

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

Oct. 2014
Vol.29 No.5



患者不在の医薬品監視

Andrew Herxheimer (UK コ克蘭・センター名誉フェロー)

* Pharmacovigilance still neglects patients

本稿は去る7月27日に、薬害オンブズパースン会議主催、TIP誌共催で開催されたシンポジウム「医薬品の安全監視を考える」で発表された基調講演をもとに書かれたものである。薬の安全性を監視するために生まれたはずの医薬品監視のシステムが、期待どおりに機能しないのはなぜか、規制当局・製薬企業・医療専門家・患者・一般市民は何をすればよいのか、その根本的な課題を解き明かし、解決への方策を示してくれた論説である。常に患者志向の医療を主張し、そのための様々な試みを展開してきた人物だからこそ語りうる提言であり、データ捏造や利益相反が相変わらず繰り返されている日本の医療界への厳しい処方箋をこの中から読み取ってほしい。 H.B.

医薬品監視作業の究極の目標は、薬物療法による利益が害に勝ることを保証することです。この作業の最も難しい点は、集団に対する利益対害だけでなく、個々の患者に対する利益対害を比較検討することなのです。

医師が患者に薬を処方するにあたっては、なぜその薬を使う価値があるのかをきちんと患者に説明できなければなりません。そのためには、当該薬のもたらす利益と同時に、それが引き起こす可能性のある害作用についても、同じように十分な知識を持っている必要があります。しかし、次に述べるようないくつかの理由から、私達が持っている知識は、害に関する知識よりも、利益に関する知識のほうがはるかに大きいのです。

1. 医薬品の開発にあたって、私達が追求するのはある特定の利益ですが、害の方は最も懸念される害だけでなく、あらゆる種類の害に注意を向けなければなりません。
2. 多くの病気の治療に際して、有益性(治療効果)に気づくよりも害に気づくことのほうがかなり遅れます
3. 有害性(副作用)に関する研究よりも、有益性(効能)に関する研究のほうに、はるかに多くの資金が投じられます
 - a. 学界
 - b. 製薬産業
 - c. 規制当局およびその他の公共機関

たとえば、英国の規制機関であるMHRA(医薬品医療機器規制庁)に勤務する科学専門スタッフの数は、



2010年度は、認可部門が270人、安全監視部門が144人です。このような状態で、有益性・有害性の研究に公平なバランスをとることができるでしょうか？

1. 有害作用報告の収集

薬にどんな有害作用があるか、あらかじめ分かっているわけではありませんから、私たち(医師・看護師・薬剤師、あるいは患者/医療消費者も皆)は、有害作用の可能性のある全ての兆候に対して、常に感覚を研ぎ澄ましている必要があります。いま多くの国の医薬品規制当局では、薬の有害作用が疑われる場合、その報告を消費者から直接受け取ることができる仕組みを設けていますが、その報告数は僅かなものです。国民の多くが、その制度があることを知らないためです。規制当局も医療専門家たちも、どうすれば一般国民に報告を促すことができるかをまだ良く分かっていませんし、それらの情報を効果的に用いるにはどうすればよいかも知りません。

医師も看護師も、しばしば過労気味で、副作用の可能性のある有害事象に遭遇しても、これを観察・記録し、調査することに習熟していなかったり、患者・介護者もどうしてよいか分からなかったりするからです。

そんな中であって、イギリスのあるグループがこんな試みを最近発表しました。ウェールズ地方の呼吸器外来の看護師たちが、気管支拡張剤やコルチコステロイド、ロイコトリエン受容体拮抗剤などを使用している慢性呼吸器疾患患者54人を対象に、「呼吸器薬副作用プロフィール (Gabe et al 2014; Gabe & Jordan 2013)」を用いて系統的なモニタリングを行ったのです。

彼女らは、この医薬品副作用チェックリストを無作為に選んだ半数の患者(27人)に使用し、対照となる残りの27人と比べて、より多くの問題点を見つけ出したのです。その結果、最適の治療を行うためには、対照群に比しより多くの働きかけが必要なが分かりました。それは、たとえば次のようなことです。

患者の主治医への照会

健康増進のための助言

薬の使用方法に関する助言

吸入薬使用後の口腔ケアとか、口内乾燥症の予防に関する助言

抗生物質を使用する前に喀痰培養・感受性試験を行うよう助言すること

などです。医薬品副作用チェックリストの質問は、外来受診時の10分程度ですぐに聞けるものです。

まだ余り利用されていませんが、重要と思われる有害作用データの一つとして、製薬会社を相手に医薬品被害を提訴した場合の情報があります。裁判が勝訴した場合は結果が公表されますが、しばしば詳細は守秘という条件で法定外での和解が成立

することがあります。これは許さるべきことではありません。この薬を使っている他の人間にとっては公平なことであり、公共的利益にも反します (Herxheimer 1999)。

医薬品規制庁では、査定官が MedDRA や WHO ART 等の用語辞書に基づいて、副作用報告を分類しコード化して、その薬が原因であるという証拠の探索を行います。しかし、報告が詳細不十分という理由で、因果関係不明のままにとどまることがしばしばあります。そうなる場合、実際に報告された元の情報をみることが難しくなります。元情報の詳細な記述には私達が知らないことや、知る必要のある事実が沢山含まれているのですが、コード化された記録にはほとんど現れてこないからです。

副作用が疑われる場合、報告者が行うべきことはただひたすら、被害を受けた当事者に、その実体験と、それが自らの生活にどんな影響をおよぼしたかを、自分の言葉で語ってくれるように求めることなのです。査定官はまた、その害が‘重大’か否かを判断し、何か対処する必要があるとすれば、それは何かを決定しなければなりません。規制当局は‘重大’事象を‘重要な医療事象’(例えば死亡または病院への入院)と公式には定義していますが、他の皆にとってみればそれは‘本人にとって重要な’ことなのです。重大性の判断は主観的な事柄ですから、被害を受けた本人またはその本人と親しい人物が最も確実に、そして、意味を持って決定できることです。たとえ専門家であろうとも、他の誰もそれを適切に評価することはできません。有害事象を経験した人には、聞いてもらう権利があります。

専ら主観的な事柄や、たとえ検証できたとしても間接的にしか証明で

きない事柄は、‘非重大’事象と誤分類されがちです。そのような事象は、特に経過観察が必要なこともあります。たとえば、疼痛、性的機能不全、行動障害の結果として、離婚・失職・犯罪などに至る場合があります。さらにまた、ある特定の事象に関してみると、事象の重大性に対する見解は時間経過とともに変化しやすい場合があります。ですから、報告者(専門家・患者いずれであっても)は経過観察をする必要があるのですが、実際はたとえ行われたとしても場当たりの観察にすぎません。有害事象の報告を行っても、当局から返ってくるのは形式的な謝辞だけで、フィードバックはありませんし、症例のフォローアップが求められることも滅多にありません。ある特定の有害反応に関しては、その重要性と時間経過から分かっている事柄に応じて、追跡調査の協定を結ぶ必要があります。

規制庁のデータベースにある詳細な報告は通常、『機密事項』を理由に部外者には入手不可能となっていますし、研究のためのアクセスも特定の許可を必要としています。機密性は、患者と報告者の身元を保護するためなのですが、そのことはまた、規制庁における意思決定のプロセスを不明瞭にします。

