

薬のチェック

No. 65
Vol. 16
The Informed Prescriber
May. 2016

Q：手の震えはミカムロの害反応？

60代の女性が手の震えがなかなか治らないと訴え、財布からお金を取り出す時に手が震えて苦労されていました。薬歴で確認したところ、2013年1月からミカムロが処方されていて、2014年8月に、手の震えでアルマールが処方されています。主治医には「脳が原因ではない」と言われたそうです。現在は、ミカムロ、アルマール、漢方のケイシブクリョウガンが処方されています。

ミカムロの添付文書の「副作用」欄に「振戦、錐体外路症状」とありますので、その可能性もあるのではと考え、管理薬剤師に相談したところ、すでに専門病院で診てもらっているのに本態性振戦なのかもしれないとの返事でした。でも、主治医はなぜ、ミカムロの副作用を疑って他の薬剤に変更か中止しないのでしょうか？

患者さんの症状が本態性振戦によるものか、薬剤によるものか、を見極める方法があれば、ぜひ、教えていただきたいです。患者さんに不利益な薬剤が処方されるようで、薬剤師として少しでも患者さんの役に立てればと思う次第です。(大阪府：調剤薬局勤務の薬剤師)

A：ふるえが薬剤性かどうかを判断する

患者さんの症状を見極める方法を知りたい、とのこと。パーキンソン病についての詳しい解説は誌面が足りませんので、「薬のチェックは命のチェック」誌40号をお読みください。

まず、簡単にふるえの特徴だけを述べると、

●パーキンソン病やパーキンソン症候群の「ふるえ」の特徴は、1秒間に5回前後で比較的ゆっくりです。安静時にみられることが多く、はじめは片側に生じ、無意識

に動かす時は止まるが、緊張するとふるえは増加します。
●パーキンソン病や小脳の異常など、神経の病気ではないのに、単にふるえが起きるのを本態性振戦(良性振戦)といい、1秒間に10回程度の速く動くふるえが多く、何かをしようとした時に多く起こります(動作時振戦という)。

それに、本態性振戦は、他に明確な病気がない場合に初めてつけることができます(本態性はessentialの日本語訳で、要するに原因不明ということですから)。したがって、まず「薬剤性パーキンソン症候群でないこと」を確認しなければなりません。つまり疑わしい薬剤を可能な限り中止するか、より安全な代替薬剤に変更しても、「ふるえ」が収まらない場合に、本態性を疑います。

次に、ミカムロによる薬剤性のふるえかどうかについて。ミカムロの成分の一つであるアムロジピンがパーキンソン症状の原因になりえます。かつて、服用者の10数%にも及ぶ比率でパーキンソン症候群の発症を認め、発売中止となった塩酸フルナリジンという薬剤がありました。アムロジピンはこれと同じ、カルシウム拮抗剤で、他の薬剤に比較して、5倍以上パーキンソン症状を起こしやすいと報告されています(添付文書記載の「錐体外路症状」は高齢者では「パーキンソン症状」とほぼ同義)。

降圧剤は他にもあります。現在の血圧の値にもよりますが、薬剤の変更を主治医と相談するとよいでしょう。インターネットで検索すると、患者の体験談を読むこともできます。上手に疑義照会する方法については、管理薬剤師や先輩薬剤師のアドバイスを仰いでみてはどうでしょうか。(回答：柳 元和、医師、本誌編集委員)

発行 特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター(通称：薬のチェック) 大阪市天王寺区上汐5-1-20-702

