ISSN 2189-1516

薬のチェック 106

Vol. 23
Mar. 2023

106 号（2023 年 3 月発行）の記事要旨と参考文献

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにしています
（特に PubMed アブストラクトへリンクできるよう）

ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう（その 3）

■ CONTENTS ■

Editorial

医療情報に対するリテラシーの重要性 27

総　説

短期シリーズ（その 3）
ワクチン、打つ？打たない？　もっと知ろう 28

MR（麻疹・風疹）ワクチン：ミールビック® 29

ヒブ・肺炎球菌ワクチン 30

B型肝炎ワクチン 32

ちょこっと質問：同居の祖父母がキャリアの場合…？ 33

HPV ワクチン 34

帯状疱疹ワクチン：シングリックス® 35

COVID-19 情報

ワクチンは感染を増やす 37

New products

難治性で慢性の咳の治療用剤（リフヌア®） 38
害の情報が少なすぎる

害反応

タクロリムス軟膏（アトピー皮膚炎用） 42
長期使用による発がんの危険

Others

医師国家試験に挑戦しよう！（問題） 33

コーヒー無礼区 41

医薬品危険性情報 45

FORUM　Q: ダウンロードできなかった既刊号の入手は？ 46

医師師国家試験に挑戦しよう！（正解と解説） 46

本棚　『キリスト教は邪教です！』 47

次号予告／編集後記 48

表紙のことば：外装をきれいにしているのか、網がかかった通天閣。撮影後はジャンジャン町へ。

編集部から

国立国際医療研究センターは、過去３年以内にかぜ症状で 医療機関を受診した 20 歳から 69 歳の 400 人に「抗菌薬の処方に関する調査」を行っています。その結果、実際の抗菌剤処方の有無にかかわらず、49% の人が抗菌剤を処方されたと思っており、そのうちの 65% は、実際には抗菌剤は処方されておらず、40% の人が抗菌剤の効果として「ウイルスをやっつける」と誤認していました。

また、「抗菌薬意識調査レポート」（2022 年）によると、薬剤耐性菌の中でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌とフルオロキノロン耐性大腸菌の菌血症による 2017 年（日本）の推計死亡数は約 8,000 人なのですが、年間 1,000 人未満と考えている人が 60%いたと報告されています。

抗菌剤の安易な使用が、薬剤耐性菌による感染症とそれによる死亡数を増やすということや、医療従事者であれば当たり前の「風邪に抗菌剤は効かない」という知識すら、まだまだ一般の方には知られていないようです。まして、国や多くの医療従事者、メディアが必死になって推奨している「コロナ」ワクチンにおいては、その効果に疑問をもたず、害も大きな問題とならないと考えるのも仕方ないことかもしれません。多くの方にもっと薬の知識を持ち自己防衛できるように、小学校から「薬の授業」を必修するのはどうか？などと考えてみましたがいかがでしょう。

★新しいホームページはご覧いただけましたでしょうか？ まだ制作中の箇所もあり、電子版購読登録希望の方々への返信も遅れがちでご迷惑をおかけしています。お気づきの点等ございましたら、https://medcheckjp.org/ の「連絡・注文など」でお知らせください。

P27 Editorial Free

医療情報に対するリテラシーの重要性

P28-36

総説

短期シリーズ（その３）

ワクチン、打つ？打たない？ もっと知ろう

薬のチェック編集委員会

104号で、ワクチンの安全性と有効性の解釈の際に注意しなければいけない４つの重要なポイントについて解説し、105号では、四種混合ワクチン（ジフテリア、破傷風、百日咳、ポリオ）、ロタワクチン、インフルエンザワクチンを取り上げました。

今回106号では、MR（麻疹・風疹）、ヒブ、肺炎球菌、B型肝炎（HB）、HPV（ヒトパピローマウイルス）、帯状疱疹に対する各ワクチンを取り上げます。

特に注意すべき４つのポイントは次の通りです。

(1) 害が少なく利益が害を上回っているか
(2)ワクチンの種類とアジュバントの有無
(3) 疫学調査における健康者接種バイアス(偏り)
(4)ワクチン無効の原因「初抗原原罪原理」

どのポイントに特に重点を置くか

各ワクチンの評価ポイントを見ましょう。

MR（麻疹・風疹）ワクチン：麻疹に罹ると死亡率が高く後遺症の危険もあります。一方、MR（麻疹・風疹）ワクチンでできる免疫は強力で多くの人で終生免疫が得られるので上記の(3)や(4)はほとんど問題になりません。集団免疫が作られて日本では麻疹が排除できていると、2015年にWHOに認定されました。

