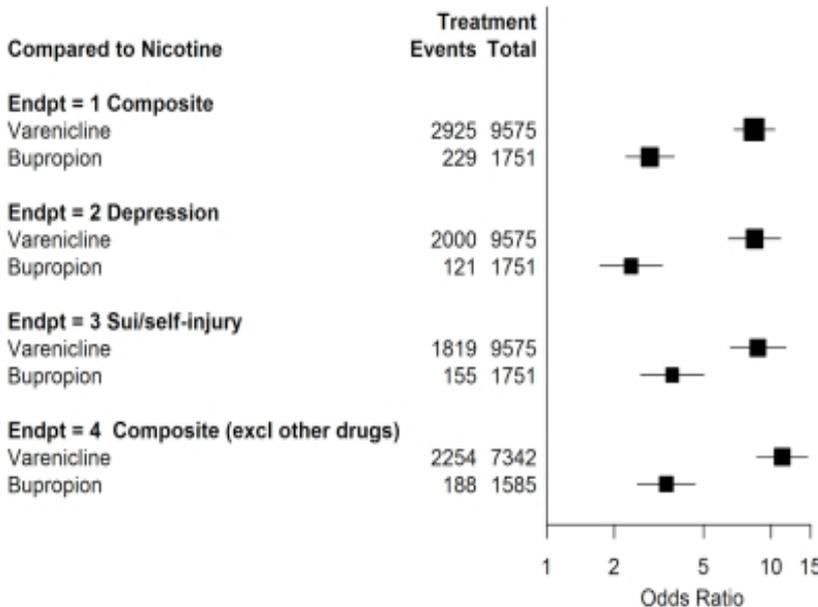
バレニクリンの重大な有害事象の報告総数9575から、この1819を差し引いた7756が自殺/自傷行為のなかった件数である。

したがって、バレニクリンの自殺/自傷行為関連有害事象のオッズは1819/7756=0.2345となる。

表3: ニコチン置換製剤のオッズを基準とした場合のバレニクリン、ブプロピオンのオッズ比

ニコチン置換剤を基準とした場合のオッズ比	バレニクリン	ブプロピオン
(a) 複合事象(自殺/自傷関連 or 抑鬱関連)	8.4	2.9
(b) 抑鬱関連有害事象	8.5	2.4
(c) 自殺/自傷行為関連有害事象	8.8	3.6

図1: バレニクリン、ブプロピオンに関する抑鬱、および自殺/自傷関連有害事象をニコチン置換剤のそれと比較した場合のオッズ比と95%信頼区間



\*最下段は精神症状副作用を有する薬を併用していた事例を除外したデータ

(disproportionality Analysis)という手法を用いて各種禁煙補助剤による自殺/自傷行為 および 抑うつ のリスク比較を行っており、特にバレニクリンにおいてその危険性

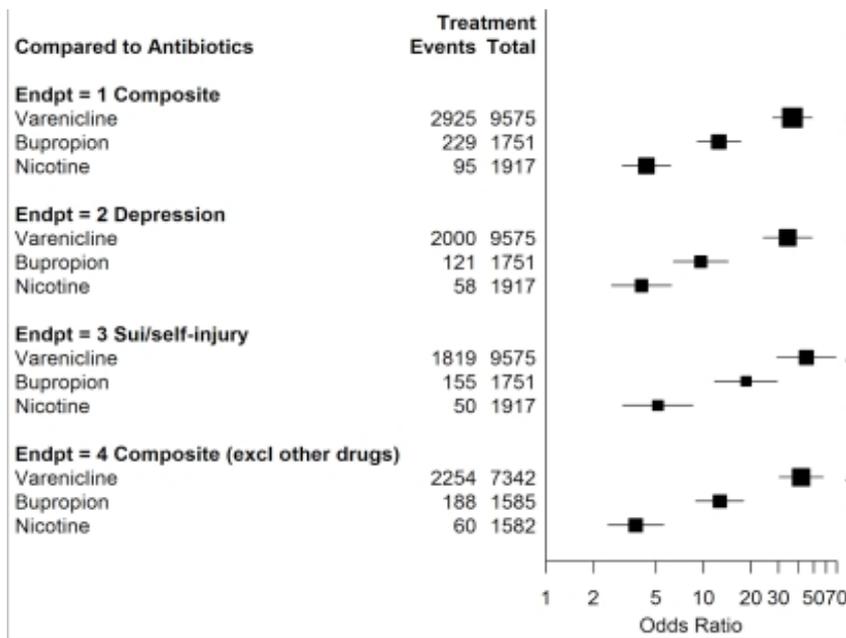
が高いことを証明している<sup>8)</sup>。彼等は米国医薬品食品局(FDA)の有害事象報告システムデータベースにおける1998年から2010年9月迄の間に報告のあった重大な有害事象

