

# The Informed Prescriber

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***Feb. 2013  
Vol.28 No.1**

### ダビガトラン(プラザキサ)：致死性の出血のリスク

\* Dabigatran: life-threatening bleeding

\*\* Prescrire International 2013: Vol.22(135): 41-43

#### 要約

・ダビガトランは経口抗凝固薬であり、トロンビン活性を阻害するが、ビタミン K に対する阻害作用はない。2012 年現在、ダビガトランの抗凝固作用をモニターする商業的試験や解毒薬は存在しない。

・2011 年 11 月初旬、欧州医薬品安全監視データベースにはダビガトランに起因する出血死 256 件の報告が含まれている。ほぼ 800 件におよぶダビガトランに関連する重大出血症例が、オーストラリア・カナダ・日本・ニュージーランド・米国から報告されている。

・ダビガトランとワルファリンを比べた 1 件のランダム化比較試験、および数百件におよぶ重大な出血例に関する 5 件の研究から、出血のリスクを高める因子が特定された。それらの因子としては、腎不全（軽症でも）、75 歳以上の高齢、体重 60kg 未満、抗凝固薬の切り替え、カプセルを開いて服用すること、ダビガトランとの相互作用をもつ他の薬との併用などが含まれていた。ダビガトランの用量が 1 日 220mg 未満であっても、患者に対する出血のリスクがないことを保証するものではない。

・実地診療上、ダビガトランは抗ビタミン K 薬治療では目標の INR を達成できず、血栓症のリスクが高い患者のためにとっておくべきである。出血のリスクを考慮に入れ、腎機能をきちんとモニターし、患者および介護者には、そのリスクについて正しい情報提供を行うべきである。

2009 年に発表されたフランスの Enesis-2 研究によると、抗凝固薬が入院を要する医薬品副作用の主要な原因であった<sup>1)</sup>。

トロンビン阻害薬のひとつであるダビガトラン(プラザキサ)が、抗凝固薬としてはじめて上市されたのは 2000 年代の後期だった<sup>2)</sup>。それは経口使用が可能であり、凝固状況をモニターする必要がないということから、他の抗凝固薬よりも使いやすい薬であると思われた。しかし、医師も患者も、この外見的利便性のために出血のリスクを見過すべきではない。しかも、ダビガトランに対する解毒薬は存在せず、このことが出血の治療を困難にしている<sup>2)</sup>。

事実、このダビガトラン過量投与を避けるためには腎機能のモニタリングは非常に重要であることが分かってきた。RELY 試験(ランダム化比較試験)では、重大出血事象の

頻度において、高用量のダビガトランとワルファリンの間に差のないことが示されたが、原因を問わない治療中止の頻度はダビガトランの方が多かった(21% vs 17%,  $p < 0.001$ )<sup>2-4)</sup>。

しかしながら、臨床試験への参加患者を注意深く選別し、特に緻密なモニタリングを行えば、通常の診療場面よりも有害反応は起こりにくくなる。

2012 年半ばの現時点において、ダビガトラン使用中の患者における致死性の出血のリスク因子としては、どのようなことが分かっているのだろうか？

重大出血の頻度を、ダビガトランと他の抗凝固薬間で比べた疫学的研究を探索したが見出せなかった。

2011 年末から、医薬品規制当局は、ダビガトランに関する副作用調査データを公表するようになり、重大でときには致死性の出血を来した症例が世界中から報告されるようになった。

#### 1. 規制当局からの発表：何百人もの出血性死

2011 年 11 月初旬、欧州医薬品安全監視データベースにはダビガトランに起因する世界中の出血死 256 件の報告が含まれており、そのうち 21 件は欧州で起きたものだった<sup>5)</sup>。2011 年 6 月 30 日には、ほぼ 800 件におよぶダビガトランに関連する重大出血の報告が発表された。これらのうち 80 件は死亡例であり、オー

ストラリア、カナダ、日本、米国で起きたものであった。その出血の大部分は消化管(60%)および脳(7%)に生じたものである<sup>6)</sup>。

2011年、米国の食品医薬品局(FDA)はダビガトランによる重大出血2367例と死亡例542例の報告を受け取った<sup>7)</sup>。

#### a) ニュージーランドおよびオーストラリアからの詳細データ

2011年11月7日、ダビガトランが市販されてから約12カ月後のことだが、ニュージーランドの国立医薬品安全監視センターは同薬を服用した患者約1万人の中から、295件の副作用報告を受け取った<sup>8,9)</sup>。これらの中には124件の出血が含まれており、うち51件は重大なものだった。ちなみに、2006年1月～2010年12月の間に、同センターが受けたワルファリンによる副作用は127件、うち15件が致死の結果であった<sup>9)</sup>。自発報告は、過少報告がどの程度か分からないので、異なる薬剤間の副作用頻度を比べるには役立たない。ここで留意すべきは、ワルファリンのような古い薬の場合、最近上市された製品に比べて、過少報告がしばしば見られることである<sup>8,9)</sup>。

2011年10月、オーストラリアで心房細動に対してダビガトランが市販承認されてから6カ月後のことだが、同国の保健省薬品・医薬品行政局(TGA)は、この薬による副作用報告297件を受け取ったが、この中には70件の重大な出血(消化管出血48例、頭蓋内出血6件)が含まれていた<sup>10)</sup>。

#### b) フランスでも死亡例が

フランスでは、2008～2012年の間に、210件のダビガトランによる副作用例(うち93件は重篤)が医薬品安全監視データベースに記録され、メーカーに報告されている

<sup>11,12)</sup>。患者の平均年齢は69歳だった。50件の出血報告の中には、血腫：21件、消化管出血：14件、血尿：5件、脳出血・肺内出血・鼻血が各1件ずつ、および詳細不明の出血4件が含まれていた。重症の出血性脳卒中はダビガトランに曝露した患者1000人につき0.6件の頻度で報告された。

6人の患者がダビガトランに起因する副作用で死亡していた。脳出血と消化管出血による死亡が各1人、死因の特定できない死亡例が4人であった<sup>11)</sup>。

## II. 出血のリスクを高める因子

### a) 軽度の腎不全でも

ダビガトランは腎臓で除去される。したがって、重度の腎機能障害がある患者は、ダビガトランに伴う出血のリスクを抱えることになる<sup>2)</sup>。

2012年3月、ニュージーランドの研究チームは、心房細動でダビガトランを使用中の40～92歳の患者の中から78人の出血例を特定した<sup>13)</sup>。これらのうち44人を詳細に分析し、うち12人が重症(死亡例1人)であった。これらの患者のうち32人に腎機能障害があったが、そのうち11人は軽症(クレアチニン・クリアランス＝50～80ml/min.)だった(註a)。ダビガトランには解毒薬がないことが、事態を更に悪化させる要因となった。そのようなわけで、ダビガトラン治療中の患者においては軽度の腎機能障害でも出血のリスクを増大させる可能性がある。

### b) 老年患者

2011年末には、ダビガトランとワルファリンを比較するランダム化比較試験の結果、高用量(300mg/day)のダビガトランを服用している75歳以上のサブグループで、消化管出血のリスクが統計学的に有意に増大することが示された。ワル

ファリンと比べると、ダビガトランの推定相対リスクは1.8(95%信頼区間1.3-2.4)だった<sup>2)</sup>。

2011年の第1四半期には、ダビガトランに起因するとみられる重大な出血511例と死亡117例が米国のFDAに報告された。出血は主として高齢の患者に起こり、患者の半数は80歳以上、1/4が85歳を超えていた<sup>14)</sup>。

ニュージーランドの研究では、ダビガトラン関連の出血を来した患者の2/3は80歳を超えていた<sup>13)</sup>。

2011年8月、日本の医薬品規制当局は、ダビガトラン使用に起因する出血死6例を発表したが、その大部分は80歳を超える者だった<sup>6)</sup>。

### c) 体重60kg未満

ニュージーランドの研究では、ダビガトランに起因する出血例の半数が体重60kg未満の患者だった<sup>13)</sup>。

### d) 低用量でも

ニュージーランドの研究で詳細な分析が行われた44人のうち、22人は1日のダビガトラン服用量が220mg未満だった。5人の患者は腎機能正常だったが、6人は軽度の腎機能障害、9人は中等度、2人は重度の腎機能障害をもっていた<sup>13)</sup>。

オーストラリアの保健省薬品・医薬品行政局によると、ダビガトラン220mg/dayまたはそれ以下の用量でも、重大な出血が報告されている<sup>10)</sup>。

### e) 抗凝固薬の切り替え：出血と不正確なINR値

他の抗凝固薬からダビガトランへの切り替えは、重大な出血やPOC INR測定値(訳註：指先からの穿刺血で測るINRの簡易測定法。POCはpoint-of-careの略語で、患者が自己管理しやすいように開発された家庭用測定機器)が誤って高くなるリスクを増大させる。

オーストラリア当局に報告のあった重大な出血 70 例の中には、ワルファリンからダビガトランへの切り替え時に出血した者が何人かいた(具体的数値は示されていない)<sup>10)</sup>。

ダビガトランの製品特性概要 (SPC) には、ビタミン K 阻害薬からダビガトランへの切り替えは INR が 2 未満のときだけに行うよう記されている<sup>15)</sup>。

2011 年末には、52 ～ 70 歳の患者 5 人が POC-INR 測定装置で測定したところ、実際よりは高い値になり、エラーメッセージが出たという報告が、ドイツの中立的医薬品安全性監視センター Arznei-Telegramm からなされた。他の抗凝固薬からダビガトランに切り替える際、POC-INR 測定装置による INR 値は 2.2 ～ 8.3 であったのに対し、検査室での測定値は 1.1 ～ 1.7 であった。出血のエビデンスは見られなかった<sup>16-18)</sup>。

#### f) カプセルを開けて飲むのは危険：出血のリスク増大

製品特性概要によれば、カプセルの中身を開けて服用すると、ダビガトランの生体利用効率は 75% 増大し、出血のリスクを増やす<sup>18)</sup>。患者には、カプセルを開けて飲んだり、噛んで飲まないように警告しなければいけない<sup>19)</sup>。

#### g) 他の薬との併用で出血リスクが増大

ダビガトランは、いくつかの機序によって他の薬と相互作用がある。出血のリスクを増加させる薬としては、他の抗凝固薬、抗血小板薬、非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs)、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) などがある。