医薬品規制当局は公共の利益のために分析する必要のあるデータを多量に保持していますが、研究は規制庁の承認された機能ではありません。これらのデータを用いて研究を行うとすれば、米国なら NIH、英国なら NIHR などの、規制当局とは独立した国立研究機関が行うのが最も適していると思います。

II. 起こりうる有害作用に関する警告

医薬品が承認されると、認可を得

たメーカーは医療専門家と患者に対して情報を提供するための文書を作成して規制当局に提出します。当局とメーカーとは、その内容を検討し、専門家向けには製品特性概要 (SmPC) を、患者向けには患者用添付文書 (PIL) の最終文案を決定します。これらは法的に定められた公文書ですから、その書式は定められたものです。それらは最新の記載でなければなりませんし、作成日を記入しなければなりません。規制当局は誰もが適切で正しい情報にアクセスでき、医師はその記述に沿って行動するという前提で臨み、法の無知は許されないと原則に立っています。

新薬が最初に承認を得たときに分かっている有害作用とそれに対する事前注意は、もっぱら健常ボランティアと患者を対象に行った臨床試験研究から得られたものです。一方、市販後にこの薬を使用する人々は、臨床試験の対象集団と比べてはるかに大勢であり、さまざまな人々が含まれる不均一な集団です。研究方法や確認の手段も大幅に異なります (副作用自発報告制度で収集される情報は、主としてこの市販後の使用者集団から得られたものです)。臨床試験および市販後報告という二つの異なる情報源からデータを、規制当局がどのようにまとめるのかは不明です。これらの 2 つのタイプの情報収集データを統合する最善の策は何でしょうか? 規制当局が発表している表形式の情報は、どうやら臨床現場から届く自発報告だけを扱っているように見えます。

すべての医療専門家が、自分で処方・調合・投与する薬について、製品特性概要 (SmPCs) に目を通し、きちんと理解していくかどうかは分かりませんが、退屈で、面白みのないものですから、読んでいない人が多いのではないかと思います。製品特

性概要の最終文案は医療専門家の中の適切な人々によってパイロット試験を行ってチェックすべきなのですが、これはどうも行われていないようです。

同様に、患者とその介護者が患者用説明書 (PILs) をどの程度理解して利用しているかもよく分かりません。説明書を理解できていない人々をどのようにして見分けるか、そして、どうすれば理解を手助けできるでしょうか。製品特性概要や患者用説明書の内容と使い勝手は、導入当初より改善されてきました。2005 年以降、患者用説明書のテキストは、その薬のライセンスをもつ会社に任せるのではなく、ボランティアで試験した上で、規制当局に提出しなければならないことになりました。しかし、これらの試験はあまり厳しいものではなく、その結果も公表されてはいません。

患者が自分に出された薬についてよく理解できていないことが分かれば、医師・薬剤師・看護師は患者に説明し、それらの事柄について教えようとするかもしれません。マイケル・バリント (訳注: イギリスの精神科医) の言葉から、『医師』は初め『教師』を意味していたことを私たちは思い起こしますが、今日では教えてくれる医者は少なくなりました。

III. 情報は教育ではない

適切な薬物療法を選択し、これを効果的かつ安全に使用するためには、薬剤とそれらの使用方法についての若干の基礎的・一般的な原則の理解が必要ですし、特定の薬物を考慮するにあたっては、これらの原則をどのように適用するかを理解している必要があります。

一般市民のほとんどはこれらの原則を知りませんから、薬について合理的かつ理路整然と考えることがで

きません。彼らは、処方医または他の医療専門家から聞いたことや、他の情報源から読んだり聞いたりしたことを頼りにせざるを得ませんが、相手が信頼できるかどうかを自分では判断することができません。『意思決定の共有』は、これを望む全ての患者に提供されなければなりません。その実現にとって最大の障壁は健康や病気の理解に関して、専門家と患者との間に大きなギャップがあることです。しかしながら、ヘルスケアの基本的問題についての議論は患者や一般市民に『知らせる』ことだけに集中しており、彼らを教育し、『ヘルスリテラシー』にする必要性については語って来ませんでした。『情報』を消化吸収し、自分たちの利益となるよう処理することができない人々にとって、『情報』は利用することができないのです。診療 (consultation) の構成と時間的制約から、治療の基盤となる原則を系統的に教えることができないのです。

IV. 一般市民が薬を理解するために必要ないくつかの原則

1. 薬の分類と名前

現行の薬の分類はあまり論理的ではありません。けれども、例えば、アテノロールとプロプラノロールは両方とも β -アドレナリン受容体遮断薬 (薬理作用による呼称) であることとか、アモキシシリンとコ・アモキシクラブ (訳注: 英国で市販されているアモキシシリンとクラブラン酸合剤の商品名) が両方ともペニシリン (これは、ペニシリン発見のきっかけとなった細菌名にちなんで名付けられた) 系の抗菌剤を含んでいるというのを知っていることは、薬を理解する上で役に立ちます。薬の名前は複雑で、時には発音が難しかったり、覚えにくいことなどから混乱をひきおこします。けれども、薬に

は商標名と非専売名(一般名)があること、そして、後者のほうが前者より多くのことをわれわれに教えてくれること、しかし時によっては、前者を使う必要があることなどを知っていることは役に立ちます。

2. 薬の異なる使用方法

あらゆる患者が薬を服用する理由を知っているわけではありませんが、次のような目的のうちどれが関係しているかを患者に説明することは役に立ちます。

- 予防手段—病気又は健康被害を防ぐ(例えば、感染症の予防、又は妊娠中の貧血の予防)
- 健康支援—身体機能の維持を助ける
- 対症的—症状の緩和又は軽減
- 治療用—疾患又は状態の治療
- 診断—診断の援助

3. 薬はどのように作用部位に到達するか

薬がどのようにして、どんな形で体内に取り込まれ、体外に出ていくかを知ることは、薬の吸収・分布・排出を知ることであり、また、これらの事象によって薬物の作用パターンや作用時間が決まり、どれくらいの頻度で薬を飲むべきかが決定されるのです。

4. 薬が作用する仕組みと作用の時間経過

薬が様々な臓器や身体機能に及ぼす作用、その時間的経過、使用状況(たとえば何を期待して用いるか)等によって薬の効果は決まります。これらの効果には個人差があり、これを正確に予測できることは稀ですから、そのことを注意深く説明することが、個々の患者の期待を修正する上で役に立ちます。

処方者と患者は (i) 本剤の意図さ

れた効果と (ii) 起こりうる有害作用か不都合な作用の性質とタイミングについて精通している必要がある、そうすれば、起こりうる不利な点に対して期待される有益性を比較検討することができる。

薬剤を服用しない事の効果を知っていることは、その利点を知っているのと同程度重要でありえる。

専門家は有益性と害のバランスを評価する時により多くの知識を寄与するが、最終的には、患者が各結果(質、強度と期間を含む)をどのように評価するかということがバランスをとる際に決定的となる。処方者と患者が互いをよりよく理解し合うほど、結果は良好である。『共有意思決定』のための行動は、そのような対話を実践するための良好な出発点であるだろう。

