

The Informed Prescriber



Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives

正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Jan. 2003 Vol.18 No.1

提携誌

- Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)
- Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)
- Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)
- Drugs Bulletin (印) / Pharma-Kritik (瑞) / La Revue Prescrire (仏)
- Drug Bulletins Review (WHO)

セルトラリン(ゾロフト)：小児の強迫性障害に対する使用

* Sertraline—May help children with obsessive-compulsive disorder

** Prescrire International Vol. 11, (No.59): 69-72, 2002.

セルトラリン(ゾロフト；ファイザー社)は選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)の一種で、日本ではまだ承認されていない(治験中；フェイズⅢ)が、うつ病の治療薬として82カ国で、また、パニック障害の治療薬として54カ国すでに承認されている。この論文はフランスの提携誌La revue Prescrireに掲載されたセルトラリンの新薬評価記事であり、小児および思春期の強迫性障害に対する治療薬としての評価を、行動療法やクロミプラミンなど他の治療法との比較を交えて行ったものである。短期的には一定程度の効果があるが、長期的な効果や副作用については不明であるから、行動療法やクロミプラミンが無効であったり、実施できない場合の第3次治療として位置づけるというのが結論となっている。

H.B.

小児及び思春期の強迫性障害罹病率は1～2%と推定されている。この慢性疾患の約半数は成人後まで続く。強迫性障害は大きな苦痛となり、日常活動、社会的関係、学校生活などを著しく妨げる。治療の選択肢としては、行動療法、クロミプラミンによる薬物治療、経口的SSRI抗うつ剤、あるいは行動療法と抗うつ剤の併用などがある。

SSRIの1種であるセルトラリンは、フランスでは6～17才の小児強迫性障害に対する適応が認められた最初の薬である【註a】。プレスクリール誌では、小児の厄介な強迫性障害に対してセルトラリンの危険対益比が行動療法やクロミプラミンよりも優れているかどうかを検討してみた。

短期的部分的效果

プレスクリール誌が検索したところでは、小児および思春期の強迫性障害に対するセルトラリンの評価は、主として61例の患者(うち強迫性障害は16例にすぎなかった)を対象とした用量設定試験、およびプラセボとの比較対照試験をもとに行われたものだった^{1,2)}。

セルトラリンの効果をクロミプラミンや行動療法と直接的に比較した研究はなかった。

た(表参照)【註c】。

セルトラリンは4つの尺度中3つでプラセボよりも有意に優れていた。しかしながら大部分の患者は症状を残しており、セルトラリンがほどほど効果しかないことを示していた。セルトラリン群では患者の53%がCY-BOCSスケールでレスポンダー(=スコアの25%改善を示した者)と評価されたのに対し、プラセボ群ではレスポンダーは37%であった。

セルトラリンとクロミプラミンとの直接比較は行われていないが、この2つの薬はほぼ同じ様な効果を持っているようと思われる。比較試験ではないが、対象患者のその後を追ったフォローアップ研究では改善が持続した³⁾(全体のフォローアップは1年間)、1年を超える追跡データはない。

治療3カ月以上の副作用評価はない

セルトラリンの小児および思春期の患者に対する短期的安全性プロフィールは、成人と同じようなものと思われる⁴⁾。

しかし、小児および思春期患者に対する3カ月以上の治療に関する起こりうる副作用は全く未知である。

短期的副作用—不眠、嘔気、興奮：二重遮蔽比較試験では、セルトラリン投与患者の方がプラセボ群よりも副作用中止例

インフルエンザ・ワクチン	11	シベンゾリン	11	ビンクリスチン	11
エトポシド	11	シルデナファイル	12	フルオキセチン	3
エプロサルタン	12	スマトリピタン	11	フルオロウラシル	11
オセルタミビル	4	制癌剤	11	フルボキサミン	4
ガチフロキサシン	11	セルトラリン	1	ミダゾラム	8
クラドリビン	10	セレコキシブ	11	メトトレキサート	11
クロミプラミン	1	チクロピジン	12	ラミブジン	11
ゲフィチニブ	5	ドセタキセル	10	リファンビシン	12
ゲムシタビン	10	パロキセチン	3		
ザナミビル	4	ヒドロコーチゾン	11		

目 次

セルトラリン(ゾロフト)：小児の強迫性障害に対する使用	1
ミニレビュー：強迫性障害—行動療法と薬剤の効果は限られている	3
タミフル狂想曲：費用対効果を考えると疑問	4
ゲフィチニブ(イレッサ)承認の問題点(1)	5
CAPSULE	11

**表: プラセボとの比較対照試験におけるセルトラリンの効果(文献1,2)
(ITT分析)**

評価尺度	初期スコア(絶対評価)		スコア変化分		有意差
	セルトラリン	プラセボ	セルトラリン	プラセボ	
CY-BOCS	23.4	22.2	-6.8	-3.4	p=0.005
NIMH-GOCS	9.2	9.1	-2.2	-1.3	p=0.02
CGI-改善度	—	—	2.7	3.3	p=0.002
CGI-重症度	4.7	4.6	-1	-0.7	NS

NS:有意差なし

が多かった²⁾ (13%vs3.2%;p=0.02). プラセボ群に比し、セルトラリン群では次の4つの副作用が有意に多くみられた；不眠 (37%vs13%), 嘔気 (17%vs7%), 興奮 (13%vs2%), 振戦 (7%vs0%)²⁾.

ファイザー社は用量設定試験および臨床試験で小児および思春期患者に起こった有害事象153人についてレビューを行った¹⁾. 6～12才の小児で、上記副作用はセルトラリン群の方がプラセボ群よりも有意に多く、頭痛に関しても同様であった (39.6%vs16.7%). 思春期 (13～17才) にはセルトラリンのもう一つの副作用として食欲低下が現れる (17.9%vs2.4%).

用量設定試験および臨床試験では、セルトラリンに起因する副作用として、痙攣発作3件、多動及び興奮1件、自殺企図1件がみられた。

プラセボとの比較試験では、脈拍、血圧、心電図のモニターが行われたが、両群間に有意差はなかった³⁾.

クロミプラミンによる短期治療では、主として抗コリン作用(口渴、便秘)、鎮静、メマイ、疲労などを伴うが、これらの副作用はセルトラリンでは起こりにくい。強迫性障害をもつ小児や思春期児に対するクロミプラミン治療に関する主な比較試験で、最も多かった副作用は口渴 (63%), 鎮静 (46%), メマイ (41%), 疲労 (35%), 振戦 (33%), 頭痛 (28%), 便秘 (21%), 食欲低下 (21%), 消化不良 (13%) 等である⁶⁾.

相互作用

セルトラリンのようなSSRIは他の薬と相互作用があり、ときには重大な結果をまねくことがある⁷⁾. こうした相互作用は他の薬の血中濃度を危険なレベルに高めたり、セロトニン症候群をきたして神経筋障害や自律神経障害を伴う。しかし、クロミプラミンも、他の多くの薬と相互作用を持っており、セロトニン症候群を引き起こすこともある⁸⁾. クロミプラミンの製品概要(フランスの)には、クロミプラミンとセルトラリンの併用は多くの注意(臨床的なモニタリング)と用

量調節)が必要である旨の警告が載っている⁸⁾.

実診療上の結論：第3選択

強迫性障害の診断は小児や思春期児では慎重に行わなければならない。そして、日常生活活動が著しくおかされる場合に限って、治療を行うべきである。

薬物治療は短期的に副作用を起こすことがあるが、長期的な影響については未だ知である。特に、神経心理学的発達への影響は全く分かっていない。従って、用心が必要であり、熟練した行動療法家がいる場合は、まず最初に行動療法を行うべきである。

セルトラリンもクロミプラミンも、短期的には部分的効果がある。セルトラリンの効能はおそらくクロモプラミンと似たものだが、両薬の副作用プロフィールは異なる。

クロミプラミンとセルトラリンの間で、どちらを二次薬として選択するかは、それぞれの副作用に応じて、ケースバイケースで検討すべきである。しかし、このような状況下で経験が豊富な薬であるという意味においてはクロミプラミンをまず選ぶべきだろう。投薬を中止すれば、しばしば再発がみられるので、長期治療を勧めがちだが、小児におけるそのような長期治療の効果(有効性・副作用のどちらも)は不明である。

註a:セルトラリンは米国など約50カ国で小児の強迫性障害に対する適応が認められている(文献4,9参照)。

註b:NIMH-GOC-S尺度(国立精神健康研究所強迫性障害総合評価尺度)はNIMH総合評価尺度から派生したものである。この尺度は重症度をそのインパクトによって評価するもので、スコア1～3は軽微な症状(正常範囲)に対応し、スコア4～6は軽微だが持続的な症状、スコア7以上は中等ないし重症、スコア13以上は非常に重度の強迫性行動に対応する(文献10参照)。

註c:CY-BOCS尺度(小児用エール・プラウン強迫性障害尺度)は0から40

まであり、スコア20が中等度、10以下が臨床症状のないことに対応する(文献11)。CHI改善尺度はスコア1が「改善」～スコア7が「悪化」であり、スコア4が「不变」に対応する。CGI重症度尺度(臨床的総合印象)はスコア1「正常」からスコア7「極度に病的」まである(文献12参照)。

要約

- ・強迫性障害の小児に対する治療選択は難しい。これまで、このような場合の行動療法や抗うつ剤は適切に評価されてこなかっただし、その効果にも限界があるようである。クロミプラミンはある程度の有効性が判明した最初の抗鬱剤である。

- ・セルトラリンは6～17才の小児の強迫性障害に対して、フランスで適応が認められた最初の薬である。

- ・文献検索ではこの適応に対するセルトラリンの評価資料は、主として、187人の小児を対象に実施されたプラセボとの二重遮蔽比較対照試験からなる。3ヵ月の治療後、大部分の小児で症状はまだ残っていたが、セルトラリンはプラセボと比べて有意に優れていた。セルトラリンとクロミプラミンは、両者を直接比較したデータはないが、同じくらい効果がある。