ダビガトランは腎臓で除去されるため、腎機能を妨げる薬はダビガトラン過剰を引き起こし、その用量依存性副作用を増大させる<sup>20,21)</sup>。この種の薬としては、ACE 阻害薬、

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、NSAIDs、アリスキレン等がある。

ダビガトランは P-糖蛋白質の基質であり、P-糖蛋白質は多くの薬剤により阻害される<sup>22)</sup>。Ca チャンネル・ブロッカー、抗不整脈薬 (アミオダロン or ドロネダロン)、あるいはシクロスポリンなどのような P-糖蛋白阻害薬とダビガトランが結合すると、ダビガトランの血漿中濃度は高まる可能性がある。

### Ⅲ. 実地診療上の注意：腎機能をモニターし、薬物相互作用を避けること

2012 年現在、ダビガトランは、その抗凝固作用を適切にチェックするルーチンな検査法がないことから、モニタリングなしで使用されている。あらゆる状況に応じて、ダビガトランの用量を調整することは困難であり、出血が始まってみなければ過量を検出することもできない。使用前にカプセルの中身を開いて服用することは、出血のリスクを増大させる。医薬品安全性監視研究のおかげで、どのような条件がダビガトランによる重大な出血のリスクを増すかは次第に明らかになってきた。それは、腎不全(たとえ軽症でも)、高齢、60kg 未満の体重、薬物動態学的相互作用、併用薬による相加的作用などである。

ダビガトランは臨床経験の限られた新薬なので、抗ビタミン K 薬治療が困難な患者、とりわけ INR が安定せず、血栓症のリスクが高い患者のためにとっておくべきである。このような状況では、ダビガトランが妥当な代替薬であるが、慎重なモニタリングが行われること、とりわけ抗凝固薬の切り替えに際して注意することが重要である。特に、腎機能と併用薬については注意深くモニターすべきである。患者に対しては、出血と薬物相互作用のリスクに関して警告を与えることが肝要である。

**註 a：**クレアチニン・クリアランス (mL/min) を得るための Cockcroft & Gault 式は、腎機能を表す目安となる (文献 22)。

#### 文献

- 1) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012; 21(125): 68
- 2) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012; 21 (124): 33-36.
- 3) EMA - CHMP "Assessment report for Pradaxa. EMEA/H/C/000829/X/13/G" 9 June 2011. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) accessed 28 March 2012: 79 pages.
- 4) FDA "CDER Application number: 22-512. Statistical review(s)" 15 December 2009. [www.fda.gov](http://www.fda.gov) accessed 28 March 2012: 66 pages.
- 5) EMA "European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa" 18 November 2011. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) accessed 15 March 2012: 2 pages.
- 6) Heisterberg J "Rapporteur's assessment report for Post-Authorisation Commitments (PACs). Safely FUM - recent Japanese cases. Pradaxa ° (dabigatran). EMEA/H/C829" 9 September 2011: 24 pages.
- 7) Institute for Safe Medication Practice ISMP Medication Safety Alert! 2012; 17 (11): 3 pages.
- 8) Medsafe Prescriber Update 2011; 32 (4): 29-30.
- 9) Medsafe Prescriber Update 2012; 33 (1): 1.
- 10) Therapeutic Goods Administration Medicines Safety Update 2011; 2 (6): 191.
- 11) HAS - Commission de la transparence "Avis de la Commission- Pradaxa ° 110 mg. Pradaxa ° 150 mg" 29 February 2012: 22 pages.
- 12) Afssaps "Commission nationale de pharmacovigilance. Compte rendu de la reunion du mardi 6 juillet 2010" 28 September 2010. [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr) accessed 15 June 2012: 21 pages.
- 13) Harper P et al *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 864-866.
- 14) ISMP "Medication Safety Alert! Updates. Dabigatran (Pradaxa)" ISMP 2012; 17 (7): 7 pages
- 15) European Commission "SPC-Pradaxa ° " 5 September 2012. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) accessed 6 September 2012: 24 pages.
- 16) Arznei-telegramm "Caution-faulty INR readings when taking dabigatran



- (Pradaxa)" 2011; 42: 110.
- 17) Baruch L and Sherman O Ann Pharmacother 2011; 45: 3 pages.
- 18) Deremer CE et al. *Am J Med* 2011; 124 (9): 2 pages.
- 19) Ganetsky M et al. *J Med Toxicol* 2011; 7 (4): 281-287.
- 20) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 21) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 22) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).

## 転移性前立腺癌の一次治療

### 症状を伴う場合のアンドロゲン抑制療法

\*First-line treatment of metastatic prostate cancer : Androgen suppression for symptomatic disease.

\*\*Prescrire International 2013; Vol.22(135):48-51

#### 要約

●前立腺癌は、ときに転移し(特に骨転移)、その結果疼痛・骨折・脊髄圧迫を引き起こすことがある。

●転移性前立腺癌の患者に対する最善の一次治療としては、どのような選択肢があるだろうか?この質問に応えるために、プレスクリル誌は独自の方法で関連文献をレビューした。

●精巣を外科的に摘出(精巣摘除術)するか、ゴナドレリンアゴニストを投与することによりアンドロゲン分泌を抑制すると、患者の約80%で骨転移に起因する疼痛が軽減される。この治療法を、プラセボ投与や無治療と比較した臨床試験はないのだが、症状に対する効果は明白である。全生存への影響については、不明確である。

●生存率の点からみると、ゴセレリン療法は、精巣摘除術と同程度の効果があるように見受けられる。その他のゴナドレリンアゴニストの効果については、十分に立証されていない。

●ゴナドレリンアンタゴニストの一種であるデガレリクスが、ゴナドレリンアゴニストに勝る治療利点を持つとは思われない。

●2012年の現時点では、エストロゲンを転移性前立腺癌の治療に使用すべきではない。心血管系の有害作

用があるかである。

●抗アンドロゲン薬単剤療法(フルタミドが望ましい)は、生存率の点から見て精巣摘除術より有益であるとは言えない。一般的に、非ステロイド性抗アンドロゲン薬のほうがゴナドレリンアゴニストより有害作用が頻繁にあらわれるが、性機能障害をきたす頻度はより少ない。

●ステロイド性抗アンドロゲン薬であるシプロテロンは、非ステロイド性抗アンドロゲン薬に較べて、治療中止にいたるような有害作用をきたすことは少ないようである。

●転移による症状が現れる前に、ホルモン療法を開始することが有益であるとする確実な根拠はない。

●ゴナドレリンアゴニストに対する忍容性が乏しい場合、症状が消失していて、PSA(前立腺特異抗原)レベルも低値ならば、ゴナドレリンアゴニスト療法を一時的に中断することも一つの選択肢である。ただし、中断することで生存期間を数ヶ月短縮する可能性はある。

●非ステロイド性抗アンドロゲン薬を、アンドロゲン抑制療法に加えると5年生存率を少し改善し、100人につき約3人の死亡が防止されるが、その有害作用頻度は増加する。

●一次ホルモン療法は、当初は、転移性前立腺癌の症状を和らげるのに

効果的である。入手しうるデータを分析したところ、最善の治療選択肢は、ゴセレリンによるアンドロゲン抑制療法である。一部の患者にとっては、フルタミド単剤療法が、これに代わる代替療法となる。

前立腺癌の転移(最もよくみられるのは骨転移だが)は、はじめは限局性だった癌を追跡しているうちに発見されることが多いが、一部の患者では、診断の時点ですでに転移がある例もみられる<sup>1)</sup>。

前立腺癌患者の骨転移は、最初は無症候性であるが、やがて疼痛、脊椎及び他の部位の骨折、脊髄圧迫を引き起こす(註a)<sup>2)</sup>。転移性前立腺癌は、現時点では完治させることができない。従って治療の目的は、生存期間を延長しQOLを維持することである。

2012年では、どのような一次治療とプロトコルが、転移性前立腺癌の患者にとって最も優れた益対害バランスを示すだろうか?この問いに応えるために、プレスクリル誌では独自の方法を用いて文献のレビューを行った。

転移性前立腺癌の二次治療については、将来の号で論ずる予定である。

#### 1.手術またはゴセレリンによるアンドロゲン抑制療法

1930～1940年当時は、治療方法がなかったため、約50%の患者が転移性前立腺癌と診断された年に死亡していた<sup>3)</sup>。

転移性前立腺癌に対して、精巣摘除術が骨転移と尿道閉塞に伴う症状を緩和させること——ときには劇的

に改善すること——が報告されたのは 1941 年のことだが、転移性前立腺癌のホルモン療法が広まったのは、それ以降のことである<sup>4)</sup>。2012 年現在、ホルモン療法の目的は、精巣摘除術、または、ゴナドレリン (GnRH) アゴニストやアンタゴニストによる抗アンドロゲン療法を行うことにより、精巣の男性ホルモン分泌を抑制することである<sup>5)</sup>。

#### a) 症状に対する明白な効果

手術または薬物によるアンドロゲン抑制療法は、症例の 80% で骨転移に伴う疼痛を和らげる<sup>6,7)</sup>。その症状改善効果が大きいと、プラセボや無治療との比較試験がないにも拘わらず、この治療法は世界的に認められている<sup>8)</sup>。

1930 ~ 1940 年に行われた 2 件のコホート研究の比較により、精巣摘除術は生存期間 (中央値) を約一年延長することが示唆されたが、そのエビデンスは非常に弱い<sup>9)</sup>。2012 年現在でも、ホルモン療法の生存率への効果は不明確である (註 b)<sup>5)</sup>。

#### b) ゴセレリン：2012 年の標準的ゴナドレリンアゴニスト

2012 年中期時点で、ゴセレリンは、転移性前立腺癌の治療では最も評価の確かなゴナドレリンアゴニストである。7 件の臨床試験 (総患者数 1137 人) についてメタアナリシスを行った結果、ゴセレリンは、生存率の点では精巣摘除術と同程度の効果があった。ブセレリンとリュープロレリンに関しては、これよりもエビデンスが明確ではない<sup>10)</sup>。トリプトレリン (Triptorelin) とヒストレリン (histrelin) については、生存をエンドポイントとした他の薬物とのランダム化比較試験は行われていない<sup>10,11)</sup>。