Hib（ヒブ）ワクチン、結合型肺炎球菌（PC）ワクチン：ヒブ（Hib）ワクチンと結合型肺炎球菌（PC）ワクチンの接種は１歳未満児が対象で、接種後の予期しない突然死、すなわち不測突然死が問題になりました。ワクチンで予防したいのは、侵襲性細菌感染症と呼ばれる、細菌性髄膜炎、肺炎、敗血症という３種類の感染症です。これらの感染症による死亡の減少が、ワクチン接種後の不測突然死を上回るかどうか、つまり(1)が評価の焦点になります。

また、PCワクチンは、当初7種類のサブタイプの菌に対するワクチン（7価ワクチン）でしたが、現在は13価（13種類のサブタイプ）になっています。肺炎球菌のサブタイプは90種類を超え、そのうちの13種類には効果を発揮しますが、他のサブタイプには無効です。そのため、他のタイプの肺炎球菌による肺炎が増加しうるとの調査結果があります。厳密にはポイント(4)とは異なりますが、似た現象により無効になる可能性を考える必要があります。

B型肝炎（HB）ワクチン：B型肝炎ウイルス（HBウイルス）の保有者（キャリア）の母親から生まれる児は、持続感染する危険が大きくハイリスクです。また、医療従事者などが針刺し事故を起こすと一過性のB型肝炎を起こしますし、キャリアの配偶者やセックス・パートナーも一過性感染を起こします。

HBワクチンは、ハイリスク者のB型肝炎感染防止に確実な効果を発揮しますので、必須のワクチンです（必要に応じてB型肝炎の抗体「HBIG」と組み合わせて用いる）。しかし、HBワクチンには(2)で指摘しているアジュバントが含まれています。母子感染防止対策と、注射器や注射針の使いまわし禁止の結果、B型肝炎ウイルスのキャリアの割合は著しく低下してきていますので、0歳児全員を対象として接種すると、利益と害のバランスがどうなのか、(1)が問題になります。

HPVワクチン（いわゆる「子宮頸がんワクチン」）：には、(2)で取り上げている強力なアジュバントが含まれている点にまず注目が必要です。子宮頸がんが防止できたとの疫学調査や、接種後に生じている様々な神経症状はHPVワクチンとは無関係という疫学調査（文献は本文参照）が本当かどうかを見極めるためには、それらの調査が(3)の健康者接種バイアス(偏り)を考慮しているかどうかが焦点となります。

帯状疱疹ワクチン：ランダム化比較試験(RCT)の結果で、帯状疱疹そのものも、帯状疱疹後の神経痛も予防できることがわかっています。しかし、(2)で指摘している強力なアジュバントが使われています。それによる害の有無が確かめられているのかをきちんと検討する必要があります。第２相のRCTで死亡が増えているのですが、第３相試験ではどうなったのか、(1)の点検が大切です。また、帯状疱疹後の神経痛後遺症を１人防止するために何人の治療が必要で、それにはどの程度費用がかかるのかという点も、(1)に関係しますのでぜひ注目してほしい点です。

P29

MR（麻疹・風疹）ワクチン：ミールビック®

就学までに計２回の接種が必要

結論

麻疹は感染すると死亡率が高く、後遺症もあり、ワクチン接種による害より利益が上回ります。風疹についても先天性風疹症候群予防のため接種は必要です。ＭＲワクチン接種は必要であり、回数２回も妥当です。

参考文献

1)ミールビック、添付文書
2)薬のチェック編集委員会、ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう、薬のチェック 2022：22（104）：128-139.
2) 薬のチェック編集委員会、ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう（その２）、薬のチェック 2023：23（105）：4-12.
4) 国立感染症研究所　感染症疫学センターウイルス第三部、麻疹とは https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/518-measles.html
5)岡部信彦ら編著、予防接種の手引き、2002-23 年度版、2022，近代出版
6)国立感染症研究所、麻疹、2022 年 7 月現在、IASR2022：43(9)：201-203 https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/iasr/43/511.pdf
7)厚労省、麻疹について https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekkaku-kansenshou/measles/index.html
8)薬のチェックは命のチェック、特集はしか・風疹ワクチン 2009：９（34）：14-71
9)谷田憲俊、感染症学、第３版、2005 年、診断と治療社
10)国立感染研究所、風疹疫学調査 2023/2/8 https://www.niid.go.jp/niid/images/epi/rubella/2023/rubella230208.pdf
11)国立感染症研究所実地疫学研究センター、世界の風疹と先天性風疹症候群の現状と課題、IASR 2022：43（1）:12-13 https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2561-related-articles/related-articles-503/10931-503r07.html
12) 国立感染症研究所　感染症疫学センターウイルス第三部、先天性風疹症候群に関する Q&A（2013 年 9 月）、https://www.niid.go.jp/niid/ja/crsqa.html
13)日本環境感染学会、ワクチン委員会、医療関係者のためのワクチンガイドライン、第３版、http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline__03.pdf