- ・しかし、セルトラリン治療を受けた小児のうち13%は副作用のため治療を中止している(プラセボの場合は中止は3%, p=0.02)。小児に対するセルトラリンの短期的安全性プロフィールは、成人のそれと同じであり、主に嘔気、興奮、頭痛、不眠、振戦などである。

- ・セルトラリンの小児への長期治療に関してはデータがなく、特に神経心理学的発達に関するデータは不足している。

- ・強迫性障害に対する第一次治療は行動療法である。セルトラリンもクロミプラミンも、行動療法が無効であったり、実施できない場合のオプションである。セルトラリンとクロミプラミンのどちらを選ぶかは、その安全性プロフィールを考慮しながら、ケースバイケースで検討すべきである。しかし、我々にとってはクロミプラミンの方が経験が多いので、セルトラリンよりはクロミプラミンのほうを優先すべきである。

文献

- 1) Pfizer "Sertraline hydrochloride for obsessive-compulsive disorder in paediatric patients. Expert report on the clinical documentation"

- 17 October 1997; 44 pages.
- 2) March JS et al. *JAMA* 1998; **280** (20): 1752-56 + 2000: 283 (10): 1293.
- 3) Cook EH et al. *J Am Acad Chi ! d Ado ! esc Psychiatry* 2001; **40** (10): 1175-81.
- 4) "Zoloft". In: "Physicians' Desk Reference" Medical Economics Company. Montvale 2001 : 2553-58.
- 5) Wilens TE et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; **38** (5): 573-77.
- 6) De Veauth-Geiss J et al. *J Am Acad Child Adolsc Psychiatry* 1992; **31**(1): 45-49.
- 7) Prescrire Editorial Staff *Prescr Int* 2001; **10** (51): 25-31.
- 8) "Anafranil". In French datasheet compendium "Dictionnaire Vidal" OVP Editions du Vidal, Paris 2001 : 99-101.
- 9) Pfizer "Worldwide regulatory status of sertraline for the treatment of paediatric obsessive compulsive disorder" 30 April 2001; 2 pages.
- 10) Murphy DL et al. "Methods for the quantitative assessment of depression and maniac behavior". In: Budock E et al. "The behavior

of psychiatric subjects" Marcel Dekker. New York 1982: 355-92.

- 11) Scaglia L et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; **36**(6): 844-52.
- 12) "National Institute of Mental Health:CGI (Clinical Global Impression)scale" *Psychopharmacol. Bull* 1985; **21**: 839-43.

ミニレビュー：強迫性障害—行動療法と薬剤の効果は限られている

- ・強迫行為は、それが日常生活活動に著しい影響を与えるときのみ強迫性障害とみなされる。
- ・小児および思春期における強迫性障害の罹病率は1～2%と推定される。その約50%は成人後も持続する。
- ・行動療法およびクロミプラミンやセロトニン再取り込み阻害抗うつ剤による薬物療法の効果は部分的である。これら2つのアプローチを互いに比較した信頼できるデータはない。
- ・治療の選択は困難である。決定に影響する因子としては、熟練した行動療法家が得られるか、副作用や薬物相互作用の可能性などの条件がある。

米国精神医学会が定めたDSM-VIやWHOの国際疾病分類(ICD-10)等の、今日の国際的分類では、強迫性障害の主症状に関しては意見の一致をみている。

症状と疾病を混同してはならない：

強迫性症状とは再発性・反復性の、常的かつ持続的行動や経験であり、患者自身が侵入的、厄介だと考えるような症状と定義づけられている^{1,2)}【註a】。患者はこれらの症状を外部からの影響ではなく、自分の心の内部から生じたものだと認識している。これらの行動は不安やより一般的な苦痛感を引き起こす。患者はこれらの行動を不適切、過剰で不合理なものと考えるが、このような自覚を欠く場合もあり、特に小児の場合はそのような傾向がある。患者はそれを無視、抑制、中和しようとして、これらの衝動や強迫に抵抗する。

強迫性症状は非常によくあることがあり、通常は強迫性障害の定義にあてはまるほど重症ではない。DSM-IVやICD-10の定義によれば、強迫性障害と診断する場合の症状は非常に苦痛で、時間を浪費し、仕事や学業、日常生活活動や社会関係を破壊するほど強いものでなければならない。

小児：

小児の強迫性障害の臨床的特徴は成人のそれと類似している。最も一般的な行動としては、手洗い、確認の繰り返し、切りぬけるための儀式、嫌悪の仕草(averting gesture)などがある。同時に他の精神疾患を合併することもあり、特に小児ではそのようなことが多い^{2,3)}。DSM-IVの基準によって強迫性障害と診断された小児の8割はDSM-IVにリストアップされている他の精神疾患を持っている。合併することの多い障害としては、不安障害(26～75%)、うつ病性障害(25～62%)、チック(20～30%)、行動障害(18～33%)などがある³⁾。2つ以上の疾患を併せもつ場合、診断は特

に難しくなる。

強迫性障害は男女いずれも同じように罹患するが、男性(6～15才)の方が女性(20～29才)よりも若くして罹患するように思われる¹⁾。DSM-IVの基準で調査した強迫性障害に関する各国の疫学的研究によると、小児および思春期の強迫性障害の罹病率は1～2%と推定されている¹⁾【註b】。これは慢性疾患であり、症状の強さは時間とともに変動する。小児および思春期の強迫性障害の少なくとも半数は、成人後にも持続する^{1,4)}。

行動療法：

強迫性障害の患者および家族にとって、障害が現実的な問題となったときには、行動療法と薬物療法という2つのタイプの治療が勧められる。

行動療法の基本原則によれば、強迫行為とは、強迫観念によって生じた不安や苦痛に対する不適切な反応である。行動療法は強迫観念をもった患者が強迫的な反応を起こすのを止める手助けをすることである⁵⁾。

比較対照試験ではないが、注意深く選び出された成人の強迫性障害患者(通常は洗手強迫)を対象とした研究によると、70～80%のケースは行動療法で改善する。

同様の効果は、小児でも報告されているが、実際の診療場面では、おそらくこれよりも改善率は低い。

抗うつ剤：

成人および小児の強迫性障害に対する薬物療法は、基本的にクロミプラミン(三環系抗うつ剤)かSSRIを用いる。フランスで成人の抗うつ剤として正式に認められているのはクロミプラミンと3種のSSRI(フルオキセチレン、パロキセチレン、セルトラリン)の4種類である^{5,6)}。また、フランスで小児の強迫性障害に対して正式に承認されているのはセルトラリンだけである。

抗うつ剤が症状を改善するまでには4～

6週かかり、その効果が最大に達するのは約3カ月たってからである。最適の治療期間は不明であり、治療を中止すると患者はしばしば再燃する^{3,8)}。

強迫性障害の成人を対象に、種々抗うつ剤治療の評価資料を分析してみたところ、効果に関しては実質的な差はなかった。しかしクロミプラミンとSSRIの安全性プロフィールは違うから、このことが治療選択に影響する可能性はある^{5,7)}【註c】。

成人患者を対象にした多くの治験が種々の抗うつ剤を比較しており、抗うつ剤と行動療法の比較も行われている。しかし、これらの治験のメタアナリシスには多くの方法論上の欠点がある。この間、第一選択とすべき抗うつ剤は出現しておらず、薬物療法と行動療法のどちらを選ぶべきかという具体的な根拠も示されていない^{9,10)}。

難しい選択：

専門家のコンセンサスによれば、成人の強迫性障害の治療は、行動療法と抗うつ剤の組み合わせが基本となっている⁸⁾。どのような抗うつ剤が第一選択となるかについては、意見の一致をみていない。小児では、行動療法・薬物療法のいずれも、評価が限られており、僅かに複数の比較試験で支持されているのがクロミプラミンだけである^{12,13)}【註d】。その効果は部分的で、症状改善は20～50%の患者で見られるに過ぎない^{3,4)}。治療をやめれば再燃するのが原則である。小児および思春期の患者を対象として、平均17カ月間クロミプラミン治療を行ったある治験では、治療中止2カ月後には89%が再発した。治療の中止は二重遮蔽法で行われた。米国的小児思春期精神科学会では強迫性障害に対する治療として、いかなる治療も一次選択として推薦していない。行動療法、抗うつ剤および両者の併用に関して、比較が行われておらず、治療は、習熟した療法士がいるか、起こりうる副作用は何か、コストはどれくらいかかるかなどを考慮した上で、ケースバイケースで決定すべきだと同学会では述べている。

セルトラリンの評価資料によると、クロミプラミンが無効、または不適当な場合には、セルトラリンが役立つ場合もあると示唆している。

長期間の疫学的追跡調査では、強迫性障害で行動療法や抗うつ剤治療を受けた児の約半数は、成人後も同障害を持ち続けている。

るという結果を示している¹³⁾。

註a: 最もよく知られている強迫観念は繰り返し襲ってくる不潔恐怖(たとえば、他人と握手することで感染しないかという恐怖)、繰り返しここる疑念(ドアが開け放したままになっているかも)、物品がある順序にきちんと置かなければ落ち着かないなど。強迫行為としては反復的行動(たとえば、手洗い、整頓、確認などを繰り返す)、精神的儀式(たとえばお祈り、勘定、特定の言葉を繰り返す)などが見られる。

註b: 小児では次のような研究が発表されている。米国で3件(ほぼ9000人近い小児を対象に)、デンマーク、ドイツ、ニュージーランドで各1件(各々1032例、536例、930例の小児が対象)(文献4参照)。強迫性障害の罹病率はこれらの国で同程度。

