

# 薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 63  
Vol. 16  
Jan. 2016

リツキシマブ (p.8-10) の参考文献

1)EMA - CHMP "CHMP extension of indication variation assessment report for Mabthera. EMEA/ H/C/000165/II/0079" 21 March 2013; 66 pages.  
 2)Stone JH et al "Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis" N Engl J Med 2010; 363 (3): 221-232.  
 3)School of Health and Related Research (ScHARR), The University of Sheffield "Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis" 30 May 2013; 151 pages.  
 4)Specks U et al "Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis" N Engl J Med 2013; 369 (5): 417-427 + letters (19): 1864- 1966.  
 5)The British Society for Rheumatology "BSR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis" April 2013; 65 pages.  
 6)Guillevin L et al. "Rituximab versus azathioprine for maintenance in

ANCA-associated vasculitis" N Eng J Med 2014; 371 (19): 1771-1780.  
 7)Prescrire Rédaction "20-1-11. Patients sous rituximab" Rev Prescrire 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).  
 8)"Rituximab". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 8 July 2014; 18 pages.  
 9)National Institute for Health and Care Excellence "Appraisal consultation document. Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis" July 2013; 56 pages.  
 10)"Comparison study of two rituximab regimens in the remission of ANCA associated vasculitis (Mainritsan 2)". http://clinicaltrials.gov/ et2/show/ NCT01731561?term=mainritsan&rank=2 accessed 1 December 2014; 8 pages.  
 11)"Rituximab vasculitis maintenance study (Ritazarem)". http://clinicaltrials.gov accessed 1 December 2014; 6 pages.

医師国家試験に挑戦しよう (13頁) の正解と解説

正解: bとc

解説とコメント

a: 症状、直腸指診の結果から、患者は前立腺肥大症を有しており、自宅近くの医療機関から処方されているのは、本剤と考えられる。前立腺の緊張を低下させ、むしろ尿閉状態を改善する。

b: いわゆる総合感冒薬に含まれている成分である。膀胱の排尿筋の収縮力を低下させ、尿閉を起こさう。

c: やはり総合感冒薬に含まれている成分。bと同じく、膀胱の排尿筋の収縮力を低下させ、尿閉を起こす。

d: 脂質異常症で内服というのは、この薬剤。稀に排尿障害を起こすことがある(「薬のチェックは命のチェック」48号、6頁参照)。

e: 高血圧の治療用薬剤。排尿機能には影響しないと考えられる。

以上より、本誌としては、正解はb、c、dとしたところである。今後の尿閉発症を避けるための指導として、かぜは、自分の身体が治してくれるので、薬剤

に頼らないようにしたほうがよいですよ、という助言が必要であろう。

追記: 最近カナダからα遮断剤の副作用に関する大規模コホート研究の結果が報告された(Welk B et al BMJ 2015;351:h5398)ので、その論文の概要を紹介する。

66歳以上の男性で2003年から2013年までに前立腺選択的とされる(高血圧には適応のない)α遮断剤タムスロシン(商品名:ハルナール)、シロドシン(商品名:ユリーフ)、alfuzosin(日本未発売)を処方された14万人と対照14万人の服用開始後90日間の比較で、α遮断剤群は、転倒:オッズ1.14(1.07-1.21)、骨折:同1.16(1.04-1.29)、低血圧:同1.80(1.59-2.03)、頭部外傷:同1.15(1.04-1.27)を有意に増加させていた。

木元コメント: 前立腺肥大症の標準治療がα遮断剤になって久しいが、論文のこれらの数字は決して無視できない数値であり、今後の治療法選択に大きな影響を与えると考えられる。

編集後記

★ISDB(下記のロゴ参照)のメンバーで最大かつ最強の組織は、バりに拠点を置くPrescrire誌。購読者は医師、薬剤師、医療系学生などを主に約3万人。自らを「We are rich」というくらいの購読料に支えられ、多くのスタッフを擁し、議論し、チームで医薬品の評価をしている★製薬企業の広告料やいわゆる専門家に頼らずに独自に医薬品を評価していることから、医薬を巡る事件などが起きると、メディアは「Prescrireの意見は？」と聞いてくるという★日本の各種医療系学会ではいまだに、製薬会社が主催する「ランチョンセミナー」が盛ん。参加者は、新薬などについての専門家の話を聞きながらタダ飯のランチタイムを過ごす★初めて学会に参加したとき、それを「異様」と感じ、会場を出て食事した。弁当付きのランチョンセミナーやイブニングセミナーに違和感や抵抗感を持つ医療者が増えることと、辛口の医薬品評価記事が広まることとは、比例するような気がする。(さ)

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 高町見司、中村朱里  
編集アドバイザー 岩本佳代子、梅田忠幸、金美恵子、隅田さちえ、瀬川雄介、寺岡章雄、戸井千紘、本沢龍生、向井淳治