数種類のゴナドレリンアゴニストの主な違いは、皮下注射 (インプラ

ントを含む) か筋肉注射かなど投与経路の相違、および投与回数の違いによるものである<sup>11)</sup>。

外科的または内科的 (ゴナドレリンアゴニストによる) な、アンドロゲン抑制療法の有害作用には、主に顔面紅潮 (患者の約 80%)、性欲減退 (患者の約 60%)、勃起障害 (患者の約 75%) が含まれる。その他には、女性化乳房、骨粗鬆症、体重増加、循環器疾患、そして糖尿病がある<sup>5,12,13)</sup>。これらの有害作用は、患者の QOL に明白な影響を及ぼす<sup>5,13)</sup>。

ゴナドレリンアゴニストの治療により、初めは、アンドロゲンの分泌が刺激される可能性があり、その結果、腫瘍がより急速に増殖し、尿閉や骨痛増悪のリスクを生じ、そして椎骨転移の場合は脊髄圧迫を引き起こすかもしれない<sup>5,12)</sup>。

ビカルタミド、フルタミド、シプロテロン (cyproterone) などの末梢性抗アンドロゲン薬の投与は、既に転移性腫瘍の症状を有する患者に対して、最初の週の治療として計画される<sup>5,12,14)</sup>。これらの薬は、腫瘍活性化に伴う有害事象のリスクを減らしてくれるが、そのリスクが完全になくなるわけではない<sup>15)</sup>。

脊髄圧迫の危険がある椎骨転移の患者には、精巣摘除術のような他の方法によるアンドロゲン抑制療法を試みるべきである<sup>5,15)</sup>。

#### c) ゴナドレリンアンタゴニスト：明らかな利点はみられない

ゴナドレリンアンタゴニストであるデガレリクスは、2010 年以来フランスでは市販されている<sup>16)</sup>。この薬は、アンドロゲンの分泌を初期に増加させることなく、アンドロゲン抑制を引き起こす。ただし、このことが前立腺癌の経過を変えたり、治療開始当初 1 ヶ月の有害作用リスクを減らしたりするというエビデンスはない<sup>16)</sup>。

ランダム化試験では、デガレリク

スを投与された患者の約 40% に注射部位反応 (2% の患者では重症) が観察された。一方、別のゴナドレリンアゴニストであるリュープロレリンの筋注では、注射部位反応が観察されたのは約 1% (その全ては軽症) であった<sup>16)</sup>。

## II . エストロゲン：使用してはいけない

経口ジエチルスチルベストロール (diethylstilbestrol) は、転移性前立腺癌の治療薬として最も評価が確かなエストロゲンである。その効果は、アンドロゲン抑制療法と同程度であるが、たとえ低濃度であっても、静脈動脈血栓症 (心筋梗塞、脳卒中) を含むより多くの有害作用を誘発する<sup>5,12)</sup>。それゆえ、このような状況では益対害バランスが悪い。

900 人以上の患者を対象としたランダム化試験により、エストロゲンの非経口投与と、アンドロゲン抑制療法 + フルタミド投与との比較が行われた。生存率あるいは有害作用いずれの観点でも、エストロゲンの方が優れているという証拠は得られなかった<sup>5)</sup>。

2012 年の時点で、エストロゲンは転移性前立腺癌の治療に妥当な選択肢ではない。

## III . 抗アンドロゲン薬単剤療法：少数の患者にとっての代替療法

抗アンドロゲン療法は、精巣の男性ホルモン分泌を低下させることなく、アンドロゲン受容体との競合によりアンドロゲンの作用を阻害するようにデザインされている。

#### a) 非ステロイド性抗アンドロゲン薬：性機能障害は少ないが、有害作用は全般的に多い

フルタミド、ニルタミド (nilutamide) または、ビカルタミドによる非ステロイド性抗アンドロゲン薬単剤療法は、転移性前立腺癌の

患者の生存率という点からみると、精巣摘除術より少し効果が弱いようだ<sup>8,10,12)</sup>。時々これらの薬が単剤療法として使用される理由は、おそらく、QOLへの影響がゴナドレリンアゴニストより少ないからだろう。

非ステロイド性抗アンドロゲン薬は、ゴナドレリンアゴニストと比較して、性機能障害を引き起こす程度が少ないし、骨塩密度の低下も軽い<sup>5,17)</sup>。

ゴナドレリンアゴニストと比較して、非ステロイド性抗アンドロゲン薬は、臨床試験中に、消化器障害や女性化乳房などの有害作用のために投与を中断されることが多い<sup>12,17)</sup>。

女性化乳房(疼痛を伴うことがある)は、抗アンドロゲン単剤療法中に頻繁に(患者の40～80%)観察されるが、アンドロゲン抑制療法後には患者の1～16%に現れるにすぎない。その結果、抗アンドロゲン薬治療に際しては、予防的乳房照射が推奨されることがある<sup>18,19)</sup>。

非ステロイド性抗アンドロゲン薬は、肝炎、時には劇症肝炎を引き起こすので、定期的に臨床検査を受けることが必要である<sup>5)</sup>。

非ステロイド性抗アンドロゲン薬の有害作用プロファイルにはまた、視力障害、間質性肺炎、肺線維症(特にニルタミドで)が含まれる<sup>12)</sup>。

この設定では、ビカルタミドが最も評価が高い<sup>5,10)</sup>。しかし、我々の分析によると、ビカルタミドよりむしろフルタミドを選択する方がよい。

なぜならば、有効性は同程度でも薬物相互作用のリスクが低いからである、それに加えて、ニルタミドより有利な有害作用プロファイルを持っているからである<sup>12)</sup>。

#### b) シプロテロン：フルタミドより有害作用は少ない？

シプロテロンは、ステロイド性抗アンドロゲン薬である。転移性前立腺癌に対するこの薬の臨床的評価は、

非ステロイド性抗アンドロゲン薬の評価よりも限られている。シプロテロン単剤療法は、生存率の点からみると、ゴセレリンによるアンドロゲン抑制療法よりも効果が低いようにみえる<sup>5)</sup>。

310人の転移性前立腺癌の患者を対象にしたシプロテロンとフルタミドのランダム化比較試験によると、生存期間(中央値)は2群間で類似していた(約3年間)。痛みを伴う女性化乳房や消化器障害などの有害作用のために治療を中断する頻度は、シプロテロンの方が低かった(シプロテロン8% vs フルタミド19%)。

脳卒中や深部静脈血栓症を発症した患者は、シプロテロンを投与した患者の8%、フルタミドを投与した患者の6%にみられた<sup>20)</sup>。シプロテロンは、性欲を減退させる<sup>21)</sup>。

#### IV. ゴナドレリンアゴニスト：コンセンサスの得られたプロトコルはない

ゴナドレリンアゴニスト療法を開始する至適時期、継続治療と間歇的治療のいずれがよいか、あるいは最大のアンドロゲン遮断を達成するために末梢性抗アンドロゲン薬を併用することの可否に関しては、意見の一致を見ていない。

#### a) 無症候性転移：即時療法か？待機遅延療法か？

内科的あるいは外科的アンドロゲン抑制療法の益対害バランスは、症候性の転移性前立腺癌の患者の場合は明らかに優れている、しかし、無症状の転移癌患者におけるこれらの治療の価値については、証明されていない<sup>5,8,14)</sup>。この治療は、一定期間内は効果があるが、その有害作用によってQOLを悪化させる。無症状の転移癌患者の生存率におよぼす潜在的影響については、まだ証明されていない。

#### b) 間歇的治療：生存期間が数ヶ月短縮する？

間歇的治療が計画されるのは、主として、アンドロゲン抑制療法が患者のQOLや性機能におよぼす有害作用を減らすためである<sup>5,8)</sup>。治療はゴナドレリンアゴニストの投与から始まり、通常は、抗アンドロゲン薬を併用し、血液中の前立腺特異抗原(PSA)レベルが一定の閾値(PSAレベルは、腫瘍容積と大体相関する)以下になるまで治療を続ける。転移性前立腺癌では、普通4ng/mlが閾値であり<sup>5,14)</sup>、それ以下になると治療は中止される。そして、PSAレベルが一定の閾値(転移性前立腺癌では普通10から20ng/mlの間)を超えると治療を再開する。

持続的治療と間歇的治療を比較した非劣性試験の結果が、会議要約として発表されている<sup>14)</sup>。1535人の転移性前立腺癌の患者をランダムに選び、ゴセレリン+ビカルタミドを投与した。生存期間中央値は、間歇的治療グループで5.1年、持続的治療グループで5.8年だった。しかし信頼区間でみると、持続的治療のほうが生存率の点で勝っている可能性も除外できなかった。

その他の小規模臨床試験では、間歇的治療のほうが性的活動の観点から勝っていると示唆された<sup>5)</sup>。

#### c) 抗アンドロゲン薬の併用：有害作用は増える

いわゆる最大アンドロゲン遮断療法とは、精巣摘除術またはゴナドレリン療法(精巣由来テストステロン分泌を抑制するため)と抗アンドロゲン薬療法(副腎由来アンドロゲンの作用を遮断するため)を併用する方法である<sup>5,7)</sup>。

最大アンドロゲン遮断療法とアンドロゲン抑制単独療法<sup>22)</sup>を比較した、ランダム化比較試験から得られた個々の患者データのシステマティック・レビューとメタアナリシ



スには、27 件の臨床試験が含まれていた。すなわち、フルタミドを使用した 12 件の試験(患者総数 4803 人)、ニルタミドを使用した 8 件の試験(患者総数 1688 人)、シプロテロンを使用した 7 件の試験(患者総数 1784 人)である。癌は、88%の症例で転移していた。

5 年後の推定全生存は、ニルタミドかフルタミドを併用した最大アンドロゲン遮断療法で 28%、一方、アンドロゲン抑制単独療法では 25% だった；この 3% の差(95% 信頼区間：0.4 ～ 5.4%) は統計的に有意だった。これとは対照的に、シプロテロンを併用した場合は、死亡率が上昇し、5 年後の推定生存率は最大アンドロゲン遮断療法で 15%、アンドロゲン抑制単独療法で 18% だった( $p=0.04$ )<sup>22)</sup>。

最大アンドロゲン遮断療法グループの患者の約 8% は、臨床試験の最中に治療を中断したが、それに対して、アンドロゲン抑制単独療法グループの患者では約 4% だった<sup>17)</sup>。

## V. 診療ガイドライン：最初にアンドロゲン抑制

我々の選択基準を満たしている臨床診療ガイドラインは大筋で、転移性前立腺癌の治療選択肢について一致した見解を示している<sup>5,8,17,23)</sup>。

精巣摘除術またはゴナドレリンアゴニストによるアンドロゲン抑制療法が、主要な二つの選択肢である。治療開始の至適時期について、あるいは、抗アンドロゲン薬の併用が有益か否かについて、明確な勧告はガイドラインに示されていない。