註c: 三環系抗うつ剤の主要な副作用はアトロビン様作用で(傾眠、振戦、頻脈、および過量服用時の急性中毒症状)であり、

SSRIの主な副作用は、頭痛、嘔気、嘔吐、下痢、不眠、興奮などである。SSRIにはイミプラミンと同様、幾つかの他の薬剤との間に相互作用がみられる(文献3,13,14参照)。註d: 小児では、次のような向精神薬が使用されてきた: クロミプラミン(3件の治験で、対象症例は、各19,48,60例)、フルボキサミン(1件のみ、120例)、セルトラリリン(1件のみ、187例)、フルオキセチン(1件のみ、14例)。間接的な比較では、これらの薬はみな同程度の効果が示唆されている。

文 献

- "Obsessive-compulsive disorder". In: "DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders" American Psychiatric Association. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- Todorov C "Trouble obsessionnel compulsif". In: "Psychiatrie clinique. Tome I: introduction et syndromes cliniques" Gaetan Morin.
- Piacentini J and Bergman RL. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23 (3): 519-33.
- Thomsen PH *J Psychopharmacol* 2000; 14 (2 suppl. I): 31-37.
- Prescrire Editorial Staff *Prescr Int* 1994; 3(14): 172-74.
- Prescrire Editorial Staff *Prescr Int* 1997; 6 (29): 74-76.
- Prescrire Editorial Staff *Prescr Int* 2000; 9 (48): 112-13.
- March JS et al. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl. 4): 5-72.
- Klein DF *Am J Psychiatry* 2000; 157 (8): 1204-11.
- Abramowitz JS *J Consult Clin Psychol* 1997; 65 (1): 44-52.
- Kobak KA et al. *Psychopharmacology* 1998; 136: 205-16.
- Rapoport JL and Inoff-Germain G *J Child Psychol Psychiatr* 2000; 41 (4): 419-31.
- Grados MA and Riddle MA *CNS Drugs* 1999; 12 (4): 257-77.
- Leonard HL et al. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 922-27.
- AACAP Official action *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37 (10 suppl.): 27-45.

タミフル狂想曲: 費用対効果を考えると疑問

インフルエンザ治療薬が不足していると巷は大騒ぎである。ザナミビル(リレンザ)に続いて登場したリン酸オセルタミビル(タミフル)は、経口剤であるとの便利さも加わって、爆発的な売れ行きを示している。タミフルを販売している中外製薬は今年1月15日までに同剤約300万人分を出荷したが、在庫がなくなったため、2月中旬までに107万人分を緊急輸入等で供給し、さらに3月中旬までに約60万人分を追加輸入すると発表した。吸入型のザナミビルも品不足で当初計画よりも10万人分余分に追加供給する予定であるという。各医療機関は次回輸入分を競って予約して、供給不足に対応しようとしていると報道されている。75mgカプセルが1カプセル377.7円だから、1日2回を5日間使用すると、1人分3777円かかることになる。タミフルだけで今季実に約180億円の売り上げになり、ザナミビル、アマンタジンも加えればさらに大きな出費となるはずだが、果たしてそれだけ大騒ぎして処方する意味はあるのだろうか。

作用機序と体内動態

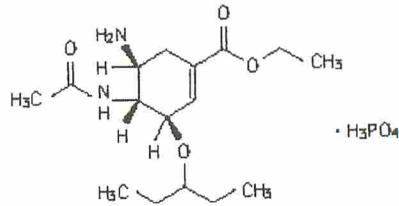
リン酸オセルタミビルの作用機序は、ザナミビルと同じであり、インフルエンザウイルスの増殖に重要な酵素ノイラミニダーゼに特異的に結合し、その働きを阻害することで感染の進行をくい止める。同剤は経口投与によって消化管から速やかに吸収され、肝臓のエステラーゼによって加水分解され、活性体に変換さ

れる。活性体はインフルエンザウイルスの主な感染部位である肺、気管支、鼻腔、中耳などに移行し、ウイルスの増殖を抑制する。健康人に単回経口投与すると4.1~4.3時間で最高血中濃度に達し、半減期は5.1~7.0時間、48時間後にはオセルタミビルおよびその活性体の70~80%が排泄される。

臨床効果

A型またはB型インフルエンザウイルス感染症患者で、来院時38.0°C以上の発熱があり、咳、喉の痛み、鼻症状、悪寒または発汗、頭痛・筋肉痛・関節痛等の痛み、倦怠感、疲労感のうち2つ以上の症状を有し、インフルエンザと診断された患者で、発症後36時間以内の16歳以上の男女252人を対象としたランダム化比較臨床試験(ITT解析)では、図のような累積罹患率の変化がみられた。オセルタミビルの効果は、この2つの曲線の差によって示されることになる。プラセボ投与群の罹患率は投与開始93.3時間たってようやく半減するが、オセルタミビル投与群の罹患率は投与開始70.0時間で半減する。だから93.3時間-70.0時間=23.3時間だけ罹病期間が短縮したことになる。また、平熱への回復時間でみると、オセルタミビルは33.1時間、プラセボ群は60.5時間だから、これに関しても27.4時間短縮されたことになる。オセルタミビルの効果を高く評価する人々は、これらのデータをもとに「この薬は罹病期間を約1日短縮できる」と解

図1: リン酸オセルタミビル(タミフル)の構造式

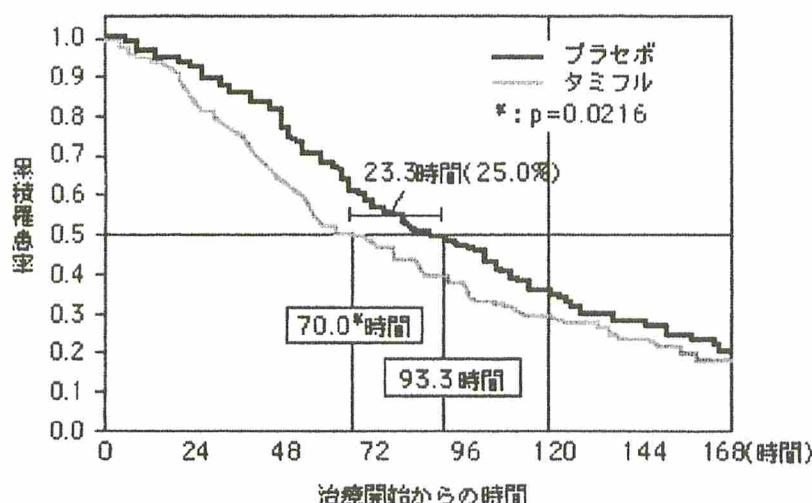


説している。

効き目の過大評価

しかし、図のカーブをもう一度よく見てほしい。たとえば、投与開始間もなく、投与後120時間以上たった時点での両曲線の関係をみると、その隔たりはほとんどない。つまり、オセルタミビルを飲んだ患者のすべてで罹病期間が約24時間短縮するというわけではないのである。たまたま罹患者が半分ぐらいに減少したあたりでみれば、24時間の短縮が見られたというだけのことである。もっと正確に表現しようと思えば、両曲線の積分値がどれくらい小さくなったかを比べる必要がある。そのようにして比較すると、プラセボ群の平均罹病期間は95.4時間、オセルタミビル群のそれは81.9時間ということになり、その差はわずか13時間に過ぎない。先発同効薬であるザナミビルに関しても、平均罹病期間をたかだか0.5~1.5日短縮するだけという効果であり、この程度の違いで多少早く職場復帰できたとしても、それが社会の生産性向上に結びつくという評価は怪しいものである。費用対効果を考えると疑問

図2：オセルタミビル／プラセボ投与後の累積罹患率の推移



ゲフィチニブ（イレッサ）承認の問題点(1) ——審査過程の徹底的見直しが必要——

*浜 六郎

血中濃度30～100倍の個体間変動と死亡は無関係でありえない
前向き調査でなく、まず、既存データの徹底的解析を
解析結果判明までは一時使用中止を

はじめに

イレッサ（ゲフィチニブ）については、先月号でも述べたが¹⁾、その後の調査によって、さらに重要な事実が浮かびあがってきた。

2002年12月25日、厚生労働省安全対策課の指示によりゲフィチニブ安全性問題検討会が開催され、副作用症例や動物実験の結果が報告された²⁾。残念ながら審査過程の問題など、肝腎の点にはほとんど触れられていないが、まずこの公表された情報をもとに検討し、審査過程で何が見落とされ、見過ごされてきたかについて考えてみよう。論じなければならぬ問題があまりに多すぎるので、今月と来月の2回に分割し、前半では症例のもつ意味、イレッサの作用点である上皮成長因子受容体が腫瘍細胞だけでなくほとんどの正常組織の健全な再生、修復に必要なものであること、イレッサの血中濃度の個体間変動の大きさと危険性について述べ、後半では、審査報告書³⁾やイレッサ錠250に関する資料⁴⁾を批判的に吟味し、国内データと海外データの対比、推測される被害実態、承認前使用・試験外使用の問題点、今後のあるべき姿について考察する。(註:この論説は、薬害オンブズパーソン会議から医薬ビジランス研究所およびTIP誌が委託

を受けて行った調査をもとにまとめたものであり、詳細は、薬害オンブズパーソン会議委託研究報告書「イレッサの有効性と安全性に関する文献的調査研究」2003年1月24日を参照されたい)

【1】症例の紹介

【症例1】(厚労省報告書の症例No.12)

70歳代の女性は肺癌の悪化により、独歩で入院してきたが、イレッサを服用開始して7日目の朝、呼吸困難を訴えた。胸部Xpでは健側の肺に間質性肺炎の所見があり、ただちにステロイド剤が使用されたが、同日21時頃に死亡した。

【症例2】(厚労省報告書の症例No.19)

60歳代の男性、イレッサを開始して8日目に腸閉塞症状が出現、絶飲食にともないイレッサの服用中止。血清アミラーゼ高値(脇炎)もあり、その3日後の胸部Xpには典型的な間質性肺炎像を認め、さらに2日後には悪化して死亡した。肺のほか、腸も臓器も障害された多臓器不全であった。

【症例3】(厚労省報告書の症例No.21)

