

HPV ワクチンの効果と害

打出義義*1, 小林真理子*2, 浜六郎*3, 別府宏暎*4

*1: 金沢大学附属病院

*2: 上六薬局

*3: NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

*4: 新横浜ソーワクリニック

はじめに

子宮頸がんは増加しているとされるが、死亡統計を分析したところ、増加しているのは罹患率であり、死亡率は微増であること、したがって、死亡率をヒトパピローマウイルス・ワクチン(HPV ワクチン)によって下げることができる可能性は低い、と考えるべき点を指摘した¹⁾。

本稿では、HPV ワクチンによる重篤な害反応の頻度を分析し、仮に HPV ワクチンが子宮頸がんの死亡率を低下させようと仮定して、その重篤な害反応の規模は、効果とのバランスから許容しうるかどうか、考察を加える。

検討結果からは、救いうる死亡率の数倍から20倍超の重篤な害反

応がすでに報告されており、報告もれの多いと考えられるギラン・バレー症候群や膠原病など遅発性の自己免疫疾患を考慮すると、重篤な害反応の頻度はさらに大きいと推察される。したがって、接種は中止すべきであると考え。

1. HPV (ヒトパピローマウイルス) と子宮頸がん

国立感染症研究所が作成しファクトシートによると、ヒトパピローマウイルス(HPV)は、主要キャプシド(L1)遺伝子の塩基配列の相同性に基づいて、これまでに100以上の遺伝子型に分類されている。約40種の遺伝子型は粘膜の病変から、60種は皮膚の病変から分離され、

それぞれ粘膜型 HPV、皮膚型 HPV と呼ばれる。

粘膜型のうち少なくとも15種(HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)は子宮頸がんから DNA が検出され、高リスク型 HPV と呼ばれている。高リスク型 HPV のうち HPV16/HPV18 が、海外の約70%の子宮頸がん発生に関わっていると推定されている^{2,3)}。

粘膜型 HPV は性行為を介して生じる表皮の微小なキズから、生殖器粘膜の基底細胞に侵入し、ゲノムが核内エピゾームとして維持される潜伏状態となる。

HPV の潜伏・持続感染が子宮の頸管部で起こると、HPV 増殖時に CIN1 と呼ばれる病変が生じる。CIN1 は大部分が自然に治癒するが、稀に HPV ゲノムが染色体に組み込まれた細胞が生じて、高い増殖能を持つことがある。このような異常細胞が上皮内で占める割合が上昇することで、子宮頸がんの前駆病変(CIN2, CIN3)が生じ、さらに悪性形質を獲得して基底膜から真皮へ(上皮外へ)浸潤すると浸潤がんに行進するとされる。がん化するには、喫煙、HLA 型などが関与すると考えられている。

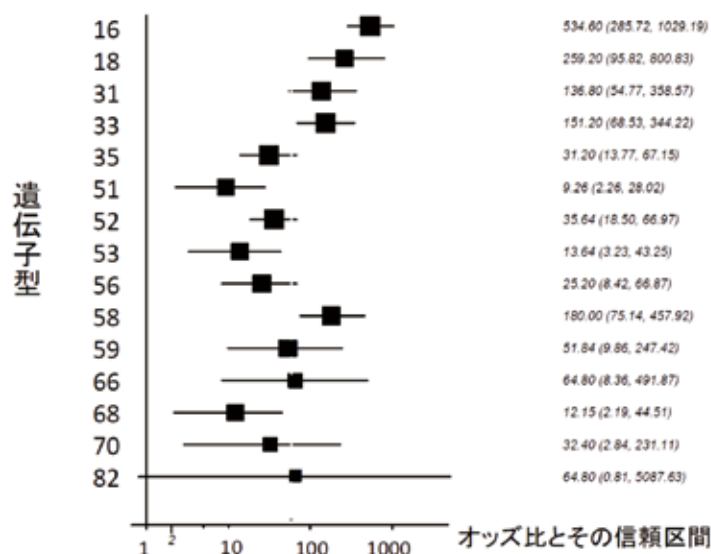
なお、潜伏感染状態では HPV 抗原は殆ど産生されず、免疫系から逃れている。分化に連動する HPV 増殖でも、作られるウイルスは微量で粘膜表面に限定されることから、やはり免疫系を強く刺激することはな

表1 正常者と子宮頸がん患者中の16型と18型合計の割合比較

出展	対象	調査集団	分母 (N)	遺伝子型			
				16	18	合計	
						人	%
日本 (Asato) 4)	正常	全調査者	3249	3	16	19	0.6
		HPV検出例	333	3	16	19	5.7
	頸がん	全調査者	356	132	24	156	43.8
		HPV検出例	311	132	24	156	50.2
日本 (Miura) 5)*	頸がん	HPV検出例	984	441	138	579	58.8
世界 2,3,6)	頸がん	全体					70.9
		途上国					71.0
		先進国					70.8

*: 文献4)を含む日本の文献14件を集計したもの

図1: HPVの子宮頸がん発症に対する危険度(遺伝子型別)



文献4)のdataを用い、文献の方法と同じ方法で計算

い。そのため感染者の血清中の抗HPV抗体価は一般に低い。HPVは男性生殖器にも感染するが、感染部位や生態は明らかにされていない^{2,3)}。

先述したように、海外では途上国も含めて子宮頸がん患者の約70%で、16もしくは18型が検出されている^{2,3,6)}。一方、日本では、Asatoら⁴⁾によれば、調査した子宮頸がん全患者を分母とすれば、43.8%であった。また、この調査結果もふくめ、日本で子宮頸がん患者中の16/18型検出頻度を報告した14文献を集計したMiuraらの調査によれば、58.8%であったとしている。日本におけるこの値は、サーバリックスならびにガーダシルの審査結果報告書にも引用されている。

したがって、「高リスク型HPVのうち16,18型の約70%が子宮頸がん発症に関わっている。」というデータは日本では当てはまらない。

日本で実施された最大の症例対照研究報告⁴⁾のデータを用い、Asatoらと同様の方法で各型別の子宮頸がん発症危険度(オッズ比)とその95%信頼区間を求めた結果を図1に示す。16,18型だけでなく、

他にも多数の高リスクタイプがあることが示されている。特に、31, 33, 35, 52, 56, 58, 59, 66などがオッズ比で20を超えており、高リスクである。このほか、39, 45, 51, 68が海外では子宮頸がんの高リスクウイルスとされている。

したがって、HPV感染には多種類の型があり16,18型を押さえ込んだとしても、他の型に感染することは容易に想像しうる。

2. HPV ワクチンとは

日本で承認されているヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンは、16,18型に対する二価ワクチンと、それに6,11型を加えた四価ワクチンがある。両者ともウイルスそのものではなく、遺伝子組換え技術を用いてHPVのL1キャプシドタンパク質を発現させ、ウイルス様粒子(virus-like particles:VLPs)に再構成したものを抗原として用いている。両ワクチンの審査結果報告書³⁾を中心に、HPVワクチンとはどういうものか見ておく。

サーバリックス(グラクソ・スミスクライン:GSK株式会社)は、1回接種量0.5mL中、有効成分として昆虫(イラクサギンウワバ)細胞

を用いて発現させたL1タンパク質(HPV-16 L1タンパク質20μg, HPV-18 L1タンパク質20μg)を含有し、ASO4と言われる新規の免疫補助剤(アジュバント)として、水酸化アルミニウム(アルミニウムとして500μg)とモノホスホリルリピッドA(MPL)50μgが添加されている。L1タンパク質からなるVLPを抗原とすることによりその特異抗体を誘導し、ASO4を添加することで持続的な高い抗体価及び特異的な細胞性免疫の誘導を意図している^{3a)}とされる。

ガーダシル(MSD株式会社)は、0.5mL中に有効成分として、酵母で発現させたHPV-6,11,16,18型のL1タンパク質VLPをそれぞれ20,40,40,20μg含有する注射剤で、これらVLPをアジュバントであるアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩に吸着させたHPVワクチンである。初期製品では、経時的な抗原性の低下が認められたことから、安定性向上のため、L-塩酸ヒスチジン(局外規)や、ポリソルベート80及び高濃度の塩化ナトリウムが添加された。このほか、ホウ砂(日局)などの添加物も含有するアジュバントである^{3b)}。

サーバリックスに含まれるMPLは、グラム陰性菌の細胞壁成分であるリポ多糖類(LPS,別名エンドトキシン)中でアジュバント作用を担っているリピッドAを加水分解して得られ、リピッドAのアジュバント作用を残し、毒性が軽減されているとされている⁷⁾。この物質は非発熱用量で特徴的な免疫賦活作用(unique immunomodulatory properties)を有するとされ、アルツハイマー病動物モデルを用いたワクチン開発にも応用されている⁸⁾。また、ポリソルベート80は、薬物の血液脳関門通過を容易にさせる目的で用いられる添加剤である⁹⁾。したがって、いずれの添加物も、脳への

影響を考慮すべき物質と言える。

通常のワクチンは免疫記憶をヒトに与えることにより、血中でウイルスなどの増殖が起こることによる感染症の「発症」を予防する。一方、HPV は、感染しても血中で増殖することはほとんどなく潜伏・持続感染状態となるため、この HPV ワクチンには「感染」そのものを「予防」することが求められた。つまりこのワクチンは血清中の抗 HPV 抗体が生殖器粘膜に滲出することで HPV 感染を阻害するとされる新しいタイプのワクチンである^{2,3)}。したがって、自然感染ではありえないくらいに高い HPV 抗体価を長期間維持することが求められ、免疫賦活のため、新規アジュバント(他の新規添加剤を含む)が重視されているのは、そのためと考えられる。

また、HPV-VLP は、免疫反応の出発点ともいうべき抗原提示細胞「樹状細胞(dendritic cell: DC)」と強く結合してこれを成熟させ、インターロイキン(IL-12, IL-6)や TNF- α などのサイトカインを産生する¹⁰⁾。その結果、中枢神経系(CNS)にも炎症反応を生じ、脱髄や軸索損傷につながりうると考えられている¹¹⁾。

したがって、この HPV ワクチンは、VLP そのものの性質として、また免疫反応を増強・持続させる目的で添加されている新規アジュバントや新規添加物の影響も加わり、中枢神経系や免疫システムへの影響が懸念されるワクチンといえる。

3. 有効性の表現方法は複雑

1) 現実には困難な条件での効果の判定

HPV ワクチンの効果判定には、解析集団とエンドポイントの設定で、種々の解析方法が用いられている。解析方法の設定によって、予防効果が 100% という完璧な成績が強調されている(表 2, 表 3)^{2,3,12)}。添付文書でも基本的に同様の記載が

表 2: ガーダシルの有効性試験(文献 2 より)

		N	n	有効性 (95%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2	ワクチン群	5,305	0	100% (86 to 100)
	プラセボ群	5,260	28	
HPV16/18 による CIN3	ワクチン群	5,305	1	97% (79 to 100)
	プラセボ群	5,260	29	
HPV16/18 による AIS	ワクチン群	5,305	0	100% (<0 to 100)
	プラセボ群	5,260	1	

・解析集団は PPE (Per Protocol Efficacy): ガーダシルもしくは対照の 3 回接種を、1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性、初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性、および、3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者(文献 3b)。

・CIN1, 2 及び 3: 子宮頸癌の前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍), AIS: 上皮内腺癌

表 3: サーバリックスの有効性試験(文献 2 より)

		N	n	有効性 (96.1%信頼区間)
HPV16/18 による CIN2+	ワクチン群	7,344	1	98.1% (88.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	53	
HPV16/18 による CIN3+	ワクチン群	7,344	0	100% (36.4 to 100)
	プラセボ群	7,312	8	

解析集団: プロトコールに準拠したコホート / HPV 型判定アルゴリズムとして「ワクチンを 3 回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1 回目ワクチン接種時(0 ヶ月目)に血清抗体陰性、かつ 0 ヶ月目及び 6 ヶ月目に HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した」(添付文書の記載による)

なされている。

しかしながら、たとえばガーダシルの場合、この結果の解析集団は、PPE (Per Protocol Efficacy)であり、ITT 集団ではない。

PPE とは、ガーダシルもしくは対照の 3 回接種を 1 年以内に適切な用量及び製剤で完了し、初回接種日に血清抗体反応陰性、**初回接種日から 7 ヶ月まで PCR 検査陰性**、および、3 回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者、とされている。

本来の ITT 集団とは、1 回以上接種を受けた人すべてであるべきであるが、その集団に関して有効性の解析結果は示されていない。

最も ITT 集団に近いのは、MITT-3 (Modified Intention To Treat-3) 集団であり、「1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種 1 ヶ月後以降に 1 回以上の来院データがある被験者」と定義されている^{3b)}。

PPE 集団による有効性解析では、初回接種から 7 ヶ月以内に **PCR 検査でウイルスが陽性**であった人を除

いている。したがって、接種時点ですでに感染している人や、接種にもかかわらず、この間に感染をして **PCR 検査でウイルスが陽性となった、すなわち感染が阻止できなかった**人が除かれることになる。

したがって、7 カ月の時点で有効である人のみを追跡するので、成績が良くなるのは当然であろう。

MITT-2 は、「1 回以上の治験薬接種を受け、初回接種日に血清抗体反応陰性、PCR 検査陰性及び初回接種後 1 ヶ月以降に 1 回以上の来院データがある被験者」と定義されている。

2) MITT-3 解析集団が最も現実的

臨床試験対象者は、生涯の性交相手が 6 人以下であると申告された女性であるため、すでに感染している人が相当含まれているようである。実際の接種には、性交未経験者のみとするなら、少なくともこの MITT-2 を用いることは可能であるが、承認された適応症として、「性交未経験者」や「検査により HPV 抗体陰性かつ PCR 検査で HPV 陰性」

表4 FDAに報告されたガーダシルの臨床試験概要資料13)より

Table 4. Study 015: Analysis of efficacy, MITT-3 population, against vaccine-relevant HPV 16 and 18 CIN 2/3 or worse.

[From original BLA, Table 11-86, CSR for study 015, p. 657.]