症例報告(註 a)の中から禁煙補助薬のバレニクリンとブプロピオン、およびニコチン置換製品に関して報告された件数を抽出して、それぞれのリスクの大小を比較した。これらの薬品はすべて禁煙補助に用いられるものなので、これらの薬品による副作用とは別に、喫煙を中止する集団に通底するリスクをチェックする必要がある。そこで Moore らは、抗生剤治療に関連して報告される重大有害事象を対照の一つとして設けた。いずれの場合も、症例の抽出は MedDRA(註 b) で定義された複数の用語を組み合わせて行われた(註 c)。表1はそれぞれの医薬品に関して報告された重大な有害事象症例数を、表2はそれらのデータから算出した有害事象のオッズを示している。表3、表4はそれぞれニコチン置換製剤の有害事象オッズ、および抗生剤の有害事象オッズを基準とした場合の各薬剤による抑うつ、自殺/自傷行為等のオッズ比を示したものである。図1および図2は、これらのデータを可視的に表示したもので、オッズ比とその95%信頼区間が示されている。どちらの図をみてもバレニ

表4: 抗生剤のオッズを基準とした場合の各禁煙補助剤のオッズ比

抗生剤を基準とした場合のオッズ比	バレニクリン	ブプロピオン	ニコチン置換製剤
(a) 複合事象(自殺/自傷関連 or 抑鬱関連)	36.6	12.5	4.3
(b) 抑鬱関連有害事象	34.2	9.6	4
(c) 自殺/自傷行為関連有害事象	45	18.6	5.1

図 2：各種禁煙補助剤に関する抑うつ、および自殺 / 自傷関連有害事象を抗生剤のそれと比較した場合のオッズ比と 95% 信頼区間



\*最下段は精神症状副作用を有する薬を併用していた事例を除外したデータ

クリンによる抑うつ症状や自殺 / 自傷行為関連有害事象のリスクが際立って高いことが明らかであり、ニコチン置換製剤と比較すると 8.8 ~ 11 倍、抗生剤と比べると実に 36 ~ 41 倍というリスク増加が見られるのである。米国ではバレニクリン、ブプロピオンを含めて 58 種類の薬剤に、自殺 / 自傷行為に関する枠つき警告、警告や注意などの処方情報が付されている。そこでこの論文の著者らは、この種の薬剤を併用している患者に関しては、そのケースを除外してオッズ比を算出してみた。そのデータが図 3、図 4 の最下段に示してある。結果は、むしろこれらのケースを除外したほうがバレニクリンのオッズ比は高くなっており、バレニクリンが他の薬剤に比べていかにこの種の副作用が際立っているかを示すものと言える。

本件とバレニクリンとの因果関係についての考察

冒頭に記した「生活歴・職歴」, 「家

係」の要約からは、A 氏が何らかの精神的重圧や苦悩のため自死に至ったということは、きわめて考えにくい。「バレニクリン服用とその後の変化」にも記したように、わずかな数十分前には翌日観に行く映画の話をしていて人間が、突然テレビが観られなくなったという単純な理由で、多額の送金を求めたり、器物や住居の破壊を行い、その動機もほとんど理解しがたいような支離滅裂な会話をしていることは、薬物等による精神状態の変調と考えるのが最も妥当である。バレニクリンに関しては、カーター・アルブレヒト事件をはじめ数多くの類似例が報告されており、A 氏の服薬状況から考えても、バレニクリンの影響でこのような錯乱を来したと推定することが妥当であり、またそれ以外の理由を見いだすことができない。