70歳代の男性、心不全を伴う肺癌患者、イレッサを開始した翌日の夜にはすでに腹部の不快がはじまり、3日目には腸閉塞となった。イレッサを中止したが、その後急速に低酸素血症、呼吸器症状悪化、胸のレントゲン上間質性肺炎の

が残るという点では、オセルタミビルもまったく同じである。

副作用

比較的多い副作用としては、腹痛、下痢、嘔気・嘔吐などの消化器症状、頭痛、傾眠、メマイなどの神経症状、肝機能障害、白血球減少などが添付文書には記載されている。

ザナミビル(吸入剤)と違って気管支痙攣を引き起こすという危険は本剤はない。オセルタミビルで注意すべき副作用情報としては、糖代謝障害に悪影響を及ぼす可能性を示唆する報告が国内外である。また腎排泄型の薬剤であることから、腎機能障害をもつ患者への使用は注意すべきである。

像あり、ステロイドパルス療法を実施したが、イレッサ中止1週間に死亡。肉眼的血尿を認め、腸の機能不全、呼吸不全、泌尿器系出血なども出現した多臓器不全による死亡であった。

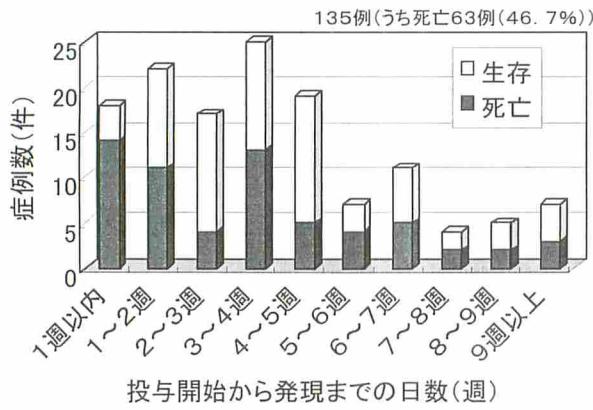
【症例4】(厚労省報告の症例No.1)

60歳代の女性、以前使用した抗癌剤により神経障害をきたし、肺癌も悪化してきたため入院。入院3週間目頃からイレッサを開始。1週間に肺癌の著明な改善を認めた。ところが、その翌日には下痢、2日後には呼吸困難が出現し、胸部XpとCTで典型的な間質性肺炎の所見を認めた。イレッサを中止し、酸素吸入やステロイドパルス療法を実施したが、イレッサ中止8日目に死亡した。肺癌は著明に改善したが、副作用で死亡した例である。

1週間以内発症者は76%が死亡

安全性問題検討会の資料²⁾には、間質性肺炎や急性肺障害を起こし症状発現時期の分かっている135人(うち死亡63人;死亡率47%)について、使用開始から症状発現までの期間別分析が行われている(図1)。これによると治療開始から症状発現までの期間は、4週間以内が約6割で、1週間以内に症状発現のあった患者が、死亡例が最も多く(13人)、死亡率も最も高かった(17人中13人死亡;死亡率76%:図1より数字を推測)。

厚労省は、このデータからイレッサを開始後4週間は入院を原則とすべきだと勧告したが、前述の【症例1】のように、1週間以内に急激に発症した例は予後も悪く、死亡率が80%近くもあれば、専門医療機関でどれほど努力しても救命は困

図1:間質性肺炎及び急性肺障害の発現時期別症例数の状況

因果関係が否定できない 142 例 (うち転帰不明の 7 例を除く)

★ 1週間以内の発症者は 17 人中 13 人 (76%) が死亡している。

難であり、到底安全な使用はできない。

【2】上皮成長因子(EGF)および上皮成長因子受容体(EGFR)

イレッサは、上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ(TK)を選択的に阻害する物質(EGFR-TKI)であるとされている^{3,4)}。そこで、上皮成長因子(EGF)および上皮成長因子受容体(EGFR)についてレビューしておく。

EGFおよびEGFRは血球以外のすべての細胞の増殖に関与

もともと、皮膚上皮細胞の核酸と蛋白合成を増加する因子として、上皮成長因子(epidermal growth factor:EGF)が発見された⁵⁾ことからこの名称がつけられた。その後、EGFに対する特異的受容体(EGFR)の存在がウシ角膜上皮細胞で報告され⁶⁾、ヒト線維芽細胞にもこれが存在することが確認された⁷⁾。その後、哺乳動物には広範に発現し⁸⁾(但し血球には認められない)、胎児(仔)や新生児(仔)の成長段階においては、種々の段階で重要な役割を果している⁹⁾ことが分かった。このように、EGFは上皮細胞だけでなく、非上皮細胞にも存在する。たとえば、EGFRを先天的に持たないマウスは、生後約8日間は生存できるが、皮膚、肺、消化管など種々の臓器の上皮の成長が阻害される結果、多臓器不全を生じて死亡する⁸⁾。

組織傷害時にEGFが欠乏するとEGFRが過剰発現する

母乳は EGF の主要な供給源である。ラットに実験的壞死性腸炎(necrotizing enterocolitis)を生じさせて、EGF 欠乏ミルク(M)で飼育した場合と、これに EGF を補給したミルク(M+EGF)、あ

皮性悪性腫瘍組織(癌)だけでなく、非上皮性悪性腫瘍でも観察されている^[12,13]。

EGFR は他の正常細胞にも存在する。たとえば、腎細胞癌患者の腎細胞癌組織と、その近傍の正常腎組織のペア標本を比較すると、0.7 ~ 8.45 倍、幾何平均では高々 2.3 倍で^[14]、2 倍以下が 9 人中 4 人あった。したがって、癌細胞で過剰発現するとしても、正常組織との差は必ずしも大きいとは言えない。

アストラゼネカ社から提供された文献中には、肺癌組織と正常肺組織で EGFR の発現を明確に比較したデータはないが、提供された総説論文^[13]には、「Tateishi ら^[15]は、正常気管支上皮および気管支腺に EGF に対する弱い反応性を認めた。癌に侵されていない正常肺粘膜に比較した EGF の過剰発現は、原発性肺腺癌患者 131 人中 66 人 (50%) に認めた。」と記されている。EGFR については、4 編の論文を引用し、正常肺でも肺癌でも EGFR は発現しているとしている。

EGFRは非小細胞肺癌の全てで発現しているわけではない

文献(13)のレビューによれば、原発性非小細胞肺癌(NSCLC)や NSCLC の培養細胞系の 40 ~ 80%において EGFR が過剰発現していたとされている。これは、逆に言えば、20 ~ 60% の非小細胞肺癌では EGFR が過剰発現しているとは言えない、つまり、EGFR が過剰発現しない肺癌患者は相当多いことを示している。

EGFR過剰発現は扁平上皮癌が最も多く、臨床的には腺癌が最もよく反応

また、非小細胞肺癌のうち、特に扁平上皮癌が他の組織型に比較して、EGFR やその遺伝子の発現頻度が高いとされている^[3,16]。これは、臨床試験で日本人のイレッサに対する反応率が高かったのは腺癌が多かったからであるというメーカー側の説明とは矛盾する事実である。

EGFR測定法には技術的問題未解決 信頼性は担保できない

この矛盾する事実に関して、審査センターも申請者(アストラゼネカ社)に対して、その理由を質問している^[3]。その質問に対して、アストラゼネカ社は「EGFR 測定方法に未解決な技術的な問題があるので、現時点では EGFR 発現と

EGFRの発現阻害は角膜損傷の治癒を遅延させる

ラットの角膜上皮を損傷し、EGFR の発現をイレッサで阻害したところ、対照群よりも角膜損傷の治癒が遅延した^[11]。40mg/kg/日でも治癒が遅延したが、80mg/kg/日ではさらに治癒が遅延した(用量-反応関係あり)。また、角膜上皮の厚さが、イレッサ処置群では対照群に比較して薄かった。このことから、EGFR は正常の角膜上皮の厚さを保つのに重要な役割を担っていると考えられた。

EGFRは癌の他、正常組織にも存在

種々の癌組織は正常組織に比較して EGFR がより多く発現している(過剰発現している)とされている^[4]。しかし、悪性腫瘍における EGFR の過剰発現は、上

図2-a イヌ6カ月反復毒性試験における肺相対重量

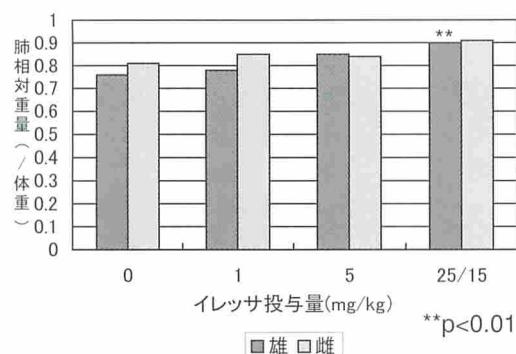
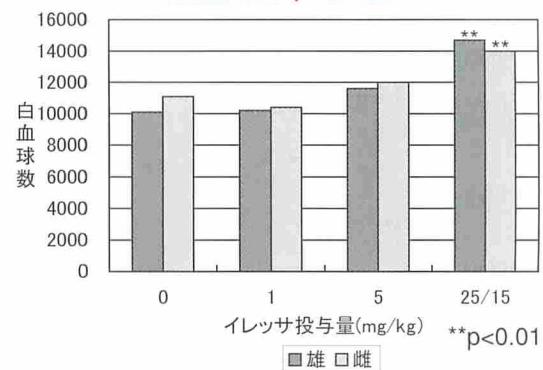


図2-b イヌ6カ月反復毒性試験における白血球数(マイクロL)



★ 5mg/kg群の雄1頭（4頭中）が18週で発熱屠殺（死亡）

★ 25mg/kg群の雌1頭（4頭中）が10日目に衰弱屠殺（死亡），そのため，11日から15mg/kgに減量。

白血球数と肺相対重量の用量依存性の増加があって，肺に所見がないはずはないと推察される。

臨床試験効果との関連性の評価は探索的に行われている段階である」との趣旨の回答をした³。この答えに対して、審査センターでは、「EGFR測定結果そのものの信頼性が担保できない現状では、本薬がEGFR阻害のみの作用機序により抗腫瘍効果を示していることの検証は困難であると判断している」としている³。