Endpoint	Gardasil™ N=6082				Placebo N=6075				Observed Efficacy	95% CI
	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 years at risk	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 years at risk		
HPV 16/18 CIN 2/3 or Worse	5947	68	11159.5	0.6	5973	116	11242.9	1.0	40.9%	19.7, 56.9%

MITT-3 集団(接種後1回以上受診して検査結果がある)では、16/18型によるCIN2/3異型の防止効果は40.9%であった。

PY: Person-Year (人年)の略

との断り書きはないため、実際問題としても、性交経験があり、検査をすればHPV抗体が陽性あるいはPCR検査でHPVが陽性に出る人も含まれよう。

したがって、MITT-3による解析が、現実使用された場合の有効性を反映していると考えるべきである。

MITT-3による解析結果の一つとして、FDAに提出されたガーダシルの臨床試験結果報告書¹³⁾のTable 4(本稿でも表4)を引用する。

この表では、ガーダシルもしくは対照(プラセボ)を接種した後、少なくとも1回は受診して検査を受けた人が解析対象となっている。エンドポイントは、HPV16もしくは18型によるCIN2/3もしくはそれ以上の組織異常のものである。これで比較すると、予防率は40.9%であった。

3) サーバリックスでも同様

サーバリックスの場合も同様であり^{3a,12a)}、プロトコルに準拠したコホート/HPV型判定アルゴリズムとして「ワクチンを3回接種し、プロトコルに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した」(添

付文書)とされているため、前述したように、ガーダシルの場合とまったく同様の問題がある。

サーバリックスの場合、ガーダシル臨床試験でのMITT-3に相当する解析集団が明瞭に定義されていない。TVC-1 (Total Vaccinated Cohort -1: TVC コホート1)が、MITT-3に相当する場合とMITT-2に相当する場合が混在している。また、審査結果報告書^{3a)}や申請資料概要^{12a)}で、MITT-2に相当する解析集団の組織病変に関するデータを発見することはできたが、MITT-3に相当する解析集団の組織病変に関するデータを発見することができなかった。

TVC-1のうち接種前HPV陰性例

を対象として高リスクタイプが検出されたCIN2に対する効果を見た場合(2)では、防止効果は全くなかったと言える。接種時のHPVの状態を問わない場合に、どのHPVで生じててもCIN-2があった例で比較すると(5)ほとんど変わらず、むしろHPVワクチンをした方がやや多いほどであった。

4) 既感染者には無効～逆に悪化

さらに、接種時にすでにDNAが陽性かつ抗体も認められている例(表-5の(6))では、CIN-2病変は逆に多かった。しかも $p=0.0778$ であり有意に近い。したがって、すでに感染してしまっている人には全く効果がないどころか、逆に悪化させる

サーバリックスで採用された解析集団の定義:

- ・ TVC (Total Vaccinated Cohort: TVC コホート): 少なくとも1回ワクチンの接種を受けた集団=安全性の解析対象
- ・ TVC-1 (TVC コホート1): 上記TVCのうちベースライン時の細胞診がハイグレード又は測定不能であった例。
- ・ 実際上は、TVC-1のうち、0ヵ月目のHPV-16又はHPV-18のHPV DNA (PCR)が陰性であり0ヵ月目の細胞診で正常又は軽度異形成と判定された全ての被験者(ガーダシルのMITT-2解析集団に相当)が有効性評価にしばしば用いられている。
- ・ ATP コホート(ATP: According To Protocol): TVC-1のうち、「試験ワクチンがプロトコルに従い接種されなかった」等の理由により除外された集団: 有効性に関する解析集団
(審査報告書p46/73)。いずれにしても、サーバリックスの試験における解析集団の定義は明瞭でない。

表 5 サーバリックスの有効性のまとめ 文献 12a) よりまとめ

解析対象集団	エンドポイント	対象者概数 (ワクチン/対照)	陽性者数		予防効果 (%)
			ワクチン	対照	
(1)3回接種6ヵ月までHPV DNA陰性	16/18型によるCIN2	7300人ずつ	1	92	98.9
	16/18型によるCIN3	7300人ずつ	0	22	100
(2)接種時にHPV DNA陰性	高リスクHPV全てCIN1	8300人ずつ	82	97	15.1
	16/18を除く高リスクHPV全てCIN1	8300人ずつ	78	82	4.4
	高リスクHPV全てCIN2	8300人ずつ	37	97	27.2
	16/18を除く高リスクHPV全てCIN2	8300人ずつ	35	82	2.4
(3)接種時全てHPV DNA陰性	CIN2(すべてのHPV型)	6400人ずつ	15	24	36.7
(4)接種時全ての高リスクHPVDNA陰性		6700人ずつ	16	29	44.3
(5)接種時のHPVの状態は問わず		6700人ずつ	120	112	-7.7
(6)接種時HPVDNA陽性&抗体陽性	16/18型によるCIN2	310/286	33	18	-74.4*
(7)接種時HPVDNA陽性or抗体陽性	16/18型によるCIN2	2100人ずつ	50	40	-27.5

* : p=0.0778

表 6 FDA に報告されたガーダシルの臨床試験概要資料 13) より

Table 27. Studies 007, 013, and 015: Analysis of efficacy against CIN 2/3 or worse due to any HPV type, MITT-3 population.
[From the applicant's responses to CBER questions submitted March 15, 2006, Table on p. 17.]

Endpoint	Gardasil™ N=9075				Placebo N=9075				Observed reduction 95% CI	
	N (subgroup)	Number of cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk	N (subgroup)	Number of Cases	PY at risk	Incidence Rate per 100 person years at risk		
HPV any type CIN 2/3 or worse	8814	287	17409.5	1.6	8846	328	17469	1.9	12.2%	<0, 25.3%
HPV not 6/11/16/18 CIN 2/3 or worse	8814	169	--	--	8846	142	--	--	--	--

MITT-3 集団(接種後 1 回以上受診して検査結果がある)では、非ワクチン型 HPV による CIN2/3 以上の異型組織が 26%増加していた (オッズ比 1.27,95% 信頼区間 1.01-1.59, p=0.0378).

PY : Person-Year (人年) の略

危険性がありうると考えられる。

4. HPV の型が変化する

特定のタイプに効果のあるワクチンを接種すると、それまで優勢でなかった別のタイプのウイルスや細菌が優勢となること、小児用の肺炎球菌ワクチンで見られている¹⁴⁾。

最近報告された論文¹⁵⁾で、HPV ワクチンでも同様のことが起こる可能性が示されている。HPV ワクチン(ガーダシル)の集団接種開始前と後の若い女性集団における HPV の型を比較検討した結果、ワクチン集

団接種後には、ガーダシルが有効とされる 6, 11, 16, 18 型 HPV を持つ女性の率は有意に減少したものの、この型以外の HPV ウイルス感染率が増加したため、結果的には HPV ウイルス感染率は有意に上昇し、その上昇は HPV ワクチンを接種された女性においてさらに顕著であったと言うものである。

この結果は、HPV ワクチンを接種した女性には、たしかに 6, 11, 16, 18 型の HPV 感染は少なくなったが、16, 18 型以外のハイリスク HPV 感染までもが有意に増えて

しまったと言う驚くべき結果の報告である。

実際、前述のサーバリックスの臨床試験結果(表-5の(6))では、それが直接的に示唆されている。また、ガーダシル市販前臨床試験結果¹³⁾の Table 27 でも、HPV ワクチン接種時、すでに HPV 感染可能性がある人にはガーダシルは無効でありうることが間接的にではあるが示されている(表 6)。

加えて、同資料¹³⁾の Table 17(割愛)では、ワクチンが接種された時点で既にこれらワクチン型の

HPV ウイルスに感染していた人では、ワクチン接種後には CIN2/3 以上の異型組織が 44.6% 増加していた。差は有意でないが、サーバリックスの臨床試験結果(表-5の(6))と一致する結果であった。

そこで、両者を併合すると、オッズ比 1.63 (95% 信頼区間: 1.07 - 2.49, $P = 0.0291$) と有意であった。

すなわち、ワクチン接種時にワクチン型の HPV に感染していた場合には、がん化が促進される可能性が疑われる。この資料の作成者は、ワクチン接種群の細胞異型率がやや高かったことをその理由としてあげているが、サーバリックスでも同様

の結果が得られているので、同型のウイルス様粒子やアジュバントの作用によって悪化させた可能性を考える必要があるのではないかな。

5. HPV ワクチンの害反応プロフィール

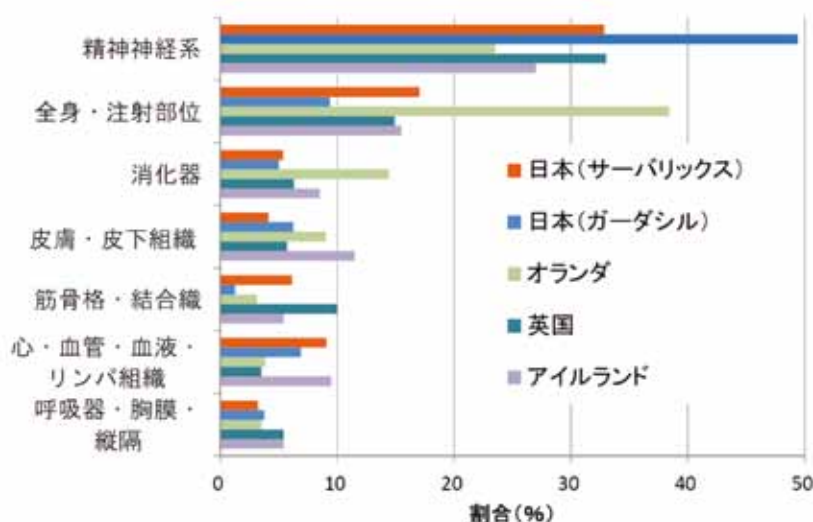
図2は、HPV ワクチン使用後の害反応の臓器・系統別の構成割合を、海外⁶⁾と、日本の2製品の報告とで比較したものである。日本のデータは、サーバリックスおよびガーダシルの市販後副反応報告のまとめ^{17,18)}から、臓器別に抽出し、全症状数に占める臓器・系統別の副反応の割合(%)を求めた(企業報告と医療

機関からの直接報告を合計したもの)。一見して明らかなことは、各国で比較しても HPV ワクチンの害反応プロフィールがきわめて似ていることであり、特に精神神経系と全身・注射部位の害反応が多い点が注目される。HPV ワクチン害反応のもう一つの特徴として指摘されるのが、ギラン・バレー症候群や橋本病などの自己免疫性疾患が散見されることだが、この分析はそのような視点でまとめられてはいない。特に日本の市販後調査は、図3に示すように、接種後数日以内に起こった害反応報告が大部分なので、自己免疫疾患などの遅発性反応は害反応と気づかれずに報告漏れとなっている可能性が大きい。

図3は、日本の市販後調査(サーバリックス、ガーダシル)から、接種後の重篤害反応例のうち接種日と発症日の記載があり、発症までの期間が判明している例^{17,18)}(ただし企業からの報告例のみ) 599 人の接種から発症までの期間の分布を求めて図示したものである。その大部分(80%)は接種当日の反応で、接種後2週間以後の例が2.5%と極めて少ない。

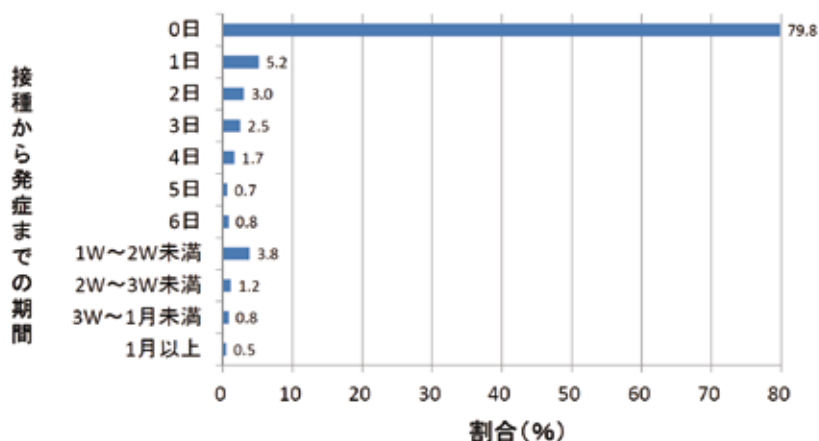
表7は、ガーダシルの海外臨床試験において、半年間の追跡調査で観察された自己免疫性有害事象^{6,16)}と、日本における HPV ワクチンの市販後副反応報告(予防接種法に基づく全数調査ではなく薬事法に基づく自発報告)のまとめ^{17,18)}から、自己免疫疾患を抜き出し(企業報告と医療機関からの直接報告を合計したもの)、企業からの報告による接種者数を分母として、10 万人あたりの頻度を比較して示したものである。海外の臨床試験中の有害事象報告(前向き調査)と日本の市販後自発報告の比較であり、収集方法の違いが反映されていると考えられるが、日本では害反応情報の重要な部分が欠落していることは、この表からも

図2：HPV ワクチン後の害反応の臓器・系統別割合(各国比較)



海外のデータは文献 6), 日本のデータは文献 17,18) より著者らが集計

図3 HPV ワクチン接種後、重篤な害反応発症までの期間の分布



サーバリックスおよびガーダシル接種後の重篤害反応例のうち接種日と発症日の記載があり、発症までの期間が判明している例(企業からの報告例のみ $n=599$)の期間の分布。大部分(約80%)の重篤例が接種当日の発症であることから因果関係は強い。また、接種後2週間以上の例が2.5%と極めて少ないことから、報告漏れが相当あることが推察される。

表 7 自己免疫系疾患頻度の比較 (海外臨床試験と日本の市販後副反応報告の頻度)

害反応	海外の臨床試験 (6ヶ月追跡)				日本の市販後調査			
	ガーダシル		アルミニウム (AAHS) 対照 一部生食対照		ガーダシル		サーバリックス	
	n = 10706	頻度 /10万	n = 9412	頻度 /10万	n = 69万	頻度 /10万	n = 273万	頻度 /10万
関節痛/関節炎/関節障害	120	1120.9	98	1041.2	2	0.29	38	1.39
自己免疫性甲状腺炎	4	37.4	1	10.6	0	0	0	0
セリアック病	10	93.4	6	63.7	0	0	0	0
インスリン依存型糖尿病	2	18.7	2	21.2	0	0	0	0
結節性紅斑	2	18.7	4	42.5	0	0	1	0.04
甲状腺機能亢進症 (バセドー病)	27	252.2	21	403.7	0	0	1	0.04
甲状腺機能低下症	35	326.9	38	403.7	0	0	0	0
炎症性腸疾患	7	65.4	10	106.2	0	0	0	0
多発性硬化症 (再発を含む)	2	18.7	4	42.5	0	0	1	0.04
ADEM (疑いを含む)					2	0.29	4	0.15
ギランバレー症候群 (疑いを含む)					0	0	8	0.29
多発ニューロパシー					0	0	1	0.04
腎炎 (ネフローゼを含む)	2	18.7	5	53.1	0	0	9	0.33
視神経炎	2	18.7	0	0	0	0	2	0.07
色素沈着障害	4	37.4	3	31.9	0	0	0	0
乾癬	13	121.4	15	159.4	0	0	0	0
レイノー現象	3	28	4	42.5	0	0	1	0.04
関節リウマチ	6	56	2	21.2	0	0	0	0
強皮症/モルフェア	2	18.7	1	10.6	0	0	0	0
ステイブンス・ジョンソン症候群	1	9.3	0	0	0	0	1	0.04
全身性エリテマトーデス (SLE)	1	9.3	3	31.9	0	0	5	0.18
ブドウ膜炎	3	28	1	10.6	0	0	3	0.11
シェーグレン症候群					0	0	2	0.07
1症筋無力症					1	0.14	0	0
合計 (人数, 接種10万人あたり)	246	2288.4	218	2316.2	5	0.72	77	2.82