薬のチェックTIP

第16巻 第63号(2016年1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 さいろ社  
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

目次

Editorial

疫学研究者、統計学者よ、科学に正直であれ! ..... 2

New Products

認知症用剤メマンチンは使うべきでない ..... 3

アルツハイマー病の治療薬剤を格下げ(フランス) ..... 7

重篤な多発性血管炎にリツキシマブは選択肢の1つ ..... 8

日常使う医薬品を検証する

③下痢に使うくすり ..... 11

医師国家試験(問題) ..... 13

書反応

アクトスの発がん性 ..... 14

ミソプロストールに重篤な心血管イベントあり ..... 18

総説

マンモグラフィーによる乳がんスクリーニングの是非 ..... 21

みんなのやさしい生命倫理 63 ..... 24

FORUM

・フェブキソスタットと痛風発作について(61号) ..... 26

・メトロニダゾールの有効性について(57、58号) ..... 26

・ワルファリンとアピキサバンの比較数字は誤記? ..... 27

書評(教育という病) ..... 27

医師国家試験(解答) ..... 28

編集後記 ..... 28

薬のチェックTIP / Jan 2016 / Vol.16 No.63



## 疫学研究者、統計学者よ、科学に正直であれ！

新たな成分が医療に導入されるたびに、新たな薬害が発生してきた。サリドマイドによる胎芽症、キノホルムによるSMON、クロロキンによる網膜症、非加熱血液製剤によるHIV、乾燥硬膜によるCJD、血液製剤によるC型肝炎との因果関係は、困難を伴ったが、現在では確立している。

しかし、2000年頃以降に導入された成分による新たな薬害は、因果関係の認定が極めて困難になっている。イレッサによる急性呼吸器障害、タミフルによる突然死・呼吸停止後の後遺症・異常行動後の事故死、HPVワクチンによる多発性神経・免疫難病などである。

タミフルによる異常行動の疫学調査は、利益相反のない（はずの）疫学研究者（廣田ら）が間違っただけの解析をし、厚生労働省（厚労省）は間違っただけの解析を採用した。

インフルエンザ感染時、タミフル服用は突然死を増やすが、時間関連バイアスを無視した観察研究で死亡率減少が主張される。

今号でとりあげたアクトス（一般名ピオグリタゾン）による膀胱がんも、因果関係の議論が蒸し返されている。

最新のアクトスの疫学調査（14頁、カイザー調査）には、薬剤疫学の教科書の編集者で、薬剤疫学の第一人者 Brian L Strom 氏が名を連ねている。しかし、この論文には、新たな時間関連バイアス（time-related bias）が導入され、アクトスと膀胱がんとの関連は「見事に」消えてしまった。「Strom 氏でさえ気付かなかった」のではない。今号で、その理由はだれにも理解できるはずである。Strom 氏ほどの疫学の大家が気づかないはずがない。

HPV ワクチンでは、厚労省が因果関係否定の根拠とした疫学調査は、自己免疫疾患の有病率を罹患率（罹患率は通常 20 分の 1 程度）と混同し、病気がちの非接種者を対照群として比較していた（本誌 57 号）。疫学分野では、後者を「健康者接種バイアス」あるいは逆に「病気がち選択バイアス」とよび、誤った解析をしないよう注意が呼びかけられている。しかし、相変わらず、このバイアスを未処理のままの疫学調査が出版され、薬害のある薬剤を安全、あるいは逆にリスク軽減につながるといった誤った結論に誘導している。

名古屋市が行った HPV ワクチン接種と、接種後のさまざまな症状との関連に関する調査（2015 年 12 月発表）でも、間違っただけの疫学的な解析方法による間違っただけの結果（非接種者よりも接種者に症状が有意に少ない）がみられる。この調査も「健康者接種バイアス（または病気がち選択バイアス）」の典型である。接種率が最も高かった頃には約 90% の少女が接種したので、残り約 10% に「病気がち」の子が集中した。15 歳少女に有症状率が最も低かったのは、接種率が 15% と今までで最も低かったからである（詳細は本誌次号の総説で取り上げる）。

名古屋市の調査で解析担当者が、意図的に間違いへ誘導する方法を用いているかどうかは不明である。しかし、あまりにも間違っただけの方法による間違っただけの結論であり、これを根拠として HPV と症状との因果関係の認定が遅れ、最終的に否定され、被害が救済されない、という事態を招いてはならない。