実験系での抗腫瘍効果とEGFR発現レベルに直接関連なし

ヒトの腫瘍に対するイレッサの作用を、ヌードマウス移植系を用いて検討すると、ヒトA549非小細胞肺癌株などでは用量依存的に増殖を抑制したが、EGFR発現レベルが高いとされる肺臓癌株や気管支上皮癌株、胃癌株などでは有意な増殖抑制を示さなかった。メーカー自身も「本薬の抗腫瘍効果とEGFR発現レベルとの間に直接の関係性を見いだすことはできなかった」としている⁴。したがって、「本剤は、EGFRへのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害し、その結果、EGFRを発現または過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する」などといったインタビューフォームの断定的記載¹⁷は正しくない。癌に特異的に作用し、正常組織には影響しないなどといった誇大な宣伝が作り出した罪は大きい。

【3】毒性試験では肺に傷害を認めた可能性が強い

アストラゼネカ社は、イレッサの毒性試験において肺傷害を起こすことを認めていた可能性が濃厚になってきた。それは資料⁴に記載されている次の諸事実か

ら示唆される。

1) 単回毒性試験最高用量(2000mg/kg)で、気管粘膜の萎縮と壞死を認めた。

2) イヌ6カ月反復投与毒性試験の25/15mg/kg群(雄)において、有意な肺相対重量の増加(雄:0.76→0.90%, p<0.01), があり、白血球数も、イヌ6カ月反復投与毒性試験25/15mg/kg群(雄・雌とも)で有意に増加(雄:10.1→14.7 × 10⁹/L, p<0.01, 雌:11.1→14.0 × 10⁹/L, p<0.01)していた。しかも、高用量群ほど強い反応が認められ、用量反応関係の存在が推測される(図2-a,b)。両所見を合わせると、肺における炎症所見の存在を十分に疑わせる。

3) 特に、イヌの6カ月毒性試験で、18週目に「頸部痛、発熱及び行動抑制の一一般状態悪化のため」切迫屠殺された5mg/kg投与群の雄1頭(4頭中の1頭)の発熱が注目される。屠殺されたこのイヌが、どの臓器に炎症を起こして発熱したのかは明らかにされていないが、疑問が残る。また、25/15mg/kg群の雌イヌ1頭は、わずか10日目で体重減少と摂餌量減少のため切迫屠殺されたが、肺炎や急性肺傷害の所見はなかったのか、臓器異常はなかったのか、明らかにされていない。

(4) 切迫屠殺した動物の血中濃度と、異常のなかった動物の血中濃度の比較はなされていない(すべての動物の血中濃度を検査しているにもかかわらず)。切迫屠殺したイヌは除外して血中濃度の解析をしている可能性を否定できない。

(5) メーカーは「剖検および病理組織検査では本薬に起因する呼吸器系における異常所見は認められなかった。」「ラッ

ト1カ月及び6カ月、イヌ1カ月間投与毒性試験においても呼吸器系に本薬に起因する異常所見は認められなかった。」と表現しているが¹⁸、わざわざ、「本薬に起因する異常所見」と記述しているところに不自然を感じる。異常はあったが、イレッサとは無関係と断定しているだけかもしれないからである。

(6) これだけ種々の用量で毒性試験を行い、いくつかの肺毒性を示唆する所見が反復毒性試験にあり、ヒト臨床試験での重篤な有害事象の約半数が肺の異常であり、市販後の有害事象は90%以上が肺に関する事例であるにもかかわらず、毒性試験で肺の異常所見(イレッサと関連ある異常所見)が全くなかったとは考えにくい。これらのデータすべてを十分に開示し検討すべきである。

【4】有害事象の原因としての血中濃度の個人差

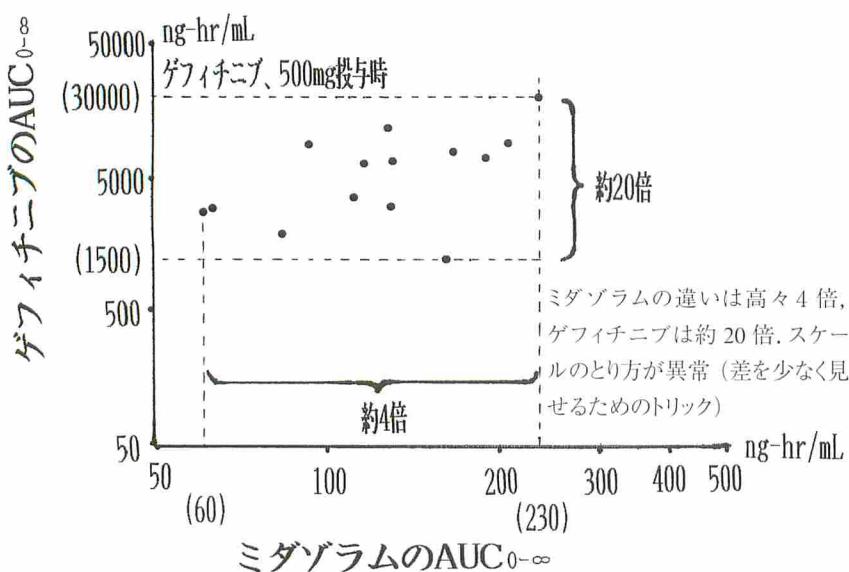
単回使用時、血中濃度の個体差は30倍～最大100倍を超える可能性も

(1) 単回使用時の血中濃度個体間差約17倍、AUCの個体差約20倍

健康志願者各7～14人に単回使用した時の種々の薬物動態パラメータの個体間変動データを示す。最高血中濃度(C_{max})の個体間変動(最高値/最低値の比)は4.1～16.7倍、曲線下面積(AUC)の変動は7.8～19.2倍、消失半減期(t_{1/2})は3.9～16.7倍であった。いずれにしても、極めて大きな変動である。

ミダゾラムのAUCと比較したゲフィチニブ単回投与時のAUCデータ(図3)でゲフィチニブのAUCの最高値と最低値を比較すると、ほぼ20倍の違いがある(最高約20000、最低約1000)。

**図3:ゲフィチニブ(500mg)投与時の
ゲフィチニブのAUC_{0-∞}とミダゾラムのAUC_{0-∞}**



T max の個体差: 1時間~24時間

日本人固形癌患者にゲフィチニブを単回投与した時の薬物動態パラメータは、いずれも変動が大きいが、特に目立つのは、T max である。最短は1時間、最長は24時間である。T max が24時間もかかる人は、おそらく吸収が著しく不良なヒ人であろう。イレッサは主にCYP3A4で代謝されるから、その要因が大きいと考えられるが、この点につき十分な検討はなされないまま、第Ⅱ~Ⅲ相臨床試験が実施されたようだ。

反復投与時はさらに差が拡大

欧米人固形癌患者における28日反復経口投与、定常状態時におけるトラフ血漿中イレッサ濃度(C_{ss min})の検討では、各用量の個体間変動(最大値/最小値)は3~10.1倍であった。これを用量補正した場合には、個体間変動は最大16.3倍であった。日本人患者および欧米人患者における単回使用時においては、最高値と最低値は30倍程度の差であったが、14日連続投与後で投与24時間後には約30倍の差があり、投与中止6日後には100倍の差となった(図4)。

半減期: 10時間~90時間の違いあり

半減期の個体間変動も著しく、最も短時間の場合は10時間、最長では約90時間に達する例もある。投与間隔が半減期の4倍以上の場合には理論的に、複数回使用しても、初回使用時の最高血中濃度を超えることはない。しかし、投与間隔が半減期の4倍未満の場合に複数回使用すると、初回時の最高血中濃度よりも投

用量時にこのように生体利用率が増加する原因是、初回通過効果が飽和した可能性が考えられる^{3,4)}。

このため、高用量時には用量比以上の濃度となることが動物でも、ヒトでも確認されており、これも、初回通過効果が飽和することで説明は可能である。

代謝速度:CYP3A4の個体差は40倍

代謝では、とくに肝臓での初回通過代謝の影響は極めて大きい。イレッサは主に肝臓でCYP3A4によって代謝されるため、初回通過代謝を受け、そのため当然CYP3A4の活性の個体差の影響を当然受ける。

CYP3A4の代謝活性の個体差は大きい。たとえば、テストステロン水酸化酵素活性の差で見ると、CYP3A4の肝発現レベルは46人のサンプルを調べて31倍の違いがあり²¹⁾、さらには最大40倍にも達するとされている²²⁾。

CYP3A4のプローブ基質として、ミダゾラム(7.5mg)を被験者に投与し、イレッサのAUCとミダゾラムのAUCとの関係を評価することにより、CYP3A4の発現レベルとの体内動態との関係が検討されている(図3)。ゲフィチニブ500mg投与時には、ミダゾラムの曝露量増加に伴い、ゲフィチニブの曝露量が僅かに増加する傾向が示唆され、回帰分析で、p値0.062であった⁴⁾。

これを詳細に検討すると、ミダゾラムのAUCの個体間変動は、たかだか4倍程度であるが、イレッサAUCの個体間変動は20倍にも及んでいる。また、全体の傾向から、とくに著しくかけ離れている1点を除き、グラフから読みとった

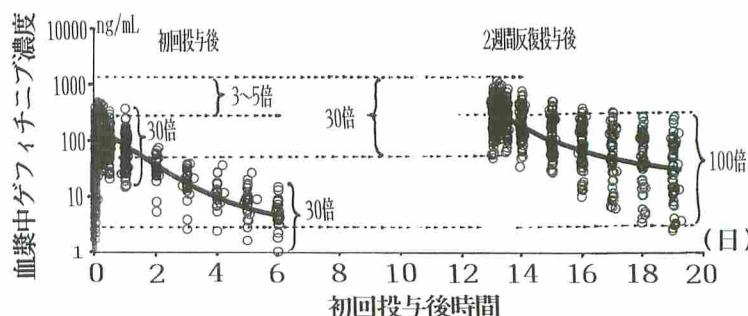
与間隔(τ)／半減期($t_{1/2}$)の値に応じた値の蓄積係数(F ac)分高くなる(つまり蓄積効果がされることになる)。