明らかである。たとえば、表7をみると、関節痛 / 関節炎関連の有害事象が、海外ではガーダシル群も対照 (アジュバント) 群も 10 万人当たり 1000 人規模で報告されているが、日本では 10 万人当たり 1 人程度である。

なお、ここで特に指摘しておかなければならないことは、海外試験でガーダシルの対照とされた群には、その製品に含まれているアジュバント (アルミニウム: AAHS) のみを注射しており (一部には生理食塩水を注射した群もあるが、これは少数)、HPV ワクチン (含有するアジュバント成分も含めて) の安全性を検証する意味では、真の対照群とは言えないことである。このため、表

7 に見るとおり、HPV ワクチン群と対照群との間には、自己免疫性疾患の発現頻度に大きな差はなく、むしろ対照群に害反応が多い箇所もある。メーカーおよび規制当局が自己免疫性疾患の発現を因果関係不明として棄却したことの妥当性を今一度検証し直す必要がある。アジュバントに関する問題は、次の総合的考察でさらに詳述するが、自己免疫性疾患についてはまた次の機会に取り上げることにしたい。

6. HPV ワクチンの害に関する総合的考察

HPV ワクチンに重篤な害反応の頻度が多い原因には、いくつか考えられる。先述のごとく、HPV ウ

イルス様タンパク質 (HPV-VLP) そのものが「樹状細胞 (dendritic cell: DC)」と強く結合し、IL-12 や IL-6, TNF- α などの炎症性サイトカインを産生し、神経系を含め自己免疫疾患を誘導する可能性¹¹⁾とともに、免疫反応を増強・持続させる目的で添加されている「アジュバント」の影響が考えられている。

ここでは、特にこのアジュバントの影響について考察を加える。

ガーダシル市販前臨床試験において、ワクチン接種後 1 ~ 5 日に注射部位にみられた害反応をみると、疼痛が 83.9% と最も多く、次いで腫脹、発赤であった。ところが、VLP を含まないアジュバントだけでも、その 75.4% に疼痛の害

反応が起きていた。生理食塩水では48.6%に疼痛が認められたが、注射の後に持続する腫脹や掻痒感、生理食塩水の群に比し、HPVワクチンとアジュバント注射群で2倍以上観察された⁶⁾。

アジュバントによって引き起こされる自己免疫疾患は、“ASIA: Autoimmune /inflammatory Syndrome induced by Adjuvants”と呼ばれて注目され^{22,23)}、多くのワクチンに含まれるアルミニウムなどによって引き起こされた免疫異常が原因となって生じる疾患である。

同様の免疫異常は、アジュバントだけでなく、ウイルスや細菌感染によっても生じる。サーバリックスのアジュバントの一つMPLが、エンドトキシン(LPS)の成分リピッドAの誘導体であることから推察されるように、ウイルスや細菌そのもの

のもアジュバント作用を有しながら炎症を起こしているとも考え得るだろう。

このように「ASIA」は一般の生活の中で「突然」に発症するため診断は難しく、その頻度は実際よりも遥かに高いと考えられている^{22,23)}。その診断の大基準としては、(1)臨床症状発現前に感染、ワクチン、シリコン、アジュバントのきっかけがあった、(2)典型的臨床所見として、(a)筋痛、筋炎、筋力低下、(b)関節痛や関節炎、(c)慢性疲労、寝てもすっきりしない、睡眠障害、(d)(特に脱髄による)神経学的徴候、(e)認知障害、記憶障害、(f)発熱、口内乾燥、(3)原因除去による改善、(4)当該部位の典型的病理所見、が挙げられているが²²⁾自己免疫性疾患はその標的となる組織・臓器が異なれば、現れる症状も変わるため、さら

に多彩な内容が含まれる可能性があり、因果関係の判定に当たっては柔軟な視点が求められる。

7. HPVワクチンの効果と害のバランス

HPVワクチン接種が有用か否かを判断するために最も重要なデータとして、子宮頸がんによる死亡率とHPVワクチン接種で起こる重篤反応発生率を、データをもとに推定し、得られる利益と害を比較し、表8に示した。

1) ワクチンで死亡は最大どれくらい予防できるか

米国、オーストラリア、オランダの子宮頸がんの死亡率(A)(人口10万人対)は、1.7、1.4、1.5人⁶⁾、日本では2.1人(部位不明を比例配分で算定すると2.6人)¹⁾で、これ

表8 子宮頸がん死亡率と HPV ワクチンによる重篤害反応の比較

		子宮頸がん (10万人対)		HPVワクチン					
		A. 死亡率	B. 最大予防 可能 A×0.7	出荷数 (万本) *b	接種回数 (万回) *b	接種人数 (万人) *c	重篤害反応		
							人数	C.接種 10万人対	C/B
ガーダ シル	米国	1.7	1.2	3500		1527	1498	9.8	8.2
	オースト ラリア	1.4	1.0	600		262	91	3.5	3.5
	日本	2.1(2.6)*a	1.2(1.5)	145	109	69	76*d	9~11	6~9*f
サーバ リックス	オランダ	1.5	1.1		19.2	10.8	11*e	10.2	9.7
	日本	2.1(2.6)*a	1.2(1.5)	684	546	273	785*d	26~29	17~23*f

*a: ()内は部位不明子宮がんを頸がんと体がんの比率で比例配分して推定した死亡率

*b: 日本以外のデータは、文献(Tomljenovic 2011)による。

*c,d: 日本の HPV ワクチンのデータはサーバリックス(文献 17a)ガーダシル(文献 17b)

*c: 日本の接種者数: 出荷数を1人平均接種回数(ガーダシル2.1回, サーバリックス2.5回)で除した企業による推定値。米国・オーストラリアは出荷数をもとに、平均2.3回接種と仮定して推定。オランダは接種回数から、平均1.8回接種と仮定した場合の推定接種者数。

*d: 企業報告例(すべて重篤例)と医療機関からの報告(重篤例)の合計(一部重複の可能性あり)

*e: 文献(Tomljenovic 2011)記載の575人は11人の誤り(575人は軽症も含む害反応総数)。各国の分母を接種者数で揃えた場合重篤害反応の頻度はガーダシルが10万人あたり3.5~11人、サーバリックスでは10~30人であり、それぞれ最大予防可能子宮頸がんの4~9倍、10~23倍と推定された。

*f: 各国の分母を接種者数で揃えた場合重篤害反応の頻度はガーダシルが10万人あたり3.5~11人、サーバリックスでは10~30人であり、それぞれ最大予防可能子宮頸がんの4~9倍、10~23倍と推定される。なおすでに性交を経験し感染の可能性もある女性が接種を受けた場合には、利益に対する害の倍率は、この2.5倍、すなわち15~22倍(ガーダシル)、42~56倍となることを想定しなければならない。

ら 3 国に比べ、日本の子宮頸がん死亡率はやや高めである。その一因として、日本の子宮頸がん検診率が欧米に比し 20% 台と低いことが挙げられるかも知れない。

審査結果報告書^{3ab)}や国立感染症研究所²⁾などの資料によれば、海外では、子宮頸がん中の 16 型と 18 型 HPV の検出割合が 70% であることから(表 1 参照)、HPV ワクチン接種により、16 型と 18 型の子宮頸がんがすべて防止できたと仮定すれば、その予防効果は、最大で子宮頸がん死亡率(A)の 70% と期待されている。

一方、日本では、審査結果報告書^{3ab)}でも引用されているように、14 件の文献報告を集計した Miurara(2006) の報告⁵⁾によれば、子宮頸がん患者中に 16 型と 18 型が証明された割合は 58.8% であった。そこで、海外の子宮頸がん死亡率(A)には 0.7 を乗じ、日本の死亡率(A)には 0.588 を乗じたものを子宮頸がん最大予防可能死亡率(B)とした。その結果、米国、オーストラリア、オランダ、日本で、それぞれ、10 万人当たり、1.2, 1.0, 1.1, 1.2 (1.5) 人であった。

接種時に HPV 抗体が陰性で、接種後 6 ~ 7 ヶ月間を通じて PCR 法で HPV が陰性であった人では 16/18 型 HPV による CIN2/3 の予防効果は 90% を超えていたことから、予防しうる子宮頸がんは、上記に近いと考えられる。しかしながら、実際の接種現場では、検査をするわけではないため、ガーダシルの臨床試験で採用された、MITT-3 (少なくとも 1 回接種し、1 ヶ月後受診した人)を解析対象とした場合の予防率は、40.9% であった(サーバリックスについては全く同様に考慮できる数字が発見できなかったため、40.9% を準用する)。

したがって、これを考慮すると、表 8 には示していないが、さらに防

止が期待できる子宮頸がん死亡率は少なく(表示の 40.9%)となり、10 万人あたり 0.5 (0.6) に過ぎなくなる。

2) 重篤な害反応の頻度計算のための分母

HPV ワクチン接種による重篤害反応の頻度を求めるためには、このワクチンが何人に接種されたか、その実数(あるいは推定値)が必要である。日本では、この実数を求めることは困難とされ、2013 年 3 月の HPV ワクチンの副反応報告書^{6ab)}によれば、販売から 2012 年 12 月までの出荷数、接種延回数、推定接種者数は、サーバリックスが 684 万回分、546 万回、273 万人、ガーダシルでは、それぞれ、145 万回分、109 万回、69 万人であった。なお、サーバリックスでは、1 人あたりの平均接種回数を 2.5 回と仮定して出荷数量から、ガーダシルでは、1 人あたりの平均接種回数を 2.1 回と仮定して医療機関納入数量より推計したとされている。

海外のデータは、実接種者数の推定が困難として、米国とオーストラリアでは出荷数(3500 万回分、600 万回分)、オランダでは延接種回数(19.2 万人)を分母にして、便宜的に重篤害反応の発生率が示されている⁶⁾。しかしながら、出荷数や接種延回数を分母とすると各人当たりの重篤害反応の頻度は過小評価されることは、日本のデータから明らかである。

このワクチンは 1 人に 3 回の接種が勧められており、1 人あたり平均接種回数は最大で 3 人であり、日本のデータ平均 2.1 ~ 2.5 回は実際上の接種回数として妥当と思われる。このデータは日本のデータであり、もとより海外での 1 人平均接種回数を推定したものでもなく、サーバリックス(2.5 回)とガーダシル(2.1 回)が、海外でも適用でき

るという根拠はない。しかしながら、出荷数や、接種延回数を分母とするよりは、その中間の平均接種回数 2.3 回として推定した接種実人数を用いた頻度の方が、はるかに根拠があると考え、この考えで推定した接種人数 10 万人当たりの重篤害反応の頻度を表 8 に示した。

3) 重篤な害反応の頻度計算のための分子

重篤害反応の人数は、製造販売業者からの報告と医療機関からの報告を合計したものとした。

HPV ワクチンの接種事業では、接種との因果関係の有無に関わらず、「接種後の死亡、臨床症状の重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」に該当すると判断されるものを報告対象としている。ここでの「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものとされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものであるが、医療機関からの報告と製造販売業者からの報告には重複の可能性が指摘され、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され報告が取り下げられた症例が含まれる可能性もある^{20ab)}とされる。

薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づき「重篤」と判断された症例とは、予防接種制度で収集される例とは異なる。すなわち、予防接種後に収集される例は、「予防接種後に一定の症状が現れた者については、因果関係の有無にかかわらず幅広く報告」されることが原則である。しかし、薬事法に基づく場合は、少なくとも、医師が「因果関係がありうる」と考えた害反応例であり、医師が因果関係を疑わなかった場合は、決して報告

されない。

最新の製造販売業者からの重篤副反応報告^{20ab,21ab)}のリスト中、重複例がありうる医師からの報告は除き、両ワクチンによる重篤例で接種から発症までの日数が判明している599人中、接種当日発症例は478人(79.8%)であり、3日までで90%を超え、1週間未満が94.7%、2週間未満が584人(97.5%)と大部分を占めた。接種から2週間以上の報告例はわずか15人であり、うち1ヵ月以上は3人に過ぎない。1週間以上経てから、とくに1ヵ月を経て異常を呈した場合に医師が無関係として報告しない例が多いことが推察される。

以上を念頭に再度、表8で示した重篤反応出現率に注目していただきたい。ガーダシルでは、海外で接種者10万人あたり3.5~10人、日本では9~11人と推定された。また、サーバリックスでは、海外で10万人当たり20人、日本では、26~29人に重篤害反応がみられていた。

4) 子宮頸がん死亡率低下効果と重篤害反応のバランス

これらのデータをもとに、子宮頸がんによる死亡率を低下させる最大効果に対する、重篤害反応の頻度は、海外で3.5倍から約10倍、日本では6~9倍(ガーダシル)ないし、17~23倍(サーバリックス)と推定された。

これは、HPVに完全に未感染であることが分かっている人に対する最大効果に基づいている。仮に、すでに性交を経験し感染の可能性のある女性が接種を受けた場合には、利益に対する害の倍率は、この2.5倍、すなわち**15~22倍**(ガーダシル)、**42~56倍**となることを想定しなければならない。

結論

以上、見てきたように、重篤な害反応は、救いうる死亡の数倍から20倍超、場合によっては、数十倍にもなることを想定しなければならない。そして、接種から1週間以降、特に2週間以降に発症する自己免疫系の疾患は、膠原病やギランバレー症候群、多発性硬化症などの難病であり、発症した場合、その人の一生を左右する重大な事態となる。ところが、そうした重大な害反応ほど報告され難い、という現実がある。

現在判明している規模の害と、子宮頸がんを減少させる効果とのバランスを考慮しただけでも、はるかに害が大きく、報告漏れを考慮すると、害の大きさは想像を絶するものであり、即刻HPVワクチンの接種は中止すべきである。

そして、これまで接種した全員をさかのぼって調査し、自己免疫疾患、神経難病に罹患していないか、徹底的な調査が必要であり、被害者の救済が必要である。

参考文献

- 1) 浜 六郎, 打出喜義, 子宮頸がんの疫学, TIP2013, 04
- 2) 第11回 厚生科学審議会感染症分科会 予防接種部会資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23.html>
ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート (H22年7月7日版)
- 3) 審査結果報告書 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
a) サーバリックス審査結果報告書 (2009年9月), b) ガーダシル審査結果報告書 (2011年6月)
- 4) Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H, Kariya K. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. J Infect Dis. 2004 May 15;189(10):1829-32. Epub 2004 Apr 26.
- 5) Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, Taketani Y, Yoshikawa H. Do we need a different

strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? Int J Cancer. 2006 Dec 1;119(11):2713-5.