p30

ヒブワクチンと肺炎球菌ワクチン

利益が大きい可能性、突然死になお要注意

結論：利益と害について

ワクチン接種後の死亡（害）は報告漏れもあると考えられますが、仮に全例が報告されているとすると、接種によって侵襲性細菌感染症（敗血症や細菌性髄膜炎、細菌性肺炎など）で死亡する人数の減り方（益）のほうが大きい。特にヒブワクチンによる減少効果が著しかったと考えられます。

2011 年 [2] と 2017 年 [5] に分析した際には、利益よりも害が上回る可能性があり、「推奨しない」としましたが、今回新たな情報も分析した結果、死亡例の比較でも、利益が上回る可能性がうかがえました。したがって、積極的な「推奨」はしませんが、接種してはいけないとも言えません。利益と害を天秤にかけて、個別に判断してください。

なお、矛盾するデータもあり、突然死の過少報告の可能性もあり、今後も監視が必要です。

参考文献

1)インフルエンザ菌ｂ型（Hib）ワクチンおよび７価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV7）導入が侵襲性細菌感染症に及ぼす効果について　IASR2012：33 (3): 71-72.
2)薬のチェック43号、特集「ヒブ・肺炎球菌ワクチン」2011年
3) 厚生科学研究　小児細菌性髄膜炎および侵襲性感染症調査に関する研究、2011～2014年度報告（班長：庵原俊昭）

4) 岡部信彦ら編著、予防接種の手引き、2002-23版、近代出版
5)浜六郎、小児への肺炎球菌ワクチン、Hib（ヒブ）ワクチンは？薬のチェック 2017: 17(72): 83-86.

Web 資料あります　Free

P32

B型肝炎ワクチン

母子感染・ハイリスク者の感染防止には必須、全員接種は無用

結論

HBs 抗原陽性の母子感染予防や、HBe 抗原陽性者の家族、その他性感染などハイリスク者の感染防止には、HB ワクチンは有用です。しかし、すべての乳児への接種は無用であり、利益よりも害が上回るため中止すべきです。

参考文献

1)編集部、特集「肝炎とインターフェロン」、薬のチェックは命のチェック、2001： 1 (4)：12-22
2)浜六郎、B型肝炎ワクチンを再考する、薬のチェックは命のチェック、2014：14（53）：31-46.
3)国立感染症研究所、年齢/年齢群別のB型肝炎ワクチン接種状況、2021年
https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-graphs/11285-hepb-yosoku-vaccine2021.html
4) 国立感染症研究所、B型肝炎ワクチンに関するファクトシート（平成22年7月7日版）
https://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf
5) 薬のチェック編集委員会、ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう、薬のチェック　2022：22（104）：128-139.
6) Gherardi RK, Coquet M, Authier FJ. Et al. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. Brain. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31. doi: 10.1093/brain/124.9.1821. PMID: 11522584
7) Khan Z, Authier FJ, Gherardi RK. Slow CCL2-dependent translocation of biopersistent particles from muscle to brain. BMC Med. 2013 Apr 4;11:99. doi: 10.1186/1741-7015-11-99.PMID: 23557144

p33

ちょこっと質問コーナー

Q：同居の祖父母がキャリアの場合、ハイリスクでしょうか？

れんさい

医師国家試験に挑戦しよう！

木元　康介

2022 年春に行われた第 116 回医師国家試験からの出題です。

（正解と解説は 46 頁）

p34

HPV ワクチン　子宮頸がん防止に無効、害は重い

- 25～40 歳の女性の死亡率を 5 倍に
- 名古屋調査で重度障害が 47 倍
- デンマーク調査では神経症状が 5 倍超
- 健康な接種者に子宮頸がんが少ないだけ
- 英国調査もバイアスのため

結論

HPV ワクチンは効果なく害だけ、中止すべきです。

参考文献

1)厚生労働省、ヒトパピローマウイルス感染症～子宮頸がん（子宮けいがん）と HPV ワクチン～
https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html