性的活動の維持を優先する患者の場合は、ビカルタミド単剤療法(1 日用量 150mg)がゴナドレリンアゴニストの代替療法になると診療ガイドラインは述べている。ただし、PSA レベルがあまり高くないこと(あるガイドラインによると 400ng/ml 以下)、そして、本治療

法が生存率の観点では劣ること、および不快な女性化乳房の副作用を伴うことを患者自身が知っており、それでも良いと思っていることが前提である。<sup>5,8,17)</sup>

## VI. 実地診療上の結論：一次治療は QOL を考慮するべきである

転移性前立腺癌の多くの患者の平均余命は、3 年未満である。

転移が QOL を低下させる場合、一次ホルモン療法は、当初、症状緩和に非常に有効であるが、これには性機能障害という有害作用を伴う。

症状がみられない場合、生存率と症状予防の観点からは、治療の有効性が不明確になる。このため、有害作用があることが、害対益バランスを負の方向へシフトさせる可能性がある。

以下に示す囲み記事の中で、我々は、QOL と生存率を考慮に入れて、転移性前立腺癌のホルモン療法を選択する上で主要な要因をリストアップした。我々が行った文献分析では、ゴセレリンによるアンドロゲン抑制療法が最も有効であることが示唆された。フルタミド単剤療法は、患者が性機能の維持を優先する場合の代替療法である。

アンドロゲン抑制療法が効果を失い始めている患者に対する、二次治療の害対益バランスに関しては、将来の号で検証する予定である。

**註 a：**いくつかの診療ガイドラインは、無症候性の転移を発見するために、PSA レベルが 20ng/ml を上回る患者、または、グリソンスコアが 7 を上回る患者では、骨シンチを実施すべきであると述べている<sup>5,8)</sup>。無症候性転移があれば、一般的に、骨盤放射線療法や前立腺全摘除術などの根治的治療から除外される。

**註 b：**1960 年から 1990 年の間に開始した臨床試験によると、精巣摘除術またはゴナドレリンアゴニスト

療法後の転移性前立腺癌の患者の生存期間(中央値)は、約 25 ～ 30 ヶ月である<sup>10)</sup>。1930 年から 1940 年の間に観察された生存期間(ホルモン療法なしで約 1 年)と比べて、生存期間が延長しているように見えるのは、アンドロゲン抑制の効果というよりはむしろ、最近の診断法による転移の早期診断と関係があるのかもしれない。

## 文献

- 1) Penson DF "Follow-up surveillance after treatment for prostate cancer" (updated June 2012), UpToDate, Waltham 2012; version 20.7: 6 pages.
- 2) Berruti A et al. *Br J Cancer* 2005; 93 (6): 633.
- 3) Nesbit RM and Plumb RT *Surgery* 1946; 20: 263.
- 4) Huggins C et al. *Arch Surg* 1941; 43 (2): 209.
- 5) European Association of Urology "Guidelines on prostate cancer" February 2012: 164 pages.
- 6) Sartor AO et al. "Management of bone metastases in advanced prostate cancer" (updated June 2012), UpToDate, Waltham 2012; version 20.7: 12 pages.
- 7) Prescrire Redaction "Le traitement du cancer de la prostate non localise" *Rev Prescrire* 2001;21(213):16.
- 8) Integraal Kankercentrum Nederland "Prostate cancer: Nation-wide guideline, version 1.0" 12 August 2011: 116 pages.
- 9) Nesbit RM and Baum WC "Endocrine control of prostatic carcinoma" *JAMA* 1950; 143 (15):1317.
- 10) Seidenfeld J et al. *Ann Intern Med* 2000; 132 (7): 566+ 143 (10): 764.
- 11) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (336): 728.
- 12) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl.interactions medicamenteuses).
- 13) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2013;22 (134): 21.
- 14) Lee RJ et al. "Initial hormone therapy for metastatic prostate cancer" (updated June 2012), UpToDate, Waltham 2012; version 20.7: 25 pages.

- 15) Bubley GJ *Urology* 2001; 58 (2 suppl. 1): 5.
- 16) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2010;19(107): 106.
- 17) National Collaborating Centre for Cancer "Prostate cancer: diagnosis and treatment" National Institute for Health and Clinical Excellence, February 2008: 112 pages.
- 18) Sharifi N et al. *JAMA* 2005; 294 (2): 238.
- 19) Smith MR et al. "Managing the side effects of androgen deprivation therapy" (updated June 2012) UpToDate, Waltham 2012; version 20.7:18 pages.
- 20) Schroder FH et al. *Eur Urol* 2004; 45: 457.
- 21) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2007; 27(281): 173.
- 22) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group *Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
- 23) Loblaw DA et al. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-1605.

## プレスクリル誌からのアドバイス

### 転移性前立腺癌の一次治療の選択肢

- 無症候性転移性前立腺癌患者の生存率に影響を与えることが証明された治療法は、現在のところ存在しない。
- 転移が症候性の場合は、精巣摘除術またはゴナドレリンアゴニストによるアンドロゲン抑制療法が同程度に有効性をもち、初期には約80%の症例で、症状緩和がみられる。
- ゴセレリンはゴナドレリンアゴニストで、生存に関しては最も実証された効果を持つ。その有効性は、精巣摘除術と同程度である。
- 精巣摘除術は、脊髄圧迫のリスクにさらされる脊椎骨転移患者に選択される治療法である。
- 手術と違って、ゴナドレリンアゴニストによるアンドロゲン抑制療法は可逆性である。すなわち、QOLを低下させる有害作用がアンドロゲン抑制の恩恵を上回った時には、治療を中断することができる。一時的にゴナドレリンアゴニストを中断することにより、生存期間が数ヶ月短縮する可能性があるといういくつかのエビデンスがある。
- 非ステロイド性抗アンドロゲン薬単剤療法は、精巣摘除術とゴナドレリンアゴニスト療法に代わる代替療法である。性機能障害の頻度はより低い、生存期間は短くなり、消化器障害、女性化乳房、肝炎の頻度は高くなる。
- 非ステロイド性抗アンドロゲン薬の中で、フルタミドはビカルタミドより薬物相互作用のリスクが低く、ニルタミドより良好な有害作用プロファイルを持つ。
- 転移性前立腺癌の治療としては、エストロゲン療法も、アンドロゲン抑制療法 + 抗アンドロゲン薬の併用も益対害バランスは良くない。

## 三環系抗うつ剤と痙攣・心停止

浜 六郎\*

### はじめに

自殺既遂の手段に占める薬物の割合は、日本では1960年頃まで男女とも40%を超えていた<sup>1)</sup>。現在は大幅に減少したものの(男性2.5%, 女性5.9%)<sup>1)</sup>、自殺未遂の手段に占める薬物の割合は現在でも、多くの調査で半数を超え、極めて大きい<sup>2-4)</sup>。自殺目的でなく、よくなりた

いとの思いで大量服用した結果、死亡に至る例もある。精神科や心療内科だけでなく、一般内科に通院して

いる患者でも、睡眠剤や抗不安剤、抗うつ剤、抗精神病剤など、向精神薬剤が大量に処方されている場合が少なくない。

もともと、うつ状態にある人では、自殺の危険性が高い上に、向精神薬剤(特に睡眠剤・抗不安剤となるベンゾジアゼピン剤など)によって脱抑制が生じて適切な判断ができなくなり、単純によくなりたいてと考えて大量服用した結果が、自傷・他害行為へと発展する場合が少なくない<sup>5)</sup>。

処方されている向精神薬剤は多量で日数も多く、特にベンゾジアゼ

ピン剤では耐性が生じやすいため、効果が減弱し、処方量以上を服薬して、大量処方を患者が要求する、という事態が生じうる<sup>6)</sup>。そして、大量服用する場合には数10錠とか、100錠以上を一気に服用することもある。ベンゾジアゼピン剤は、バルビタール剤に比較すれば致死率は低いが、他の条件が重なれば、死亡の危険性はある。また、三環系抗うつ剤、セロトニン再取り込阻害剤(SRI)、抗精神病剤は、LD<sub>50</sub>値が低く、死亡に至ることがありうる。

三環系抗うつ剤は通常処方される量(1日150mg)の2週間分を1度に服用すると死亡しうる。アモキサピン(アモキサシ)は特に致死性が高いとされる。アモキサピンを

\*NPO 法人医薬ビジランスセンター



80 ～ 100 錠服用して死亡したため、裁判となり、処方した医師が注意義務違反を問われ、高裁で判決が確定した事件を紹介し、その毒性について解説する。

#### 症例：

うつ傾向のある 43 歳の女性に、ロラゼパム(ワイパックス 2 mg/ 日)、エチゾラム(デパス 1 mg/ 日)、プロチゾラム(レンドルミン 0.25mg/ 日)、ロフラゼプ(メデックス 1 mg/ 日)などのベンゾジアゼピン剤が処方されていた。

夫が手提げ金庫で薬剤を管理していても、こじ開けて処方量以上を服用するようになっていた。いわゆる、耽溺(addiction)の状態に陥っていたと言える(註)。

このほか、リチウム(リーマス 400 ～ 600mg/ 日)、スルピリド(アビリット 150mg/ 日)、クロミプラミン(アナフラニール 150 mg/ 日)、カルバマゼピン(テグレトール 200 mg/ 日)、セルトラリン(ジェイゾロフト 100 mg/ 日)なども処方されていた。

その後、体調不良の訴えがありアモキサピン(アモキサン 25mg) 1 錠が 14 日分追加され、10 日後には、同 6 錠(150 mg) / 日が 28 日分追加処方された。この時、同時にクロミプラミン(アナフラニール 25mg) 6 錠 / 日を 28 日分など、当初記載した薬剤も処方されていた。

よくなりたいとの思いで大量服用する前までの 72 日間に 116 日分(1.6 倍)の薬剤が処方された(ベン

ゾジアゼピン剤は、常用量換算で約 5 倍)。

ある日、アモキサピン 25mg 錠を 80 錠もしくは 100 錠(合計 2000mg もしくは 2500mg)、及びエチゾラム 1mg 錠を 30 錠(30 mg) 一度に服用した。その直後、本人は夫に、薬剤を大量服用した、と告げたが、早朝(5 時)であったため、病院の診療開始まで待機していたところ、6 時頃(服薬から約 1 時間後)に呂律が回らなくなり眠りはじめた。