疫学研究者、統計学者が、科学に忠実であることを強く願う。

## New Products

## メマンチン（商品名メモリー）：認知症に対して価値なし

### 要旨

- 2011 年に販売が開始された認知症用薬剤メマンチン（商品名メモリー）は、抗パーキンソン剤のアマンタジンに似て、ドパミンとアセチルコリンを増加させる作用がある。
- 動物実験結果から脳の神経を保護する作用があるとメーカーは主張するが、逆に、ヒト臨床用量に近い用量で、認知や情動に関係する帯状回皮質の神経細胞が壊死し、認知能を改善するとされる用量においても神経毒性がある。しばしばメマンチンと併用される可能性のあるドネペジル（商品名アリセプト）は、この神経毒性を増強する。
- 中等度から高度認知症の患者において、24 週間の使用で症状改善効果が認められているとされるが、重要な評価指標で無効であった。臨床試験終了後の追跡調査では、服用者の半数は、2 年間以上の継続ができずに中断した。その理由の約半数が有害事象であった。メーカーの主張にかかわらず、長期の有効性と安全性は確認されていない。

### せん妄は症状、認知症は病気

認知症とは「一度正常に達した認知機能が、後天的な脳の障害によって持続性に低下し、日常生活や社会生活に支障を来すようになった状態を言い、それが意識障害のないときに見られる。」（WHO の定義 [1]；日本神経学会の認知症ガイドライン（2010） [2] による）。

補足すると、「後天的な脳の障害による」ということと、「持続性」ということが、一時的に認知機能が障害される「せん妄」との区別に極めて重要である [1-7]。

認知症もせん妄も、認知と記憶に障害が生じ、社会生活に必要な判断や言動がうまくできなくなる。記憶のうち、特に短期記憶に障害が生じるため、つい今しがた聞いたことをその場で忘れてしまう。悪化すると妄想や幻覚などの症状が出るようになる。これらの点について、両者は共通している [1-7]。しかし、繰り返すが、せん妄は一時的に生じる症状であり、認知症は「後天的な脳の障害」に伴う持続性・進行性の病気である（コラム 1 参照）。

### 認知症用の薬剤

日本では、過去に「脳循環改善剤」や「脳代謝改善剤」と称して、以前は「痴呆」と呼ばれた「認知症」に対して、38 種類にも上る「抗痴呆剤」が承認されてきた経緯がある [8-10]。1998 年から 1999 年にかけて大部分が販売中止になった。1998 年以前に承認されていて、現在も、明確に「認知症」の適応が承認されている薬剤はない。

現在「認知症」に適応がある薬剤は、ドネペジル（商品名：アリセプトなど）、およびコリンエステラーゼ阻害剤であるガランタミン（レミニール）、リバスチグミン（リバスタッチ・パッチ、イタセロン・パッチ）と、NMDA 受容体阻害剤（NMDA 阻害剤と略）のメマンチン（メモリー）、計 4 剤だけであり、海外と同様である（表 1、次頁）。

コリンエステラーゼ阻害剤は脳内のアセチルコリンを増やすことにより、メマンチンはグルタミン酸が作用する NMDA 受容体を阻害して、逆説的にドパミンとアセチルコリンを増やすことにより、精神活動を活性化させると期待されている薬剤である（次頁のコラム 2 参照）。

### コラム その 1

#### 認知症のタイプとアルツハイマー型認知症

認知症を生じる病態は種々ある [2]。

- (1) 脳の著しい老化・変性・壊死による認知症：アルツハイマー型認知症（アルツハイマー病を含む）や、その他の変性性疾患（レビー小体型認知症、パーキンソン病）、前頭側頭葉型認知症（ピック病）など
- (2) 脳血管障害（脳梗塞や脳出血など）により神経が脱落するもの
- (3) 中毒や感染症、酸素欠乏、腫瘍などが原因となって神経が脱落するもの

別の言い方をすると、特に短期の記憶障害を中心とする認知症の症状があって、脳血管障害やその他、原因になるよう

な基礎的な病気が見つからず、MRI を撮ると脳の両側（側頭葉）にある「海馬」に萎縮があれば、アルツハイマー型認知症である可能性がかなり高いといえる。

アルツハイマー病とは、65 歳未満で発症するものをいい、65 歳以上で発症するアルツハイマー病に似た認知症をアルツハイマー型認知症と呼んでいる。

アルツハイマー病は、病理学的には、通常高齢者にしか現れない老人斑（アミロイド斑）や脳細胞内に特別な線維の絡み合いが生じているのが特徴で、これらは 1907 年にアルツハイマー医師が報告した通りである。その後 80 年を経て、アミロイド斑の本体はアミロイドβタンパク、線維の絡み合いはタウタンパクであることが判明している [23]。



表1：認知症用薬剤（2015年12月現在）

一般名	商品名	薬理作用	販売開始年月	適応症 *a
ドネペジル	アリセプト その他（後発品）	コリンエステラーゼ阻害 （アセチルコリン作用）	1999年11月	*b 重症度による制限なし
ガラントミン	レミニール		2011年11月～	
リバスチグミン	リバスタッチ・パッチ イクセロン・パッチ		2011年3月	軽症～中等症
メマンチン	メマリー	NMDA阻害 （ドパミン作用）	2011年7月	軽症～中等症
			2011年6月	中等度及び高度