5. 薬物相互作用

薬には相互作用があると知っていることは、他の治療法を導入するにあたって医療専門家にアドバイスを求める必要があることを理解する上で役に立ちます。

6. 薬の効果はどのように証明され研究されるのか

公正な比較が必須であることは特に重要です。これには、薬物療法を行った場合と行わなかった場合との比較、バイアスの最小化、結果に至るまでに偶然性がはたす役割を統計学的に推定することなどが含まれます。さらにまた、自分が偶々経験したということが、証拠としては弱い場合があることを患者も理解しておく必要があります。Evans, Thornton & Chalmers が書いた本「治療の検証(Testing Treatments)」は、これらのことを誰にでも分かり易く教えてくれます。この本は現在、アラビア語・中国語・英語・ドイツ

語・イタリア語・ポーランド語・スペイン語で出版され(<http://www.testingtreatments.org/tt-main-text/the-book/download-the-book/>) 無料でダウンロードすることができます。

7. 情報源とそれらの信頼性

薬に関する情報はインターネット上、いたるところにあります。その多くは商売目的で偏っており、質が悪く、誤解を招き易いものです。

8. 治療ガイドラインと治療勧告

イギリスの国立医療技術評価機構(NICE)が出版しているようなガイドラインは、主としてランダム化比較試験(RCTs)の評価に基づいて書かれており、費用対効果もしばしば考慮されています。RCTsは基本的には、異なる治療を受けている人々のグループ間の比較ですから、そこから期待されるものは平均的効果だけです。つまり、ある人々にとってはより強い効果があり、他の人々にとっては効果が弱いということです。患者がそのことを認識していれば、自分が経験する結果が平均的期待と同様でない場合があることを理解するのに役立つはずですが。ガイドラインに書いてあることは、ある薬に対して平均よりもずっと感受性が高い人や、ずっと低い人には当てはまらないのです。

原理を適用するためには、治療対象となる病気や問題点についての理解や、薬がどんな状況でどのように影響するかについて、ある程度知っている必要があります[3]。推定される薬の利益と起こりうる害を比較するためには、プラス効果とマイナス効果を考慮する必要があります。有益性と害は、薬の投与量・投与期間・使用の時間的パターンによって変化しますから、これらの事柄を、

処方医と患者の間で議論する必要があります。

V. どうすれば目的を達成できるか?

私たちが考えなければならないのは薬に関する「公的情報」と一般公衆への教育です。

情報と教育とは区別しなければいけません：情報に対する受容力のない人々、つまり理屈が分からなかったり、健康関連情報を与えられてもこれを吸収・消化できない人々は取り残されてしまうのです。

最も単純で基本的なアプローチは理屈と情報とを統合することでしょう。つまり、基本原理と情報とを患者用説明書の中で一体化してしまうことです。製品特性概要の作成に関しても同じことが云えます。そうすれば、患者と医療専門家(例えば薬剤師・看護師・医師)の間で実りの多い議論が容易になるはずです。1995年に、患者用説明書に関する新しい欧州指令が(European Directive)が出された際にも、基本原理に関する言及はまったくなかったし、患者・医療専門家間の対話を改善するという提言もありませんでした。

私は、患者用説明書の中にどうすれば基本原理を組み入れることができるかを示すために、アテノロールの患者用説明書の修正版を提案してみました(Herxheimer 1995)。患者用説明書を設計するにあたっては、いずれにしても患者の利益を最優先して当然なのです。たとえば、患者用説明書の中に商品名をしつこく繰り返すことはただの販売促進活動に過ぎず、目障りで馬鹿げたことです。一般の人々が薬のことを理解し、その基本原理をうまく適用できるように個別教育プログラムを用意するには、もっと多くの努力と資金が必要

ですが、異なる対象集団によって、どんな方法を試みる価値があるかを考えてみる必要があります。

学童に対して薬に関する基本原理を教えるのは、生物学や暮らしの科学などの科目で扱うのが適しており、中学校又はそれ以前の課程で教えるのがよいと思います。教師のためにも教育パッケージが必要です。成人向けには、インターネット・ウェブでの学習が、最も実用的な選択肢となりそうです。ウェブ・プログラムの作成は、保健医療サービスや医療専門家集団が支援し、公共図書館や地域の保健所、特に患者団体などを通じて普及できるでしょう。

教育対象となりうる特定集団としては、若い母親や慢性疾患患者の介護者、退職後の人々などが考えられます。特に退職した人々は、薬のことがよく理解できればより大きな利益を得るでしょうし、時間もたっぷりありますから、彼らのために特別なプログラムを想定することができます。

印刷物と放送メディアにも重要な役割があるのですが、ときにはくれないニュースや論説でかえって真の理解を妨げる場合があります。

VI. 結論

薬剤監視(Pharmacovigilance)は製薬会社との協力の下に、医薬品規制の一部として発展してきたのですが、これまでは、個人の利益や患者・一般公衆のニーズをきちんと考慮してきませんでした。一部の患者に薬が引き起こす破壊的な体験と、副作用の評価・管理システムの間には、まだ大きな乖離があり、私たちは依然として、そのギャップを埋めることに成功していないのです。

薬剤監視の動きが始まって約半世紀、その構造を患者および一般公衆のために改革し、研究・医療サービ

ス・公衆教育に役立つ仕組みを通して管理すべき時が来たのです。もちろん、いまま私たちは製薬会社と規制当局の協力を必要としてはいますが、何が一般公衆の利益に最も適うかの決定を彼らに委ねるわけには行かないのです。私は、国際間の協力と健全な競争が、これを速やかに実現してくれることを望んでいます。

文献

1. Gabe ME, Jordan SE. Development and clinical gains of nurse-led medication monitoring profile. *J Nursing Management* 2014; 22:331-49.
2. Gabe ME, Murphy F, Davies GA et al. Medication monitoring in a nurse-led respiratory outpatient
3. Herxheimer A. Patient information leaflets: two serious omissions. Users of medicines need to understand more than PILs tell them. *IUPHAR Newsletter* 1995; September: No. 45
4. Herxheimer A. Secret out-of-court settlements in drug injury cases. *Lancet* 1999; 353: 517-8
5. Herxheimer A. Public understanding of drug therapy. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(6):943-7
6. Aronson JK. Changing beta-blockers in heart failure: when is a class not a class? *Br J Gen Pract* 2008; 58: 387-9
7. Evans I, Thornton H, Chalmers I. *Testing Treatments*, 2nd ed. London: Pinter & Martin, 2011.
8. Aronson JK. Balanced prescribing. *Br J*

お知らせ

来年からは本誌の事務局が大阪に移り、新しいスタイルの情報誌として再出発します。詳細は近日中に TIP-ONLINE のホームページ上で(<http://tip-online.org/>)お知らせいたします。

偏頭痛と妊娠 — 治療法の選択 —

* Migraine and pregnancy: Choice of treatment

** Prescrire International 2014; Vol.23 (No.153): 243-245.

妊娠は片頭痛の原因や合併症に影響するだろうか？偏頭痛薬は妊娠の結果や胎児にどんな影響を与える可能性があるだろうか？そして、より一般的には、妊娠以外で益対害バランスが最も優れている薬はどれだろうか？