- 6) Tomljenovic L, Shaw CA Human papillomavirus (HPV) vaccine policy and evidence-based medicine: are they at odds? Ann Med. 2013 Mar;45(2):182-93. Epub 2011 Dec 22.
- 7) Aguilar JC, Rodriguez EG. Vaccine adjuvants revisited. Vaccine. 2007 May 10;25(19):3752-62. Epub 2007 Feb 16.
- 8) Michaud JPHallé MLampron ATThériault P, 36" Préfontaine P, Filali MTribout-Jover PLanteigne AM, Jodoin RCluff CBrichard VPalmantier RPilorget ALarocque DRivest Se receptor 4 stimulation with the detoxified ligand monophosphoryl lipid A improves Alzheimer's disease-related pathology. A+improves" \o "Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America." Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jan 29;110(5):1941-6. doi: 10.1073/pnas.1215165110. Epub 2013 Jan 15.
- 9) Azmin MN, Stuart JFFlorence ATThe distribution and elimination of methotrexate in mouse blood and brain after concurrent administration of polysorbate 80. Cancer Chemother Pharmacol. 1985; 14(3):238-42.
- 10) Lenz, P, Day, PM, Pang, YS, et al. Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells. J Immunol 2001; 166: 5346-5355
- 11) Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. Mult Scler. 2009 Jan;15(1):116-9. Epub 2008 Sep 19
- 12) 申請資料概要 <http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit?>
a) グラクソ・スミスクライン (株) サーバリックスに関する資料
b) MSD(株) ガーダシル水性懸濁筋注, ガーダシル水性懸濁筋注シリンジに関する資料
- 13) Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Background Document: Gardasil HPV Quadrivalent Vaccine. May 18, 2006 VRBPAC Meeting. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B3.pdf>
- 14) Hsu HE, Shutt KA, Moore MR, Beall BW, Bennett NM, Craig AS, Farley MM, Jorgensen JH, Lexau CA, Petit S, Reingold A, Schaffner W, Thomas A, Whitney CG, Harrison LH. Effect of

- pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. N Engl J Med. 2009 Jan 15;360(3):244-56. doi: 10.1056/NEJMoa0800836.
- 15) Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, Shew ML, Glynn S, Bernstein DI. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. Pediatrics. 2012 Aug;130(2):e249-56. Epub 2012 Jul 9.
- 16) Merck & Co. Gardasil product sheet. Date of Approval Date of Approval 2006, p.1-26
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM111263.pdf>
- 17) 平成 24 年度第 7 回医薬品等安全対策部会安全対策調査会, 第 3 回子宮頸がん等ワクチン, 第 2 回インフルエンザワクチン, 第 2 回不活化ポリオワクチン, 第 1 回日本脳炎ワクチン予防接種後副反応検討会 (合同開催 2013 年 3 月 11 日) 資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x5rx.html>
- a) 資料 1-1 子宮頸がん予防ワクチン (サーバリックス) の副反応報告状況
- b) 資料 1-2 子宮頸がん予防ワクチン (ガーダシル) の副反応報告状況
- 18) 平成 24 年度第 4 回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び第 2 回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会及び第 1 回不活化ポリオワクチン予防接種後副反応検討会の合同開催 (2012 年 10 月 29 日) 資料
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002n1p8.html>
- 資料 1-1 子宮頸がん予防ワクチン (サーバリックス) の副反応報告状況 (PDF)
- 資料 1-2 子宮頸がん予防ワクチン (ガーダシル) の副反応報告状況 (PDF)
- 19) Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. Neurology. 2011 Sep 20;77(12):1143-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e31822facdd. Epub 2011 Aug 24.
- 20) Fromont A, Binquet C, Sauleau E, Fournel I, Despalins R, Rollet F, Weill A, Clerc L, Bonithon-Kopp C, Moreau T. National estimate of multiple sclerosis incidence in France (2001-2007). Mult Scler. 2012 Aug;18(8):1108-15. Epub 2012 Feb 1.
- 21) Chung SE, Cheong HK, Park JH, Kim HJ. Burden of disease of multiple sclerosis in Korea. Epidemiol Health. 2012;34:e2012008. doi: 10.4178/epih/e2012008. Epub 2012 Nov 30.
- 22) Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. J Autoimmun. 2011 Feb;36(1):4-8. Epub 2010 Aug 13.
- 23) Agmon-Levin N, Hughes GR, Shoenfeld Y. The spectrum of ASIA: 'Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome induced by Adjuvants'. Lupus. 2012 Feb;21(2):118-20.

子宮頸がんの疫学と HPV ワクチン

浜 六郎 *1, 打出喜義 *2

*1: NPO 法人医薬ビジランスセンター (薬のチェック)

*2: 金沢大学附属病院

子宮頸がんが増加しているとされ¹⁾, ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの必要性が叫ばれている。本当に子宮頸がんは増加しているのか, 罹患率と死亡率を区別して検討を加える。

HPV ワクチンの必要性の検討の出発点として必須であるこの点について, 問題点を指摘しているのは, これまでのところ, 「薬のチェックは命のチェック」に掲載した筆者(浜)の記事²⁾以外に知らない。

「薬のチェックは命のチェック」の記事を基本に, さらに正確な子宮頸がんの死亡率推移の推定値を示し, 日本における子宮頸がん予防の妥当性検討のための基礎となるデータを検証する。

これらの状況をみると, 感染症としての子宮がん死亡が, 他の感染症死亡にややおくらせて減少してきた

と考えられる。現在, 子宮頸がんは, その死亡率を見る限り微増程度である。子宮がん健診により単に発見が早まり, その罹患率が上昇しているだけであることが明瞭である。

また, HPV ワクチンの有効性の根拠は極めて脆弱であり, 仮にがん死を救えたとしても年間 10 万人に最大限約 1.2 から 1.5 人あるいは, 場合によってはさらに少ない。しかし, 重篤な害はそれよりもはるかに大きく, HPV ワクチンは百害あって一利なしである³⁾。

子宮頸がんは戦後減少してきた

多くのがんが戦後増加してきている中で, 子宮がんは, 胃がんとともに, 急速に「減少」した(図 1)⁴⁾。子宮がんによる 2011 年の死亡者数は, 人口動態統計によれば, 子宮がん 6075 人, 子宮頸がん 2737 人, 子宮体がん 2034 人, 女性の全部位

のがんに占める子宮がんの割合は, それぞれ 4.2%, 1.9%, 1.4%, 残り 0.9%が部位不明である。

しかし, 日本では 1958 年(昭和 33)当時は, 子宮頸がんと子宮体がんが区別されていない子宮がん(部位不明の子宮がん)が 70%を占めていた。その後, 部位不明の子宮がんの割合は, 1975 年(昭和 50)までは 50%を超えていたが, 1985 年に 30%を切り, 1993 年には 20%を切り, 2009 年でもなお部位不明は 14%である。

一方, 頸がん死亡率/体がん死亡率比(倍率)は, 統計データのある 1958 年に 3 倍であったのが 67 年 5 倍と漸増し, 72 年には最大値 8.6 倍を記録し, その後漸減し, 1986 年には 4 倍を切り, 2001 年には 2 倍を切り, 2007 年以降は 1.5 倍前後で推移している(07 年 1.5, 08 年 1.4, 09 年 1.6 倍)。

したがって, 部位不明が多い時期における子宮頸がんの死亡率の信頼性は極めて低いと考えられ, 子宮頸がん死亡率の推移をみるためには, 不明部分を, 頸がんと体がんの比率に応じて比例配分してそれぞれ

図1 主要ながん死亡率の推移(年齢調整死亡率)

http://ganjoho.jp/pro/statistics/gdb_trend.html?1%1 より引用

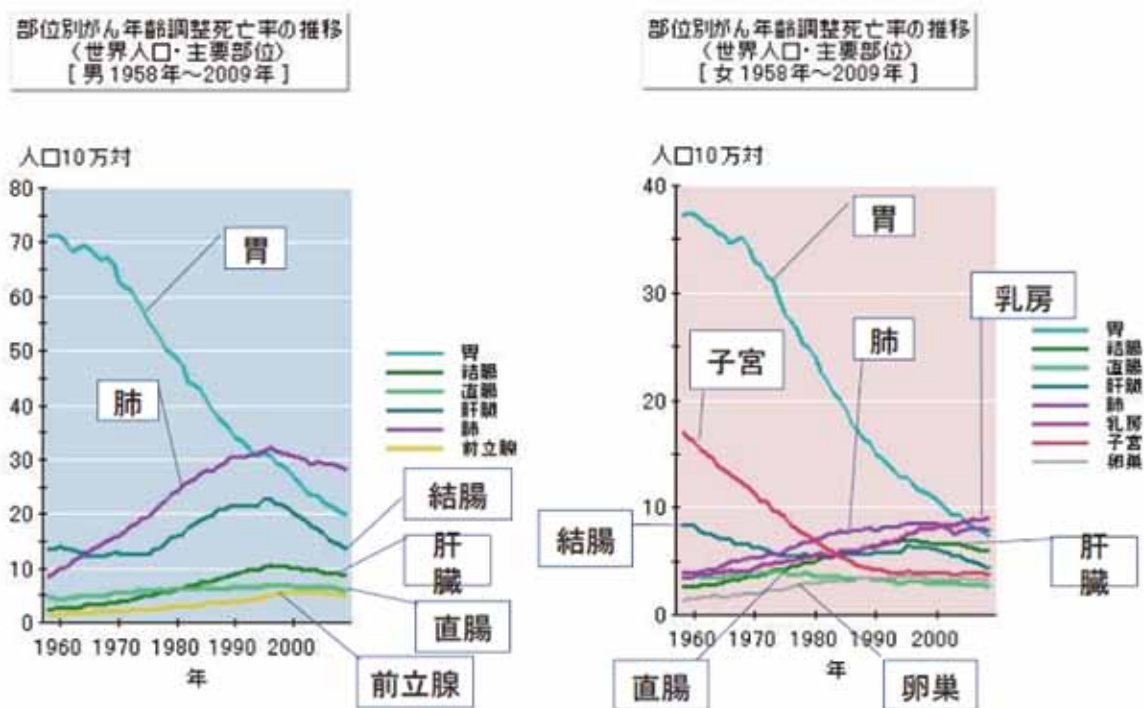
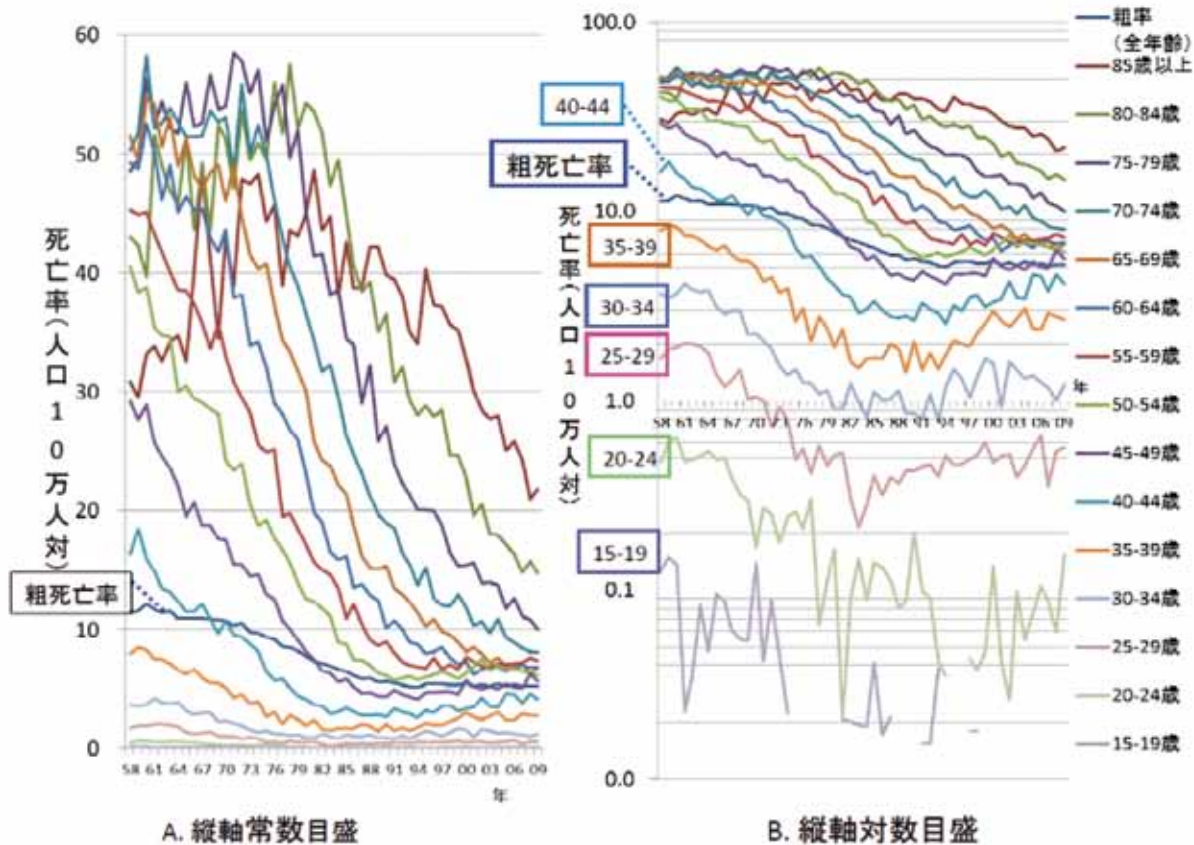


図2 子宮頸がん年齢階級別死亡率推移(人口10万人対)



人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編)のデータより推定した。

推定方法: 部位不明の子宮がんを、子宮頸がん和子宮体がんの比率で比例配分し、子宮頸がんおよび子宮体がんそれぞれに加えて求めた。

の死亡率を推定する必要がある。

こうして得た子宮頸がんの年齢階級別年次推移を、図 2 に示す。たとえば、子宮頸がんの場合、40 歳台前半(40～44 歳)では、人口 10 万人当たり死亡率は、1958 年に 16.3 人、70 年 10.7 人、80 年 4.1 人、83 年には 2.9 人に減少し、その後は 10 年以上にわたり 3 人前後で推移し、97～04 年は 3.5～4.2 台、05 年以降は 4.0～4.6 程度と微増している。

子宮頸がん現在の死亡増加は「微増」

最近では、「30 代女性で子宮頸がんが増加しているので HPV ワクチンを」¹⁾という考えが、ワクチン接種を推進する理由の根拠として主張され、公費負担が当然のこのように主張され、一般にも信じられているようである。

しかし、「30 歳代女性で子宮頸がん増加」が著明なように見える

のは、罹患率 1) であって、死亡率はかろうじて微増である(図 2)。

むしろ顕著であるのは、図 1 で示したように、戦後から 1980 年頃までの子宮がんの減少傾向である。一般の感染症の減少ほど急速ではないが、ややそれに遅れて減少しているように見える。胃がんの原因として、ヘリコバクター・ピロリ感染の関与が確立している⁵⁾。したがって、胃がんの減少についても、感染症の減少(あるいは感染に伴う合併症の減少)に伴うがん死亡の減少が考えられる。この点で、胃がんの減少と子宮がんの減少の共通性をみることでできよう。