2)祖父江友孝、子宮頸がんワクチンの疫学研究　2016年度報告書
https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162111/201617020A_upload/201617020A0004.pdf

3) Falcaro M, Castañon A, Ndlela B et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. Lancet. 2021 Dec 4;398(10316):2084-2092. PMID: 34741816

4) 薬のチェックは命のチェック
a)52 号：ワクチンのことをもっと知ろう、HPV ワクチンの効果と害、2013.10
b)53 号：：ワクチンのことをもっと知ろう、Part2、B 型肝炎、日本脳炎、添加剤アジュバントについて、2014.01

5) TIP 誌
a)浜六郎ほか、HPV ワクチンの効果と害、TIP:2013：28(2)：17-27.
b)浜六郎、谷田憲俊、HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析、TIP:2013：28(5)：89-99.

6) 薬のチェック
a)薬のチェック 57 号：HPV ワクチンの害に関する疫学調査について、
b)薬のチェック 62 号：HPV ワクチン接種後の難病
c)薬のチェック 65 号：HPV ワクチン被害と「病者除外バイアス」
d)薬のチェック 77 号：鈴木論文は HPV ワクチンの害を示す
e)薬のチェック 80 号：HPV ワクチンは死亡を増やす：コクランデータで
f)薬のチェック　99号：HPV　ワクチンの再開はたいへん危険

7) 薬のチェック速報版　**Free** https://www.npojip.org/contents/sokuho/1.html
a) No163（2013.11.18）HPV（子宮頸がん）ワクチンは危険　https://www.npojip.org/sokuho/131118.html
b) No164（2014.01.28）HPV ワクチン徹底検証　https://www.npojip.org/sokuho/140128.html
c) No165（2014.01.29）重篤反応が 100～200 人に 1 人の可能性　https://www.npojip.org/sokuho/140129.html
d) No166（2014.01.29）勧奨接種再開は極めて危険　https://www.npojip.org/sokuho/140129-2.html
e) No167（2014.02.28）害に関する国際シンポ開催　https://www.npojip.org/sokuho/140228.html
f) No174（2016.10.15）認知機能、運動機能を悪化させる　https://www.npojip.org/sokuho/161015.html
g) No177（2018.03.08）HPV ワクチン接種後の症状　https://www.npojip.org/sokuho/180308.html
h) No198 (2021.12.28)　「性の健康医学財団」での講演記録公開　https://www.npojip.org/sokuho/211228.html
i) No199 (2021.12.30) HPVワクチンの再開は大変危険　https://www.npojip.org/sokuho/211230.html

薬のチェック速報版163～167、174、177、198，199

8)　薬のチェック番外編

9) Hviid A, Thorsen NM, Valentiner-Branth P et al. Association between quadrivalent human papillomavirus vaccination and selected syndromes with autonomic dysfunction in Danish females: population based, self-controlled, case series analysis. BMJ. 2020 Sep 2;370:m2930. doi: 10.1136/bmj.m2930.PMID: 32878745

10)Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmeron J. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04- adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet* 2014;**384**(9961): 2213–27. PMID: 25189358

11) Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year interim follow-up of the phase 3, doubleblind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infectious Diseases* 2016;**16**(10):1154-68. PMID: 27373900

12) Castellsagué X, Munoz N, Pitisuttithum P et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24 to 45 yers of age. *British Journal of Cancer* 2011;**105**(1):28–37. PMID: 21629249

13) 薬のチェック速報版　https://www.npojip.org/contents/sokuho/1.html
h) No198 (2021.12.28)　「性の健康医学財団」での講演記録公開　https://www.npojip.org/sokuho/211228.html
i) No199 (2021.12.30) HPVワクチンの再開は大変危険　https://www.npojip.org/sokuho/211230.html

14) Luostarien T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. Int J. Cancer 2018;142:2186-2187. PMID: 29280138

15) Lei J, Ploner A, Elfström KM, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1340-1348. PMID: 32997908

詳しくは、薬のチェック速報版 199　Free　https://www.npojip.org/sokuho/211230.html

P35

帯状疱疹ワクチン：シングリックス®

有効だが、安全性の検証が不十分

結論：、1人の帯状疱疹後神経痛（PHN）を予防するためには1276人への接種が必要ですので、年間5,614万円（44,000円×1276人）が必要となります。ワクチンの安全性が保証されていない現状で、このような施策を認めることはできません。