妊娠以外でみた偏頭痛治療の選択基準

片頭痛は一般に4～72時間続く、頭痛を繰り返すエピソードによって特徴付けられる¹⁾。痛みは通常、片側性で拍動性であり、悪心、嘔吐、羞明および/または音恐怖症を伴うことがある。頭痛は、視覚または他の感覚症状からなる前兆をときに伴うことがあり、その持続時間は1時間未満である。

片頭痛は、血液中のエストロゲン・レベルの変動を含む多くの因子によって誘発され得る²⁾。鎮痛剤を連続使用することで、自続性頭痛症候群を誘発する場合があります、これが偏頭痛に重畳することがある¹⁾。

片頭痛は、神経血管原性の障害と考えられているが¹⁾、これが生命を脅かすような合併症を伴うことはない。ときには、静かで暗い部屋での休息、数時間の睡眠などといった、非薬物的治療が偏頭痛発作症状を緩和することがあるが¹⁾、大部分の偏頭痛エピソードは薬物療法を必要とする。

片頭痛発作の対症的薬物治療は、アセトアミノフェンまたはイブプロフェンを代表とするNSAIDs等の非特異的鎮痛剤を基本としている^{1,3)}。コデインのような弱オピオイドは、避けるのが最善である。吐き気や嗜癖のリスクがあり、特に片頭痛発作

が頻繁な場合には避けるべきである。トラマドールはコデインに比し益対害バランスが勝っているわけではなく、トリプタンと併用するとセロトニン症候群を引き起こすリスクもある^{1,4)}。アスピリンはイブプロフェンよりも副作用を生じる頻度が高く、イブプロフェンより効果が勝るわけでもない。カフェインの鎮痛効果は定かではなく、睡眠を妨げ、不安や頻脈を引き起こす場合がある。

非特異的な鎮痛薬が奏効しない場合は、片頭痛特効薬であるスマトリプタンの使用が、一つの選択肢となる。この血管収縮性セロトニン作動薬は、エルゴタミンのような麦角誘導体血管収縮剤よりも益対害バランスが優れている^{1,5)}。

片頭痛に伴って生じる悪心・嘔吐は、しばしば胃腸運動を刺激するメトクロプラミドなどの神経遮断薬で治療しうる場合がある¹⁾。ドンペリドンも別種の神経遮断薬だが、その益対害バランスは好ましくないため、使用すべきではない。効果が弱い割に、不整脈や突然死を引き起こすことがあるからである⁶⁾。

片頭痛発作を防止するための第一選択薬はβ遮断薬であり、できればプロプラノロールが望ましい¹⁾。その他の選択肢としては、抗てんかん薬のバルプロ酸、および三環系抗うつ薬のアミトリプチンがある。他の薬は、片頭痛発作の予防効果が証明されていないか、益対害バランスが悪かったり、またはそのバランスが証明されていないなどの問題があり；ピゾチフェン(抗ヒスタミン薬)、フルナリジンおよびオキセトロン(神経遮断薬)、メチセルジド(麦角誘導体)、トピラム酸(抗て

んかん薬)などが含まれる^{1,5)}。

以前、片頭痛に用いられていた種々の麦角誘導体や神経遮断薬は、益対害バランスが悪いという理由からフランスやヨーロッパの市場からは撤退してしまった。

妊娠中は

通常、片頭痛発作の頻度は、妊娠中、特にその最終三半期には減少する²⁾。一般に、出産後は片頭痛発作が再び見られるようになるが、授乳しているとその頻度は少ない。

片頭痛が妊娠の転帰に悪影響を及ぼすとは云われていない²⁾。いくつかの研究では、偏頭痛が妊娠高血圧のリスク、さらには子癇のリスクを高めると報告されている。どちらの状況も、胎児に対しては悪影響をおよぼす可能性があるが²⁾、高血圧が偏頭痛様の頭痛をきたすこともあるため、その因果関係は不明である。

片頭痛発作の治療は、まず非薬物療法が基本であり、次いで非特異的鎮痛剤が使用される。非特異的鎮痛剤としては、アセトアミノフェンが第一選択薬であり、これにコデインを組み合わせることもある。しかし、コデインの使用はその副作用(特に嘔気)のため限定的である。

非薬物療法で偏頭痛発作の予防ができない場合は、プロプラノロールが妊娠初期の第一選択薬であり、アミトリプチンがその代替薬となる。妊娠末期に近づいたときには、これらの治療は中止するのが最善である。片頭痛発作の予防薬として使われる他の薬剤(e.g. バルプロ酸)を妊娠中に使用することは、特に危険であり、その安全性はきちんと検証されていない。非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)を妊娠中に使用することは様々な有害作用があり、これも避けておいたほうが賢明である。トリプタンも、妊娠中の安全性が十分に

妊娠中のトリプタン

稀な例外的ケースを除き、妊娠中のスマトリプタン使用は避ける

トリプタン系薬(血管収縮作用をもつ 5HT₁ セロトニン受容体アゴニスト)は、片頭痛に対して鎮痛効果が証明されている。スマトリプタンはトリプタン系薬の中でも第一選択の薬であり¹⁾、これに代わる代替薬としてはナラトリプタンがある。他のトリプタン系薬が、これら 2 剤よりも勝るとい証拠はない¹⁾。

妊娠時以外に使用した場合、トリプタン系薬に共通する有害作用プロフィールで、血管収縮および虚血に関連して生命を脅かす可能性のある有害作用としては、冠動脈攣縮、心筋梗塞、虚血性大腸炎、脳出血、くも膜下出血、および虚血性脳卒中などがある。頻繁に使用すると、自続性頭痛症候群を引き起こすことがある¹⁾。

妊娠初期(1st trimester)の使用：胃腸閉鎖症？

トリプタン系薬の大部分(アルモトリプタン、エレトリプタン、フロバトリプタン、ナラトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン)は、動物実験で胎児に骨格異常を引き起こすことが見出されている。加えて、いくつかのトリプタンは血管奇形(ナラトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン)、低体重胎児、同腹産仔数の減少と成長遅延(エレトリプタン、ナラトリプタン、リザトリプタン)、尿路奇形(フロバトリプタン、ゾルミトリプタン)、流産(ナラトリプタン、リザトリプタン、スマトリプタン、ゾルミトリプタン)を引き起こし、スマトリプタンやナラトリプタンではヒトにおける最大治療用量を用いただけでも、このような事例がみられる。これらの効果は、血管収縮作用の結果、血流が減少することに起因する²⁻⁵⁾。動物実験では、リザトリプタンには催奇形性はみられなかった²⁻⁴⁾。

妊娠中のトリプタン曝露に関するデータとしては、多数の疫学的研究が発表されているほか、妊娠初期(1st trimester)にさまざまなトリプタン系薬(特にスマトリプタン)に曝露した 4,000 人以上の乳幼児に関する報告が、メーカーが持つ記録簿の中に含まれている。全体として、研究結果は一致しており、特別な懸念の指摘はないが^{2-5,6-8)}、これらは特定の奇形を引き起こす可能性の増加を排除しているわけではない。妊娠初期(1st trimester)にスマトリプタンに曝露した 2,000 人を少し上回る数の妊婦記録データをスウェーデンで分析したところ、曝露集団では一般集団で予想されるよりも多くの食道閉鎖症が見いだされた⁶⁻⁷⁾。推測されるメカニズムは、発生途中の胎児の血管破壊であり、他の血管収縮剤を用いた場合と共通している⁹⁾。妊娠初期(first trimester)にスマトリプタンに曝露した約 500 人の妊婦についてメーカーが登録収集した情報では、特定の奇形のリスク増加は示されなかった。心室中隔欠損の報告があったが、一般集団と比較して発生率が統計学的に有意な増加はなかった^{2,4,7)}。