頸がんと体がんは同じ傾向—脂質摂取量と逆相関

戦後、日本人の暮らしは大きく変化した。特に食生活の改善が、戦後の感染症の減少に大きく関与していると考えられている。

そこで、「国民健康・栄養の現状(2009 年版)」⁶⁾より、各種栄養摂取量を抜粋したのが図 3 である。タンパク質や脂質の摂取量と、子宮がん死亡率は、ちょうど鏡像のように変化している。とりわけ、脂質総摂取量や動物性タンパク質と関係が強そうである。

そこで、子宮頸がんの各年齢別死亡率と脂質摂取量(総量および動物性)、タンパク質摂取量(総量および動物性)との相関係数を求め、表 1、図 4 に示した。栄養調査の値が、おおむね 5 年毎であったので、子宮頸がん、子宮体がんについては、各年の前後 5 年間の平均値を計算して比較した。

その結果、70 歳以上と 15 歳未満を除いて、相関係数の平均値をとると、子宮頸がんは脂質総量との相関が最も強く($r = -0.936$)、ついで動物性タンパク質($r = -0.919$)と動物性脂質($r = -0.901$)が続く。

図 3： 栄養摂取量の推移

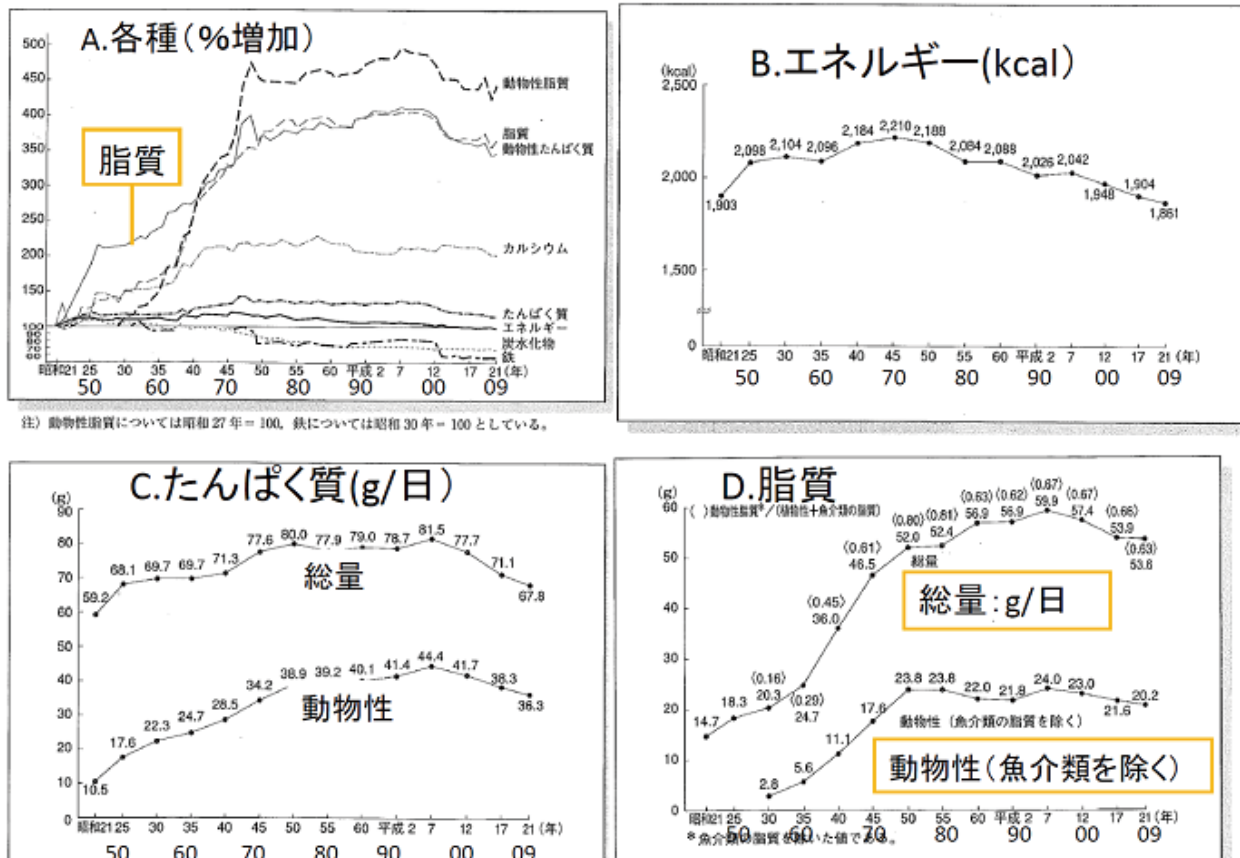


表1 脂質摂取量と子宮頸がん年齢別死亡率との相関

年齢	総脂質量		脂質(動物性)		たんぱく質総量		動物性たんぱく質	
15-19歳	-0.924	**	-0.913	**	-0.400	NS	-0.900	**
20-24歳	-0.941	***	-0.917	**	-0.542	NS	-0.937	***
25-29歳	-0.961	***	-0.949	***	-0.575	NS	-0.942	***
30-34歳	-0.961	***	-0.958	***	-0.585	NS	-0.946	***
35-39歳	-0.974	***	-0.960	***	-0.631	NS	-0.969	***
40-44歳	-0.975	***	-0.945	***	-0.555	NS	-0.960	***
45-49歳	-0.971	***	-0.929	***	-0.501	NS	-0.948	***
50-54歳	-0.957	***	-0.908	**	-0.458	NS	-0.934	***
55-59歳	-0.929	***	-0.873	**	-0.411	NS	-0.909	**
60-64歳	-0.881	**	-0.814	*	-0.332	NS	-0.861	**
65-69歳	-0.824	*	-0.745	*	-0.234	NS	-0.801	*
70-74歳	-0.735	*	-0.638	<0.1	-0.120	NS	-0.709	*
75-79歳	-0.617	NS	-0.504	NS	0.029	NS	-0.583	NS
80-84歳	-0.402	NS	-0.282	NS	0.272	NS	-0.348	NS
85歳以上	-0.183	NS	0.286	NS	0.762	*	0.258	NS
粗死亡率(全年齢)	-0.861	**	-0.784	*	-0.314	NS	-0.843	**
69歳以下との 相関係数の平均値	-0.936		-0.649		-0.169		-0.694	

すなわち脂質総量(特に動物性脂質)や動物性タンパク質の摂取量が増加するとともに子宮頸がん死亡率は減少し、それらの摂取量の低下とともに増加している。

脂質と動物性タンパク質の逆相関はたまたまか？

子宮頸がんはHPV感染症との関係が強いが、子宮体がんは一般的には、エストロゲンや肥満との関係が指摘されており⁷⁾、死亡率の傾向も成因も、頸がんとは異なる傾向を示すと考えられている。

脂質やタンパク質摂取が多くなることと、感染症の減少との関係には、一般的にみて公衆衛生あるいは生活の向上といった交絡因子が関係している可能性がありうる。一方、感染症の減少とがん死亡率の減少には、タイムラグがあるはずだが、子宮頸がんは脂質摂取との関係にタイムラグがないことは、感染症の軽減によるよりも、脂質摂取が直接的にがん発症や悪化に影響しうる可能性を考える必要があるかもしれない。

脂質ラフトと感染症

感染症としての子宮頸がんは脂質・タンパク質との関連は、以下のように考察しうる。

ウイルスや細菌などによる感染症と脂質、特に脂質ラフトの主要な成分としてのコレステロールとの関連が指摘されている^{8,9)}。つまり、HCV感染では、LDL受容体がコレステロール受容体でもあるため、低LDL-コレステロール状態は感染リスクがありコレステロールが感染を防御し、ひいては肝がんを防止すると考えられる⁸⁾。HPVについては、種々の受容体との親和性が検討されているものの、現在までのところ、関連は否定的である¹⁰⁾。

しかしながら、子宮頸部の扁平上皮がん細胞では、正常細胞に比べて、糖脂質の豊富な脂質ラフトがダウンレギュレートされているとされる¹¹⁾。

あらゆる細胞にあり生命活動に必須のシグナル伝達に重要な役割を担い、構造的にも重要な役割を担っている脂質ラフトは、コレステロー

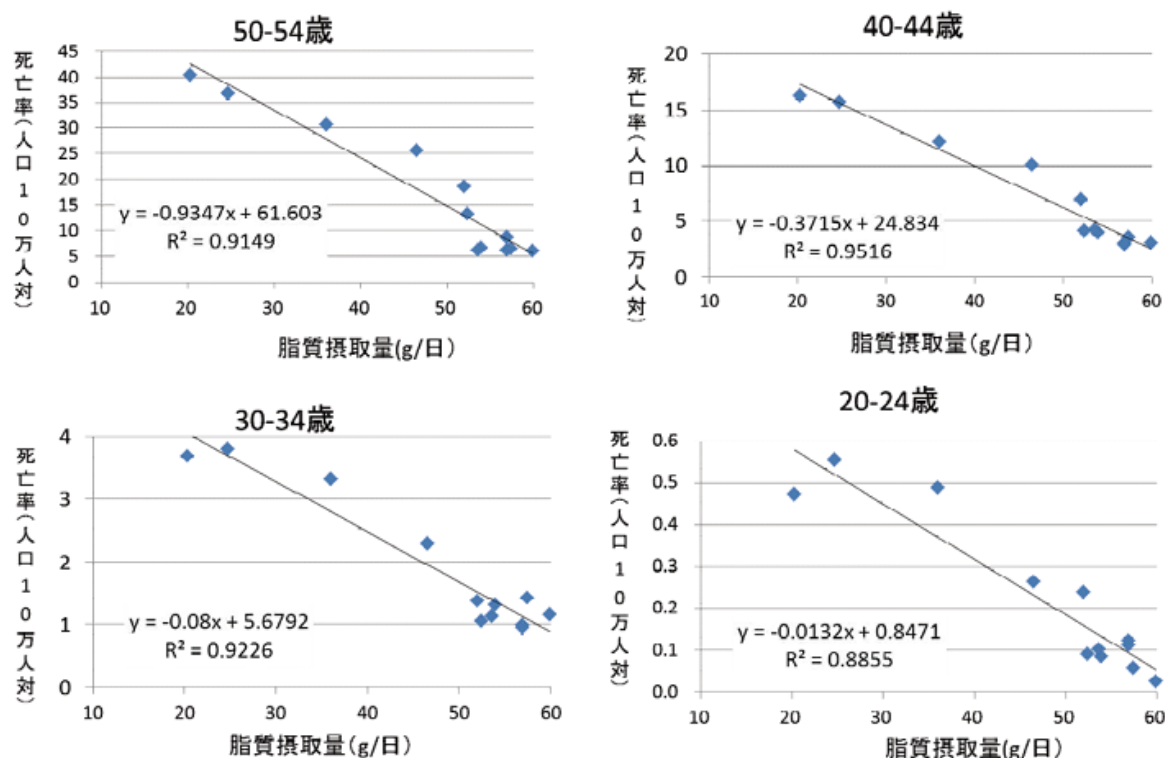
ルとリン脂質・糖脂質・タンパク質でできている。したがって、これらの原料である脂質とタンパク質の不足をきたすと、感染防御機能の低下をまねくことは容易に推察できよう。

子宮頸がん死亡率と栄養素、特に脂質と動物性タンパク質との密接な逆相関、脂質摂取によりインスリン分泌過剰が抑制されるなど代謝面でがん抑制につながりうること、正常な細胞の形態および機能に維持における脂質の重要性を考慮すると、適切な量の脂質と動物性タンパク質の摂取がHPV感染防御ならびに子宮頸がん死亡の減少に極めて重要であると考えられる。

HPV：ヒトパピローマウイルス¹²⁾

ヒトパピローマウイルス(HPV)は、DNAが二重らせん状構造の環状ウイルスで、16型のHPV(HPV-16)は、7900の塩基がペアで結合している。培養が困難で、型の分類はもっぱら、検出部位と、DNA同定による遺伝子型で行われている。

図 4. 脂質摂取量と子宮頸がん死亡率との相関



HPV は、種特異性が極めて高く、また、宿主とする細胞の特異性も高い。すなわち、同じ種の HPV でも、粘膜型と皮膚型では住み分けが明瞭であり、粘膜型は性器周辺の皮膚を除いて、皮膚で検出されることはまれであり、皮膚型の HPV が粘膜部分で検出されることはまれである。

また、HPV への感染は性交に際して粘膜に小さな傷が生じることで基底細胞に感染するとされる¹²⁾。したがって、感染源としては、パートナーからの HPV だけでなく、自己の性器周辺に常在している HPV も考えられる。

また、コンジローマの発症や増殖には免疫機能の低下が大きく関係している¹²⁾。同様に、免疫の低下は、HPV 感染後の持続感染、ひいては発がん、あるいは発症したがんの増悪につながりうる。

死亡率からみた HPV ワクチンの有効性と安全性

HPV ワクチン接種を推進する理由として、子宮頸がんの罹患率が現在増加しているといわれているが、

それは見かけだけ(罹患率の増加が死亡率の増加に繋がらない)と考えられる。死亡率の推移でみると、子宮頸がん死亡は増加したとしても微増であり、これを HPV ワクチンで防止可能と予測することは困難である。そのような観点から、今一度、HPV ワクチンの有効性と安全性の検討が必要である。

参考文献

- 1) 第 11 回 厚生科学審議会感染症分科会 予防接種部会資料 3-3, 国立感染症研究所, ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版) <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000000bx23.html>
- 2) 浜六郎, 薬のチェックは命のチェック, No44
- 3) 打出喜義, 浜六郎, 小林真理子, 別府宏園, HPV ワクチンの効果と害, TIP 誌 2013.4 月号
- 4) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター提供資料を下記 URL より引用 http://ganjoho.jp/pro/statistics/gdb_trend.html?1%1
- 5) National cancer Institute Fact sheet "Helicobacter pylori and Cancer". <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/h-pylori-cancer>

- 6) 独立行政法人, 国立健康・栄養研究所, 国民健康・栄養の現状 - 平成 21 年度厚生労働省国民健康・栄養調査報告より -, 第一出版, 2012 年 11 月
- 7) 田中 憲一監修, 子宮がん (子宮体がん) 治療ガイドライン, <http://www.ebm.jp/disease/ladies/02shikyugan/guide2.html>
- 8) 浜六郎, 浜崎智仁, 奥山治美, 低コレステロールと病気: 脂質ラフト, HCV と LDL 受容体, スタチンの害, TIP 「正しい治療と薬の情報」 27(10):137-145. 2012
- 9) Simons K, Eehalt R. Cholesterol, lipid rafts, and disease. J Clin Invest. 2002 Sep;110(5):597-603
- 10) Raff AB, Woodham AW, Raff LM, Skeate JG, Yan L, Da Silva DM, Schelhaas M, Kast WM. The Evolving Field of Human Papillomavirus Receptor Research: A Review of Binding and Entry. J Virol. 2013 Mar 27. [Epub ahead of print: PubMed abstract]
- 11) Hatta M, Nagai H, Okino K, Onda M, Yoneyama K, Ohta Y, Nakayama H, Araki T, Emi M. Down-regulation of members of glycolipid-enriched membrane raft gene family, MAL and BENE, in cervical squamous cell cancers. J Obstet Gynaecol Res. 2004 Feb;30(1):53-8.
- 12) Shah KV Chapter 237 Human Papillomaviruses in Gorbach et al ed Infectious Diseases 3rd ed