参考文献

1) 錫谷達夫、カラー版内科学 初版 14章感染症・寄生虫疾患（12）DNAウイルスによる感染症 ②水痘・帯状疱疹ウイルス感染症、2012: 1845-1846. 西村書店
2) Takao Y et al. Incidences of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Japanese Adults Aged 50 Years and Older From a Community-based Prospective Cohort Study: The SHEZ Study. J Epidemiol 2015;25(10):617-625. doi: 10.2188/jea.JE20140210. PMID: 26399445
3) 村川和重　他、帯状疱疹患者の疼痛の経過に及ぼすバラシクロビル塩酸塩（バルトレックス®）の効果、臨床医薬、2008: 24(4) :321-335.
4) 真鍋治彦、帯状疱疹Up-to-Date —帯状疱疹からPHNまで　6. 帯状疱疹後神経痛の定義,臨床像,移行の危険因子　b. 臨床像、2012:46-49. 診断と治療社
5) Young M et al. Postherpetic Neuralgia in Older Adults: Culture, Quality of Life, and the Use of Alternative/Complementary Therapies. Holist Nurs Pract 2007;21(3):124-134.
6) Beutner R et al. Valaciclovir Compared with Acyclovir for Improved Therapy for Herpes Zoster in Immunocompetent Adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995;39(7):1546-1553.
7) Tseng F et al. Herpes Zoster Vaccine in Older Adults and the Risk of Subsequent Herpes Zoster Disease. JAMA 2011;305(2):160-166.
8) Oxman N et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl J Med 2005; 352: 2271-2284.
9) 谷田憲俊、帯状疱疹ワクチンの効果と害は?、薬のチェック、2017; 17(71): 58-61.
10) Lal Het al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. N Engl J Med 2015;372: 2087-2096.
11) Cunningham AL et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. N Engl J Med2016;375: 1019-1032.
12) Strezova A et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. Open Forum Infect Dis. 2022;9(10): ofac485.
13)薬のチェック編集委員会、帯状疱疹サブユニットワクチン　シングリックス：判定保留、効果は確実だが害の判定方法に欠陥あり、薬のチェック、2018; 18(80): 128-131.
14) Chlibek R et al. Safety and Immunogenicity of Three Different Formulations of an Adjuvanted Varicella-zoster Virus Subunit Candidate Vaccine in Older Adults: A phase II, Randomized, Controlled Study. Vaccine 2014;32(15):1745-1753.
15) Chlibek R et al. Long-term Immunogenicity and Safety of an Investigational Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. Vaccine 2016;34(6):863 -868.

p12　**Free**

COVID-19 情報

ワクチンは感染を増やす

薬のチェック編集委員会

- **半年追跡調査で感染が 2.3 倍増加**
- **健康な若者にワクチンは止めるべき(NEJM 誌)**
- **CDC データは補正なしで 1.8 倍感染増加**
- **抗体依存性感染増強（ADE）の可能性**

結論：ワクチンは「コロナ」発症を減らすどころか2倍超に増やす。打ってはいけない。

（詳しくは、薬のチェック番外編 [5,9] を）

参考文献

1) Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M R et al. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2022; 386(17):1603-1614. doi: 10.1056/NEJMoa2201688. Epub 2022 Apr 13
2)薬のチェック編集委員会、ワクチン、打つ？打たない？もっと知ろう、薬のチェック2022：22(104)：128-139.
3) Canetti M, Barda N, Gilboa M et al. Six-Month Follow-up after a Fourth BNT162b2 Vaccine Dose. N Engl J Med. 2022 Dec 1;387(22):2092-2094. doi:10.1056/NEJMc2211283. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36351266
4)MedCheck editorial team. To Be Vaccinated or Not? Points You should Know. MedCheck in English. 2022: 8(25): 40-53.
5) 薬のチェック、番外編 http://medcheck.jp.org