\*a：いずれも適応症は、「アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制」である。「認知症そのものの進行抑制」ではなく、「認知症症状の一時的な抑制」の意味であることに注意が必要。なお、ドネペジル以外は、重症度による制限あり。

\*b：ネベジル製剤のうち、アリセプトはレビー小体型認知症への適応症が2014年9月から承認された。

メマンチンへの期待

脳梗塞や外傷に伴う急性の脳傷害時には、傷害された脳の組織にあるNMDA受容体の周囲にグルタミン酸が集積し、脳を興奮毒性にさらす。このような状況では、NMDA阻害剤はグルタミン酸が受容体に集まるのを阻害し神経保護作用を発揮するとされている[11]。アルツハイマー病は、慢性的な低レベルの、グルタミン酸によるNMDA受容体の刺激状態にある、との仮説から、NMDA阻害剤は、アルツハイマー病における脳組織の保護作用が期待された。動物実験では、グルタミン酸やアミロイドβ(Aβ)による神経細胞傷害を保護した[12]。

NMDA阻害剤メマンチンには神経毒性がある

しかし、メマンチンは、逆に神経細胞傷害性がある。

メマンチンの承認関連情報[11]によれば、ラットの神経細胞傷害を保護する作用はヒト相当量(HED：註1[13])として1.7および3.3mg/kgで認められた。一方、ラットにおける最大無影響量のHEDは0.17～0.25mg/kgであり、これは、ヒト臨床用量(0.4mg/kg=20mg/50kg)よりも低い(Web資料)。また、脳梁膨大皮質や帯状回皮質に壊死が認められた25mg/kgのHEDは、4mg/kg、壊死が示されなかった無影響量のHED(2mg/kg)は臨床用量(0.4mg/kg)の5倍にすぎない。つまり、保護作用が認められる用量(1.7～3.3mg/kg)と、毒性が発現する用量(4mg/kg)はほとんど変わらない。その発現機序に関するメーカーの説明は、以下のとおりである[11]。

帯状回皮質ニューロンは、ACh(アセチルコリン)受容体であるムスカリン受容体を有しており、受容体近傍へのACh遊離はGABAニューロンにより制御される。一方、GABAニューロン上にはNMDA受容体が存在し、NMDA受容体チャンネル拮抗薬がGABAニューロン上のNMDA受容体を抑制すると、GABAによるACh遊離制御がなくなる。したがって、本薬投与に起因して、GABAニューロン上のNMDA受容体が抑制されることにより、持続的なACh遊離が起こり、AChの過剰状態が帯状回皮質ニューロンに対して組織学的な傷害を誘発すると考える。

この説明はNMDA阻害剤が神経の保護に働く一方、神経を傷害することを如実に示している。ただし、この説

コラム その2

認知症用薬剤を理解するために [24,25]

ニューロン(神経)、シナプス、神経伝達物質

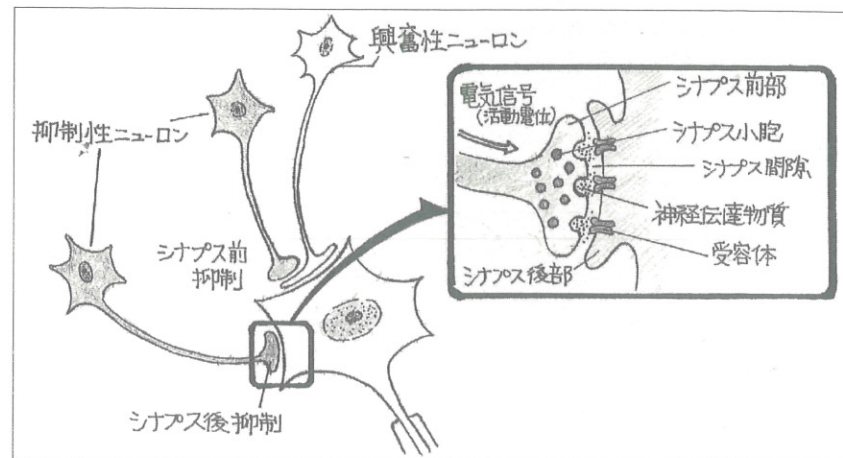
ニューロンは核のある神経細胞本体と神経線維、シナプスでできている。ある神経線維を伝わってきた電気シグナルが、神経末端で化学シグナルに変えられる。この時に放出される化学物質を神経伝達物質という。この神経伝達物質が、別のニューロンとの接合部にあるすき間に放出され、そのニューロン側にある受容体に結合して、別のニューロンを活性化させる。ニューロン同士の細胞の接合部位をシナプスという(図1参照)。