7 時 45 分頃痙攣が生じたために救急隊に連絡し、救急病院に搬送された。

病院に到着時(8 時 35 ～ 40 分、大量服用約 3 時間半後)にも痙攣が認められた。酸素吸入、ジアゼパム 1/2 アンプル(5mg) を 4 回静注で痙攣は消失せず、挿管、人工換気されたが、血圧が低下。ドパミン、プロポフォールなどが使用されたが、大量服用約 5 時間後に心停止し、蘇生術が実施されたが、服用約 6 時間後に死亡した。

#### 三環系抗うつ剤の致死用量

三環系抗うつ剤の常用量は、添付文書によれば、おおむね 25 ～ 75 mg/ 日であり、効果不十分例で 150 ～ 200mg/ 日である。ただし、特別な場合として、最大 225 ～ 300 mg/ 日まで増量しうる、とされている。

一方、人での致死用量は、精神科医向けの各種マニュアル類では以下のように記載されている。

「重症例はほかの向精神薬中毒に比べて致死率が高い。成人で 1g、小児用で 10 mg/kg を超すと中毒、成人で 2g、小児で 15 mg/kg を超すと致命的となりうる。」<sup>8)</sup>

「若い成人で 30 mg/kg (子供では 20 mg/kg) といわれ、常用量と致死量の幅が狭いことに注意する必要がある(25mg 錠 70 錠で危険).」

「1 g で中毒、2g 以上で死亡、1.5 ～ 2.0g での血中濃度は、1000 ng/mL (重篤)」<sup>9)</sup>

「700 ～ 1400mg では中等度から重篤な中毒症状。2.1 ～ 2.8 g では、しばしば致命的。アミトリプチリン 10g の大量服薬で生存例がある。報告されている最低量はアミトリプチリン 500 mg での致死例がある。イミプラミンの平均致死量は 30mg/kg(致死例は 500 mg でも起こる).」<sup>10)</sup>

一般の医師が参照する機会の多い「今日の治療薬 2003」のようなマニュアル<sup>11)</sup>でも、「多量に服用しても中毒症状には個人差がある。三環系抗うつ薬では一般に 15 mg/kg で中毒症状が現れ、35 mg/kg で致死的と言われており、2 週間分の処方薬全量を 1 回で服用すれば致死的となる危険がある。心毒性、昏睡、痙攣などが特に重篤で声明に危険な不整脈や心停止は、服薬後 2 ～ 3 時間で出現する」と記載している。

150 mg2 週間分の処方(25mg 錠 84 錠、合計 2100 mg)を 1 度に服用すれば、体重 60kg の人にとっては 35 mg/kg であり、致死的となりうるからである。

#### マウスの単回半数致死量(LD<sub>50</sub>)はヒト致死量相当

マウスの経口 LD<sub>50</sub> (単回投与毒性試験における半数致死量：mg/kg) は、アミトリプチリンが 289 mg/kg、イミプラミンが 350 mg/kg である。これらを体表面積でヒトに換算すると 32 ～ 39 mg/kg であり、ヒトの死亡例の服用量から求められた三環系抗うつ剤のヒトでの致死量(20 ～ 35 mg/kg) にほぼ一致する。

なお、ラットの LD<sub>50</sub> を体表面積でヒト用量に換算した場合よりも、マウスの経口 LD<sub>50</sub> を体表面積で換

註：addiction(耽溺)とは、「薬物の使用およびその獲得に対する過度の拘泥と、顕著な常習犯罪傾向に特徴付けられる薬物使用の行動パターン」を言う<sup>7)</sup>。日本語では「嗜癖」とも訳されているが、本来の addiction の意味から「耽溺」の方が適切と考える。

算した場合の方が、ヒトでの実際的な致死用量に近い。感受性の高い人では、これよりも低い用量で死亡しうる。

### アモキサピンは三環系抗うつ剤中、毒性が最強(ヒトでも動物でも)

カプラン精神科薬物ハンドブック第2～4版<sup>10)</sup>には、「アモキサピンは、他の三環系ならびに四環系抗うつ薬に比較して、大量服薬した際、死に至りやすい」と記載されている。

ただ、その根拠文献は、このハンドブック<sup>10)</sup>では明らかにされていない。

症例報告では、6000mgで生存例<sup>12)</sup>がみられるが、これは、アミトリプチリン10gの大量服用での生存例<sup>10)</sup>よりは、用量が小さい。一方、推定550mgの服用による死亡例がみられる<sup>13)</sup>。これは、他の三環系抗うつ剤の低用量服用死亡例のレベルとほぼ同様である。

疫学調査もいくつか実施されている。英国からの報告2件のうち、1件<sup>14)</sup>は1987～1992年の死亡例の集計結果であり、もう1件<sup>15)</sup>は1993～1999年の死亡例の集計結果である。

たものを示した。100万処方箋あたり死亡数でみた死亡危険度は、アモキサピンが著しく高く、121人/100万処方、すなわち1万回の処方では1人強が死亡していた計算である。

英国における常用量がDDD(daily defined dose)として示されている(表1脚注参照)<sup>14)</sup>。日本における常用量はおおむね30～75mgであるが、「効果不十分例で150～200mg」が、ほとんどの三環系抗うつ剤でも記載され、冒頭の症例のようにアモキサピンに限らず、他の三環系抗うつ剤でも1日150mgがしばしば用いられている。

そこで150mgが処方されている場合の危険度を比較する意味で、表1には、すべての三環系抗うつ剤について、1日150mgが処方されている場合の危険度をも示した。

こうした比較でも、100万処方あたりで示した死亡危険度は、アモキサピンがもっとも高く、121(人/100万処方)、アミトリプチリンが77、イミプラミン48、ノリトリプチリン32、トリミプラミンとクロミプラミンが15であった。

ピンがオス155 mg/kg、メス125 mg/kg(雌雄の幾何平均値は139)であり、アミトリプチリン289 mg/kg、イミプラミン350 mg/kgよりも小さく、毒性が強いことが推定される。

ラットでもアミトリプチリン528 mg/kg、イミプラミン625 mg/kgに対して、アモキサピンは367 mg/kgであり、やはり毒性が強いと考えられる。

したがって、動物実験のLD<sub>50</sub>で見ても、アモキサピンが三環系抗うつ剤の中では毒性が強いといえる。そこで、150mgに換算した100万処方箋あたりの死亡数(死亡危険度)とマウスLD<sub>50</sub>との相関係数を求めると、 $r = -0.91933$ であり、相関は有意であった( $p < 0.01$ ) (図1)。なお、マウスの経口LD<sub>10</sub>は、オス81 mg/kg、メスが67 mg/kgである。この用量は、体表面積ヒト換算で7.4 mg/kg、70kgの人では520 mgに相当するため、推定550 mgのアモキサピン服用で死亡した人の服用量とほぼ同等である。

### アモキサピンはGABA<sub>A</sub>阻害-痙攣誘発が最強

三環系抗うつ剤は、一般にGABA<sub>A</sub>受容体の阻害作用を有し、痙攣誘発作用があり<sup>16)</sup>、したがって高用量では痙攣を誘発しうる。

ラット脳スライスをを用いた阻害活性試験において、アミトリプチリン、イミプラミン、ノリトリプチリン、トリミプラミンなど6種類の三環系抗うつ剤は、そのものはGABA<sub>A</sub>受容体の阻害作用はないものの、それぞれの活性代謝物が非競合的なGABA<sub>A</sub>受容体の阻害作用を有していた(表2)<sup>16)</sup>。

一方、アモキサピンは、そのものが非競合的なGABA<sub>A</sub>受容体の阻害作用を有するだけでなく、2種類の活性代謝物(7-hydroxy-アモキサピン および 8-hydroxy-アモキサピ

表1に、両時期の頻度を併合し マウスの経口LD<sub>50</sub>は、アモキサ  
表1 三環系抗うつ剤の死亡危険度比較(英国1987~1999年\*a)

薬剤名		ヒトでの死亡危険度		動物での死亡危険度	
一般名	主な商品名	死亡数／ 100万処方箋	150mg 換算*b	LD <sub>50</sub> (マウス)*c	1000 /LD <sub>50</sub>
アモキサピン	アモキサ	121	121	139	7.2
アミトリプチリン	トリプタノール	38	77	289	3.5
イミプラミン	トフラニール	32	48	350	2.9
ノリトリプチリン	ノルトレン	16	32	295	3.4
トリミプラミン	スルモンチール	15	15	425	2.4
クロミプラミン	アナフラニール	10	15	475	2.1

\*a: 文献14(1987~1992年)と文献15(1993~1999年)のデータを併合して計算したものの。

\*b: 死亡危険度(150mg換算): 英国では常用量(DDD:daily defined dose)が、アモキサピン150mg、アミトリプチリン75mg、イミプラミン100mg、ノリトリプチリン75mg、トリミプラミン150mg、クロミプラミン100mgと異なるため、すべてを150mgに換算した100万処方箋あたりの死亡数。

\*c: マウスLD<sub>50</sub>: 各製剤のインタビューフォームより経口LD<sub>50</sub>値(雌雄別の値が記載されている場合はその幾何平均を用いた)。

ン)も、非競合的な GABA<sub>A</sub> 受容体の阻害作用を有していた。未変化体と 2 種類の活性代謝物中、阻害活性が最も強かったのは 7-hydroxy-アモキサピンで、最も弱かった 8-hydroxy-アモキサピンはその約 12 分の 1、中間が未変化体アモキサピンで、7-hydroxy-アモキサピンの約 2 分の 1 の阻害活性であった (表 2)<sup>16)</sup>。

アモキサピン以外の 6 種類の三環系抗うつ剤の活性代謝物中もっとも阻害活性の強かったトリミプラミンの活性代謝物(2-hydroxy-トリミプラミン)は、8-hydroxy-アモキサ

ピンの GABA<sub>A</sub> 受容体阻害活性の 4.4 分の 1、7-hydroxy-アモキサピンの 53 分の 1 であった<sup>16)</sup>。

したがって、アモキサピンは、三環系抗うつ剤の中で、GABA<sub>A</sub> 受容体阻害作用が最も強く、痙攣誘発作用が最強とされている。また、このことが急性毒性の強さに関係していると考えられる。

### 「心毒性が強くない」は間違い

「アモキサピンは、構造上も薬理的にも三環系抗うつ剤の特徴を有するものの、大量使用によっても他の三環系抗うつ剤と同様の心血管系へ

の影響を示さない」とする文献がある<sup>13)</sup>。また、成書でも「心血管系の抑制作用は弱い、重篤な痙攣が起こりうる」<sup>17)</sup>とされる。