妊娠初期(first trimester)に種々トリプタン系薬に曝露した女性を対象とするコホート研究でも、特定の奇形リスクは認められなかった；曝露したトリプタンとそれぞれの例数はリザトリプタンが約 350 例、ゾルミトリプタンが約 150 例、エレトリプタンが約 200 例、ナラトリプタンとアルモトリプタンがそれぞれ約 80 例だった^{3-5,9)}。

妊娠初期にリザトリプタンまたはナラトリプタンに曝露したことが会社の記録に残っている(但し、曝露期間は不明)約 150 人の女性を追跡調査

してみたが、特筆すべきシグナルは認められなかった²⁻⁵⁾。

フロバトリプタンに曝露した妊婦の追跡研究は見当たらなかった²⁻⁵⁾。

妊娠中期・後期(2nd & 3rd trimester)および出産前の使用：胎児毒性？

妊娠中期・後期および出産前に使用すると、母体および胎児の両者にトリプタン系薬の血管収縮作用が働き、他の血管収縮剤を投与した場合と同様な影響が、子宮や胎児の血管系に観察される場合がある⁹⁾。

これまでも胎盤梗塞や妊娠高血圧の症例報告がある¹⁰⁾。スマトリプタンに曝露した妊婦 650 人を含むコホート研究で分析を行った結果、スマトリプタン曝露群では早産が多かったが、統計的に有意な増加ではなかった⁶⁾。出産直前の曝露では、子宮アトニーや出産後出血が報告されている²⁻⁵⁾。

実地診療上は：リスクが正当と判断される場合をのぞけば、妊娠中のトリプタン系薬の使用は避ける

トリプタンは、妊娠の全期間を通じて避けるべきであり、妊娠可能年齢の女性がこの薬を使う場合は、それに伴う害について警告しなければならない。

しかしながら、安全な鎮痛薬だけでは対処できないような激しい片頭痛の場合は、短期間に限って最小有効用量のスマトリプタンを使うことを患者と相談して考えてみてよい。動物実験では、妊娠初期にトリプタンを投与すると、骨格異常を引き起こし、食道閉鎖症を引き起こす可能性もある。妊娠中期の害、特に血管収縮に関連する有害性データは乏しい。再発性片頭痛の場合は、継続的なトリプタン曝露を避けるためにも、何らかの発作予防策を考える必要がある。

妊娠中に胎児がトリプタンに曝露した場合は、超音波検査で、心臓・骨格・消化管を中心に観察を続け、胎児の成長をモニタリングすべきである。

また、出産直前にトリプタン系薬に曝露した場合は、産後の出血のリスクが増大する恐れがあるので、そのことを産科チームに伝える必要がある。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "12-2. Patients migraineux" Rev Prescrire 2013; 33 (362 suppl. Interactions médicamenteuses).
- 2) "Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation" Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2011.
- 3) "Reprotox" Micromedex Healthcare Sertes. Site internet www.rightanswerknowledge.com consulté le 12 janvier 2014.
- 4) "Teris Teratogen Information System". Site internet www.rightanswerknowledge.com consulté le 12 janvier 2014.
- 5) "Shepard's catalog of teratogenic agents". Site internet www.rightanswerknowledge.com consulté le 12 janvier 2014.
- 6) Kallen B et Lygner E "Delivery outcome in women who used drugs for migraine during pregnancy with special reference to sumatriptan" Headache 2001; 41: 351-356.
- 7) The Sumatriptan/Naratriptan/Treximet Pregnancy Registry Interim Report: 1 January 1996 through 31 October 2011. Wilmington, NC : Kendle International Inc, mai 2012: 50 pages.
- 8) Nezvalova"-Henriksen K et coll. "Triptan safety during pregnancy: a Norwegian population registry study" Eur J Epidemiol 2013 ; 28 (9) : 759-769.
- 9) Prescrire Rédaction "À écarter en cas de grossesse : des médicaments à visée ORL trop dangereux" Rev Prescrire 2013; 33 (358) : 624-625.
- 10) Roberto G et coll. "Triplams and serious adverse vascular events : data mining of the FDA Adverse Event Reporting System Database" Cephalalgia 2014; 34(1): 5-13.

実証されていないので、使用を避けるべきである。しかし、偏頭痛がひどくて、他の鎮痛薬では、少なくとも部分的にもこれを軽減できない場合、妊娠初期で短期間ならば、例外的にアスピリンを使用することもありうるし、スマトリプタンさえも使うことがある。しかし、その際には、これらの薬の安全性が不確かであり、妊娠中に繰り返し使用することが危険であることを伝えなければいけない(〇〇ページの囲み記事参照)。

嘔気・嘔吐を軽減するために薬が必要な場合は、ドキシラミン(日本で未発売のエタノールアミン系抗ヒスタミン薬)が第一選択薬である⁶⁾。他の選択としてはメトクロプラミドがあるが、神経遮断作用をもつ薬なので、慎重に最小用量で使用しなければならない。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "12-2. Patients migraineux" Rev Prescrire 2013 ; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 2) Lee MJ et coll. "Headache in pregnancy" (mise à jour mai 2013) UpToDate, Waltham 2013 ; version 21.12: 13 pages.
- 3) Prescrire Editorial Staff "Pharmacological prevention of migraine: to be considered case by case" Prescrire Int 2006 ; 15 (85) : 184-188.
- 4) Prescrire Rédaction "5-1. Patients traités par antalgique non spécifique" Rev Prescrire 2013 ; 33 (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 5) Prescrire Rédaction "Dérivés de l'ergot de seigle : quelques retraits du marché français, tardifs mais bienvenus" Rev Prescrire 2014 ; 34 (364) : 100.
- 6) Prescrire Rédaction "Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés" Rev Prescrire 2013 ; 33 (358) : 594-600.

小児期の抗生物質と炎症性腸疾患

Antibiotics during childhood and inflammatory bowel disease?