ニューロン/シナプスの種類と機能

神経にもシナプスにも興奮性と抑制性がある。知的活動や運動時には興奮神経を活発化させ、同時に興奮し過ぎ

ないように抑制神経がブレーキをかける。両者がバランスよく働いて正常な活動ができる。抑制神経が弱すぎるか、興奮神経が強すぎると、痙攣や異常興奮、幻覚、認知の異常が生じ、逆だと意識障害や抑うつが起きる。

図1：ニューロン、シナプス、神経伝達物質



明ではもう一つの重要なポイントが欠けており、不十分である。GABAニューロン上のNMDA受容体が抑制されるとアセチルコリンだけでなく、ドパミンも過剰状態となるため、神経細胞に対して、より強い興奮毒性となる[12,14](図2)。メマンチンの認知能を高める有効量で、軽度の神経毒性を示し[12,14]、ドネペジルを併用すると、メマンチンの毒性が増強された[12]。したがって、メーカーの主張するメマンチンの神経保護作用は、疑問である。なお、メマンチンで神経細胞に壊死を生じる帯状回は、感情や学習、記憶に重要な関わりを持つ[15]。さらに、NMDA阻害剤は、神経保護作用を発揮する用量よりもずっと少量で、記憶障害、行動障害を起こす[12,14]。

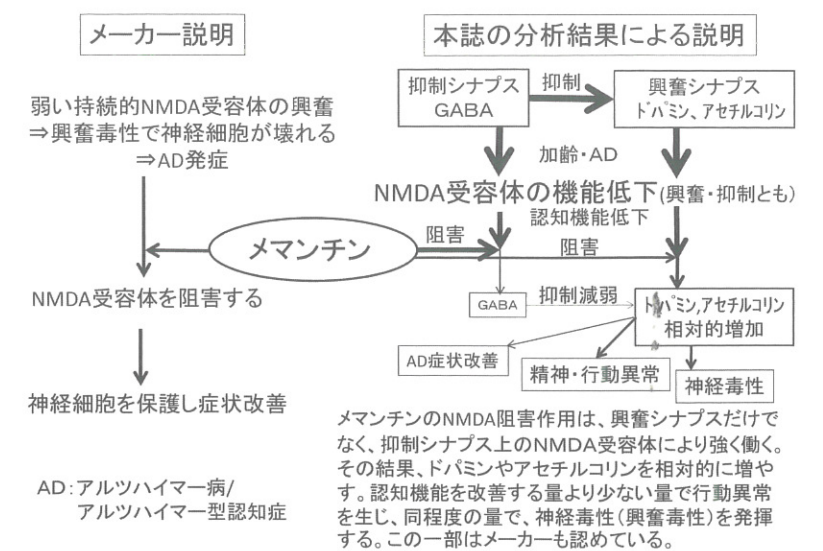
NMDA受容体機能の低下は、統合失調症の発症に深く関与し[16-18]、アルツハイマー病発症の基礎にもある。NMDA阻害剤は低下したNMDA受容体の機能をさらに下げ、それによって抑制性ニューロンの機能が低下し、興奮性ニューロンを活性化して興奮毒性を招く[12,13,18]。

図2に、アルツハイマー病の発症機序とメマンチンの作用に関する、メーカーの主張と本誌の検討結果とを示した。

臨床的効力の確認は24週まで

中等度から高度のアルツハイマー型認知症患者(註

図2：認知症(AD)の発症機序とメマンチンの作用



2) 432人にメマンチン20mg(5mg/日、10mg/日及び15mg/日)をそれぞれ順に1週間使用後、20mg/日を21週間(計24週間使用)もしくはプラセボを24週間用いる二重遮蔽比較試験が実施された。

より重度の認知症の認知能を評価するための指標SIB-J(註3)のスコア変化量(主解析：24週後)の両群の差は4.53点で有意であった(p=0.0001)。最終評価時でも有意差が認められた(p<0.0001)[11]。別の二重遮蔽比較試験では、SIB-Jによる認知能評価は有意に改善したが、現実生活上より重要な日常生活動作を評価するADCS ADL-J(註3)では、主解析(24週後のスコア変化量：前後比較)で用量反応性は認められなかった。副次的に実施した対比較(本来、主解析とすべき群間比較)の結

神経伝達物質のいろいろ

抑制性の神経伝達物質はガンマアミノ酪酸(GABA)。興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸やドパミン、ノルアドレナリン、カテコラミン(セロトニンなど)や、アセチルコリンがある。

- GABA：興奮性神経が興奮しすぎて壊れないように働く。
- ドパミン：アドレナリンやノルアドレナリンに似た交感神経物質であり、脳の活動を活発化(興奮)させ、末梢では、血圧を維持し、組織に血液を供給している。しかし過剰に作用すると、興奮しすぎ、幻覚や妄想などを生じやすい。
- アセチルコリン：脳内では、記憶や認知機能、末梢では副交感神経や筋肉を働かせている。アセチルコリンはコリンエステラーゼという酵素によって分解される。コリンエステラーゼ阻害剤は、この酵素の働き(分解)を阻害するのでアセチルコリンが増え、アセチルコリン受容体が刺激される。