編集後記

★新年度が始まった。今年は診療報酬改定の年である。薬剤関連で注目されるのは、多種類の服薬をしている患者の処方薬剤を総合的に調整する取り組みを行い、薬剤数が減少した場合に加算できる点数が新設されたことだ★この背景には、年間28億円分の損失が出ていると推計される残薬問題(処方薬が服用されずに患者宅に多数眠っていること)がある★以前から本誌が有効性に疑問を投げかけている薬剤が甚で溢れている状況が改善されるのなら歓迎だが、見方を変えれば、何を今さらという印象も否めない。さらにこれが経済的な理由から誘導されているのであれば、やや残念にも思う★そもそも医師がメーカーのバイアスに左右されない形で薬剤の特性をよく理解し、そのうえで処方していればこういう事態にはなっていない筈である。ともあれ、この取り組みがどこまで実践され、どれほどの成果をあげるのか、今後の動向に注目したい。(た)

薬のチェック TIP 編集委員会

編集長 浜 六郎 副編集長 木元康介、坂口啓子
編集委員 大津史子、高野良彦、谷田憲俊、中西剛明、安田能暢、柳元和
翻訳担当 高町晃司、中村朱里
編集アドバイザー 梅田忠斉、金美恵子、隅田さちえ、瀬川雄介、寺岡章雄、戸井千枝、本沢龍生、向井淳治

薬のチェック TIP

第16巻 第65号(2016年5月20日発行)
年6回(1,3,5,7,9,11月)発行、年間購読料6000円(税・送料込み)
発行人 浜 六郎
発行所 特定非営利活動法人医薬ビジランスセンター(通称：薬のチェック)
所在地 大阪市天王寺区上汐5-1-20-702
(郵便は543-8791 大阪市天王寺郵便局私書箱4号へ)
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347 http://npojip.org
表紙装丁 和久井昌幸
制作 さいる社
印刷所 モリモト印刷株式会社



ISDBとは1986年に創設された医薬品情報誌の国際ネットワーク。その目的は、製薬企業から独立して、薬剤や治療に関する質の高い情報の国際交流を促進することであり、本誌「薬のチェック TIP」は日本で唯一のISDBメンバーである。http://www.isdbweb.org/

© NPO 医薬ビジランスセンター

ベバシズマブ(商品名アバスチン)

理論上は良さそうだが、実地診療では不要

HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」

名古屋市は、調査データを開示し、解析のやり直しを

目次

Editorial

巧妙なデータ操作に細心の注意を 54

New Products

ベバシズマブ(商品名アバスチン) 55

認知症用剤のドネペジルとガランタミンの長期試験 60

医師国家試験(問題) 61

書反応

HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」 62

ニコランジルによる潰瘍多発の規模と機序 64

総説

オセルタミビル(タミフル)の効力と害：最新情報 66

日常使う医薬品を検証する

⑤鼻水・鼻づまりのくすり 69

みんなのやさしい生命倫理 65 生老病死(35) 72

新コーナー・医薬品危険性情報あれこれ 74

FORUM

・海外情報：診療指針に反するがん検診 75

・医師国家試験(解答) 75

・Q & A：手の震えはミカムロの害反応? 76

編集後記 76

認知症用剤のドネペジルとガランタミンの長期試験 使用中止や死亡が増えている

要旨

- 認知症に対して用いられているドネペジル（商品名アリセプト）は、治療目標として最も重要な「施設入所までの期間」や「重度介護になるまでの期間」は延長できなかった。死亡を含め重篤有害事象が増える傾向がある。
- ガランタミン（商品名レミニール）の、2年間追跡し死亡率が増加したとの大規模 RCT の結果が、日本の承認申請資料には含まれていない。
- コリンエステラーゼ阻害剤の効果は短期間でわずかであり、害反応・死亡率が高まるため、長期使用はすべきでない。

はじめに

認知症の介護は、大変な苦勞を伴う。症状が軽くなり、施設入所や重度介護になるまでの期間が延長し、重篤な害が少なく寿命が延長するなら、その治療は価値があると言える。現在用いられているコリンエステラーゼ阻害剤ではどうなのであろうか。2年以上の長期にわたるプラセボを対象としたランダム化比較試験（RCT）の追跡結果を検討しよう。