半減期が90時間の物質を24時間間隔で使用した場合には、投与間隔(τ)／半減期($t_{1/2}$)は24/90=0.27、蓄積係数(F ac)は約6である。したがって、血中濃度は理論的には、単回投与時の6倍となる¹⁹⁾。

生体利用率:低用量で50%, 高用量で77~88%: 初回通過効果飽和のため

ラットでは、高用量(12.5mg/kg)単回経口投与時の生体利用率は76.6%(雄)および87.6%(雌)であり、低用量(5mg/kg)を単回経口投与時には49.8%(雌)であったことから、高用量時には生体利用率が増加する¹⁹⁾。

図4: 単回および反復投与時の平均血漿中ゲフィチニブ濃度一時間曲線



定常状態時における実測血漿中ゲフィチニブ濃度およびラグタイムを有す重み付けした2コンパートメント・モデルを用いて予測した平均血漿中ゲフィチニブ濃度一時間曲線(ともに投与量を250mgに補正)。

註: 2週間反復服用後12~24時間は最低濃度の人と最高濃度の人とでは約30倍の違いがあるが、その6日後には約100倍の違いが起きる。最高濃度の人は、2週間目には初回の3~5倍となった。

点の値を用いて回帰分析をすると、 $r = 0.733$ であり、 p 値は0.01未満、 $r^2 = 0.537$ となる。すなわち寄与度は50%を超えることになる。測定数を多くすれば有意となる可能性は十分にある分布であった。両者とも、主にCYP3A4によって代謝されるのであるから、相関があつて当然と考えるべきである。

総合して30倍～100倍の違い

胃内pHの影響、 α 1-AGP濃度(1/4関与)、CYP3A4による代謝(1/2関与)の大きさの要因に加えて、製剤的な変動(溶解の不安定性)が関与しているかもしれない。

いずれにしても、それらの総合的影響の結果として、単回使用時で10～20倍、反復使用時で、30倍から100倍に達する個体間変動が予想される。

【5】死亡と血中濃度の関連は既存データで徹底的再検討を

有害事象と血中濃度の関連検討方法

紹介した症例でも、個体差の大きいこと、心不全患者ではさらに血中濃度が上昇しやすいことがうかがえる。これら多数の患者で血液検査が実施され、検査室には血清が保存されているはずである。死亡した患者の保存血液で血中イレッサ濃度を測定すべきである。

また、第I相、第II相から第III相の臨床試験が行われ、とくに第I相、第I/II相試験では血中濃度や半減期など、様々な薬物動態に関する測定、分析が行われている。有害事象死と血中濃度に関する分析は可能である。

これまでに集積しているデータによって、腫瘍縮小例(反応例)と有害事象発現の関連、死亡した人や有害事象を生じたか否かによる、血中濃度の違いなどに関する詳細な分析が必要と考える。

検討方法には、基本的に次の3つの方法がある(表1)。

死亡例のように、まれな有害事象の場合には、b)、c)の方法よりも、a)の方法の方が、より鋭敏に関連を検出できる。表2には、主にa)の方法による検討方法を例示した。

厚労省の「副作用頻度に用量反応関係がないから問題ない」は論外

厚生労働省は血中濃度の個体間変動の大きさと害反応の出現の関係について、「血中濃度の変動が大きいとしても、副作用(による死亡)が用量の増加に応じ

表1 有害事象(死亡)と血中濃度の関係の検討方法

- a) 有害事象の属性別(副作用か否か)、重症度別(死亡、重篤、グレード4、その他)に、非有害事象例の血中濃度を比較する方法
- b) 血中濃度のレベル別に(たとえば3段階に分けて)、有害事象の頻度を(重症度別に)比較する方法
- c) 用量別(たとえば高、中、なし)に有害事象(死亡)の頻度を比較する方法

て増加したわけではないので、問題はない」としているが²⁰⁾、この考えは次の3点の理由から論外である。

- 1) 反応の大きさは、用量との関連よりも、血中濃度との関連の方が大きい。

表2：イレッサの血中濃度を種々属性別に比較し、危険因子の検討を

- 1) 腫瘍縮小効果の有無別に比較：反応例(CR+PR)と不变(SD)、進行(PD)を比較
- 2) 関連の強さ別に比較死亡副作用例、死亡有害事象例、癌進行死例を比較
- 3) 因果関係の評価別に比較：重篤な副作用例、重篤な有害事象例、有害事象なし
- 4) 有害事象別に比較：死亡、重篤、グレード4、同3、同2以下、有害事象なしで比較

2) したがって、イレッサのように、個体間変動がこれだけ大きい場合には、用量反応関係が出てにくい(有益な反応も有害な反応も)ことは、臨床薬理学の常識である。

実際、イレッサでは反応率(responder rate)に関しても、全く用量反応関係がなかった(250mg群と、500mgではなくど違ひがない)。

通常、用量反応関係がない場合、投与物質と害反応との関連はないと主張されることがよくある。この論法からすれば、イレッサの用量と腫瘍縮小率(反応率)との間に用量反応関係がなければ、イレッサの効果もないということになる。

3) アストラゼネカ社は血中濃度との関係を不完全ながら検討している¹⁸⁾。

アストラゼネカ社は、血中濃度別死亡率の検討で関連を認めず

アストラゼネカ社の回答²⁰⁾(以下「回答」と略)では、臨床試験における血中濃度と有害事象との関係について解析をし、次のような趣旨の結果を得たという。

1) 20%以上認められた有害事象と血中濃度(予測C ss min)との関連を検討。血中濃度が高いほど、ざ瘡+発疹、そう痒症、下痢の発現頻度が高いことが示された。

2) しかし、死亡に至る有害事象の頻度は低いので、その関連を評価しうるデータが得られなかった。

3) 死亡に至る有害事象との関連については、6つの臨床試験をまとめても用量比例性は認められなかった。

4) 結論として、死亡に至るような有害事象と本薬の曝露量との関連を示すデータではなく、安全確保目的での血中濃度モニターの必要はない。

アストラゼネカ社による「イレッサ錠250に関する資料」⁴⁾(この項では以下「資料」と略)には、上記のほか、以下の検討結果が掲載されている。

5) 死亡例と生存例の血中濃度(予測C ss min)の比較では関連は認めなかった。

6) 病勢コントロール率と予測C ss minの比較でも、関連は認めなかった。

アストラゼネカ社の解析は、関連をむしろ認めたもの

アストラゼネカ社回答では、死亡に至る有害事象と血中濃度との関連を、表1のb)血中濃度別事象出現率の方法を用いて検討し、「関連ありとの成績は得られなかった」としている。しかし、その具体的なデータは示されていない。

資料では死亡例と生存例で血中濃度が比較されているが、肺癌が進行して死亡した例も、イレッサの毒性により死亡した例も同じ「死亡例」に入れられている。また、生存例にも、進行したが生存している例と、重篤な有害事象や副作用があつて生存している例を含んでいる。したがって、両者に血中濃度が低いままの例と、上昇していることが予想される例が混在しているため、このまま解析しても血中濃度と危険性との関連性はみえてこないようになっている。従って、死亡に至る有害事象との関連について、血中濃度別頻度解析で関連ありとのデータが

得られなかったからといって、関連が否定されることにはならない。

むしろ、有害事象との関連について注目すべきは、血中濃度が高いほど、ざ瘡、そう痒症、下痢の発現頻度が高かったことである。これは、アストラゼネカ社の解析^{4,18)}でも明らかにされていることであり、関連のある可能性は十分あると思われる。

また、イレッサの場合、副作用はその薬理学的・毒性学的性質に基づくものがほとんどある。したがって、血中濃度と有害事象頻度との関連を検討するためには、単に個々の有害事象（たとえば発疹や、下痢など）ではなく、むしろ、血中濃度のレベル別に（それも、3～4段階に分けて）、どの臓器かを問わず、死亡例、重篤例、中等度、軽度と、重症度で分けた有害事象の頻度を求めて比較する方法もある。そうすればおそらく、表2のb) の方法でも、関連は認められるであろう。

アストラゼネカ社と厚労省は、具体的なデータを開示して、第三者の検討に附すべきである。

現在までに集積されているデータ、資料、材料（血清等の検体）を用いて、事象の属性別血中濃度比較、の方法による解析検討がなされなければならない。

血中濃度別事象出現率の検討に使用したデータを用いれば、解析することは容易である。

速やかに使用を中止し徹底的に再検討し安全確認を最優先すべき

昨年12月25日に開催されたゲフィチニブ安全性問題検討会（厚生労働省安全対策課）では今後の症例について「間質性肺炎・急性肺障害の発現危険因子、およびハイリスクの患者背景等をあきらかにするためのプロスペクティブな調査・分析をおこなう」とし、血中濃度のデータなども検討することが申し合わされた。

同月26日の日経新聞によると、「指定病院で血中濃度などの治療データを集め、副作用発生原因を究明する臨床研究をするよう」厚労省はアストラゼネカ社に指導した、とされている。この臨床研究の予定は2003年2月から半年程度で肺障害の原因をまとめさせることである。

しかし、その前に、治験段階の詳細なデータをはじめ、現在までに集積されたデータの解析をきちんとする必要があ

る。

治験のようにきちんと計画された条件で集積したデータを用いても、関連ありとの結果が出なかつた（解析方法を正しくすれば有意の関連が出るはずだが）のだから、計画されていない6カ月程度の臨床観察で狙つた結果が出るはずがない（もっとも、差が出ないようになるのが狙いなら、その方がより目的にかなうという皮肉な見方もできる）。