Prescrire International 2014; 23(153): 238-239

炎症性腸疾患には、主にクローン病と潰瘍性大腸炎の2つのタイプがある^{1,2)}。その原因はまだ完全には理解されていないが、遺伝・環境・食事およびその他の要因が示唆されている³⁾。非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)、イソトレチノインなど、一部の薬が炎症性腸疾患の発生・増悪のリスクを増大するようにみえる^{1,2)}。

二つの大規模研究があり、どちらも結論は一致している

疫学的研究では、小児期の抗生物質使用とその後の炎症性腸疾患の間に関連性があることが示されている。英国の一般診療データベースを利用した後ろ向きコホート研究では、1994～2009年の間に収集した17歳以下の小児約100万人を対象に、2年以上の追跡を行ったデータを分析した⁴⁾。

炎症性腸疾患の発生率を、抗生剤の使用(特に嫌気性細菌に対する活性をもつ抗生剤の使用)があったかどうかによって分析した: 抗生剤としては、ペニシリン単独、またはペニシリン+βラクタマーゼ阻害剤、テトラサイクリン、メトロニダゾール、クリンダマイシン、バンコマイシン、経口カルバペネムなどである。診断に先立つ4ヶ月間に処方された抗生剤は、それらが炎症性腸疾患の最初の症状を治療するために使用された場合には分析から除外した(註a)⁴⁾。

対象児童のうち58%は、これらの抗生物質のいずれかに約1週間(中央値)曝露していた⁴⁾。748人の児童に炎症性腸疾患の診断が下されていた。

抗嫌気性菌抗生剤に曝露した児童における炎症性腸疾患の発生率は、1.52/10,000人年であったのに対し、これに曝露していない児童の炎症性腸疾患の発生率は0.83/10,000人年であった⁴⁾。この違いは、想定される様々な交絡因子(特に、家族内に腸疾患の病歴があるケースなど)を考慮に入れた上でも存続した。これらの結果によれば、抗嫌気性菌抗生剤に曝露した児童14,300人につき1人の割合で炎症性腸疾患の患者が発生することになる。

3つのデンマーク国内登録データを利用した住民ベースのコホート研究で、1995～2003年の間に生まれた約580,000人の児童を2005年まで追跡調査を行ったところ、50人のクローン病と67人の潰瘍性大腸炎が発生した⁵⁾。様々な因子(出生体重、母親の年齢など)を調整した結果、炎症性腸疾患の発生リスクは抗生剤に曝露した児童の方が、そうでない児童よりも約2倍高かった(95%信頼区間: 1.1 to 3.2)⁵⁾。いずれの研究でも、抗生剤を処方する原因となった感染症のタイプが考慮されておらず、この点が証拠としての強さを損なっている。

生後1年での曝露

英国の研究では、1歳前に最低1クール以上の抗生剤投与を受けたことのある児童が炎症性腸疾患を発症するリスクは、抗生剤への曝露がなかった児童に比べて約6倍高かった(95%信頼区間: 1.7-18.3)⁴⁾。炎症性腸疾患の児童36人(うち27人がクローン病)と360人の非疾患児童との間で、1才以前に抗生剤曝露を受けたことがあるかどうかを比

べた症例対照研究がある。この研究では、炎症性腸疾患をもつ児童は対照群に比し、オッズ比 2.9 (95% 信頼区間: 1.2-7.0) で抗生剤への曝露が多かった 6)。

特に β - ラクタム抗生剤への曝露および複数コースの抗生剤治療が問題

英国の研究では、炎症性腸疾患のリスクは特定の抗生剤と関連していることが示された: ペニシリン(単独または β ラクタマーゼ阻害剤との併用), セファロスポリン系, メトロニダゾール, フルオロキノロンなどの薬剤である 4)。

英国, デンマークいずれの研究でも, 受けた抗生剤治療の回数が増えるほどリスクは増大するように見受けられた 4,5)。

フィンランドでは 3 つの国内登録データに基づいて, 16 才以下の児童を対象に症例対照研究が行われ, 595 人の炎症性腸疾患児(うち 233 人はクローン病)と 2380 人の非疾患児とを比較した(註 b) 7)。クローン病の児童では, 炎症性腸疾患でない児童(対照)に比べて, 7 ~ 10 コースの抗生剤治療を受けている割合が多かった(オッズ比 = 3.48; 95% 信頼区間: 1.6-7.3)。抗生剤への曝露がこれよりも少ない場合は, 統計学的に有意な関連はみられなかった。調査した抗生剤の中では, 統計的に有意な関連が証明されたのはセファロスポリン系抗生剤だけだった(非曝露児と比べて, オッズ比 = 2.82; 95% 信頼区間: 1.7-4.8) 7)。このフィンランドの研究では, 抗生剤曝露と潰瘍性大腸炎発症との間には統計学的関連は認められなかった。

子供達に抗生剤を与える前に考えよう

抗生剤は, 腸内細菌叢を変化さ

せる。炎症性腸疾患のリスク増加を示すこれらの結果を説明する仮説としては, 抗嫌気性菌作用を有する抗生剤が投与されることで, 炎症性腸疾患に対する嫌気性菌の防御的役割を妨げる可能性が考えられる 5,6,7)。

実地診療上の注意: 頑健なデータがない状況においては, たとえ誤りであっても慎重な側の警告を採る方がよい。抗生剤が炎症性腸疾患のリスクを高めるといふ仮説は, 小児への抗生剤処方とは軽々しく行うべきではないという理由の一つになる。

註 a: 論文の著者らの計算によると, 4 ヶ月は, 炎症性腸疾患の発症から診断がつくまでの期間の中央値である(文献 4)。

註 b: 炎症性腸疾患の診断に先立つ 6 ヶ月間に処方された抗生剤は除外してある(文献 7)。

文献

- 1) Prescrire Rédaction "Maladie de Crohn, en bref" Idées-Forces Prescrire updated June 2013: 3 pages.
- 2) Prescrire Rédaction "Rectocolite hémorragique, en bref" Idées-Forces Prescrire updated June 2013: 2 pages.
- 3) Peppercorn. MA et al. "Definition, epidemiology, and risk factors in inflammatory bowel disease" (updated April 2013) UpToDate, Waltham 2013; version 12.0: 16 pages.
- 4) Krorannan MP et al. "Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study" Pediatrics 2012; 130 (4): 794-803.
- 5) Hviid A et al. "Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood" Gut 2011; 60 (1): 49-54.
- 6) Shaw SY et al. "Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease" Am J Gastroenterol 2010; 105: 2687-2692.

7) Virta L et al. "Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease - A nationwide, register-based Finnish case-control study" Am J Epidemiol 2012; 175(8): 775-784.



テストステロン補充療法と致死的心血管事象

2014 年 1 月に, 米国食品医薬品局(FDA)は, テストステロン使用中の患者を対象とする 2 件の大規模コホート研究を分析し, 心血管事象のリスク増加がみられること, そしてその中の何例かは致死的な転帰をとったことを報告した 1-3)。

1 件のコホート研究では, 平均年齢 60 才以上の男性患者 8709 人が対象となり, 血漿中テストステロン濃度は 300ng/dl 未満で, 2005 ~ 2011 年の間に冠動脈血管写によるモニターが実施された。患者の大多数は心筋梗塞(20%)や糖尿病(50%)の病歴があった。これらの患者のうち 1223 人にはテストステロン(ゲル, 注射, または貼付薬)治療が開始されたが, テストステロン治療群の患者は, これを受けなかった患者よりも有意に若く, また健康状態も優れていた。約 27 ヶ月の追跡調査後, テストステロンの使用と全死因死亡・心筋梗塞・虚血性脳卒中を組み合わせた複合エンドポイントとの間に, 統計的に有意な関連があることが示された。さまざまな交絡因子を考慮した後で得られた相対リスク(RR)は 1.29 (95% 信頼区間: 1.04-1.58)であり 3), 冠動脈疾患の既往の有無によっても結果は変わらなかった。

他のもう一つのコホート研究は,

この薬は **ダパグリフロジン** です (ダパグリフロジン)

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、2型糖尿病の治療に用います。
- 腎臓にて血液中の糖分の再吸収を妨げ、糖分を尿中に排泄することにより血糖を下げます。
- 1型糖尿病の方の治療には用いません。1型糖尿病の方はインスリンによる治療が必要になります。