アセチルコリン受容体の適度な刺激は、脳の正常な働き、心臓や胃腸、免疫、筋肉の働きに必須だが、過剰に働くと嘔吐や下痢、筋肉の痙攣を生じたり、血圧を下げ、心伝導を抑制して除脈となり、心停止から死亡に至ることがある。脳内で過剰に作用すると、興奮しすぎ、パーキンソン症状が出現

/悪化する。ドネペジルや、ガラントミン、リバスチグミンもコリンエステラーゼ阻害剤なので、これらの害反応が起きる。

NMDA受容体拮抗剤(NMDA阻害剤)

脳組織が強く傷害された時には大量のグルタミン酸が放出されNMDA受容体を興奮させ神経を壊死に陥らせる。この場合にはNMDA阻害剤は興奮毒性を抑制して神経を保護する。そのため、神経が壊れる病気アルツハイマー病でも「神経を保護する」のでは、との過剰な期待がもたれている。

NMDA受容体は、興奮神経の受容体と考えられてきたが、実は抑制神経にもある。メマンチンなどNMDA受容体阻害剤は直接的には興奮性シナプスを抑制し、神経保護作用や痙攣抑制作用があるが、GABAニューロン上のNMDA受容体を阻害し、抑制性ニューロンを弱め、逆に興奮性ニューロンを活性化させドパミンやアセチルコリン濃度を高めるため、痙攣や幻覚と招く(本文および図2参照)。統合失調症が、NMDA受容体の機能低下による[16-18]との事実をよく考える必要がある。



果でも、プラセボ群とメマンチン 20mg/日群との間に有意差は認められなかった(解析対象:260例、 $p=0.8975$ ) [11]。

長期追跡では2年で半数が脱落

中等度および高度アルツハイマー型認知症に対するランダム化比較試験の対象となった702人を、その後長期間(平均798.1日使用、最長は3,373日)観察した論文では [19]、以下の趣旨を報告している。

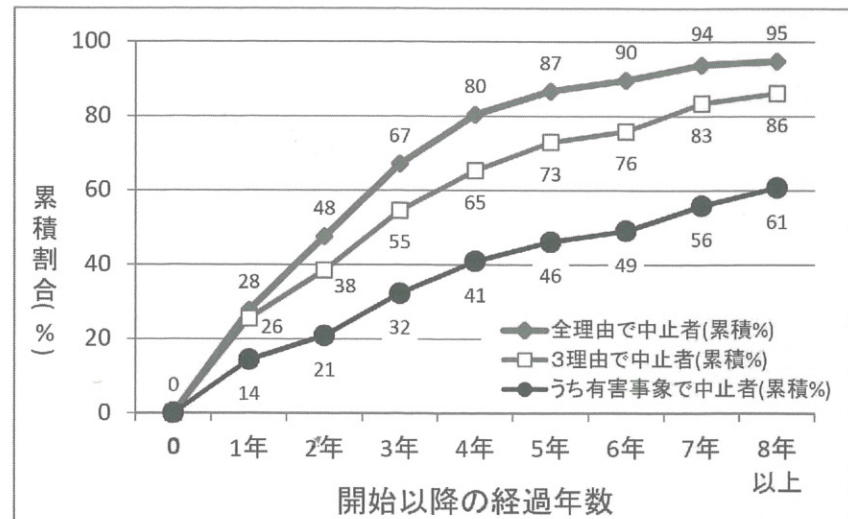
52週毎の期間別有害事象発現率は71.0~88.9%、副作用発現率は5.6~32.1%で、発現率と使用期間との間に関連性は認められず、長期使用に特有の副作用も認めなかった。途中中止の主な理由は「有害事象」。在宅介護環境の変化や原疾患進行に伴う施設入所による投与中止等、有害事象や投与中止例が多く集積された。MMSEスコアは、緩やかな低下を示した。メマンチンは長期の忍容性に問題はなく長期に亘り認知機能の悪化を抑制する可能性が示唆された。

この解釈を検証する。図3に文献19のデータから再構成した中止理由別の累積中止割合(註4)の推移を示した。

「忍容性に問題なし」は、中止に至った有害事象の割合が1年目12%で、その後は毎年4.3%~11%であり、増えなかったことが根拠となっている。しかし、累積割合では2年間でほぼ半数の48%が何らかの理由で中止し、その約半数が有害事象によるものである。