ドネペジルは開始時脱落者が多い

認知症の治療薬剤ドネペジルに関する長期使用の利益と害に関して最も信頼性の高い臨床試験は、2004年に公表された試験であろう [1]。すでに薬のチェックは命のチェック誌 [2] と TIP 誌 [3] で解析結果を掲載したが、重要な部分を要約して示す。

この試験 [1] は、介護の負担等も含めた現実的利点や不都合について調査したプラセボ対照長期ランダム化比較試験（RCT）である。製薬企業による RCT は通常、典型的な症例のみを扱うが、この試験では、一般の医師により臨床的に診断されたアルツハイマー型認知症を扱っており、脳血管障害のある例もない例も含まれている。実際に臨床使用したときの有効性（effectiveness）を知ることができるという点が注目される試験であった [4]。

この試験はかなり複雑な計画で実施された。まず準備期間の 12 週間が終了する前までに中断した人が、プラセボ群 30 人 (10.6%) に対して、ドネペジル群 49 人 (17.4%) と多かった。オッズ比は 1.77 であった (95%信頼区間 (CI): 1.09, 2.89, p=0.020, NNH=15)。つまり 15 人に 1 人が本試験に入れなかった。

自立度に差はなく、死亡はドネペジルに多い

最も重要な目標ともいえる「施設入所までの期間」は

相対危険 0.97 (95% CI: 0.72, 1.30)、「重度介護になるまでの期間」は相対危険 1.02 (95% CI: 0.72, 1.45) であり、両群で全く差がなかった。

一方、重篤な有害事象はドネペジル群 29 人、プラセボ群 23 人、死亡は 63 人と 50 人で、いずれもドネペジル群に多かった。論文ではこの差を「同程度」と表現しているが、重篤な有害事象と死亡を合わせると、ドネペジル群 92 人 (32.6%) 対プラセボ群 73 人 (25.8%) である。オッズ比 1.39 (95% CI: 0.95, 2.04, p=0.074) とドネペジル群に多い傾向があり、決して同程度とはいえない。

また、最初の 12 週間で服用を中止し、本試験に入ることができなかった人も加えると、ドネペジル群 141 人 (50.0%) 対プラセボ群 103 人 (36.4%) となり、やはりドネペジル群に不都合なことが圧倒的に多かった。オッズ比 1.75 (95% CI: 1.25, 2.45, p=0.0011, NNH=7)。つまり、ドネペジル群の 7 人に 1 人は中断が必要か、死亡を含めた重篤な害が生じたのである。

害も含め、効き方には個人差が大きい

ドネペジルは主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、一部は CYP2D6 で代謝される。害も含めた効き方には個人差が極めて大きく、かつ、多数の薬剤と相互作用がある。たとえば睡眠剤の多く、カルシウム拮抗剤の多くが CYP3A4 で代謝されるためドネペジルの代謝が低下して作用が増強される。

ガランタミンでも死亡率増加

Prescrire 誌 [5] によれば、2005 年 1 月に、フランスの薬剤規制当局は、ガランタミンで死亡率が増加する危険性について警告した [6]。中等度の認知症患者 2048 人を対象として、2 年間追跡した 2 つの臨床試験において、ガランタミンはプラセボに比較して、効果はなく、認知

症の進行を遅らせることもなかった。そして、死亡数はプラセボ群 5 人 (0.3%) に対してガランタミン群では 15 人 (1.4%) と多かった (Prescrire 誌の計算で $p < 0.05$ であった)。

これらの死亡の多くは心血管イベントによるものであった。ガランタミンの有効性を示す (2005 年までの) 臨床試験結果は、3~6 か月間の追跡結果のみであり、しかも、対象患者の 10% でわずかに有効という結果でしかなかった。しかし、胃腸症状や心血管系の有害事象はガランタミン服用者に多かった。

