

# 薬のチェック

No. 63  
The Informed Prescriber  
Vol. 16  
Jan. 2016

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）

## ■目次

### Editorial

疫学研究者、統計学者よ、科学に正直であれ！ ..... 2

### New Products

認知症用剤メマンチンは使うべきでない ..... 3

アルツハイマー病の治療薬剤を格下げ（フランス） ..... 7

重篤な多発性血管炎にリツキシマブは選択肢の1つ ..... 8

### 日常使う医薬品を検証する

③下痢に使うくすり ..... 11

医師国家試験（問題） ..... 13

### 害反応

アクトスの発がん性 ..... 14

ミソプロストールに重篤な心血管イベントあり ..... 18

### 総説

マンモグラフィーによる乳がんスクリーニングの是非 ..... 21

みんなのやさしい生命倫理 63 ..... 24

### FORUM

・フェブキソスタットと痛風発作について（61号） ..... 26

・メトロニダゾールの有効性について（57、58号） ..... 26

・ワルファリンとアピキサバンの比較数字は誤記？ ..... 27

書評（教育という病） ..... 27

医師国家試験（解答） ..... 28

編集後記 ..... 28

要旨と参考文献あり



### 要旨ページ

・・・ p2

・・・ p5

・・・ p7

・・・ p8

・・・ p10

・・・ p15

・・・ p16

## メマンチン（商品名メモリー）：認知症に対して価値なし

### 要旨

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

コラム1： 認知症のタイプとアルツハイマー型認知症

コラム2： 認知症用薬剤を理解するために(用語解説ほか)

### 補足資料 表2 メマンチンの毒性症状・所見

動物 投与期間	用量(／日) *a	毒性症状・所見 *a	無毒性量 (HED) *b
ラット 13週間	120～135 mg/kg以上	死亡、中枢性の影響(異常興奮性、攻撃性)、生殖器萎縮(不可逆性)	30mg/kg (0.5mg/kg)
ラット 26週間	20mg/kg 40mg/kg	体重増加抑制、摂餌量増加 腎臓重量の高値、雌で脾臓及び甲状腺重量の低値	10mg/kg (0.17mg/kg)
ラット 52週間	15mg/kg以上 50mg/kg	体重増加抑制、腎乳頭の石灰化、間質性腎炎 神経節細胞/網膜色素上皮細胞にライソソーム増加	15mg/kg (0.25mg/kg)
イヌ 26週	18 mg/kg	痙攣、協調性障害、頻呼吸(2/6)、うち1例が死亡	9mg/kg (4.5mg/kg)
ヒヒ 13週	2mg/kg以上 *c	中枢性の影響(行動性の低下、眼瞼下垂、神経質行動の発現頻度の上昇等)	2mg/kg未満 (1.5mg/kg未満)
ヒヒ 52週	2mg/kg以上 *c	中枢性の影響(行動性の低下、眼瞼下垂の発現頻度上昇等)	2mg/kg未満 (1.5mg/kg未満)
SD系ラット 2週間	25mg/kg以上	脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に、組織学的に、神経細胞の壊死又は空胞化が認められた。*d	12.5mg/kg (2mg/kg)
SD系ラット 6時間点滴	7.8mg/kg/h	脳梁膨大皮質及び帯状回皮質に、組織学的に、壊死又は空胞化した神経細胞の頻度が上昇。	7.8mg/kg/h未満 (1.3mg/kg/h未満)

\*a:雌雄で毒性用量が異なる場合には、低い用量の所見を記載した。

\*b:HED=human equivalent dose (体表面積で換算したヒト用量)。例えばマウス、ラット、イヌなら、体重あたりの用量をそれぞれ、12分の1、6分の1、2分の1とした量がHEDである。ヒトの用量20mgを体重50kgの人が服用すれば、0.4mg/kgであり、ラット26週の無毒性量(0.17mg/kg)を超えている。

\*c:ヒヒでは、無毒性量が決定されていない。欠陥毒性試験である。

\*d:神経毒性の見られなかったラットの血中濃度とヒト常用量服用時の血中濃度との比が3.8であることから、メーカーは安全性を主張している。しかし、これはむしろ、ヒトでも神経の壊死が起こりうることを示している。