これでは、忍容性に問題がないとは決していけない。

図3：メマンチン長期使用時の脱落



中止の3理由：有害事象、服薬不良、同意撤回

その他の全理由：必要なし \*a、十分な代替 / 監視がない \*b、来院せず、除外基準抵触、来院困難、施設入所、その他のいずれかの理由がある。

\*a：認知症が軽快することは考え難いため、薬剤治療が必要なくなる、とされたことは不自然である。もともと必要がなかったか、他の薬剤に切り替えた可能性があるが、詳細は不明。

\*b：「十分な代替 / 監視がない」の意味は不明。

症状改善傾向は、長期継続ができた人

この論文では、MMSEスコアがメマンチン使用前の9.7から2年後には6.3、5年後3.4、7年後2.9と、改善しているかのようなデータを示している。

しかし、追跡患者数は、開始時の702人が、2年後351人、5年後52人、7年目にはわずか19人と、極端に少なくなっている。長期になるほど中止理由として「施設入所」が増えていることから、中止した人は症状が重く合併症も多く、継続できていた人は比較的軽症で合併症も少ない健康な人が多かったといえる。MMSEスコアの緩やかな低下傾向は、症状の重い人が脱落し、もともと比較的軽かった人が残ってきただけであり、その影響が出たものであることは明らかである。決して、メマンチンの効果ではない。

結論：アルツハイマー型認知症のどの段階の人にも使うべきでない。(参考文献はp.23)

註1：HEDは、human equivalent doseの頭文字。体表面積で換算したヒト用量のこと [13]。例えばマウス、ラット、イヌなら、体重あたりの用量をそれぞれ、12分の1、6分の1、2分の1とした量がHEDである。

註2：認知症症状の程度を反映する評価方法のうち、MMSE (Mini Mental State Examination) [20] のスコアが5点以上14点以下、FAST (Functional Assessment Staging) でステージが6a以上7a以下が対象となった。

註3：SIB-J (severe impairment battery-Japan) [21]

ADCS ADL-J: Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living inventory-Japan [21]

註4：1年間ずつの割合ではなく、それまでで合計どれだけの割合の人が中止したかを示す値。

アルツハイマー病の治療薬剤を格下げ

使用しないのが最良——仏：アルツハイマー病用4薬剤の償還率を65%→15%に Prescrire International 2012; Vol 21 (128): 150

評価を下方修正

薬剤保険給付の償還率(註1)を勧告するフランス薬剤経済性評価委員会は2011年、アルツハイマー病の対症療法用薬剤である、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミンなど3剤(いずれもコリンエステラーゼ阻害剤)とメマンチン(NMDAグルタミン酸受容体アンタゴニスト)の4剤を再評価し結果を公表した [1,2]。

これら4剤の実際上の利益の程度に基づく療養給付(償還割合)の評価ランクを「重要 (important)」(償還率65%)から、「軽 (mild)」(同15%)に下方修正した(註2)。

「アルツハイマー病のための特異的薬物療法は、その公衆衛生上の有益性が未だ示されていない。(中略)これらの治療法の臨床試験での評価は、長くても6か月でしかない。(中略)また、公衆衛生上の有益性とは、施設入所を遅らせるか、より重症度の高い段階への進展を防止、介護者の負担の軽減、あるいは死亡率の減少などであるが、これらを目標とした評価に関するデータは、不十分である」 [a] [1,2]。

これらの薬剤は1990年代後期から市場に出ているので、製薬企業には、該当薬剤が上記の重要なエンドポイントを達成するとのデータを提供する十分な時間があつたはずである。

委員会は、4年前(2007年)には、アルツハイマー病用薬剤は、「治療的利点はない」と述べ、ASMR(現実に治療に改善があったかどうか)のランクを、レベルIV(進歩はわずか: minor)から、レベルV(進歩なし: no clinical benefit) [1] に下げたばかりであった [2] (註2)。この決定の根拠は、「短期間使用して、認知機能を軽度改善することを示した臨床データはあるけれども、その一方で、「薬剤の害反応と薬物相互作用があり」、「長期の有益性を示す証拠が欠けている」というものである [1]。

6か月ないし1年以降の再評価

この決定は、これまでのデータを用いた限り、アルツハイマー病用薬剤は大部分の患者に対して有効ではない、ということを経済性評価委員会がついに認めたことを意味している。

委員会は具体的な提案も行なっている。すなわち、害反応の危険性にさらされる患者を減らすために、処方条件を厳しくすることなどである。委員会が特に強調したのは、最初に処方する医師に、6か月以降の治療の価値について考えなおすことを求めている点である。そして、1年以降については、患者(または介護者)や、主治医、老年科医、

神経科医、精神科医などが協力して、総合的な評価を行なう必要があるという点をも強調している [b] [1]。

害を回避すること

2012年現在(2015年12月現在でも同様)、アルツハイマー病の進行を遅らせる治療は存在しない。これらの患者のケア方法の中心は、患者自身とその介護者の自立・尊厳をサポートし、生の質の改善を目指すような、社会的ないし、心理状態へのサポートである。