転移性前立腺癌の二次治療

—症状緩和のためのプレドニゾンと放射線療法—

* Second-line treatment of metastatic prostate cancer: Prednisone and radiotherapy for symptom relief

** Prescrire International 2013; Vol. 22(136): 74-78

要約

- アンドロゲン抑制による一次治療は、最初、転移性前立腺癌の症状を非常に効果的に軽減させる。
- アンドロゲン抑制がもはや病気の進行や症状をコントロールできない時、どの治療方法が生存期間と QOL を改善することが知られているだろうか？この質問に答えるために、プレスクリル誌では独自の方法を用いてエビデンスのレビューを行った。
- 低用量のコルチコステロイド、例えばプレドニゾン 1 日 5 ～ 10mg は、20 ～ 40% の患者の症状を緩和させることで数ヵ月間は QOL を改善するようである。
- プレドニゾンを併用すると、ドセタキセル(細胞傷害性抗がん剤の一種)は疼痛緩和と QAL の観点から、ミトキサントロンよりも有効な傾向がみられる。ドセタキセルは、生存期間を約 2 ヶ月延長させるが、患者の四分の一に重大な有害作用を引き起こす。この併用療法にさらにエストラムスチンを加えると、生存期間は延長するが、重大な血栓塞栓事象のリスクを伴う。ベバシズマブの併用が、生存に影響を及ぼすことは証明されていない。
- ドセタキセルによる細胞傷害性化学療法が不成功に終わった場合に使用される、2 種類のホルモン療法、アビラテロン(abiraterone)とエンザルタミド(enzalutamide)、は、生存期間を約 4 ～ 5 ヶ月延長させるようであり、有害作用も比較的少ない。しかしいずれの場合も、その根拠とされているのはただ 1 件の臨床試験に過ぎない。
- カバジタキセル(cabazitaxel)も、生存の観点からはある程度有効だが、その有害作用プロフィールはアビラテロンより好ましくない。
- ビスホスホネートは骨転移の合併症を防ぐために使用されているが、その臨床試験のメタアナリシスは、疼痛緩和の点でも顕著な有益性を示さなかった。ビスホスホネートには、患者を重大な有害作用にさらす恐れがあり、その使用を正当化するほどの十分な効果はない。
- 1 件の臨床試験によると、デノスマブの益対害バランスはゾレドロン酸(ビスホスホネートの一種)のそれと同じだった。
- 外照射療法、あるいは、ストロンチウム-89(ラジオアイソトープ)の静脈内点滴は、いずれも骨転移による疼痛を 70% 以上の症例で和らげる。
- アンドロゲン抑制療法にもかかわらず転移性前立腺癌が進行する場合、現時点(2012 年)では主に二つの選択肢がある。①コルチコステロイド＋外照射療法 or ラジオアイソトープ点滴を併用した緩和治療；および②ドセタキセル使用後にアビラテロンを用いる治療法だが、後者には生存期間を少し延長させる効果があるが、その代わり重大な有害作用の可能性もある。

転移性前立腺癌の一次治療は、去勢(精巣摘除術)かゴナドレリンアゴニストの使用によるアンドロゲン抑制が基本である¹⁾。一般にこの治療法は、18 ～ 24 ヶ月後(中央値)には、もはや転移性前立腺癌の進行をコントロールする効果を失う²⁻⁴⁾。アンドロゲン抑制療法が効かなくなった場合、癌治療を行わなければ、1 年以内に約 50% の患者が死亡する(註 a)²⁻⁴⁾。

このような場合、転移性前立腺癌に対してどの治療法が、生存期間や QOL に好ましい効果をもたらすだろうか？この間に答えるために、プレスクリル誌では独自の方法を用いてエビデンスのレビューを行った。

この記事では、オピオイドのような非特異性鎮痛薬、脊髄圧迫の治療、あるいは、腫瘍に伴う尿路閉塞の治療(経尿道的前立腺切除、尿道内または尿管内プローブ、経皮的尿路変更術、あるいは、骨盤放射線療法)等については扱わないことにする。

1. 低用量コルチコステロイド：一部の患者にとっては QOL を改善

転移性前立腺癌がもはやアンドロゲン抑制によってはコントロールできないとき、多くの診療ガイドラインは、ゴナドレリンアゴニストによる治療は継続したまま、抗アンドロゲン薬を中止することを勧めている(註 b；訳註)³⁻⁶⁾。しかしこれらの提案は後ろ向き研究のデータに基づくものであり、エビデンスとしては弱い。

非対照試験の示唆するところでは、ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾン 5 ～ 10mg/day、あるいは、デキサメタゾン 0.5mg/day を用いた低用量コルチコステロイド療法が症状を緩和し、20 ～ 40% の患者で数ヵ月間の QOL 改善がみられる^{4,6,7)}。通常、これらの投与量では、コルチコステロイドの有害作用は比較的少なく、受容しうるものである。

このような条件下で時々使用される他の薬と同様に、コルチコステロイドは、糖尿病、骨粗鬆症、筋萎縮、及び顎骨壊死のリスクを伴う⁸⁾。

II. 細胞傷害性化学療法：生存期間が数ヵ月延長

この段階では、各種の細胞傷害性薬剤も使用され、特にミトキサントロンとドセタキセルが用いられる。これらにはある程度 QOL を改善する効果がある(註 c)。

a) ミトキサントロン：QOL は改善するが、延命効果はない

アンドロゲン抑制ではコントロールできなくなった転移性前立腺癌患者を対象にした 3 件のランダム化比較試験で、ミトキサントロン(アントラサイクリン系細胞傷害性薬)静脈内投与+コルチコステロイド治療群とコルチコステロイド単剤治療群との比較が行われた^{9,10)}。ミトキサントロンは疼痛を和らげ QOL を改善したが、生存には影響を及ぼさなかった^{3,4,9,10)}。

ミトキサントロンには、白血病その他の有害作用のリスクと同時に、血液毒性、心毒性、胃腸毒性があるので、その使用は慎重に行われるべきである^{11,12)}。

b) ドセタキセル：一部の患者で QOL と生存期間のわずかな改善がみられる

ドセタキセルは細胞傷害性タキサン化合物であり、静注点滴製剤だが、ミトキサントロンとの比較だけが行われている。

1006 人の患者を対象に行われたランダム化非遮蔽試験では、ドセタキセル(75mg/m²を 3 週間毎に投与)+プレドニゾン投与群の生存期間(中央値)が 18.9 ヶ月であったのに対し、ミトキサントロン+プレドニゾン投与群のそれは 16.5 ヶ月だった(p=0.009)^{10,13,14)}。ドセタキセ

ル+プレドニゾン併用療法を受けた群では、22%の患者で標準尺度を用いて測定した QOL に改善がみられたが、ミトキサントロン+プレドニゾン併用療法を受けた群では改善が見られた患者は 13% だった。疼痛緩和を体験したのは、ドセタキセル治療群の 35%、ミトキサントロン治療群の 22% であった^{13,14)}。しかし、ドセタキセル+プレドニゾン併用療法は、約四分の一患者に重大な有害作用を引き起こした¹³⁾。

674 人の患者を対象に行われたランダム化非遮蔽試験では、ドセタキセル+エストラムスチン併用療法が、ミトキサントロン+プレドニゾン併用療法よりも生存期間(中央値)の点で、有意に効果的だった(17.5 vs. 15.6 ヶ月；p=0.02)^{10,13)}。

ドセタキセルの有害作用は多数あり、ときに重大である。有害作用には、好中球減少、貧血、末梢神経障害、虚血性大腸炎、下痢、筋肉痛、過敏性反応、体液貯留、脱毛、爪の障害がある¹²⁻¹⁴⁾。

c) エストラムスチンあるいはベバシズマブの追加：あまりに多い有害作用

エストラムスチンは、エストラジオールとノルムスチン(アルキル化剤)の配合剤である。細胞傷害性化学療法(ドセタキセル、パクリタキセル、イクサベピロン又はビンブラスチン)にエストラムスチンを加えることの利益を評価する 5 件のランダム化試験のメタアナリシスには、全部で 605 人の患者が含まれていた¹⁵⁾。メタアナリシスの結果、エストラムスチンを追加したことで、1 年生存率は統計的に優位の増加(61% vs. 52%)をもたらしたが、エストラムスチンは 4% の患者(vs. 0.4%, p=0.02)で重大な血栓塞栓事象を引き起こした¹⁵⁾。従って、エストラムスチンの有益性は、有害作用の重大さを勘案すると相殺されて

しまう。

1050 人の患者を対象にした二重遮蔽ランダム化プラセボ対照試験によると、ドセタキセル+プレドニゾン併用療法にベバシズマブを追加しても、重大な有害作用の発生率が増加するだけで、生存率の改善はみられなかった¹⁶⁾。

III. ドセタキセルが奏効せぬとき：カバジタキセルよりアビラテロン

一次細胞傷害性化学療法が失敗に終わったあとの、治療選択肢に関するデータは少ない。このような状況に対する治療法として、2012 年半ばの時点で、最もよく評価・検討が行われているのは、カバジタキセル(細胞傷害性薬)、及びアビラテロンとエンザルタミドの 2 種類のホルモン療法である。

a) カバジタキセル：2 ヶ月の寿命延長、しかし毒性が非常に強い

カバジタキセルはドセタキセルに似たタキサン系化合物であり、その評価は、一次化学療法が奏効しなかった例を対象に行われた 1 件の非遮蔽ランダム化比較試験があるに過ぎない。対象は、ドセタキセルが効かなかった 755 人の患者である¹⁷⁾。全生存期間の中央値はカバジタキセル+プレドニゾン群が 15 ヶ月であったのに対し、ミトキサントロン+プレドニゾン群が 13 ヶ月で、統計的有意差がみられた。しかし、重大な有害反応で治療を中止した患者はカバジタキセル群が多かった(18% vs 8%)。その上、カバジタキセル投与患者の 4.9% は治療終了後 30 日以内に死亡したが、ミトキサントロン投与患者で死亡したのは 1.9% だった¹⁷⁾。

b) アビラテロン：ある臨床試験では生存期間が 4 ヶ月延長

ドセタキセルが奏効しない例に対して、経口アンドロゲン合成阻害剤

のアビラテロンは、優れた益対害バランスを示すようである。

アンドロゲン抑制剤やタキサンによる化学療法に抵抗性のある転移性前立腺がん患者1,195人を対象に行われた二重遮蔽試験で、プラセボ＋プレドニゾン or プレドニゾン投与群の生存期間中央値が11.2ヵ月であったのに対し、アビラテロン＋プレドニゾン or プレドニゾン投与群のそれは15.8ヵ月であった($p<0.0001$)^{18,19)}。アビラテロンの有害作用としては、浮腫、動脈性高血圧、低カリウム血症、中等度の肝毒性、心不整脈などがあり、ときに心不全をきたすことがある。

c) エンザルタミド：ある臨床試験では生存期間が5ヵ月延長

ドセタキセルが奏効しなかった1,199人を対象に行われた二重遮蔽ランダム化プラセボ対照試験で、エンザルタミド(アンドロゲン受容体拮抗剤)は、プラセボ投与群に比し、生存期間を5ヵ月だけ延長した(18.4ヵ月 vs 13.6ヵ月； $p<0.001$)。エンザルタミド群ではまた、QOL改善が43%の患者にみられたのに対し、プラセボ群では18%にとどまった($p<0.001$)²⁰⁾。

この臨床試験でみられたエンザルタミドの有害作用としては、易疲労、下痢、火照り、筋肉痛、頭痛、高血圧などがあった。けいれんはエンザルタミド群で0.6%に起きたが、プラセボ群では見られなかった²⁰⁾。

IV. ビスホスホネート：疼痛に対してはあまり効果なし

前立腺がんにおけるビスホスホネートの評価は、いくつかの異なる目的をもっている。たとえば、アンドロゲン抑制に起因する骨折のリスクを減らすため；アンドロゲン抑制に失敗した後の骨転移による合併症(疼痛、骨折、脊髄圧迫、高カルシウム血症)を減らすため；骨転移の

予防のため等である。

a) 効果は乏しい

コ克蘭・グループが行ったシステマティック・レビューとメタアナリシスでは、前立腺がんの骨転移患者を対象に、ビスホスホネートとプラセボ or 無治療とを比較した10件の臨床試験が特定された²¹⁾。登録された1,955人の患者の大部分が骨転移による痛みを訴えていた。すべての患者がホルモン治療を受けているか、受けたことがあった。10件の内訳は、クロドロロン酸に関する試験が7件、ゾレドロロン酸、パミドロロン酸、エチドロロン酸に関する試験が各1件ずつであった。

これらの臨床試験のうち3件(対象患者総数1,332人)は、“骨関連事象(skeletal events)”に関するビスホスホネートの治療効果を検証するものであった。“骨関連事象”とは高カルシウム血症、病的骨折、骨合併症に対する放射線治療や手術等を含む複合エンドポイントのことである²¹⁾。ビスホスホネートは、この複合エンドポイントに関して、対照群よりも優れた効果を示し、その発現率はビスホスホネート群で38%、対照群で43%だった($p=0.05$)。しかし、これらの事象を個々にみても、両群間に統計的有意差はなかった。

疼痛緩和をエンドポイントとする4件の臨床試験のメタアナリシスでは、ビスホスホネート群と対照群の間に統計的有意差はなかった²¹⁾。

b) 重大な有害反応はしばしば

ビスホスホネートの有害反応としては、経口薬の場合胃腸潰瘍；顎骨壊死(使用患者の薬1%)；腎不全；筋骨格系疼痛等がある^{22,23)}。臨床試験では、対照患者の30%が嘔気を訴えていたのに対し、ビスホスホネート群では39%だった($p=0.03$)²¹⁾。

V. デノスマブ：ビスホスホネートには辛うじて勝るが、追跡調査は乏しい

デノスマブはモノクローナル抗体だが、EUでは2011年に固形腫瘍や骨転移をもつ成人患者の骨格系合併症の予防薬として承認された(註d)²⁴⁾。

アンドロゲン抑制ではもはやコントロールできなくなった前立腺癌で少なくとも一つ以上の骨転移がある患者1,904人を対象に、デノスマブ皮下注とゾレドロロン酸静注とを比べる二重遮蔽ランダム化比較試験が行われた²⁵⁾。デノスマブは骨関連事象の初発を遅れさせる(中央値で比べるとデノスマブ21ヵ月 vs ゾレドロロン酸17ヵ月)という点で、ゾレドロロン酸よりも勝っていた。しかし、全生存に関しては、差がなかった。デノスマブの方が顎骨壊死(2.3% vs 1.3%)や低カルシウム血症(13% vs 6%)を引き起こすことが多かった²⁵⁾。疼痛の悪化までの期間は薬5ヵ月(中央値)で、両群間に差はなかった²⁴⁾。