確かに、これまでに発表されたバレニクリンの有効性・安全性に関するランダム化二重遮蔽比較試験では、ときおり報じられる自殺・自傷行為

などの異常行動との因果関係は証明されていないが、発現頻度の少ない副作用のリスクを検出するには、これらの手法は不向きである。今回、Moore らが行った不均衡分析によると、バレニクリンは他の禁煙補助剤と比べて抑うつ症状や自殺 / 自傷行為を引き起こす危険性が遙かに高いことが判明した。従って、以上を総合すると、A 氏の突然の自死は、バレニクリンによる副作用と考えるのが妥当である。

これ以上、被害者を生まないためにも、メーカー (ファイザー社) は添付文書中の「本剤との因果関係は明らかでない」という記載を削除し、危険性がより明確に理解できる表現に変更すべきである。

註 a：重大な有害事象とは死亡・身体障害・先天性欠損・入院を要する事象・生命に関わる事象・予防のために何らかの医学的介入を必要とするような事象・その他重大な結果を招く恐れのある事象等を指す。

註 b：MedDRA は日米 E U 医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) が、ヒトに使用される医療用製品のための国際的な規制情報の共有を促進するために開発した特異性の高い標準化された医学用語集

註 c：たとえば自殺 / 自傷行為に関連する有害事象用語としては、自殺既遂、自暴自棄の抑うつ、意図的過量服用、自殺企図、自殺念慮など 11 の用語を組み合わせた複合検索；抑うつに関連する有害事象用語としては、抑うつ気分に伴う適応障害、快感消失、罪悪感など 15 の用語を組み合わせた複合検索が行われた。

文献

1) [http://en.wikipedia.org/wiki/Carter\\_Albrecht](http://en.wikipedia.org/wiki/Carter_Albrecht)

## この薬は **テノホビル** です (アデホビル)

### 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、B型慢性肝炎の治療に使用します。B型肝炎ウイルス(HBV)の増殖を抑えることにより、肝臓の細胞が壊れるのを予防します。
- ・この薬のよってB型肝炎が完治するわけではありません。ウイルス量を減らすことにより、肝細胞へのダメージを減らします。

### 使用する前に確かめて下さい

- ・薬や食べ物などに対するアレルギーはありませんか?
- ・18未満の患者における安全性と有効性についての証拠は確立されていません。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の疾患がある場合は、主治医に申し出てください。  
ヒト免疫不全ウイルス(HIV・エイズ)感染症、腎疾患、肝疾患
- ・この薬を服用する前に、HIVに感染していないか検査を受けてください。この薬によりHIV感染治療の効果を減弱させる可能性があります。万が一、HIVにも感染していることが判明した場合は、治療方針について医師と十分に話し合ってください。

### 正しい使用方法

- ・通常、成人では1日1回10mgを内服します。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬は、持続して血液中の濃度を保つことでウイルスの増殖を抑えます。服用を中止したり忘れてすることがないように注意してください。
- ・突然の休薬は、ウイルス量が増殖し肝炎が重症化することがあります。また、この薬に対する耐性ウイルスの発生の原因になります。
- ・医師の判断でこの薬の服用が終了した場合は、肝機能の状態を定期的に