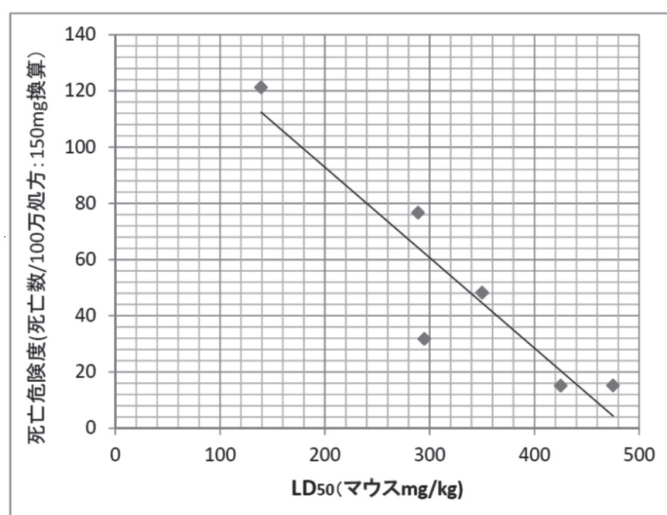
しかしながら、これらの記載には、根拠論文が示されていない。なぜこのような記載がなされるようになったのかは不明であるが、痙攣誘発作用が目立つことから、痙攣誘発作用に比較すれば、心毒性が比較的目立ちにくいために、そのように考えられただけであろう。以下にその理由を述べる。

動物実験では、日本でアモキサピンの承認の根拠となった薬理試験<sup>18)</sup>では、カエルやウサギの摘出心臓に対する作用は、アモキサピンの未変化体のみが調べられ、主要活性代謝物である 7-hydroxy-アモキサピンや 8-hydroxy-アモキサピンの影響は調べられていない。

一方、イヌに静脈注射した場合には、0.5 mg/kg (体表面積でヒトに換算すると約 0.25 mg/kg, 70kg なら 17.5mg) で ST 軽度下降, QT 延長が明らかであり、回復に約 10 分要した。また 1 mg/kg (体表面積ヒト換算約 0.5 mg/kg, 70kg なら 35mg) の静脈注射で P 波平低, QR 間隔の延長を認め、少なくとも 30 分間は回復しなかった。5mg/kg (体表面積ヒト換算約 2.5 mg/kg, 70kg なら 175mg) でも 1 mg/kg と同様の所見であった。痙攣があれば心電図は記録できないため、上記用量では痙攣は認められなかったであろう。ウサギの脳波への影響をみる実験でも 10 mg/kg までで脳波異常や行動異常は認めても、痙攣は認めていない。

したがって、痙攣が現れる前の用量で、明瞭に心臓への影響が認められており、心臓への影響が少ないとは到底言えず、アモキサピンにも、他の三環系抗うつ剤同様に心毒性があると考えべきである。

図 1 主要三環系抗うつ剤の LD50 値と死亡危険度との相関関係



死亡危険度および、マウス LD50: は、表 1 の脚注 \*b および \*c を参照  
相関係数 (r) = -0.91933 (p<0.01)

表 2 三環系抗うつ剤およびその代謝物の GABA 抑制活性

三環系抗うつ剤およびその代謝物	EC <sub>50</sub> ± S.D. (μM)	倍率 (対7-HA)
アモキサピン	1.6 ± 0.55	2.1
7-hydroxy-アモキサピン(7-HA)	0.75 ± 0.19	1.0
8-hydroxy-アモキサピン	9.1 ± 0.16	12.1
2-hydroxy-トリミプラミン	40 ± 10	53
cis-10-Hydroxy-アミトリプチリン	48 ± 17	64
1-(m-Chlorophenyl)ピペラジン	67 ± 19	89
trans-10-Hydroxy-アミトリプチリン	72 ± 28	96
2-hydroxy-イミプラミン	87 ± 24	116
cis-10-Hydroxy-ノルトリプチリン	140 ± 11	187
trans-10-Hydroxy-ノルトリプチリン	140 ± 22	187
2-hydroxy-デンプラミン	200 ± 38	267

- ・三環系抗うつ剤未変化体は、アモキサピンのみ。他はすべて代謝物。
- ・GABA の抑制活性は、1 μM の GABA の 35S-TBPS に対する結合を阻害する活性として測定され、その EC<sub>50</sub> ± SD (μM) で示されている (文献 16 より抜粋)。



## QRS 間隔 0.1 秒以上は重大な毒性徴候

三環系抗うつ剤系の血中濃度 1000 ng/mL 以上、心電図上 QRS 間隔 0.1 秒以上が死亡のリスク因子とされている<sup>19)</sup>。大量の三環系抗うつ剤を服用して入院した患者 49 人を、心電図上 QRS 間隔の最大値が 0.1 秒未満の人(A グループ)と、0.1 秒以上の人(B グループ)に分けて前向きに観察した調査がある<sup>19)</sup>。

A グループが 13 人、B グループは 36 人いた。A グループの平均血中濃度は、792 ng/mL (範囲は 351-2677) であったが、痙攣や心室頻拍など致死性不整脈は、まったく見られなかった。

一方、B グループの平均血中濃度は 1473 ng/mL (329-4873) であり、痙攣が 12 人(34%)、致死性不整脈が 5 人(14%)に見られた。

これらの結果は、血清濃度が 1000 ng/mL 以上であることよりも、QRS 間隔の延長の方が、重篤な合併症をより確実に予測し、しかも臨床的に簡便な最良の指標であることを示している。

特に、QRS 幅が 0.16 秒以上の場合には、10 人中 5 人、0.20 秒以上なら、4 人中 3 人が致死性不整脈を呈していた。

図 2 に、文献 19 のデータを元に、

最大 QRS 幅が 0.1 秒未満、0.10 ～ 0.12 秒、0.14 ～ 0.16 秒、0.18 秒以上で分けた場合の、痙攣および致死性不整脈の発症割合の違いを示した。QRS 幅の増大とともに、痙攣および致死性不整脈の頻度が確実に高まることが明瞭である<sup>19)</sup>。

冒頭で紹介した症例では、心停止する前の段階で心電図は 1 回しか撮られていないが、その心電図で、QRS 幅は 0.1 秒であった。

## 1 週間分を超える処方はいらない

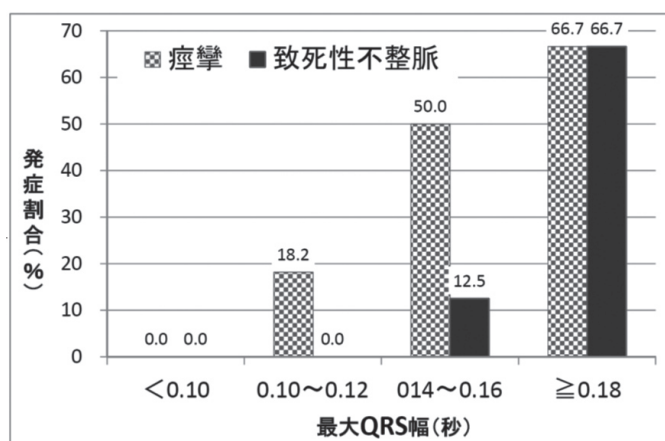
いったん重篤な痙攣や致死性不整脈、心停止が生じると、救命は極めて困難であるため、未然の防止が必須である。精神科医向けの薬物療法マニュアル類にも記載されているように、「自殺念慮の強い患者に長期間の抗うつ薬を処方することは避けるべきである」「三環系ならびに四環系抗うつ薬の処方とは漫然とは行わず、一度に 1 週間分以上を患者に持たせるべきではない」<sup>10)</sup>との警告には、上記で述べてきたように、十分な根拠がある。

中でも、アモキサピンは、その効果に比較して毒性が強く、心毒性も一部の文献に記載されているように軽減しているわけではない。処方には、このことを十分に考慮してあたる必要がある。

## 参考文献

- 1) 平成 23 年版 自殺対策白書(平成 22 年度 我が国における自殺の概要及び自殺対策の実施状況)第 177 回国会(常会)提出。http://www8.cao.go.jp/jisatsutaisaku/whitepaper/w-2011/pdf/index.html
- 2) 大阪府、自殺未遂実態調査報告書(2012 年) www.pref.osaka.jp/hodo/attach/hodo-10184\_8.pdf
- 3) 新潟市、自殺未遂者実態把握調査(2012 年) www.city.niigata.lg.jp/iryo/kokoro/jisatsu/zisatsu.files/misui.pdf
- 4) 中永士郎、秋田県内で救急搬送された自殺企図患者の検討、日職藩医誌 59: 220 - 224, 2011
- 5) 浜六郎、臨床副作用ノート⑩、薬剤によるせん妄(3) 睡眠剤・抗不安剤、MediCon.2009 年 8 月号 28-31
- 6) 浜六郎、依存・耐性・逆耐性(感作)・離脱症状、TIP「正しい治療と薬の情報」25 (3): 37-40. 2010
- 7) オーストラリア治療ガイドライン委員会著、医薬品・治療研究会他編訳、向精神薬治療ガイドライン(原著 4 版改訂増補版)、NPO 法人医薬ビジランスセンター、2004 年
- 8) 風祭元編集、向精神薬療法ハンドブック改訂第 3 版、南江堂、1999 年発行
- 9) 融道男著、向精神薬マニュアル第 2 版、医学書院、2001 年
- 10a) カプラン、サドック編著、神庭重信、八木剛平監訳、精神科薬物ハンドブック-向精神薬療法の基礎と実際、第 2 版、医学書院 MYW、1997 年
- 10b) サドックら編著、神庭重信、山田和男、八木剛平監訳、カプラン精神科薬物ハンドブック-エビデンスに基づく向精神薬療法、第 3 版、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2003
- 10c) サドックら編著、山田和男、黒木俊秀、神庭重信監訳、カプラン精神科薬物ハンドブック-エビデンスに基づく向精神薬療法、第 4 版、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2007
- 11) 水島裕、編集、今日の治療薬 2003、南江堂、2003
- 12) Kulig K, Rumack BH, Sullivan JB Jr, Brandt H, Spyker DA, Duffy JP, Shipe JR. Amoxapine overdose. Coma and seizures without cardiotoxic effects. JAMA. 1982 Sep 3;248(9): 1092-4
- 13) Sedgwick P, Spiehler VR, Lowe DR. Toxicological findings in amoxapine overdose. J Anal Toxicol. 1982 Mar-Apr;6(2):82-4.
- 14) Henry JA, Alexander CA, Sener EK. Relative mortality from overdose