さまざまな癌から骨転移をきたした患者を対象に、デノスマブとゾレドロロン酸とを比べた3件の臨床試験では、有害反応の全般的頻度はどちらの薬も同じくらいだった(約56%)。顎骨壊死(1.8% vs 1.3%)と低カルシウム血症(9% vs 5%)はデノスマブの方が多かったが、腎不全(2.6% vs 3.7%)はデノスマブの方が少なかった²⁴⁾。デノスマブが用いられるようになってからまだ数年しか経っていないにも拘わらず、その有害反応プロファイルはすでに芳しいものではない。

VI. 骨転移に対する放射線治療：鎮痛効果

外照射療法とラジオアイソトープ注射は骨転移による疼痛の緩和に広く用いられている。

a) 外照射療法：70% 以上のケースで有効

有痛性の骨転移に対する外照射療法は、1 回だけの照射であれば、分割照射することもある。疼痛は、少なくとも 70% 以上の患者で、部分的あるいは完全に緩和される^{2,4,26,27)}。

その有害反応(倦怠感、皮膚障害、嘔気)は、一般にそれほど激しいものではない^{27,28)}。

横隔膜の片側だけに有痛性の多発転移がある患者には、ときに半身放射線照射が行われる²⁹⁾。この治療法は 45% の患者で嘔気・嘔吐をみると同時に、約三分の一の患者で血液製剤の輸液を必要とするような血液毒性を引き起こす²⁾。

b) ラジオアイソトープの静注：ストロンチウム -89 が標準

外照射に代わる治療としては、骨転移に結合するラジオアイソトープの静注投与があり、特に横隔膜の両側に有痛性の転移を生じた例では適応となる^{2,4,30)}。

幾種類かのラジオアイソトープが検討されている。外照射療法とストロンチウム -89 注射とを比べたランダム化比較試験が 2 件あり、対象患者総数は 487 人であった^{29,31)}。鎮痛効果はどちらの治療法も同程度だった。一つの比較試験では、ストロンチウム -89 のほうが新たな有痛性転移の出現を予防する点では勝っていた(統計的に有意)。別の試験では全生存の中央値は、ストロンチウム -89 治療を受けた群の方が数カ月長かった(11 カ月 vs 7 カ月； $p = 0.046$)²⁹⁾。

ストロンチウム -89 や細胞傷害性化学療法の血液毒性(白血球減少、血小板減少)には、蓄積的作用がある^{3,29,32)}。当初、患者の 10 ～ 15% で疼痛が悪化し、ときには著しい痛みとなる^{29,30)}。上述の 2 つのランダム化比較試験では、外照射と比べて

有害反応(血液毒性、嘔気・嘔吐)に、統計学的有意差はなかった³¹⁾。

サマリウム -153 やレニウム -186 の静注は、前立腺癌の骨転移患者に対して、プラセボよりも疼痛減少効果が優れていた。いずれのアイソトープも生存に関しては有効性が証明されていない^{29,31)}。その疼痛緩和効果や有害反応プロフィールは、ストロンチウム -89 のそれと似たようなものである^{29,32)}。

間接的な比較では、ラジウム -223 はストロンチウム -89 と同程度に有効なことが示唆されているが、エビデンスとしては弱い^{29,31)}。アンドロゲン抑制が不首尾に終わった転移性前立腺癌患者を対象にラジウム -223 とプラセボの注射を比べた 2 件のランダム化比較試験がある。一つの試験では 64 人の患者が対象であり、他の一つは学会の予報として発表されただけのものだが 809 人の患者を対象にしていた。いずれの試験でも、生存期間の中央値はプラセボ群よりもラジウム -223 群の方が統計学的に有意に大きかった(15 カ月 vs 11 カ月；および 14 カ月 vs 11 カ月)^{29,31)}。

VII. 診療ガイドライン：ドセタキセルと放射線治療が薦められるが、ビスホスホネートに関してはコンセンサスが得られていない

ここでは、アンドロゲン抑制ではもはやコントロールできない転移性前立腺癌患者の治療に関する四つのガイドラインを選択してみた。それらは、オランダ政府機関が発表した指針、英国の NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence) の指針、EU 泌尿器科学会の指針、米国臨床腫瘍学会の指針である^{3,4,5,7)}。

テストステロン・レベルが 50 μ g/dl 以下であるにも拘わらず、前立腺癌が進行する場合、これら四つのガイドラインの全てが薦めている

のは、生存期間を数カ月延長するためにアンドロゲン抑制は継続しつつも、抗アンドロゲン薬は中止し、ドセタキセル+プレドニゾンを経路とした細胞傷害性化学療法を行うことである^{3,4,5,7)}。

ガイドラインの一つは、エストラムスチンの追加は行うべきでないと明確に反対しており、他の三つのガイドラインでも、これを治療選択肢として言及してはいない。

二つのガイドラインはビスホスホネートの使用を薦めており、一つのガイドラインはデノスマブの使用を推奨している^{3,4)}。これとは対照的に、英国のガイドラインはビスホスホネートの使用に反対し、デノスマブの使用については検討していない⁷⁾。

骨転移による疼痛治療に外照射とラジオアイソトープの使用を薦めている二つのガイドラインは、この二つのうちどちらを取るかの基準は述べていない^{3,4)}。

VIII. 治療効果を過大評価しないこと

転移性前立腺癌で、もはやアンドロゲン抑制でコントロールできなくなった患者は、癌治療を行わなければ、1 年以上生存するケースは約半数しかいない。2012 年現在、最良の治療を受けたとしても余命をあと数カ月延長できるだけである。36 ページの囲みに記したプレスクリル誌の提案は、生存期間と QOL の両者を考慮したものである。僅かな生存期間の延長よりも QOL の方が重要と考える患者にとっては、細胞傷害性薬剤を使用しないというのも理に適った判断である。

プレドニゾンや外照射治療、ラジオアイソトープ注射は骨転移による疼痛を緩和するのに有効な手段である。

アビラテロンやエンザルタミドの評価も継続検討に値する。

ビスホスホネートやデノスマブに

プレスクリル誌のアドバイス

アンドロゲン抑制を行っても進行する転移性前立腺癌： 二つの主な選択肢

- アンドロゲン抑制を行っても転移性前立腺癌の症状が再燃する場合、癌治療を行わなければ、約50%の患者の余命は1年以下である。
- ドセタキセル静注による細胞傷害性化学療法で、生存期間は約2ヵ月延長し、三分の一の患者で疼痛が緩和されるが、四分の一の患者は重大な有害作用を体験する。
- ドセタキセルによる細胞傷害性化学療法が不首尾に終わった場合、アビラテロン(アンドロゲン合成阻害剤)の経口投与で、生存期間が約4ヵ月延長することを示す臨床試験が1件ある。その有害作用は主に浮腫、動脈性高血圧、低カリウム血症などで、比較的軽い。
- 他にも症状緩和をもたらす治療法がいくつかあり、プレドニゾン(副腎皮質ステロイド)、1日5～10mgは、約三分の一の患者で数ヵ月間症状を緩和し、QOLの改善を保ち、有害反応も軽度である。
- 有痛性骨転移に対する外照射療法は、約三分の二の患者で疼痛を緩和させる。広範な骨転移がある患者では、ラジオアイソトープの点滴静注がしばしば疼痛緩和に有効である。外照射療法、ラジオアイソトープいずれの治療も血液学的有害作用を引き起こすことがある。
- ビスホスホネートは、骨転移に伴う重大な有害反応の多くを軽減するには効果が不十分である。デノスマブの益対害バランスはビスホスホネートのそれを超えるものではない。カバジタキセルがアビラテロンよりも優れているという証拠はない。
- アンドロゲン抑制を行っても転移性前立腺癌が進行する場合、妥当な選択肢は2つある。一つは緩和的治療であり、癌治療による有害反応を回避することである。もう一つは、ドセタキセル使用後にアビラテロンを用いる治療法であり、数ヵ月の生存延長を期待して行われるが、重大な有害作用のリスクがある。どちらの選択肢も、患者とよく相談する必要がある。

は、その有害作用を相殺できるほどの効果はない。

註a：何をもってアンドロゲン抑制の“失敗”とみなすか、その定義に関して一致した見解は得られていないが、そのこと自体、観察された生存者が発表された研究によって異なることをある程度説明している³⁾。

註b：もはやアンドロゲン抑制ではコントロールできなくなった転移性前立腺癌の患者では、継続中のホルモン療法の様々な変更で、PSA(前立腺特異抗原：腫瘍サイズにほぼ相関する)レベルが一時的に減少する

場合がある。しかし、その結果が、より長い生存につながるわけではない。これらの変更には以下のようなものが含まれる：アンドロゲン抑制療法のみ受けていた患者に対する抗アンドロゲン薬の追加；抗アンドロゲン薬を別の抗アンドロゲン薬に変更；最大アンドロゲン阻害(MAB：maximal androgen blockade)療法中に抗アンドロゲン薬を中止；および、ケトコナゾールの追加である^{3,4,6)}。

註c：米国では、ホルモン療法に反応しなくなった、無症状あるいはわずかに症状を有する転移性前立腺癌

患者の治療に、sipuleucel-T(一種の自家ワクチン)が承認されている³³⁾。総数737人の患者を対象とする3件の二重遮蔽ランダム化プラセボ対照試験によると、sipuleucel-Tは、生存期間(中央値)を約4ヵ月延長した；有害作用は一般的に少なく、寒気、発熱、頭痛、悪心などであった^{33,34)}。

註d：ホルモン治療にもはや反応しなくなった非転移性前立腺癌患者1,432人を対象に行われた二重遮蔽ランダム化プラセボ対照試験では、デノスマブ投与群の方が、骨転移(症状の有無を問わず)のない生存期間が有意に長く(30ヵ月 vs 25ヵ月； $p = 0.028$)、症状を伴う転移を生じるリスクは対照群の三分の一であった($p = 0.01$) (文献35)。

訳註：前立腺がん細胞は血中のアンドロゲンによる刺激で増殖する。精巣摘除手術やゴナドレリンアゴニストにより、精巣から分泌されるアンドロゲンを低下させると、前立腺がん細胞の増殖は抑制される。しかし、男性ホルモンは副腎からもわずかに分泌されるため、完全にゼロにはできない。そこでこれに抗アンドロゲン薬を加えると、副腎から分泌される男性ホルモンの働きが、より強力にブロックされる。これが複合アンドロゲン阻害療法(CAB: combined androgen blockade)または最大アンドロゲン阻害療法(MAB: maximum androgen blockade)などと呼ばれる治療法である。しかし、そのようなCAB療法を行っていても、もはや癌の進行をコントロールできなくなることがある。そのような場面で、抗アンドロゲン薬のみを中止するとPSAの低下や病状の改善が見られることがあり、これをanti-androgen withdrawal syndrome(AWS)と呼ぶ。AWSの有効性・効果持続期間は比較的限られているが、長期にわたって効果が持続する症例もあるため、日常診療でも推奨される。

文献

- 1) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2013; 22 (135): 48-51.
- 2) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2001; 21 (213): 16-17.
- 3) European Association of Urology "Guidelines on prostate cancer" February 2012:164 pages.
- 4) Integraal Kankercentrum Nederland "Prostate cancer: Nation-wide guideline, version 1.0" 12 August 2011: 119 pages.
- 5) Basch EM et al. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5313-5318.
- 6) Dawson NA et al. "Second-line hormone therapy for metastatic prostate cancer" (updated June 2012). UpToDate, Waltham 2012; version 20.7:10 pages.
- 7) National Collaborating Centre for Cancer "Prostate cancer: diagnosis and treatment" National Institute for Health and Clinical Excellence, February 2008: 146 pages.
- 8) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 9) Hussain A et al. "Chemotherapy in castrate-resistant prostate cancer" (updated February 2012). UpToDate, Waltham 2012; version 20.3: 15 pages.
- 10) Winkvist E et al. "Non-hormonal systemic therapy in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer: a clinical practice guideline" Cancer Care Ontario, November 2005: 4 pages.
- 11) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011;31(338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 12) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 13) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2006; 15 (81): 6-7.
- 14) National Institute for Health and Clinical Excellence "Docetaxel for the treatment of hormonerefractory metastatic prostate cancer" June 2006:35 pages.
- 15) Fizazi K et al. *Lancet Oncol* 2007; 8 (11): 994-1000.
- 16) Kelly WK et al. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1534-1540.
- 17) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012; 21 (123):5-7.
- 18) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012; 21 (128): 147-149.
- 19) Fizazi K et al. *Lancet Oncol* 2012; 13 (10): 983-992.20- Scher HI et al. *N Engl J Med* 2012; 367 (13): 1187-1197.
- 20) Scher HI et al. *N Engl J Med* 2012; 367 (13): 1187-1197.
- 21) Yuen KK et al. "Bisphosphonates for advanced prostate cancer" (Cochrane review) (last update 2006). In: "Cochrane Database of Systematic Reviews" John Wiley and Sons, Chichester 2010; issue 2: 40 pages.
- 22) Prescrire Redaction *Rev Prescrire* 2011; 31 (338 suppl. interactions medicamenteuses).
- 23) Saad F et al. *Ann Oncol* 2012; 23 (5):1341-1347.
- 24) Prescrire Editorial Staff *Prescrire Int* 2012; 21 (130): 204-206.
- 25) Fizazi K et al. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
- 26) "Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline" Scottish Intercollegiate Guidelines Network, n° 106, November 2008: 78 pages.
- 27) Falkmer U et al. *Acta Oncol* 2003; 42 (5/6): 620-633.
- 28) McQuay HJ et al. "Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases" (Cochrane review) (last update 1999) In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2008; issue 4:24 pages.
- 29) Sartor AO et al. "Management of bone metastases in advanced prostate cancer" (updated June 2012). UpToDate, Waltham 2012; version 20.7: 12 pages.
- 30) Finlay IG et al. *Lancet Oncol* 2005; 6 (6): 392-400.
- 31) National Collaborating Centre for Cancer "Prostate cancer; diagnosis and treatment. Evidence review" February 2008: 998 pages.
- 32) Roque i Figuls M et al. "Radioisotopes for metastatic bone pain" (Cochrane review) (last update 2011). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2011; issue 7:73 pages.
- 33) "Provenge" Full prescribing information : 17 pages.
- 34) Osanto S and Van Poppel H *Ther Adv Urol* 2012; 4(1): 3-12.
- 35) Smith MR et al. *Lancet* 2012; 379: 39-46.