いずれにしても、既存の資料は豊富にあるのだから、徹底的にこの資料を検討すべきである。有効性も安全性も不明というよりも、危険性がかなり大きく、有益性を上回る可能性が高い。

詳細な分析の結果、安全かつ有効に使用できそうな対象の条件が判明したならば、そのような患者を対象として、あらためて、生存期間の延長効果の有無を確認するための臨床試験を実施し、効果があることを確認したうえで使用すればよい。それまでは、使用を一時中止すべきである。

【参考文献、参考資料】

- 1) 医薬品・治療研究会 *TPP* 17:134-38, 2002
- 2) 厚生労働省医薬局安全対策課、ゲフィチニブ安全性問題検討会 配布資料 No 1～12
- 3) 厚生労働省審査管理課、イレッサ錠250（ゲフィチニブ）審査報告書 http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188_110_1.pdf
- 4) イレッサ新薬承認情報集、申請資料概要「イレッサ錠250に関する資料」アストラゼネカ株式会社(Iressa-SIRYOU-020904)http://211.132.8.246/shinyaku/g0207/06/67022700_21400AMY00188.html?
- 5) Angeletti PU et al. *Experientia* 20: 146-8, 1964
- 6) Fimiani V et al. *Boll Soc Ital Biol Sper* 49: 933-37, 1973
- 7) Hollenberg MD et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 2964-68, 1973
- 8) Miettinen PJ et al. *Nature* 376: 337-41, 1995
- 9) Paria BC et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(1) : 55-59, 1993
- 10) Dvorak B et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282: G156-G164, 2002
- 11) Nakamura Y et al. *Exp Eye Res* 72: 511-17, 2001
- 12) Liberman et al. *Nature* 313: 144-47, 1985
- 13) Salmon DS et al. *Crit Rev Oncol Hematol* 19: 183-232, 1995
- 14) Sargent ER et al. *J Urol* 142: 1364-68, 1989
- 15) Tateishi M et al. *Cancer Res* 50: 7077-80, 1990
- 16) Berger MS et al. *J Pathol* 152(4): 97-307, 1987
- 17) 医薬品インタビューフォーム「イレッサ錠250」, 2002.10改訂第3版
- 18) 薬害オブズバースン会議の2002年12月23日付け公開質問書に対するアストラゼネカ社の回答(2003年1月14日付け)
- 19) 越前宏俊、辻本豪三、石崎高志、薬物投与計画マニュアル(TDMによる至適治療へのアプローチ), 医学書院, 1986年, p 2～21
- 20) 浜六郎、八重ゆかり, 薬害オブズバースン会議の公開質問書に対するアストラゼネカ社と厚生労働省審査管理課の回答とその問題点(薬害オブズバースン会議の2002年12月23日付け公開質問書に対するアストラゼネカ社の回答および厚生労働省審査管理課の2003年1月21日会

見での回答のまとめと問題点), 2003年1月23日

- 21) Westlind A et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 259(1): 201-05, 1999
- 22) Guengerich, FP in *Cytochrome P450: Structure, Mechanism and Biochemistry* (Ortis de Montellano, PR, Ed.) pp473-535, Plenum Press, New York 1995 (文献8-1より引用)

CAPSULE

クラドリビン（ロイスタチン）による全身性血管炎

73才女性が、Hairy cell白血病の治療で、IV クラドリビン 6mg/24時間の持続注入を 7 日間受け、WBC が 8000 から 3500/mm³ に減少した。状態は特に変わらなかったが、7 日経つて、発熱・無気力および、びまん性の皮疹を来し、皮膚生検で全身性血管炎と診断された。クラドリビンを中止し、抗生物質投与を行った。その後、重篤な血小板減少（1万/mm³）を来し、血小板輸血にも反応しなかった。免疫グロブリンと高用量のステロイド投与により血小板数は増加した。まもなく、腎不全を来し、クレアチニン 2.9mg/dl で、意識状態は低下して、著しい無気力と意志の伝達不能を認め、水分補給・高カロリー輸液を開始した。腎不全は改善したが、無気力は続いた。精神状態は数日で改善し、治療を始めて 17 日目に外からの刺激に反応するようになり、血管炎の皮疹もほとんど消褪し、クレアチニンも正常化した。20 日目には意識も回復して、血小板数と WBC は改善し、抗生物質を中止、ステロイドも漸減中止した。

Tousi B et al. *Clin.& Laborat. Haematol.* 24: 259, 2002

ドセタキセル（タキソール）／ゲムシタビン（ジェムザール）による溶血性尿毒症症候群

61才女性が、乳癌に対してドセタキセル 40mg/m² 週1回 4 週間の治療を 3 コース受けた。治療を開始して約 4 カ月後、意識障害、全身脱力、著明な呼吸困難で入院、両側胸水、高血圧、両下肢の中等度の浮腫を認め、Ht 31.6%, Hb 10.2g/dl, BUN 244mg/dl, クレアチニン 4.7mg/dl で、血尿と蛋白尿を認めた。エナラブリル、チクロピジン、nadroparin calcium、ラニチジン、フルセミド、アロブリノール、ブレドニゾン、レボフロキサン、イトラコナゾール、IV 生理食塩水投与を行い、低蛋白食を開始した。入院 3 日目、状態は改善し、脱力感と呼吸困難は軽減したが、尿量は 400ml/day に減少し、クレアチニンが

8.1mg/dlに上昇し、透析を行って回復した。

Citarrella P et al. *Anticancer Research* 22:1183,2002

フルオロウラシル(5-FU)による乾癬の増悪

乾癬の既往を有する73才男性が、大腸癌の治療でフルオロウラシル1000mg/day 5日コースの治療を受けた。3日後、乾癬の皮膚斑に激しい痛みを来し、表面にビランを認めた。口腔内にも著明なビランが認められた。WBC 3400, Ht 27%, 血小板数13.0万/mm³で、皮膚生検で乾癬の増悪を示した。フルオロウラシルを中止して7~10日後、上皮の再生により皮膚ビランは急速に消褪した。

Wetzig T et al. *Brit.J.Dermatol.* 147: 824, 2002

ガチフロキサシン(ガチフロ)による運動失調

25才男性が、急性気管支炎に対してガチフロキサシン200mgの最初の服用を行って約2時間後に、恶心と不安定感を訴えた。診察時、ふらつきと失調歩行を認めた。観察のため入院し、ガチフロキサシンを中止したところ、入院して6時間以内に症状は完全に消失して、退院した。

Mohan N et al. *Amer.J.Health-System Pharmacy* 59:1894,2002

インフルエンザ・ワクチンによる白血球破壊性血管炎および糸球体腎炎

63才男性が、インフルエンザ・ワクチンを1回接種して7日後、関節痛、筋肉痛および発熱を來した。症状は増強して上下肢に紫斑状の皮疹が出現し、腹痛と乏尿を伴った。上下肢の紫斑、末梢の浮腫、下肢近位筋の筋力低下を認めた。尿蛋白1.5g/dayで、尿沈渣に変形した赤血球、白血球および赤血球円柱が認められた。皮膚生検では、白血球破壊性血管炎を示し、上部消化管内視鏡で、胃十二指腸炎と十二指腸潰瘍、小腸の紫斑様病変を認めた。腎生検では、20個の糸球体が採取され、糸球体腎炎を合併した。1週間にわたってプレドニゾン投与を行い、腎障害と皮膚の血管炎は徐々に消退した。

Yanai-Berar N et al. *Clin.Nephrol.* 58:220, 2002

ラミブジン(ゼフィックス)による血小板減少

9才の男児が、B型肝炎ウイルス感染に対して、1カ月間ラミブジン100mg/day(3mg/day)投与を受け、血小板数が3.5万/mm³に減少した。ラミブジンを中止して、免疫グロブリンによる治療を5日間行って、血小板は正常化した(15.8万

/mm³)。3ヵ月経って、依然、B型肝炎ウイルス感染を認めたため、ラミブジンを5mg/dayの量で再開したところ、3日以内に血小板が5.5万/mm³に減少し、骨髓穿刺で巨核球の増加を認めた。ラミブジン中止後、特に治療することなく血小板数は回復した。1ヵ月後、血小板は13.7万/mm³であった。ラミブジンによる血小板減少は、骨髓抑制よりも、むしろ末梢(主として脾臓)での血小板破壊によるものと考えられる。

Lebensztejn DM et al. *Amer.J.Gastroenterol.* 97:2687,2002

スマトリップタン(イミグラン)による虚血性大腸炎

52才女性が、急激な腹痛と血性下痢で入院、夜中から朝にかけて20数回の下痢を伴う痙攣性腹痛があった。患者は、いつもは片頭痛に対して、週1回スマトリップタン50mgの内服を必要としていたが、この1週間はスマトリップタン50mgを5回服用していた。ほかに、10日前からcitalopramの投与も受けている。腹部全体に圧痛を認め、腹部CTで、横行結腸壁が浮腫状に肥厚を示し、WBC 19,100/mm³、好中球88%、Hb 14.1g/dl、Ht 41.5%であった。大腸ファイバーでは、重篤な潰瘍形成が見られ、虚血性大腸炎に合致した。横行結腸の生検でも、虚血性大腸炎による変化が見られた。血管性の危険因子はなく、スマトリップタン内服との因果関係が示唆された。

Naik M et al. *Digest.Diseases & Sciences* 47:2015,2002

制癌剤治療と急性化膿性甲状腺炎(2症例)