図 2 最大 QRS 幅と痙攣および致死性不整脈の発症頻度



文献 19 のデータを用いて、著者作図

最大 QRS 幅の増大と痙攣および致死性不整脈の頻度の関係が明瞭。

- of antidepressants. *BMJ*. 1995 Jan 28;310(6974):221-4. Erratum in: *BMJ* 1995 Apr 8;310(6984):911.
- 15a) Buckley NA, McManus PR. Fatal toxicity of serotonergic and other antidepressant drugs: analysis of United Kingdom mortality data. *BMJ*. 2002 Dec 7;325(7376):1332-3.
- 15b) Buckley NA, McManus PR. Can the fatal toxicity of antidepressant drugs be predicted with pharmacological and toxicological data? *Drug Saf*. 1998 May;18(5):369-81
- 16) Squires RF, Saederup E. Antidepressants and metabolites that block GABAA receptors coupled to 35S-t-butylbicyclophosphorothionate binding sites in rat brain. *Brain Res*. 1988 Feb 16; 441(1-2): 15-22.
- 17) Goodenberger D 内科的救急疾患, 中毒, in Ahya SN, Paranjothi S Ed 高久史磨, 和田功監訳, ワシントンマニュアル第 9 版(原著第 30 版), メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2002 年
- 18) 齊藤章二ら, Amoxapine の一般薬理試験, 基礎と臨床 5(12): 1863-86, 1971
- 19) Boehnert MT, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med*. 1985 Aug 22;313(8):474-9.

## CAPSULE

### スタチンと血糖上昇

カナダ保健省 (Health Canada) は, スタチン系薬剤の添付文書を改訂し, 同薬剤が血糖値を上昇させ, 糖尿病のリスクを高めることについて記載するよう求めた. Health Canada は, スタチン類によりリスクが高まるのは, グルコースやトリグリセリドの値が高かったり, 肥満や高血圧のある人々など, 元々糖尿病のリスクファクターをもった人々であり, 心血管系に対してスタチンが有益な

薬であることを否定するものではないと述べているが, 現在スタチンを服用中の患者に対しては, 頻尿・口渇・空腹など血糖値上昇によく伴う症状を自覚したときには, すぐに医療専門家に相談するよう求めている.

WHO *Pharmaceutical Newsletter* 2013; No.1:6 Page

Health Canada, 24 January 2013 <http://www.hc-sc.gc.ca/>

### ダビガトラン (プラザキサ) は人工心臓弁の患者には禁忌

米国 FDA は医療専門家および国民に対して, 人工心臓弁を装着している場合は, 脳卒中や血栓塞栓症の予防にダビガトランを用いるべきでないという勧告を行った. 欧州における臨床試験 (RE-ALIGN 試験) で, ダビガトラン使用患者はワルファリン使用患者よりも脳卒中, 心臓発作, 血栓塞栓症を起こしやすいことが判明したからである. 人工心臓弁をつけている患者がいまダビガトランを使用している場合, 医師は速やかに他の薬に変更すべきである. しかし患者は, 医師の指導なしに抗凝固剤の服用を止めてはいけない. 突然の変更や中止は, 血栓塞栓症や脳卒中の危険を増すからである. カナダのベーリング・インゲルハイム社は, カナダ保健省 (Health Canada) と相談した上で, 人工心臓弁装着者に対するダビガトランの使用を禁忌とした.

WHO *Pharmaceutical Newsletter* 2013; No.1: 4 Page

(1) FDA Drug Safety Communication, US FDA 19 December 2012 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

(2) Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 21 December 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca/))

### エベロリムス (アフィニトール) と消化管出血

エベロリムスは腎細胞癌, 脾神経

内分泌腫瘍や結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する抗悪性腫瘍剤として用いられる. 海外ではまた, 臓器移植後の免疫抑制剤として使用されることもある. ウプサラの WHO モニタリング・センターは, 2012 年にエベロリムスに伴う重大な消化管出血 47 例の分析結果を報告した. その大部分は消化管出血, 一部は潰瘍を生じ, 13 人は死亡した. 臓器移植後に用いた例が 10 人, 癌治療に用いたのが 31 人, 残る 6 人はどのような適応で用いられたのかは不明だった. エベロリムスが単独で使用されたのは 20 人, 5 人はソラフェニブとの併用, 3 人はベバシズマブとの併用だった. エベロリムスがなぜ消化管出血を引き起こすのか, その機序はまだ不明だが, 創傷治癒を阻害することはシロリムスと同様に以前から分かっていた. *Prescrire International* 2013; Vol.22(135): 46

### スタチン / シクロスポリン併用とスタチン関連副作用のリスク増大

スタチンとシクロスポリンを同時に服用している患者では, スタチン関連の副作用のリスクが増大する可能性がある. 臓器移植を受けてシクロスポリンを服用している患者は, しばしば脂質異常症が見られ治療が必要になる. 脂質異常症は, 腎・脾臓移植患者の場合 80% に, 肝臓移植患者でも 45% にのぼる. さらに, 副腎皮質ホルモンによる免疫抑制治療も脂質異常を惹き起こすが, シクロスポリンを服用している患者でのスタチン治療は注意が必要で, 最低用量で治療を始めるべきで, 副作用と治療効果のモニタリングが必要である. 薬物動態の研究で, シクロスポリンとスタチンの併用は, 薬物相互作用によって血中スタチン濃度の上昇を惹き起こすことが確認されている. ミオパシーは, スタチン治療による最も重篤な副作用で, ミオパ

シーのリスクは血中スタチン濃度の上昇に関連している。このほか、女性・腎機能低下または肝機能障害・BMI 低値・甲状腺機能低下および横紋筋融解症の家族歴を有する患者で、スタチン惹起性ミオパシーのリスクが増大する。

WHO Pharmaceuticals Newsletter 2012; No4: 12

### アミオダロン(アンカロン)による肺障害

51才男性.30才時、僧帽弁閉鎖不全症.7年前に僧帽弁置換術と三尖弁縫縮術を受け、4年前に心室頻拍・心房細動で、除細動器植込み術を受けた。その後も、心不全で入院退院を繰り返していたが、3年前に労作時呼吸困難と浮腫の増悪を認め入院、心不全は軽快したが、胸部x-P・胸部CTで、両肺に多発する結節影が改善しないため、精査・治療の目的で転入院となった。アミオダロンの関与を否定できないため、アミオダロン投与を中止し、プレドニゾロン40mg/day投与を開始した。呼吸状態および画像の改善を認め、プレドニゾロンを漸減し、2.5mg/dayまで減量したところで、画像上、陰影の増悪を認め、プレドニゾロン10mg/dayに増量したところ、陰影は改善した。心室頻拍が頻回に出現するようになったため、アミオダロン100mg/dayの投与を開始、200mg/dayに増量したところ、胸部CTで、結節影の増加を認め、プレドニゾロンを20mg/dayに増量し、引き続き10mg/dayで維持したが、2年後、心室頻拍の管理が困難になり、心不全の悪化により死亡した。

伊部 邦宏ほか 日本胸部臨床 2012;71:1137

### 黄連解毒湯によるとされる薬剤性肝障害

50才男性.高血圧症、狭心症、不安神経症で通院中に黄連解毒湯

の内服を開始した.4日後、悪心・食思不振を来し、家族に皮膚黄染を指摘されたが、内服を続けていた.40日経って、近医を受診、黄疸と肝機能異常を指摘され精査のため入院となった.BMI 28.5、肝腫大を認め、T.Bil 8.1mg/dl、D.Bil 5.2mg/dl、AST 1272IU/L、ALT 2641、ALP 348、 $\gamma$  GTP 437、肝炎ウイルス(-)で、肝生検では、薬剤性肝障害に矛盾しない像であった。黄連解毒湯を中止して、補液を行い、徐々に改善して退院した。

東直 樹 肝臓 2012;53,Suppl(3):A 9 3 3 (O-117)

### ソラフェニブ(ネクサバル)によるStevens-Johnson症候群

74才男性.StageIVの肝細胞癌に対して、手術不能例としてソラフェニブ投与目的で入院した。肝機能は、Child-Pughスコア5点、肝障害度Aと良好であったため、ソラフェニブを800mg/日で開始した。第14病日に、発熱と体幹部の紅斑が出現したため、ソラフェニブを休薬したが、紅斑は四肢へ拡大し、口唇のビランが出現、Stevens-Johnson症候群と診断された。ソラフェニブ休薬とプレドニゾロンの経口投与により、皮疹・発熱とも徐々に改善、第31病日にはプレドニゾロンを中止することができた。

吉岡 鉄平ほか 肝臓 2012;53:741

### 健康食品「にんにく卵黄」による薬物性肝障害

60才女性.全身倦怠感・悪心が出現し、7日後に皮膚の黄染に気づいて近医を受診、肝障害を指摘されて紹介入院となった.T.Bil 7.8mg/dl、AST 1441IU/L、ALT 1753IU/L、プロトロンビン33.2%、血小板数4.1万/mm<sup>3</sup>で、重症急性肝炎と診断した。薬物性肝障害スコアリングで、薬物性肝障害が疑われ、服用中の薬剤をすべて中止した。その後、徐々

に肝障害は改善し、50日後に退院した。服用していた薬剤および健康食品についてD-LSTを行なったところ、「にんにく卵黄」のみで陽性を示し、「にんにく卵黄」による薬物性肝障害と考えられた。

岡本 欣也ほか 肝臓 2012;58:748

### シタグリプチン(ジャンビア)による薬剤性膵炎

68才男性.糖尿病にて通院中、シタグリプチン50mgの投与を開始、3カ月後に、頻回の嘔吐と腹痛を来して受診、腹部エコーで膵腫大を認め、紹介入院となった。心窩部から側腹部にかけて、圧痛と腹膜刺激症状を認め、血清アミラーゼ3,790IU/Lと腹部CTにてビマン性膵腫大を確認し、急性膵炎と診断、加療により軽快退院した。飲酒歴はなく、胆道結石なく、シタグリプチンに対するD-LSTが陽性であり、薬剤性膵炎と診断した。