血液検査等で観察する必要があります。

- ・テノホビル(またはテノホビルを含む薬剤)を服用中の方は、この薬の服用はできません。

### 副作用

#### ※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・重度の腎障害の症状  
血尿、尿回数や尿量の変化、呼吸困難、口渇、食欲低下、嘔気、嘔吐、下肢のむくみ、虚弱
- ・乳酸アシドーシスの症状  
悪心、嘔吐、腹痛、下痢、筋肉痛、筋肉の痙攣、倦怠感、脱力感、腰痛、胸痛、過呼吸、低血圧、低体温、クスマウル呼吸(深く大きい呼吸を繰り返す)、全身痙攣、昏睡
- ・肝機能障害の症状  
倦怠感、食欲低下、皮膚や眼が黄色くなる
- ・骨軟化症の症状  
骨痛、関節痛、筋力低下、骨折、腰背部痛、足の鈍痛、骨盤・大腿骨・下腿骨の圧痛(押すと痛む)

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・頭痛、体力低下
- ・胸焼け、胃酸過多、げっぷ、胃の不快感、腹満感、腹痛、下痢、胃腸にガスが溜まる、

### 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。

405

TIP誌(医薬品・治療研究会)

## この薬は **ウステキヌマブ** です (ウステキヌマブ)

### 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、既存の治療で効果不十分な尋常性乾癬、及び関節症性乾癬の治療に用います。

### 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?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊娠中の投与に安全性は確立していません。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の病気がある場合は、主治医に申し出下さい。  
がん(既往も含む)、感染症(細菌、真菌、ウイルス)、結核
- ・この薬を使用するにあたり、感染症の兆候(発熱、悪寒、咳、下背部や側背部の痛み、排尿時痛、排尿困難)がないことを確認する必要があります。また、結核に罹患している場合は、まず結核の治療を行ってからこの薬の治療を受ける必要があります。

### 正しい使用方法

- ・通常、成人において、1回45mgを皮下注射します。初回注射の次は4週間後に注射し、以降は12週間隔で注射します。効果不十分な場合は1回90mgを注射することがあります。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬をいま使用している方、またはこれから使用しようとしている方は、医師または薬剤師にご相談ください。
- ・特に予防接種(あらゆる種類のワクチン)を希望される場合は、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

- ・重篤なアレルギー症状(アナフィラキシー)  
発疹、かゆみ、しわがれ声、呼吸困難、飲み込みが困難、手・顔・口唇の腫れ
- ・可逆性後白質脳症(RPLS)の症状  
頭痛、痙攣、錯乱、かすみ眼、その他の視覚障害
- ・感染症の症状  
咳、発熱、悪寒、下背部や側背部の痛み、排尿時痛、排尿困難
- ・その他の症状  
体部痛、呼吸困難、耳閉感、頭痛、声が出ない、鼻づまり、鼻水、くしゃみ、咽頭痛、異常な倦怠感、虚弱

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・筋肉痛、筋肉のこわばり、こむら返り
- ・背部痛、関節痛、関節腫脹
- ・寒気、熱感、注射部位の腫脹、体動困難
- ・抑うつ
- ・下痢

### 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。

406

TIP誌(医薬品・治療研究会)編

**この薬は** **です (エンテカビル)**  
**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、B 型慢性肝炎の治療に使用します。B 型肝炎ウイルス (HBV) の増殖を抑えることにより、肝臓の細胞が壊れるのを予防します。
- この薬によって B 型肝炎が完治するわけではありません。ウイルス量を減らすことにより、肝細胞へのダメージを減らします。

**使用する前に確かめて下さい**

- 薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- 小児における安全性と有効性についての証拠は確立されていません。
- 動物実験では胎児に対する毒性が認められます。
- この薬を服用中は授乳を避けて下さい。
- 次の疾患がある場合は、主治医に申し出て下さい。  
 ヒト免疫不全ウイルス (HIV・エイズ) 感染症、腎疾患、肝疾患
- この薬を服用する前に、HIV に感染していないか検査を受けてください。HIV にも感染している方には、この薬による治療は推奨されていません。万が一、HIV にも感染していることが判明した場合は、治療方針について医師と十分に話し合ってください。

**正しい使用方法**

- 通常、成人においては、1 日 1 回 0.5mg を内服します。
- ラミブジンが無効な患者については、1 日 1 回 1mg を服用します。

**使用中に注意すべきこと**

- この薬は、持続して血液中の濃度を保つことでウイルスの増殖を抑えます。服用を中止したり忘れてすることがないように注意してください。
- 突然の休薬は、ウイルス量が増殖し肝炎が重症化することがあります。