6) Offit PA. Bivalent Covid-19 vaccine—A Cautionary Tale. NEJM 2023: 9;388(6):481-483. doi: 10.1056/NEJMp2215780. Epub 2023 Jan 11.PMID: 36630616
7) Gray G, Collie S, Goga A, et al. Effectiveness of AD26.COV2.S and BNT162b2 vaccines against omicron variant in South Africa. N Engl J Med 2022; 386: 2243-5. doi: 10.1056/NEJMc2202061. PMID: 35507482
8) Link-Gelles R, Ciesla AA, Fleming-Dutra KE, et al. Effectiveness of bivalent mRNA vaccines in preventing symptomatic SARS-CoV-2 infection-increasing community access to testing program, United States, September–November 2022. MMWR 2022; 71: 1526-30.
doi: 10.15585/mmwr.mm7148e1.PMID: 36454688
9)薬のチェック、番外編 http://medcheck.jp.org
10)薬のチェック編集委員会、編集部より、薬のチェック2020：20（91）：98.
11)薬のチェック編集委員会、ワクチン候補の効力と安全性は？ 薬のチ ェック2020：20（92）：127-131.
12) Liu Y, Arase H. et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell. 2021 Jun 24;184(13):3452-3466.e18. doi: 10.1016/j.cell.2021.05.032. Epub 2021 May 24.PMID: 34139176
13) Liu Y, Arase H. Neutralizing and enhancing antibodies against SARS-CoV-2. Inflamm Regen. 2022 Dec 5;42(1):58. doi: 10.1186/s41232-022-00233-7.PMID: 36471381
14) 新型コロナウイルスの感染性高める抗体を発見/大阪大
https://www.carenet.com/news/general/carenet/52358

P38

New Products

難治性で慢性の咳の治療用剤：リフヌア®

害の情報が少なすぎる、使わないように

中西剛明、浜 六郎

まとめ

- ８週間以上続く咳は慢性咳嗽（がいそう）といいます。リフヌア® は、従来の鎮咳剤（ちんがい）（咳止め）とは異なる効き方の薬剤です。海外では開発メーカーの母国スイス以外では承認されていない「ローカルドラッグ」です（2022 年９月時点）。
- 咳の信号を感知する受容器の働きを鈍らせることで咳を抑えるように働き、同時に様々な感覚（味覚や尿意など）も鈍らせます。
- 臨床試験が公正に行われていない疑いが濃いうえに、計画された試験期間（１年間）を達成できず、使用開始 12 週後と 24 週後の咳が、プラセボ群に比べて最大で 18.5%、別の試験では 14.6%減っただけでした。１年後のデータは報告されていませんので、１年後の効果は保証できません。
- 一方、害反応（副作用）は、味覚障害が 65% と非常に多く、一部には回復していない例もありえます（データがないので不明）。
- 腎臓や膀胱など尿路に本剤成分による結石がたまることがあり、低血糖や認知機能異常例がまれに報告されています。そのほか、視覚、嗅覚、聴覚への影響もありえます。

結論：利益の根拠が不確実であり、害は大きい。使うべきではありません。

キーワード：慢性咳嗽、鎮咳剤、P2X受容体、味覚障害、低血糖、尿路結石、認知機能異常

Web 資料あります　Free

参考文献

1) 日本呼吸器学会、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019 作成委員会編. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019.
2)薬のチェック編集委員会、咳に使うくすり、薬のチェック 2016：16（64）：45-47.
3) Long DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. McGrawHill Medical 2012.
4) 本郷利憲、廣重力監修、標準生理学第５版、医学書院、2003 年

5)リフヌア、審査報告書
6)リフヌア、申請資料概要
7) North RA. Molecular physiology of P2X receptors. Physiol Rev. 2002 Oct;82(4):1013-67.doi: 10.1152/physrev.00015.2002.PMID: 12270951
8) Burnstock G. Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. Physiol Rev. 2007 Apr;87(2):659-797. doi: 10.1152/physrev.00043.2006.PMID: 17429044

火星人と電話とわたし

『スター・レッド』（萩尾望都著）というSF漫画がある。主人公は地球人として育てられた火星人徳永セイ。私にとって印象的なやり取りがある。火星人を自称してセイに近づいた異星人エルグがセイに「君は何世代の火星人？」と問いかける。セイは「どうしたの？火星人の礼儀では質問者のほうが先に答えていいのよ。忘れたの？」。そ

P41

害反応

タクロリムス軟膏（アトピー皮膚炎用）

長期使用による発がんの危険

薬のチェック編集委員会

まとめ

- 2003年に小児のアトピー皮膚炎治療用剤としてタクロリムス軟膏0.03%小児用製剤の承認が審議された時、厚生労働省は、本誌「薬のチェック」の厳しい指摘をうけ、添付文書上の「警告」欄に発がん性について記載し、患者への情報提供を医師に課しました。
- ところが、2021年に添付文書上の「警告」が「注意」へ格下げになりました。その根拠は、日本の使用成績調査で皮膚がんなど悪性腫瘍の発現は認められなかったというものです。
- 海外でも、日本の厳しい措置を取り入れて発がん性に関する警告をし、使用頻度が激減し、多数の疫学調査が実施されました。これらの調査を総合すると、悪性リンパ腫や白血病の発生率が、タクロリムスなどを使用していない対照群の約2倍に増えていました。
- 海外のこれらの調査に比べて、格下げの根拠になった日本の調査の規模は約60分の1です。このような小規模の調査では、悪性リンパ腫など稀ながんが発症しないのは当然です。添付文書の記載「悪性腫瘍の報告はなく」は間違いです。