Prescrire 誌の分析では、これらガランタミンの結果は、ドネペジルで報告された結果と同様である。すなわち、短期的には、患者の約 10% は臨床状態の改善を示し、認知能の低下が数か月間遅延する。しかしながら、生の質 (QOL) に関しては変化がなかった。Prescrire 誌では、ドネペジルの長期試験 [1] の結果も引用し、上述したように、死亡が多かったことについてもガランタミンと同様であるとしている [5]。

承認申請資料に長期追跡 2 試験含まれず

ガランタミンは、日本では 2010 年に承認された。その申請資料に含まれた海外臨床試験は 1 件のみであり、2005 年の Prescrire 誌の記事で紹介された合計 2048 人を対象に 2 年間追跡したという 2 件のランダム化比較試験結果は、含まれていない。また、PubMed や SCOPUS を検索した限りでは、これら 2 件の RCT は公表された論文にもなっていないようである。

一方、2014 年に公表されたガランタミンのプラセボ対照ランダム化比較試験 [7] は、2008 年に開始されたといい、追跡期間は 2 年間である。この結果では、死亡のハザード比 (HR) が 0.58 (95%信頼区間: 0.37, 0.89) ($P=0.011$) であったという。2005 年 1 月のフランス規制当局の警告の元となったデータと、あまりにも解離し、ガランタミンに有利すぎる結果であり、信頼できるのかどうか、はなはだ疑問である。

2005 年の Prescrire 誌は以下のように結論付けている。適切な結論と考える。

結論: コリンエステラーゼ阻害剤の効果はわずかであり、害反応の頻度が高いこと、そして、長期使用で、死亡率が高まることを考慮すれば、コリンエステラーゼ阻害剤は、とくに長期使用すべきでない。

参考文献

- 1) Courtney C, Farrell D, Gray R, et al: AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. Lancet. 2004 ;363(9427):2105-15.
- 2) 薬のチェックは命のチェック、2007、No27 「認知症とせん妄」
- 3) 浜六郎、認知症に対するドネペジル——有効か無効か? TIP 誌 2007 : 22(6) : 65-68.
- 4) Schneider LS. AD2000: donepezil in Alzheimer's disease. Lancet. 2004 : 363(9427): 2100-1.
- 5) Galantamine: excess mortality. Prescrire Int. 2005; 14 (77): 103
- 6) Agence francaise de securite sanitaire des produits de sante "Reminyl" (galantamine) et mortalite: resultats de deux essais cliniques menes chez des patients atteints d'une alteration moderee de la fonction cognitive" 24 January 2005. Website <http://afssaps.sante.fr> searched on 28 January 2005.
- 7) Hager K, Baseman AS, Nye JS, Brashear HR, Han J, Sano M, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014;10:391-401.

れんきい

医師国家試験に挑戦しよう!

木元康介

今回から、2016 年に行われた第 110 回医師国家試験問題から紹介します。(解答と解説は 75 頁)

問題 (正答率は未公表)

75 歳の女性。物忘れを主訴に夫に連れられて来院した。2 年前から物忘れが目立つようになり、何度も同じことを尋ねるようになった。買い物で同じものを買ってくることもあり、そのことを指摘しても適当にはぐらかすようになった。また料理も簡単なものしか作らなくなり、心配した夫に連れられて受診した。大学卒業後、市役所に勤務し、60 歳で定年退職した。その後、地域の婦人会活動を活発に行っていたが、最近は外出することがほとんどない。既往歴に特記すべきことはない。診察時、意思疎通は比較的良好であるが、時間と場所の見当識障害がみられる。改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 11 点 (30 点満点) である。その他の神経学的所見に異常を認めない。血液生化学所見に異常を認めない。頭部 MRI で両側海馬の萎縮を認める。

この患者に対する治療薬として適切なのはどれか。

- | | |
|---------------------------------|---------------------------|
| a ドパミン受容体遮断薬 | b アセチルコリン受容体遮断薬 |
| c アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 | d 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) |
| e セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) | |

※「薬のチェックは命のチェック」誌 27 号「認知症とせん妄」を参照のこと。