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?
- 小児における安全性と有効性については確立されていません。
- 妊娠中の投与に関する安全性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。
- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 次の病気がある場合は、主治医に申し出て下さい。
膀胱がん(または既往がある)、性器真菌感染症(例; 龟头炎、外陰陰炎)、脂質異常症(高脂血症、高コレステロール血症)、低血圧症、腎臓疾患、脱水症、糖尿性ケトアシドーシス、透析治療を受けている、1型糖尿病

正しい使用方法

- 通常、成人において、1日1回5mgを内服します。効果不十分の場合は、1日1回10mgに増量することがあります。

使用中に注意すべきこと

- この薬以外の薬を使用する際は医師または薬剤師にご相談ください。
- めまい、ふらつきが起こることがあります。とくに腎臓病、低血圧症、または利尿剤を服用している方では頻度が高くなります。毎日の水分摂取が重要になります。運動中や暑い日は水分を十分に摂るよう心掛けてください。摂取する水分量については主治医とご相談ください。
- 重度の吐気、嘔吐、下痢が起きた場合は、過剰に水分が喪失している可

能性があります。服用をやめて直ちに主治医にお罹り下さい。

- 低血糖が起こることがあります。とくに、他の糖尿病治療薬(インスリン、グリメピリドなど)を併用している場合に起こりやすくなります。低血糖の症状が起きた場合は直ちに糖分を摂取してください。
- 糖尿病治療薬の服用をしなかった、食べ過ぎた、発熱、感染症に罹った場合などにより高血糖を引き起こすことがあります。次のような症状が現れた場合は直ちに医療機関におかかりください。
かすみ眼、眠気、口渇、皮膚のほてりや乾燥、果実様臭の息、尿量増加、頻尿、食欲減退、吐気、嘔吐、呼吸が早く深い、倦怠感
- この薬は膀胱がんの発症に関連している可能性があります。現在、膀胱がんにかかっている方は服用すべきではありません。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

・低血糖症状

かすみ眼、冷や汗、混乱、冷感、紫色の皮膚、思考困難、異常な空腹感、脈が速い、頭痛、吐気、発語がはっきりしない、異常な倦怠感、虚弱など

・急性腎盂腎炎の症状

寒気、ふるえ、発熱、わき腹の痛み、背中への痛み

・性器の痛み、白色の膣分泌物、

ペニスからの悪臭分泌物、ペニス周囲の皮膚の痛み、ペニスの発赤、ペニスの痛みや腫脹、

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 発熱、筋肉痛、咽頭痛、鼻水
- 背部痛、排便困難、腕や脚の痛み

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 **ドルテグラビル** です (ドルテグラビル)

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、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の治療に用います。
- 他の HIV 治療薬と併用して治療します。
- HIV の感染を予防したりエイズを治癒させたりする薬ではありません。HIV 感染症やエイズによって引き起こされる症状の発症を遅らせる目的で使用します。

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?
- 12歳未満または体重40kg未満の小児には推奨されていません。
- 妊娠中の投与に関する安全性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。
- 次の病気がある場合は、主治医に申し出下さい。
B型もしくはC型肝炎(または既往がある)、感染症、重度の肝臓疾患

正しい使用方法

1) 成人

- 未治療患者、またはインテグラーゼ阻害剤以外の HIV 治療薬による治療経験のある患者
1回50mgを1日1回内服します。
- インテグラーゼ阻害剤に対して耐性を示す患者。
1回50mgを1日2回内服します。

- 2) 12歳以上および体重40kg以上の未治療、インテグラーゼ阻害剤以外の HIV 治療薬による治療経験のある小児
1回50mgを1日1回内服します。

使用中に注意すべきこと

- アルミニウム、カルシウム、マグネシウムを含む医薬品やサプリメントを服用する場合は、これらの2時間前もしくは6時間後にこの薬を服用してください。
- この薬以外の薬を服用する際は、医師または薬剤師にご相談ください。
- 万が一服用を忘れた場合は、気が付いたときできる限り早く服用してください。ただし、次の服用時間の4時間以内の場合は服用を1回抜かしてください。1度に2回分の量を服用しないでください。
- 首回り、上背部、胸部、顔または腹囲に脂肪がつくことがあります。また、脚や腕または顔の脂肪が減ることがあります。体型の変化に気が付いた場合は直ちに主治医におかかりください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

・重篤なアレルギー症状

重度の発赤、発熱を伴う発赤、皮膚の水疱、皮膚がむける、関節や筋肉の痛み、口の中が痛む、顔のむくみ、呼吸困難
ひどい倦怠感、虚弱、眼や皮膚の黄染

・肝障害の症状

倦怠感、食欲不振、発熱、発疹、眼や皮膚の黄染、吐気、嘔吐

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 腹部や胃の痛みまたは不快感、頭痛、皮膚のかゆみ、睡眠障害
- 悪夢、下痢、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。

この薬は **です (リオシグアト)** 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、慢性血栓性肺高血圧症の治療に用います。
外科的手術ができない、または外科的治療で完治しなかったり、再発したりした場合に用います。
- この薬はまた、肺動脈性高血圧症の治療に用いられることもあります。

使用する前に確かめて下さい

- 催奇形性の危険性があるため、妊婦や妊娠している可能性のある婦人は服用できません。
- 妊娠の可能性のある婦人は、服用前に妊娠していないことを確認し、治療中および治療終了後 1 ヶ月間は避妊する必要があります。また、治療中から治療終了後 1 結月後まで、毎月妊娠検査を実施する必要があります。
- 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。
- 次の病気がある場合は主治医に申し出て下さい。
出血、心臓疾患、低血圧症、血液量減少、重度の腎臓疾患、
重度の肝臓疾患、肺静脈閉塞疾患

正しい使用方法

- 通常、成人において、1 回 1mg を 1 日 3 回の服用から開始します。
2 週間継続して収縮期血圧が 95mmHg 以上で低血圧の症状を起こさない場合は 2 週間間隔で 1 回量を 0.5mg ずつ増量し、医師は、個々の患者に最適な量を決定します。ただし、最高用量は 1 回 2.5mg 1 日 3 回までとします。低血圧症状が起きる場合は、1 回 0.5mg ずつ減量します。

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または薬剤師にご相談ください。
特に、狭心症治療薬、勃起不全治療薬、真菌治療薬、HIV 治療薬の中

に併用できない薬があります。

- 低血圧、めまい、ふらつきが起こることがあります。自動車の運転など危険な機械の操作、高所での作業は控えて下さい。
- もし服用し忘れた場合は、1 回飛ばして次回から服用してください。1 度に 2 回分の薬を服用しないでください。万が一、3 日間服用し損ねた場合は、直ちに主治医におかかりください

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 肺浮腫の症状
胸痛、呼吸困難、呼吸が早い、喘鳴、口唇や爪が青い、皮膚が青白い
発汗、咳、息切れ
- 肺出血の症状
咳とともに血が出る、痰に血が混じる、黒い痰が出る、息切れ、
息苦しい、咳
- その他の症状
混乱、めまい、立ちくらみ、鼻血、異常な倦怠感、虚弱
胃痛、腹痛、顔や腕などの浮腫
血便、黒色便、泥状便、皮膚の紫斑、敏捷性の低下
脈や心拍が速かったり乱れたりする、急激な体重増加
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
下痢、頭痛、胸焼け、消化不良、吐気、嘔吐、鼻づまり、排便困難