結論：タクロリムス軟膏は悪性リンパ腫や白血病を増やす

キーワード：プロトピック®、悪性腫瘍、悪性リンパ腫、白血病、免疫抑制剤

重要な追加情報があります：小児は無治療の40倍超の危険度でした。

Web資料をぜひ参照してください。Free

参考文献

1) 薬のチェック、速報版No18-27、29,31、34-36 https://www.npojip.org/contents/sokuho/1.html

a) 速報 No36:2003.10.10 プロトピック軟膏の発がん性を分かりやすく解説 https://www.npojip.org/sokuho/031010.html
b) 速報 No35:2003.10.09 プロトピック軟膏の承認情報公開される https://www.npojip.org/sokuho/031009.html
c) 速報 No34:2003.10.08 TIP誌 8/9 月合併号:プロトピック軟膏使用中に発見された 16 歳悪性リンパ腫例 https://www.npojip.org/sokuho/031008-2.html
d) 速報 No33:2003.10.08 読売報道;プロトピック軟膏 副作用？で悪性リンパ腫 16 歳少女 免疫低下,進行か https://www.npojip.org/sokuho/031008-1.html
e) 速報 No31:2003.08.09 TIP誌7月号の「プロトピック軟膏」関連2論文を掲載 https://www.npojip.org/sokuho/030809.html
f) 速報 No29:2003.08.03 藤沢が公開を渋る発がん実験結果、公開 https://www.npojip.org/sokuho/030803.html
g) 速報 No27:2003.07.31 サンデー毎日「プロトピック軟膏」の危険性を詳しく報道 https://www.npojip.org/sokuho/030731.html
h) 速報 No26:2003.07.19 小児用プロトピック軟膏 厳しい条件付きで承認(厚労省) https://www.npojip.org/sokuho/030718.html
i) 速報 No25:2003.07.10 濃度-がんの関係が理論曲線に見事に一致 https://www.npojip.org/sokuho/030710.html
j) 速報 No24:2003.07.03 薬審分科会長らに新たな「意見書」提出 https://www.npojip.org/sokuho/030703.html
k) 速報 No23:2003.06.27 薬審:プロトピックの発がん性明瞭に認識、それでなぜ？ https://www.npojip.org/sokuho/030627.html
l) 速報 No22:2003.06.26 薬事分科会暴挙:危険なプロトピック軟膏承認 https://www.npojip.org/sokuho/030626.html
m) 速報 No21:2003.06.25 要望書追加情報;プロトピック軟膏成分1カ月で生涯がん5倍 https://www.npojip.org/sokuho/030625.html
n) 速報 No20:2003.06.19 プロトピック軟膏で要望書提出 https://www.npojip.org/sokuho/030619.html
o) 速報 No19:2003.06.17 プロトピック軟膏でがんになったら誰の責任？ https://www.npojip.org/sokuho/030617.html
p) 速報 No18:2003.06.12 プロトピック軟膏は危険—小児には特に発癌の危険大 https://www.npojip.org/sokuho/030612.html
2)速報 No23:2003.6.27 薬審:プロトピックの発がん性明瞭に認識、それでなぜ？ https://www.npojip.org/sokuho/030627.html
3)速報 No26:2003.7.19 小児用プロトピック軟膏 厳しい条件付きで承認(厚労省) https://www.npojip.org/sokuho/030718.html
4)浜六郎、タクロリムス外用剤（プロトピック軟膏）と発がん、TIP誌 2010：25(4)：50-57.
5) 2021年12月8日 薬生安発1208第1号 別紙 1 https://www.info.pmda.go.jp/kaiteip/20211208A001/01.pdf
6)大槻マミ太郎ら、小児アトピー性皮膚炎に対するタクロリムス軟膏（プロトピック®軟膏）0.03%小児用の長期の安全性と有効性について—長期特定使用成績調査の最終報告—日皮会誌2022:132 (10), 2327-2338. 2022
7) Lam M, Zhu JW, Tadrous M, Drucker AM. Association Between Topical Calcineurin Inhibitor Use and Risk of Cancer, Including Lymphoma, Keratinocyte Carcinoma, and Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021 May 1;157(5):549-558. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0345.PMID: 33787818
8) Schneeweiss S, Doherty M, Zhu S, et al. Topical treatments with pimecrolimus, tacrolimus and medium- to high-potency corticosteroids, and risk of lymphoma. Dermatology. 2009;219(1):7-21. doi:10.1159/000209289
9) Cai SCS, LiW, Tian EAL, Allen JC, Tey HL. Topical calcineurin inhibitors in eczema and cancer association: a cohort study. J Dermatolog Treat. 2016;27(6):531-537. doi:10.3109/09546634.2016. 1163317
10) Margolis DJ, Abuabara K, Hoffstad OJ,Wan J, Raimondo D, Bilker WB. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. JAMA Dermatol. 2015;151(6):594-599. doi:10.1001/ jamadermatol.2014.4305
11)日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療問題委員会、タクロリムス外用薬問題ワーキンググループ、タクロリムス軟膏（プロトピック軟膏）使用中およびこれから使用される患者さんへ（2023.12.12） https://www.dermatol.or.jp/modules/publicnews/index.php?content_id=2
12) Castellsague J, Kuiper JG, Pottegard A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). *Clin Epidemiol*. 2018;10:299-310. doi:10.2147/CLEP.S146442