第1例は11才男性で、急性骨髄性白血病に対する1回目の制癌剤治療コースの後、完全覚解に入った。4回目の治療コースは、高用量シタラビン、エトボシドの全身投与と、メトトレキサート、シタラビンおよびヒドロコチゾンの髄腔内投与であった。4回目のコースの17日目に、好中球減少、歯肉炎、毛囊炎に顎下リンパ節腫大を來した。イミペネム/シラスタチンとG-CSF投与により、好中球減少と症状は軽快した。しかし、26日目、発熱と著明な甲状腺腫大を來し、甲状腺部の激しい圧痛、局所の熱感、紅斑を認めた。第2例は14才女性で、急性骨髄性白血病に対して制癌剤による最初の治療コースの後、完全覚解に入った。その後の制癌剤治療で、敗血症とARDSを併発した。8回目の治療コースは、ピラルビシン、ビンクリスチン、シタラビンからなるレジメンであったが、この時、好中球減少を伴う発熱と口内炎があり、抗生素質とG-CSF投与を行った。好中球減少は改善したが、発熱が持続し、8回目の治療コースの22日目に、右頸下部の皮下出血、腫脹を來して、5日後、甲状腺に

一致して痛みが出現した。2例とも、超音波検査で甲状腺に低エコー領域を認め、甲状腺機能亢進とCRPの上昇を示し、細菌性の急性化膿性甲状腺炎と診断された。2人とも、クリンダマイシン投与により軽快し、甲状腺機能も正常化した。男児のほうは、12ヵ月後に再発を認めたが、女児のほうは30ヵ月のfollow-upの間、再発を認めない。

Imai C et al. *Pediat.Hematol.& Oncol.* 19: 247,2002

セレコキシブ*による中毒性表皮壊死

41才女性が手根管症候群に対して、夕方2服目のセレコキシブを摂取した後、激しい痒みを訴えた。患者は、その日の朝、1服目を服用していた。翌日、びまん性に紅斑状皮疹が大腿部、胸部、背部に出現し、メチルプレドニゾロンとハイドロコチゾンクリームの局所塗布を行った。翌日、全身の皮膚の剥離が起り、熱傷部門に移った。患者は、胸部、腹部、背部、下肢全体に紅斑状皮疹と水疱形成を認め、皮膚の剥離が全身の12%以上に見られ、中毒性表皮壊死に合致すると考えられた。水疱を除去し、ムビロシンCaクリーム(バクトロバン)とビスマス製剤を含むガーゼによる治療を行って、セレコキシブを中止した。生検では、皮膚の炎症と浮腫を伴う多形紅斑を認めた。創部は着実に治癒し、新たな病変の出現は見られず、入院8日目に退院した。

Friedman B et al. *Southern Med.J.* 95:1213, 2002

腎不全患者に見られたシベンゾリン(シベノール)中毒(3症例)

重篤な腎機能障害を有する3人の患者が、標準的な用量のシベンゾリン(300mg/day)内服中に、QTc延長、頻脈、徐脈、血圧低下、低血糖などシベンゾリン中毒の症状で入院した。第1例は80才女性で、心房細動に対して4ヵ月前からシベンゾリン内服中であった。第2例は68才男性で、心房細動に対して7日前からシベンゾリンを服用していた。第3例は36才女性で上室性および心室性不整脈に対してシベンゾリンを内服していた。3人の患者の入院時の血中シベンゾリン濃度は1944~2580 μg/Lで目標としている治療濃度の5~10倍高い値を示し、血中シベンゾリンの半減期は69~198時間で末期腎不全の患者で通常見られるより3~10倍に延長していた。3人ともシベンゾリンを中止し、症例2、3では、7~10日以内に症状は消失して血中シベンゾリン濃度は正常域に下がった。症例1では、シベンゾリンを中止した3日後もシベンゾリン濃度が高い値を示したため、活性炭による血液浄化を行って1週間以内に治療域にまで下がり、

症状は消失した。

Takahashi M et al. Therapeutic Drug Monitoring 24:492,2002

エプロサルタン[®]による味覚異常およびburning mouth症候群

10年前から高血圧を有する48才女性が、それまでのバルサルタン内服からエプロサルタン600mg/dayに変更したところ、3週間後、味覚の異常と口の中の灼熱感を訴えた。なお、バルサルタン服用中には全く副作用はなかった。味覚異常を来すような原因は見あたらなかった。エプロサルタンの内服を中止したところ、1週間後、味覚は正常に戻った。その後、患者がエプロサルタンを再開したところ、数日後に味覚異常と口腔内の灼熱感が再び起こり、エプロサルタンを中止し、2日以内に症状は消失した。

Castells X et al. Birth Med. J. 325: 1277,2002

シルデナフィル(バイアグラ)による非動脈炎性視神経ニューロパシー

高血圧、心筋梗塞を伴う虚血性心臓病、喫煙の既往を有する61才男性が、約1年前から勃起不全に対してシルデナフィル100mgを使用していたが、痛みを伴わない急激な視力障害を來した。ほかに、アムロジピン、オメプラゾール、アスピリン、ジルチアゼム、アトルバスタチン、アテノロールを服用していた。3週間後の検査で、右視神経乳頭部の浮腫を認め、右の視力は指数弁にまで低下していた。左眼の視力は6/9であった。直ちに眼科を受診、翌日、非動脈炎性視神経ニューロパシーと診断された。シルデナフィルを中止して、3カ月後、視力は改善しなかったが、乳頭浮腫は消失していた。

Boshier A et al. J.Clin.Pharmacol.& Therapeutics 40:422,2002

チクロピジン(パナルジン)によるSLE(4症例)

症例1:74才男性が脳梗塞に引き続いて抗凝固療法でチクロピジン250mg1日2回の内服を開始して10カ月後より、多発関節炎、筋肉痛、発熱が見られる様になり、約9カ月間、プレドニゾン投与を受けていた。ステロイドを漸減中止すると、症状の増悪が見られた。チクロピジンを中止したところ、2カ月も経たないうちに症状は消失し、ステロイドを漸減中止することができ、症状の再発はなかった。症例2:76才女性が、脳梗塞の後、チクロピジン250mg1日2回の内服を3年間続けていたが、チクロピジン開始時より、多発関節炎、筋肉痛および倦怠感があり、プレドニゾンの投与を受けていた。チクロピジンを中止し、クロビドグレルに変更したところ、1カ月

以内に関節痛と倦怠感が劇的に消失し、ステロイドを漸減中止した。3カ月後に関節のこわばりが見られたが、プレドニゾンを一時的に内服し漸減中止、以後再発を認めない。症例3:73才女性が、脳梗塞の後、チクロピジン200mg1日2回内服を開始して、約4年後より多発関節痛、関節部の腫脹および胸膜炎が起こった。以後、漿膜炎と関節炎を繰り返していた。患者は、抗炎症剤を服用し、その後メソトレキサートの投与を受けていた。チクロピジンを中止してワルファリンに変更し、ステロイドを漸減中止したところ、胸膜炎の再発が起り、高用量コルチコステロイド投与を受け、以後漸減した。1年以上経って、関節炎や漿膜炎を認めない。症例4:67才女性が脳梗塞の後、チクロピジン250mg1日2回の内服を開始していたが、約2年経つて、手指、手首などの関節炎で来院し、SLEに対して塩酸クロロキンとコルチコステロイドの治療を開始した。その後、コルチコステロイドを漸減したが、滑膜炎と胸膜炎は続いた。チクロピジンを中止して、クロビドグレルに変更した後、プレドニゾンを漸減中止したが、症状の再発はなかった。

Spiera RF et al. Arch.Internal Med. 162: 2240, 2002

リファンピシンによる肺臓炎

81才男性が、結核に対してリファンピシン0.3g/day、イソニアジドおよびエタノブトール内服を開始し、9日目に、発熱、呼吸困難を來した。胸部X-p上、新たな間質性陰影が右肺に認められた。薬剤起因性肺臓炎と診断されて、結核の治療を中止、進行する呼吸困難に対しては、3日間、メチルプレドニゾロンを投与し、引き続きプレドニゾロン投与を開始して、症状とびまん性の間質性陰影は徐々に消失した。プレドニゾロンを漸減中止し、ストマイ投与を開始、3カ月の中止の後、イソニアジドとエタノブトールを再開したが、その後6カ月間、特に胸部X-p上、陰影の再発現を認めない。

Kunichika N et al. Thorax 57:1000,2002

【訂正とお詫び】

本誌平成12年6月号に紹介した「妊娠中の投薬とそのリスク」(第4改訂版)の一部に(Vol.15(6):64,2000)誤訳があったことについては、昨年4月号46頁に訂正記事を載せましたが、最近、もう一方所同じ誤りがあることが、兵庫医大薬剤部のM.I.氏からの指摘で判明しました。下記の通り訂正をお願い致します。

(誤) ダナゾール(ポンゾール、オイスロン、エスデラート他) D
受胎時あるいはそれから8週間以内にダナゾールを使用すると、.....

(正) ダナゾール(ポンゾール、オイスロン、エスデラート他) D
受胎8週間時点またはそれ以後にダナゾールを使用すると、.....

TIPデータベース「クスリのガイド」 パスワード

最終有効年月日 201012 oEZ

The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(都立北療育医療センター)

副編集長 浜 六郎(医薬ビジラントセンターJIP)

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・日本バプテスト病院小児科)

福島 雅典(京都・京大薬剤疫学)

松浦 美喜雄(東京・府中病院整形外科)

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(大阪・東大阪短大)

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 雨森 良彦 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 小塙 雄民 酒井 天榮

坂上 章子 阪田久美子 清水 純孝

清水 裕幸 庄司 純史 潤川 昌也

関 顕 高木 徹 高木 宏子

高須 俊明 田口 博國 田 元鎮

塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一朗

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 三朗 矢尾板英夫

山本 敬 横山 正夫 他9名

編集・発行 医薬品・治療研究会

代表 別府宏園

事務局 〒185-0013 東京都国分寺市西恋が窪

1-43-8-404

担当 口山衣江、中村恒子

TEL 042(325)6983 FAX 042(325)5148

携帯電話 090-3405-2341

年間購読会員 個人・病院・医院・薬局 6000円

(送料込) 製薬企業 12,000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 とみん銀行西国分寺支店

(普)No. 0014863

郵便振替 00140-8-74435

〒543-0062 大阪市天王寺区逢坂2-3-1-502

医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子、有本佳代子、菊屋恵子

TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2003年1月28日発行 第18巻1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。