松谷 紀彦ほか 糖尿病 55: 729(O-158), 2012

### インフリキシマブ(レミケード)による薬剤性肺炎

56才女性.関節症性乾癬と診断され、インフリキシマブ投与を開始して、皮膚症状・関節症状は著明に改善した.5回目のインフリキシマブ投与後より、咳嗽が出現し、胸部CTで両肺にビマン性陰影を認めた。気管支鏡検査・生検で有意な所見が得られず、クオンティフェロンテストで陰性であり、結核を含めて感染症は否定的であった。インフリキシマブを中止したところ、自覚症状が徐々に消失し、画像所見の改善を認めたことから、インフリキシマブによる薬剤性肺炎と考えた。なお、皮膚症状・関節症状は、治療中止後に再燃した。

大橋 理加ほか 臨床皮膚科 66: 682, 2012



## この薬は

## です (リバスチグミン)

### 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、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症の症状軽減や進行を遅らせることを期待して使われます。
- ・この薬は、病気のものを治したり、病気の悪化を止めたりすることはできませんが、認知症の症状を一時的に改善することがあります。
- ・アルツハイマー病では、脳が機能するために必要なアセチルコリンという物質が減少することが知られています。この薬は、脳内のアセチルコリン

### 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?
- ・脈が遅い、不整脈、心筋梗塞などの心臓病、尿が出にくい、胃潰瘍、喘息、てんかん、パーキンソン病などの病気がある人は、前もって主治医にそのことを伝えて下さい。この薬を使うと、これらの症状が悪化することがあるからです。

### 正しい使用方法

- ・成人では 1 日 1 回 4.5mg から開始し、4 週間毎に 4.5mg 増量し、維持量として 18mg を貼付するのが標準的な使い方です。徐々に増やすのは、吐き気、嘔吐などの副作用を軽減するためです。毎日時間を決めて、24 時間毎に貼り換えます。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬を使用中、同時に他の薬を使用する必要がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。
- ・この薬は背中、上腕、胸部の正常な皮膚に貼って使いますが、傷や発赤、かぶれがある箇所は避けてください。
- ・貼り換える際は、前日に貼った薬を剥がしたことを確認したうえで、前日とは異なる箇所に貼ってください。
- ・薬を貼った箇所が赤くなったり、かゆみが出たりしたら、主治医や薬剤

師にご相談ください。

### 副作用

#### ※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・血尿、混濁尿、排尿困難、排尿時痛、頻尿
- ・下腹部痛、背部痛、側腹部痛
- ・めまい、頭痛、耳鳴り、いらいらする、脈が早い、脈が遅い
- ・錯乱、けいれん、不安
- ・呼吸困難、ひどい倦怠感、胸部不快感、意識消失
- ・ひどい吐き気や嘔吐
- ・胃痛、腹痛

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・不安、食欲低下、意欲低下、活気がない、集中力低下、睡眠障害、不眠
- ・胃痛、嘔吐、下痢、体重減少
- ・眼が見えにくい、視力低下、眼痛、聴力低下、耳鳴り
- ・筋肉痛、筋肉のこわばり、関節痛、蒼白
- ・貼付部位の灼熱感、ひりひりする、痛み、皮膚のかゆみ
- ・異常な出血、あざ

### 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。

383

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

## この薬は

## です (ペモリン)

### 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、脳の働き刺激することにより、憂うつな気分や不安を和らげる目的で使用します。また、睡眠を十分にとっているにも関わらず、日中突然に強い眠気におそわれる病気 (ナルコレプシーおよび、その近縁疾患) の症状改善に使用します。

### 使用する前に確かめて下さい

- ・この薬は、重度の肝障害を引き起こすことがあります。ときに致命的となる場合もあります。使用開始前に次のことを確認してください。  
治療開始時に肝臓病を患っていないこと  
肝機能検査値が正常範囲内であること
- ・治療開始後は定期的に肝機能検査を受けてください。
- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦や妊娠の可能性のある方は服用しないでください。
- ・授乳中の場合は服用を避け、服用する場合は授乳を中止してください。

### 正しい使用方法

<軽症うつ病、抑うつ神経症>

通常、成人では 1 日 1 回 10-30mg を 1 日 1 回朝食後に内服します。

<ナルコレプシーおよび、その近縁疾患>

通常、成人では 1 日 20-200mg を朝食後と昼食後に分けて内服します。

### 使用中に注意すべきこと

- ・この薬を使用中、同時に他の薬を使用する必要がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。
- ・次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。  
薬物乱用、薬物依存症 (もしくはそれらの既往がある)  
肝臓疾患、精神疾患、腎臓疾患  
緑内障、甲上腺機能亢進症、高血圧症

頻拍性不整脈、狭心症、動脈硬化症

てんかん、またはその既往がある

- ・長期間服用により薬物依存状態になる可能性があります。主治医とともに次の症状に注意してください。

薬を飲みたいという欲求が強く、止められなくなる

効き目を得るためさらに多くの量が欲しくなる

薬を中断すると、うつ症状や異常行動、ひどい倦怠感などが起こる

- ・長期間高用量を服用している場合は、医師の指示なしに中断しないでください。急激な服薬中止は危険で、段階的に減量する必要があります。

### 副作用

#### ※生じたら直ちに受診すべき症状

- ・褐色尿、目や皮膚が黄色、
- ・けいれん、てんかん、幻覚、幻聴
- ・吐気、嘔吐、息切れ、呼吸困難、胸が苦しい
- ・口唇や口腔内の痛み、潰瘍、白斑
- ・目、舌、口、顔面、手足が自分の意思とは無関係に動く
- ・異常な出血やあざ、皮膚の発赤、ひどい倦怠感

#### ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・食欲低下、睡眠障害、体重減少
- ・めまい、ふらつき、頭痛、興奮、抑うつ、腹痛
- ※中止後に次の症状が現われた場合は直ちに受診してください。  
・腹痛、けいれん (てんかん)、頭痛、抑うつ、吐気、異常行動
- ・ひどい倦怠感、脱力、嘔吐

### 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。

384

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

## TIP「正しい治療と薬の情報」電子ジャーナルとPDF版復活のお知らせ

2月号(Vol.28 No.1)を発行したあと、何人かの読者から、電子化して便利になった反面、従来の紙媒体で発行していたときとスタイルが変わったことによる、戸惑いと読みにくさを指摘する声がありました。特に、長年連載してきた「患者用くすりの説明書」のスタイルが変わったことは不便だというご意見が多かったようです。また、多くの方は、電子版になった後も画面で直接読むよりは紙に打ち出して読むことが多いようですので、そうなるとうやうや従来用いていたPDF版のほうがよかろうということになり、もとのスタイルに戻させて頂きました。

すでに発行した2月号についても、PDF版で再度作成しなおし、ネット上に掲載することにしましたので、バックナンバーを見る場合にも連続性が保たれることになります。

短い期間のうちに、スタイルをあれこれと変更してご面倒をおかけしましたが、これも読者の使いやすさ、読みやすさを考えてのことですので、どうぞお許しください。

これからも何かご意見、ご感想がございましたら、編集事務局までメールでお知らせ頂ければ有り難いです。それではどうぞ、今後ともTIP誌をよろしくお願い申し上げます。

編集事務局 一同

## メトトレキサート(リウマチ性多発筋痛症)によるMTX関連リンパ増殖性疾患

74才女性.7年前にリウマチ性多発筋痛症を発症し、メトトレキサート(MTX)療法を開始、経過は良好であった.3カ月前に、右下腿に有痛

性の皮疹が出現し、潰瘍化したため来院した右下腿4箇所皮膚結節を触知し、直径5~10mm大の潰瘍が3箇所見られ、右鼠径リンパ節が腫大していた。病理組織像より、B細胞性大細胞型B細胞リンパ腫が疑われたが、MTXを内服しているこ

とから、MTX関連リンパ増殖性疾患を疑い、MTXの内服を中止した。その後は、安静のみで潰瘍は縮小、皮下結節は消失し、以後、再発を認めない。

内山 泉ほか 臨床皮膚科 66: 797, 2012

## The Informed Prescriber

(邦文誌名:「正しい治療と薬の情報」)

編集長 別府宏園(新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・日本バプテスト病院小児科)  
福島 雅典(兵庫・臨床研究情報センター)  
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器科)  
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 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 小塚 雄民 酒井 天栄  
坂上 章子 阪田久美子 清水 健一  
清水 裕幸 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 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 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4  
AMビル5階

担当 宮下郁子、田口里恵  
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 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 東京都民銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863

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

2013年2月28日発行 第28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。

## 目次

ダビガトラン(プラザキサ):致死性出血のリスク	1
転移性前立腺癌の一次治療:症状を伴う場合のアンドロゲン抑制療法	4
三環系抗うつ剤と痙攣・心停止	8
CAPSULE	13
患者用くすりの説明書	
(1) リバステグミン (2) ベモリン	15
TIP「正しい治療と薬の情報」電子ジャーナルとPDF版復活のお知らせ	16

アミオダロン	3,14	ゴセレリン	4	ニルタミド	5
アミトリプチリン	9	ゴナドレリンアゴニスト	5,6	ニンニク卵黄	14
アモキサピン	9	ゴナドレリンアンタゴニスト		ノルトリプチリン	10
アリスキレン	3		5	バルビタール	9
アンギオテンシンII受容体拮抗薬	3	三環系抗うつ薬	8	ピカルタミド	5
イミプラミン	9	ジエチルスチルベストロール	5	非ステロイド性抗炎症薬	3
インフリキシマブ	14	シクロスポリン	3,13	非ステロイド性抗アンドロゲン薬	5
SSRI	3	シタグリプチン	14	ン薬	5
エストロゲン	5	シプロテロン	5,6	ビタミンK阻害薬	3
エチゾラム	9	スタチン系薬	13	ピペラジン	11
NSAIDs	3	スルピリド	9	フルタミド	5,6
エベロリムス	13	セルトラリン	9	プロチゾラム	9
黄連解毒湯	14	選択的セロトニン再取り込み阻害薬	3	ベモリン	15
Caチャンネル・ブロッカー	3	ゾラフェニブ	14	ベンゾジアゼピン	9
カルバマゼピン	9	ダビガトラン	1,13	リチウム	9
クロミプラミン	9,10	デガレリクス	5	リバスチグミン	15
抗アンドロゲン薬	6	デシプラミン	11	ロフラゼパム	9
抗血小板薬	3	トリミプラミン	10	ワルファリン	1
抗不整脈薬	3	ドロネダロン	3		