患者の服薬エラー

米国の病院薬剤師チームが心イベントで入院した後の服薬エラーについて調査を行った。退院後 30 日の間に、調査した 851 人の患者のうち 432 人(51%)が少なくとも 1 件以上の臨床的に重大な結果を引き起こしうる服薬エラーを犯していた。46 例ではその結果、救急外来受診や入院が必要となった。エラーの内容は、飲み忘れ(34%)、用量の間違い(33%)、服薬回数の間違い(16%)、処方されていない薬の服用(12%)などであった。服薬エラーの予防は、地域レベルでも病院内においても、患者の臨床的管理を行う上で重要な事柄である。エラーはよく起こり、重大な結果を招く場合がある。患者が自分の治療について明確な説明を受けたかどうかを確認すべきである。

Kripalani S et al. *Ann Intern Med* 2012; 157(1):1-10/.

エチホキシシ：重大な有害事象が多い

2012 年 9 月、フランスの医薬品規制当局は、不安障害に用いられる薬、エチホキシシの害反応についてオンライン・レビューを発表した。エチホキシシの化学構造は他の抗不安薬とは異なり、その効果については十分に評価が行われていない。

2000 年から 2012 年の間に、419 件の副作用情報があり、うち 352 件の分析が行われたが、この中には 125 件(36%)の重篤な副作用が含まれていた。患者の平均年齢は約 40 歳であった。

皮膚反応や過敏反応は 206 件あり、そのうちのいくつかは特に興味深いものであった；DRESS 症候群が 5 例、多形紅斑が 10 例、スティーブンス・ジョンソン症候群 5 例、および中毒性表皮壊死、固定薬疹、紅

この薬は です (アナストロゾール)

説明書をよく読んで下さい

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

何のくすり? (効能・効果)

- この薬は、閉経後の女性における乳がんの治療に用います。また、すでに他のがん治療(例：タモキシフェン)を行ったことがある女性に対して使用することもあります。
- 乳がんの多くは、エストロゲンに反応することにより増殖します。この薬は、エストロゲンの生成を阻害することにより、がんに作用するエストロゲンの量を減らし、がんの増殖を抑えます。

使用する前に確かめて下さい

- この薬は、動物実験において、胎児の死亡や催奇形性が報告されています。そのため、この薬は、妊娠中や授乳中の方は服用できません。服用中に妊娠が明らかになった場合は、直ちに服用を中止してください。
 - 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。
- 次の疾患はありませんか?
- 骨粗鬆症、高脂血症、肝臓病、虚血性心疾患(心臓発作、狭心症)

正しい使用方法

- 通常、開始用量として、成人では1回1mgを1日1回内服します。

使用中に注意すべきこと

- この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- 飲み忘れに気づいたときは、思い出したときにすぐ飲んでください。もし次の服薬時間が迫っているときは1回分を抜かし、次からはきちんと指示どおりに飲んでください。
- この薬の服用により吐気や嘔吐、または下痢が生じることがあります。しかしながら、このような症状が出ても、この薬の服用を続けることが重要です。これらの症状を予防したり軽減したりする方法を主治医とご相談ください。
- 閉経後の女性では妊娠する可能性は低いですが、この薬を服用中は必ず避妊をしてください。

- この薬を長期間服用することにより、骨密度が減少することがあります。骨がもろくなったり、骨粗鬆症の原因につながったりしますので、この件について主治医と話し合ってください。
- この薬の服用により、血液中のコレステロールや中性脂肪が増えることがあります。程度によって、高脂血症治療薬を開始することがあります。
- 虚血性心疾患(心臓発作、狭心症)の既往がある女性では、この薬の服用により心臓発作や脳卒中の危険性が高くなります。胸痛や息切れが生じた場合は直ちに主治医に受診ください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- 皮膚粘膜眼症候群
高熱(38℃以上)、眼の充血、めやに、まぶたの腫れ、眼が開けづらい、口唇や陰部の腫れ、排尿・排便時の痛み、のどの痛み、広範囲の皮膚の赤み
- アナフィラキシー
皮膚のかゆみ、蕁麻疹、声がかすれる、くしゃみ、のどのかゆみ、息苦しい、動悸、意識混濁
- 血管浮腫
口唇、まぶた、舌、口の中、顔、首のまわりが大きく腫れる
- 間質性肺炎
咳、呼吸困難、発熱
- 血栓塞栓症
手足の麻痺、しゃべりにくい、胸の痛み、呼吸困難、片方の足の急な痛みや腫れ
- その他の症状
眼がぼんやりする、胸痛、胸の不快感、めまい、頭痛、いらいら、息切れ、性器出血、脈が早い、脈が遅い、足や下肢のむくみ

ご注意

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、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。

385

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

この薬は です (アピキサバン)

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、非弁膜症性心房細動という重篤な不整脈が原因となる脳卒中や全身の血栓症の発症を予防します。非弁膜症性心房細動が生じることにより、心臓内に血栓(血の塊)が出来やすくなります。この薬は、有害な血栓を作らないように作用します。

使用する前に確かめて下さい

- 食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- 小児における有効性と安全性は確立していません。
- 妊婦や妊娠における適切な研究データはありません。
- 授乳中の場合は、服用は避けてください。やむを得ず服用する場合は授乳を中止してください。
- 次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
 - 現在出血している、重度の肝臓疾患、人工弁
 - 出血性疾患(または既往がある)、腎臓疾患
- 他の血液凝固阻害剤(例：ヘパリン、ワルファリン)から、この薬へ変更する際はその手順について十分な説明を主治医より受けてください。

正しい使用方法

通常、成人では1回5mgを1日2回内服します。年齢、体重、腎機能に応じて1回2.5mg1日2回に減量します。

使用中に注意すべきこと

- この薬の効果に影響を与える他の薬が多数存在します。この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に必ずご相談ください。
- 受診されるどの科の医師にもこの薬を服用していることをお伝えください。外科治療や歯科治療の際は、場合によってはこの薬の投与を事前に中止する必要があります。
- 医師の指示なく自分の判断で薬の服用を中断しないでください。中断す

ることにより脳卒中の危険性が高くなります。

- この薬の使用により、出血やあざが容易に生じやすくなります。以下の点に十分ご注意ください。
- 歯ブラシ、歯間ブラシ、爪楊枝などをご使用の際は、歯茎を傷つけないよう十分に注意をしてください。
- 鋭利な刃物(髭剃り、爪切りなど)を使用される際は、皮膚を傷つけないよう十分にご注意ください。
- 皮膚をこすったり傷が生じたりするようなスポーツ、または同様な行為は避けてください。

副作用

※生じたら直ちに受診すべき症状

- アナフィラキシー症状(重篤なアレルギー反応)
発疹、かゆみ、呼吸困難、飲み込みにくい、手や顔、口が腫れる
- 重篤な出血
紫斑、血尿、皮膚の点状斑、排便後の出血、歯茎からの出血、膣出血、鼻出血
一消化管出血の症状
吐気、嘔吐、腹痛、血便、黒色便、吐血
一頭蓋内出血の症状
運動の麻痺、意識が薄れる、考えがまとまらない、突然の頭痛、嘔吐、しゃべりにくい、判断力の低下
- 肝臓の障害
全身倦怠感、皮膚や眼の黄染、かゆみ
- ※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状
血糖値の変動(とくに高血糖)、不眠、疲労感

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。

386

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

この薬は**です (ルビプロストン)****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、成人における慢性的な便秘を改善します。腸液の分泌を促進することにより便通を容易にする働きがあります。
- ・この薬は、便秘が主症状である女性の過敏性腸症候群(IBS)において使用されることもあります。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊娠中は服用できません。動物実験にて胎児への影響が示されています。
- ・妊娠の可能性ある婦人について使用する際は妊娠していないことを確認する必要があります。また、この薬を服用中は避妊する必要があります。
- ・授乳中の場合は、服用は避けてください。やむを得ず服用する場合は授乳を中止してください。
- ・次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
腸閉塞(または既往がある)、下痢、肝臓疾患

正しい使用方法

- ・通常、成人では 1 回 24 μ g を 1 日 2 回朝食後および夕食後に内服します。症状に応じて減量します。
- ・服用の際は、カプセルを噛み砕いたり、破いたりしないでください。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師にご相談ください。
- ・排便を促すために一日コップに 6 ～ 8 杯の水を飲むよう心掛けてください。
- ・ただし、飲水が制限されている方は医師の指示に従ってください。
- ・飲み忘れた場合は、気が付いたとき直ちに服用してください。なお、次の服用時間が間近の場合は飛ばして定時に 1 回分のみ服用してください。

副作用**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・呼吸困難、吐気、嘔吐、ひどい下痢
- ・胃の膨満感、胃の圧迫感、胃痛、胃や腸のあたりが腫れる
- ・膀胱痛、血尿、混濁尿
- ・目がぼんやりする
- ・胸の不快感、胸が痛む、発熱、かぜの様な症状、鼻水を伴う咳
- ・痛みや灼熱感を伴う排尿困難
- ・排便が困難、めまい、脈が早い、発熱、頻尿
- ・全身の不快感または気分がすぐれない
- ・頭痛、関節痛、食欲低下
- ・手や足などが腫れる、
- ・睡眠障害、異常な疲れ

***過量投与による症状**

- ・皮膚の灼熱感、痛み、赤み、刺すような痛み
- ・顔や首、腕、上胸部の熱感を伴う赤み
- ・発汗の増加、活力の低下、活力がない
- ・皮膚が青白い、
- ・異常な倦怠感または虚弱
- ・脈が遅い、突然の発汗、体重減少

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・血糖値の変動(とくに高血糖)、不眠、疲労感、集中力の低下
- ・胃がすっぱい、胃部不快感
- ・背部痛、体の痛み
- ・悲しい気持ちになる、空虚感、興味や喜びを失う
- ・筋肉のこむら返り、目や頬の周囲が腫れる

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。

387

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

この薬は**です (徐放性フェンテロジン)****説明書をよく読んで下さい**

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

何のくすり? (効能・効果)

- ・この薬は、尿失禁や頻尿といった過活動膀胱の症状の治療に用います。

使用する前に確かめて下さい

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・小児における有効性と安全性は確立していません。
- ・妊婦や妊娠における適切な研究データはありません。動物実験では、胎児への悪影響が示されています。
- ・授乳中の場合は、服用は避けてください。やむを得ず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

通常、成人では 1 日 1 回 4mg を内服します。症状に応じて 1 日 1 回 8mg まで増量します。

使用中に注意すべきこと

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や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。
- ・緑内障(閉塞隅角)、胃腸障害、筋無力症、泌尿器疾患
- ・肝臓疾患、尿閉、腎臓疾患
- ・この薬は徐放製剤です。割ったり、噛み砕いたり、舐めたりせず、飲み込んでください。
- ・この薬により発汗が少なくなるため、体温が上昇することがあります。運動中や気温が高い日は十分にご注意ください。
- ・この薬を服用中は飲酒を避けてください。
- ・この薬を服用することにより、めまいやふらつきが起こることがあります。自動車の運転、危険を伴う機械を操作する際は、安全を確認してから行ってください。
- ・この薬の服用により口や鼻、咽喉が渇くことがあります。口腔内の乾燥

は、虫歯、歯肉病、真菌感染症の原因となります。症状が 2 週間以上続くようであれば主治医や歯科医師に受診ください。

副作用**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・排便困難、口渇
- ・膀胱痛、血尿、混濁尿、排尿時痛、尿量減少、排尿困難
- ・顔や腕、手、脚の腫脹
- ・眼の乾燥、声が出ない、耳閉感
- ・発熱、咳、
- ・背部痛、脇腹の痛み、
- ・鼻づまり、鼻水、くしゃみ、咽頭痛
- ・異常な倦怠感、虚弱
- ・急激な体重増加、異常な体重増加や体重減少

***薬が過量の場合の症状**

幻覚、ひどい興奮、けいれん、呼吸ができない、脈が早い
尿が出ない、非常にまぶしい

※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状

- ・胃が酸っぱい、げっぷ、胸焼け、咽喉の渇き
- ・消化不良、吐気、胃部不快感
- ・発疹
- ・不眠、睡眠障害
- ・腹痛

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。

388

TIP 誌 (医薬品・治療研究会) 編

皮症が各1例ずつである。また、血管炎や血清病様反応が7例あり、うち3例は重篤なものだった。18例の急性過敏反応の中には2例のアナフィラキシー・ショックが含まれていた。

エチホキシシンにはまた、肝毒性があり、今回は34例が報告された。その他の気になる副作用としては、

リンパ球性大腸炎3例と大腸の亜急性炎症性病変(下痢の患者に大腸内視鏡検査で発見)1例、重症の血小板減少症($< 10,000/\text{mm}^3$)4例があった。

エチホキシシンには酵素誘導の作用はないが、いくつかの報告では併用している薬剤の効果減弱を示唆する例があった；経口避妊薬を服用中の

女性で妊娠してしまったケースが4例、不正子宮出血が13例、ビタミンK拮抗剤使用中の患者でINRの低下をみたケースが4例、レボチロキシシン服用中の患者でTSHの上昇がみられたケースが1例、メサドン離脱症候群が1例などである。有効性のエビデンスが乏しい薬にしては、副作用の多さが目立つ。

1) Prescrire Redaction Rev Prescrire 2012;

32(349): 832

2) Prescrire Int 2013; 22(136): 73.

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

TIP「正しい治療と薬の情報」オンラインジャーナルの4月号(Vol. 28 No.2)をお届け致します。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、そうするとやはり従来用いていた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

目次

HPVワクチンの効果と害	16
子宮頸がんの疫学とHPVワクチン	27
転移性前立腺癌の二次治療	32
CAPSULE	37
患者用くすりの説明書	
(1) アナストロゾール (2) アピキサパン	38
(3) ルビプロストン (4) 徐放性フェンテロジン	39
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	40

アジュバント	17,23	ケトコナゾール	36	ビスホスホネート	34
アナストロゾール	38	抗アンドロゲン薬	36	ヒトパピローマウイルス・ワクチン	16,27
アピキサパン	38	ゴナドレリンアゴニスト	32	ヒドロコルチゾン	32
アピラテロン	33	サーバリックス	17	フェンテロジン	39
アンドロゲン合成阻害剤	36	サマリウム-153	35	ブレドニゾン	32
HPVワクチン	16,27	シミシフーガ	40	ペバシズマブ	33
エストラムスチン	33	ストロンチウム-89	35	放射線治療	34
エチドロン酸	34	ゾレドロン酸	34	ボリソルベート	80
エチホキシシン	37	タキサン	34	ミトキサントロン	33
エンザルタミド	34	デキサメタゾン	32	ラジウム-223	35
オピオイド	32	デノスマブ	34	ラジオアイソトープ	35
ガーダシル	17	ドセタキセル	33,36	ルビプロストン	39
カバジタキセル	33	肺炎球菌ワクチン	20	レニウム-186	35
クロドロン酸	34	パミドロン酸	34		

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(京都・京大探索医療センター)
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 博國 丁 元鎮
塚本 泰 堂川 嘉久 嘉島協一郎
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 3,000円
(送料込) 製薬企業 3,000円
購読申し込みについては、事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 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

担当 坂口啓子
TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2013年4月28日発行 第28巻2号
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することを断じます。