- また、この薬に対する耐性ウイルスの発生の原因になります。
- 医師の判断でこの薬の服用が終了した場合も、肝機能の状態を定期的に血液検査等で観察する必要があります。
  - 妊娠の可能性がある女性については必ず避妊してください。万が一、妊娠が発覚した場合は直ちに主治医に連絡してください。
  - この薬は、性交渉、血液等を介して他人に B 型肝炎ウイルスを感染させる能力を抑える効果はありません。

**副作用**

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
- 乳酸アシドーシスの症状  
悪心、嘔吐、腹痛、下痢、筋肉痛、筋肉の痙攣、倦怠感、脱力感、腰痛、胸痛、過呼吸、低血圧、低体温、クスマウル呼吸(深く大きな呼吸を繰り返す)、全身けいれん、昏睡
- 肝障害の症状  
倦怠感、食欲低下、皮膚や眼の黄染
- 骨軟化症の症状  
骨痛、関節痛、筋力低下、骨折、腰背部痛、足が漠然と痛む  
骨盤や大腿骨、下腿骨の圧痛(押すと痛む)
- 意欲がわからない、全身不快感、口渇、ふらつき、めまい
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- 胸焼け、胃酸過多、げっぷ、胃痛、胃部不快感、腹満感、腹痛、下痢、胃腸にガス貯留
- 睡眠障害、異常な眠気、頭痛、体力低下、脱毛、薄毛

**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 (ソラフェニブ)**  
**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、根治切除不能な腎がん(進行性腎細胞がん)、切除不能な肝細胞がん、根治切除不能な分化型甲状腺がんの治療に用います。
- この薬は、癌細胞の増殖を抑えます。

**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いません。
- 妊娠における適切な研究はありません。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
- 次の疾患がある場合は、主治医にご相談ください。  
 出血、心臓疾患(狭心症、胸痛)、うっ血性心不全、不整脈、高血圧症、肝炎、胃腸の穿孔

**正しい使用方法**

- 通常、成人は 1 回 400mg を 1 日 2 回服用します

**使用中に注意すべきこと**

- この薬は併用する際に注意すべき薬剤が多く存在します。この薬以外の薬を使用する際は、医師や薬剤師にご相談ください。
- 高脂肪食の食後の服用は、効果が減弱する可能性があります。高脂肪食を摂取する場合は、食前 1 時間前から食後 2 時間の間は避けて服用して下さい。
- 血圧が上昇することがあります。特に、服用開始 6 週間は、週に 1 度は血圧を測定して下さい。もしこの薬を服用中に血圧が上昇した場合は、直ちに主治医に連絡して下さい。
- 出血しやすくなったり、傷が 4 治りにくくなったりすることがあります。

- ひげそり、爪切りなど鋭利な刃物を取り扱う場合は、注意して下さい。
- 診療を受けるいずれの医師に対しても、この薬を服用していることを伝えて下さい。場合によっては、手術を受ける前に数日間はこの薬の服用を中止する必要があります。また、検査値に影響を与えることがあります。

**副作用**

- ※生じたら直ちに受診すべき症状
- 高血圧症の症状  
かすみ眼、めまい、神経質、頭痛、耳鳴り、脈が遅い又は速い
- 重度な皮膚症状  
発赤、水泡、皮膚がむける、ひどいニキビ、皮膚がひりひり、潰瘍
- 重篤な心臓障害  
胸痛、背部痛、胸部不快感、息切れ、吐気、嘔吐、発汗
- 重篤な胃腸障害  
胃部の灼熱感、急激な腹痛、コーヒー様吐物、血便、泥状便、吐気
- 急性肺障害、間質性肺炎  
呼吸困難、発熱、咳、階段を登ると息切れがする
- 重篤な肝臓障害  
倦怠感、食欲不振、眼や皮膚の黄染、発疹、吐気、嘔吐、掻痒
- 低カルシウム血症

- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
- 意欲がわからない、全身不快感、口渇、ふらつき、めまい

**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。

- 2) バレニクリン(チャンピックス)の安全性について. TIP 正しい治療と薬の情報 2008 ; 23(6):65-66.
- 3) 週刊朝日 2012年9月28日号
- 4) チャンピックス錠 0.5mg / 1mg 添付文書 ; 2012年8月改訂(第9版)  
http://www.info.pmda.go.jp/download/files/pdf/671450\_7990003F1028\_2\_08.pdf
- 5) Tranel D. et al. Smoking cessation after brain damage does not lead to increased depression: Implications for understanding the psychiatric complications of varenicline. Cogn. Behav.Neurol.2012; 25(1):16-24.
- 6) Tonstad S et al. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. Drug Saf. 2010; 33(4): 289-301.
- 7) Cahill K et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst. Rev. 2011;(2):CD006103.
- 8) Moore TJ et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatment. PLoS ONE 2011; 6(11):e27016 (TIP 誌 2014 年 ; Vol.29, No.3: 44-53. に全文が邦訳・掲載されている)

**DIPEX「臨床試験・治験の語り」プロジェクトにご協力下さい**

平成 24 年度文部科学省科学研究費補助金(基盤 B)「臨床試験参加者の語りデータベース構築と被験者保護の質向上に関する研究」(代表研究者・東大医科研 公共政策研究分野教授 武藤香織)のプロジェクトで、臨床試験・治験に何らかの形でかかわった患者さんの体験を募集しています。参加した方だけでなく、

- ①参加についての打診・説明を受けたが、参加を断った方、
- ②参加したけれども、途中で医師の判断により中止となった方、
- ③参加したけれども、何らかの理由でご本人から中断の申し出をして中止となった方、
- ④参加の意思はあったが、基準にあわず参加できなかった方など、臨床試験・治験をめぐる様々な体験を集めることにしています。

なお、次のような方は除外基準に相当するので対象外です。

- 1) 20 歳以上の患者(未成年の経験者や、健常者ボランティア経験者等)
- 2) 現在入院中または介護施設等に入所中の人も対象外です。

参加協力してもよいという患者さんやお知り合いをご存じでしたら、

是非とも主任研究者(武藤香織教授)あてにご連絡下さい。

**[連絡先]**

東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター 公共政策研究分野  
〒 108-8639 東京都港区白金台 4-6-1 / TEL:03-6409-2079

**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 博國
  - 丁 元鎮 塚本 泰 堂川 嘉久
  - 豊島協一郎 西端 義広 福本 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 三菱東京UFJ銀行八王子中央支店  
(普)No. 1660306  
郵便振替 00140 -8 -74435

※名義はいずれも、  
医薬品・治療研究会代表別府宏園

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

2014年8月28日発行 第29巻4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**

ひとは言葉を求める ― 数値や計測だけではみられないもの・・・ 59  
 新製品の批判的吟味：追加資料：害の評価・・・ 61  
 バレニクリン(商品名チャンピックス)による自死 ― 因果関係はもはや明白である・・・ 67  
 患者用くすりの説明書  
 (1) アデホビル (2) ウステキヌマブ・・・ 72  
 (3) エンテカビル (4) ソラフェニブ・・・ 73

アデホビル	72	サルメテロール	64	パキシル	63
アトモキセチン	63	セリバスタチン	65	バレニクリン	67
イレッサ	63	セロトニン		ピオグリタゾン	62,64
ウステキヌマブ	72	再取り込阻害剤	63	ビメクロリムス	66
SSRI	63	ソラフェニブ	73	フェノテロール	62
エンテカビル	73	タクロリムス	66	ププロピオン	70
ゲフィチニブ	64	タミフル	63	フルチカゾン	65
抗生剤	70	デキサメタゾン	65		
コルチコステロイド	65	テロジリン	63		
サリドマイド	62	ニコチン置換剤	70		