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 (ルキシソリチニブ)** 説明書をよく読んで下さい

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

何のくすり?(効能・効果)

- この薬は、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症後骨髄線維症、本態性血小板減少症後骨髄線維症を含めた骨髄線維症の治療に用います。

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?
- 小児での有効性と安全性については確立されていません。
- この薬の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て下さい。
貧血、好中球減少症、血小板減少症、結核(または既往がある)
感染症、腎臓疾患、肝臓疾患(B 型肝炎ウイルスのキャリア含む)
透析治療を受けている

正しい使用方法

- 通常、成人において、1 回 5 ~ 25mg の範囲内の量を 1 日 2 回 12 時間毎に服用します。

使用中に注意すべきこと

- グレープフルーツもしくはグレープフルーツジュースは摂取しないでください。この薬の吸収量に影響を与える恐れがあります。
- この薬以外の薬を服用する際は、医師または薬剤師にご相談ください。
この薬と併用するにあたり注意すべき医薬品が多く存在します。
- この薬の服用により感染症にかかる危険性が高くなります。発熱、悪寒、咳といった感染症の兆候がみられる場合は直ちに主治医にお罹りください。
- 歯ブラシ、デンタルフロス(糸ようじ)、爪楊枝を使用する際は、歯茎を傷つけないよう十分に注意してください。

- よく洗っていない手で眼や鼻に触れないようにしてください。また、必要以上に触れないように気をつけてください。
- ひげそりや爪切りといった鋭利な刃物を使用する際は、皮膚を傷つけないよう十分に注意してください。また、激しく接触するスポーツは避けてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 進行性多巣性白質脳症の症状
体半身の脱力、体の左右釣り合いがとれない、体がぎくしゃくする、
記憶障害、思考障害、物事に興味を示さない、言語障害
- 間質性肺炎の症状
無理をすると息切れがする、息苦しい、咳、発熱、息苦しい、咳
- 帯状疱疹の症状
体幹の痛みを伴う水泡
- 出血傾向
黒色便、泥状便、膀胱痛、歯茎からの出血、血尿、血便、混濁尿
皮下出血、手足の点状出血、月経過多、青あざが出来やすい
- 感染症の症状
排尿時痛、発熱、頻尿、咳、咽喉の痛み、寒気

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- 満腹感、めまい、立ちくらみ、お腹にガスがたまる、おならが出る
- 頭痛、常に自分が動いている感覚、体が回っている感覚
- 体重増加

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。

公的医療保険データに基づいた研究で、対象者は55,593人の男性患者、全員が少なくとも1種類以上のテストステロン処方を受けていた²⁾。これらの患者では、テストステロン処方前の期間に比し処方後90日間には、心筋梗塞の相対リスクが1.36(95%信頼区間:1.03-1.80)と増大し、特に患者年齢が65才以上の場合には相対リスク2.2(95%信頼区間:1.3-3.8)と高かった²⁾。血中テストステロン低値や慢性疾患等をもつ患者を対象とした27件の臨床試験のメタアナリシス(対象患者総数2994人)でも、これら2件のコホート研究の結果を支持する成績だった。テストステロン投与患者1733人及びプラセボ投与患者1261人を最低12週間以上追跡した結果、テストステロンと心筋梗塞の間には相対リスク1.5(95%信頼区間:1.1-2.2)で統計学的に有意の関連があることが示された⁴⁾。2010年には、血漿中テストステロン濃度100~350ng/ml、平均年齢74才の男性209人を対象にランダム化比較試験が実施されたが、テストステロン投与群で心血管事象の発生が有意に増加したため、試験は途中で中止さ

れた⁵⁾。実地臨床では：男性の性腺機能低下症は、精巣不全と臨床的影響によって定義される、比較的稀な疾患である^{6,7)}。特定の健康障害を伴うこともあるが、年齢とともにテストステロン産生が低下する場合など、臨床的に明かな結果を生じないこともある。テストステロンの使用は、投与することによる利益が心血管事象のリスク増大を上回るであろうと思われるときだけに限るべきである。患者は十分に説明を受けた上で選択すべきであり、必要ならば、心血管有害事象に対する予防措置も講じておかなければならない。テストステロン療法を選ぶ男性は、心血管事象を示唆する兆候や症状が発生した場合にはどうすべきかきちんと知らされるべきである。

- 1) US FDA "FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products" 31 January 2014; 2 pages.
- 2) Finkle WD et al. *Plos One* 2014; 9 (1): e85805, 7 pages.
- 3) Vigen R et al. *JAMA* 2013; 310 (17): 1829-1836.

- 4) Xu L et al. *BMC Med* 2013; 11 (108): 12 pages.
- 5) Basaria S et al. *N Engl J Med* 2010; 363(2):109-122
- 6) *Prescrire Redaction Rev Prescrire* 2006;26(274):487.
- 7) "Testosterone" In "Marindale The Complete Drug Reference " The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 18 Feb.2014:34 pages

The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(横浜ソーワクリニック)
 副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)
 編集委員
 相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)
 榎本 武(東京・えのもと小児科)
 川合 仁(京都・川合診療所)
 谷岡 賢一(京都・日本パテント病院小児科)
 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・阪南中央病院薬劑科)
 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 川崎 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 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10月28日発行 第29巻5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

患者不在の医薬品監視・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・75
 片頭痛と妊娠—治療法の選択—・・・・・・・・・・・・・・80
 小児期の抗生物質と炎症性腸疾患・・・・・・・・・・・・・・82
 CAPSULE・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・83
 患者用くすりの説明書
 (1)ダバグリフロジン (2)ドルテグラビル・・・・・・・・・・・・・・84
 (3)リオシグアト (4)ルキシソリチニブ・・・・・・・・・・・・・・85

アスピリン	80	セファロスポリン	83	フルナリジン	80
アセトアミノフェン	80	セロトニン作動薬	80	フロバトリプタン	81
アテノロール	77,79	ゾルミトリプタン	81	プロプラノロール	77,80
アミトリプチリン	80	ダバグリフロジン	84	βアドレナリン	
アモキシシリン	77	テストステロン	83	受容体遮断薬	77
アルモトリプタン	81	テトラサイクリン	82	βラクターマーゼ阻害剤	82
イソトレチノイン	82	トピラム酸	80	ペニシリン	82
イブプロフェン	80	トラマドール	80	メチセルジド	80
エルゴタミン	80	トリプタン系薬	80	メトクロプラミド	80
エルトリプタン	81	ドルテグラビル	84	メトロニダゾール	82,83
オキシセトロン	80	ドンペリドン	80	リオシグアト	85
カフェイン	80	ナラトリプタン	81	リザトリプタン	81
クラプラン酸	77	バルプロ酸	80	ルキシソリチニブ	85
クリンダマイシン	82	バンコマイシン	82	ロイコトリエン	
コデイン	80	非ステロイド抗炎症剤	80	受容体拮抗剤	76
コルチコステロイド	76	ピゾチフェン	80		
スマトリプタン	80,81	フルオロキノロン	83		