P45

【英 MHRA】アトピー皮膚炎用剤デュピルマブ（デュピクセント®）：眼の害への迅速な対応が必要
【米 FDA】骨粗しょう症用デノスマブ（プラリア®）：透析患者での重度の低カルシウム血症
【日本:PMDA】クロピドグレル：インスリン自己免疫症候群を「重大副作用」に追記

FORUM

このコーナーでは、本誌の記事内容に関する疑問・質問・突っ込み、あるいは読者の声などにお答えします。

今後とも情報をよろしく

いつも「薬のチェック」をありがとうございます。難しいけれど、一生懸命読んでいます。私は鍼灸師ですが、患者さんたちが沢山の薬を飲んでおられるのが心配で、参考になればと思って本誌で勉強しています。おかげさまで、患者さんや、家族や友人も、薬の害を知らせ、降圧剤などいろいろの薬を飲むのをやめられた人がいます。

P46

医師国家試験に挑戦しよう（33 頁）の正解と解説

Q ダウンロードできなかった薬のチェックの入手方法は？

2021 年から「薬のチェック」の定期購読をしています。新型コロナワクチンがとても危険なものではないかと思い、何かの情報が得られないかと思ったのがきっかけです。紙媒体は手元で読むにはいいですが、後々読むのには電子版の方がいいかと思い保存してきました（そのつもりでした）。

A 電子書籍として購入できます

ところで、閉じてしまった年度の電子版は「電子書籍」扱いとなり 1 部 300 円（消費税込み）でメールにてお送りしています。ご希望の場合、当方までお申込みください。内容に関しても疑問や感想をどうぞお寄せください。（編集部）

本　棚

キリスト教は邪教です！
現代語訳「アンチクリスト」

ご存知ニヒリズムの大家ニーチェ著作の現代語訳です。たいそう読みやすく書かれていますが、キリスト教を知る人にとっては辛辣すぎるし、知らない人にとっては、そこまでキリスト教をやっつける必要性を理解し難いでしょう。ニーチェにとってキリスト教、あるいは教会というものは、自由な精神への敵対者であり、科学への敵対者であって、どうしてもやっつけなければならなかったのです。

・・・

次号予告

薬のチェック
107号は

短期シリーズ（その4）

ワクチンのこと
もっと知ろう

ほか

次号では、認知症用剤
レカネマブ（米国名レケンビ）
を取り上げます。本当に効くのでしょうか？

編集後記

★文部科学省の方針で、2025年度より6年制薬学部の新設や定員増加は原則として認められないこととなる（薬剤師不足地域における新設・定員増は例外）。将来的な薬剤師の供給過剰が主な理由という★他にも、私大薬学部での定員割れや退学率増加、国家試験の合格率低下などの問題も指摘されている★このような状況では薬学部の定員抑制は致し方ないと考えるが、懸念点もある★当然ながら国家試験はゴールではない。患者の薬物治療に貢献するためには、薬剤師として日々研鑽を積み成長する必要がある。薬剤師過剰の環境ならば、他者との競争の中で、むしろさらなる質の向上が期待できる部分もあるのではないか★行政により薬剤師の雇用が守られるのはありがたいことだが、それに甘んじずに、薬剤師としての専門性やスキルの習得に向けた努力を怠らない姿勢が重要だ。薬剤師が職能を発揮し、活躍の場を広げるため新たなエビデンスを発信することが求められている。（こ）