アルツハイマー病用薬剤に効果があるとしても、それは、ごく一部の患者で、行動異常や認知機能が一時的に改善するという程度である [4]。したがって、特にコリンエステラーゼ阻害剤やメマンチンを避け、重篤な害反応を避けることが重要である。

コリンエステラーゼ阻害剤の害は、アセチルコリン作動剤(註3)としての作用に起因するもので、嘔吐など胃腸障害、神経障害、精神障害、心機能障害などである [4]。メマンチンの主要な害は、アセチルコリン作用(5頁参照)およびドーパミン作用(同)に伴う精神神経障害である [4]。これらの薬剤は、薬物動態学的(血中濃度への影響)にも、薬力学的(似た作用どうして増強し合い、逆の作用なら打ち消し合う)にも、相互作用の危険性を伴う [4]。

原註a) フランスでは、2012年1月10日には、アルツハイマー病用の薬剤費の65%が国民健康保険システムから償還されていた。薬剤経済性評価委員会は、この率を15%まで引き下げるべきとの勧告をした。しかし、これは、エクセロン(リバスチグミン)とレミニール(ガランタミン)についてだけであった。また、アルツハイマー病用薬剤は、その費用の100%をカバーする特定「慢性疾患」用薬剤であるため、現在のフランスのシステムでは実際上ほとんど影響を受けない [5]。

原註b) フランスでは、アルツハイマー病用薬剤の処方、最初の1年間に限られている。また、処方可能な医師は、神経科医か精神科医、もしくは老年科医に限られている。新たに処方するなら、全専門分野の医師による。

註1：フランスでは、患者はまず料金を全額支払う。その後、公定料金表に基づいて一定率が償還される。

註2：実際上の利益の程度 (SMR) と償還割合は、important (重要) = 65%、Moderate (中) = 30%、Mild (軽) = 15%、insufficient (不十分) = 保険償還リスト外。

現実に治療に改善があったかどうか (ASMR) の分類は、I = Major (極めて重要な進歩)、II = Important (重要な進歩)、III = Moderate (やや進歩)、IV = Minor (わずかに進歩)、V = No clinical improvement (臨床的進歩なし)。

参考文献

- 1) HAS - Commission de la transparence "Reevaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer- Rapport d'évaluation" 14 September 2011, 19 October 2011: 72 pages.
- 2) Prescrire Redaction "Médicaments de la maladie d'Alzheimer: ASMR a la baisse" Rev Prescrire 2008; 28 (293): 177.
- 3) Prescrire Redaction "Maladie d'Alzheimer: traitement médicamenteux" Idées-Forces Prescrire updated May 2011: 5 pages.
- 4) Prescrire Redaction "12-5. Patients ayant une maladie d'Alzheimer" Rev Prescrire 2011; 31 (338 suppl. interactions médicamenteuses).
- 5) HAS-Commission de la transparence "Avis-Aricept" + "Avis-Ebixa" + "Avis-Exelon" + "Avis-Reminyl" 14 September 2011, 19 October 2011: 3+3+4+4 pages. Translated from Rev Prescrire February 2012; 32 (340): 105



## 63号本誌記事の訂正について

63号の文章に、言葉足らずで誤解を生む表現、あるいは誤りがありました。以下のように訂正いたします（すでに電子版で告知済み）。

★6頁右列1～4行目（印刷版、Web版とも）。

<訂正前>

**症状改善傾向は、長期継続ができた人**

この論文では、MMSEスコアがメマンチン使用前の9.7から2年後には6.3、5年後3.4、7年後2.9と、改善しているかのようなデータを示している。

<訂正後>

この論文では、ドネペジルやメマンチンが導入される以前に実施された海外のCERAD試験のデータから分析したMMSEスコアの変化（使用前10点から2年後に1.6点と急激に悪化）と比較して、MMSEスコアの低下が、メマンチン使用前の9.7点から、2年後には6.3点、5年後3.4点、7年後2.9点と緩やかであることから、症状の進行が食い止められているかのようなデータを示している。

と訂正し、4頁のコラムその2 図1の余白に以下を追加（印刷版のみ：Web版は訂正不要）

参考：

1. Junqueira ed. Basic Histology 11th ed. 2005
2. [http://www.kyoto-su.ac.jp/project/st/st14\\_06.html](http://www.kyoto-su.ac.jp/project/st/st14_06.html)

★5頁 コラムその2左列2～4行目（印刷版、Web版とも）

<訂正前>

…興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸やドパミン、ノルアドレナリン、カテコラミン（セロトニンなど）や、アセチルコリンがある。

<訂正後>

…興奮性の神経伝達物質はグルタミン酸や、モノアミン（ドパミン、ノルアドレナリン、セロトニンなど）、アセチルコリンなどがある。