## 参考文献

- 1) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1993.  
[https://books.google.co.jp/books?id=Tw5eAtsatiUC&printsec=frontcover&dq=World+Health+Organization.+International+Statistical+Classification+of+Diseases+and+Related+Health+Problems+tenth+Revision.&hl=ja&sa=X&ved=0ahUKEwji5a-b1\\_bJAhUnJKYKHe2RAgIQ6AEIHDA#v=onepage&q=World%20Health%20Organization.%20International%20Statistical%20Classification%20of%20Diseases%20and%20Related%20Health%20Problems%20tenth%20Revision.&f=false](https://books.google.co.jp/books?id=Tw5eAtsatiUC&printsec=frontcover&dq=World+Health+Organization.+International+Statistical+Classification+of+Diseases+and+Related+Health+Problems+tenth+Revision.&hl=ja&sa=X&ved=0ahUKEwji5a-b1_bJAhUnJKYKHe2RAgIQ6AEIHDA#v=onepage&q=World%20Health%20Organization.%20International%20Statistical%20Classification%20of%20Diseases%20and%20Related%20Health%20Problems%20tenth%20Revision.&f=false)
- 2) 日本神経学会、認知症疾患治療ガイドライン2010  
<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html>
- 3) American Psychiatric Association DSM-IV-TR (2000)、DSM-5(2013)  
DSM-IV-TR (2000):  
[https://books.google.co.jp/books?id=bZuvBAAQBAJ&pg=PA2&dq=American+Psychiatric+Association+DSM-IV-TR&hl=ja&sa=X&ved=0ahUKEwiF3uPQ1\\_bJAhXn46YKHeGAB-oQ6AEIPTA#v=onepage&q=American%20Psychiatric%20Association%20DSM-IV-TR&f=false](https://books.google.co.jp/books?id=bZuvBAAQBAJ&pg=PA2&dq=American+Psychiatric+Association+DSM-IV-TR&hl=ja&sa=X&ved=0ahUKEwiF3uPQ1_bJAhXn46YKHeGAB-oQ6AEIPTA#v=onepage&q=American%20Psychiatric%20Association%20DSM-IV-TR&f=false)  
DSM-5(2013) <http://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/dsm-5>
- 4) 浜六郎、認知症にさせられる、幻冬舎、2010  
<http://www.amazon.co.jp/%E8%AA%8D%E7%9F%A5%E7%97%87%E3%81%AB%E3%81%95%E3%81%9B%E3%82%89%E3%82%8C%E3%82%8B%E5%B9%BB%E5%86%AC%E8%88%8E%E6%96%B0%E6%9B%B8%E6%B5%9C%E5%85%AD%E9%83%8E/dp/4344981820>
- 5) 薬のチェックは命のチェックNo27、特集「認知症とせん妄」、2007  
<http://www.npojip.org/contents/book/mag027.html>
- 6) 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  
<http://www.npojip.org/contents/book/book006.html>
- 7) 同上、訳補6：老年痴呆の治療（pp300～307）  
<http://www.npojip.org/contents/book/book006.html>
- 8) 編集部、ホパンテン酸カルシウム「劇薬」指定の意味するものTIP1989年3月
- 9) 「全般改善度」を用いた評価方法の問題点 TIP 1995年3月
- 10) 脳循環・代謝改善剤の承認取り消しTIP 1998年6月
- 11) メマンチン承認関連情報（a.審査報告書、b.申請資料概要（SBA）、c.添付文書、d.インタビューフォーム） <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- 12) Creeley CE, Wozniak DF, Nardi A, Farber NB, Olney JW. [Donepezil markedly potentiates memantine neurotoxicity in the adult rat brain.](#) Neurobiol Aging. 2008 Feb;29(2):153-67.

- 13) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Guidance for Industry-Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM078932.pdf>
- 14) Creeley C, Wozniak DF, Labruyere J, Taylor GT, Olney JW. [Low doses of memantine disrupt memory in adult rats.](#) J Neurosci. 2006 Apr 12;26(15):3923-32.
- 15) Stevens Windows to the brain  
<http://neuro.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/jnp.23.2.jnp121>
- 16) Frohlich J, Van Horn JD. [Reviewing the ketamine model for schizophrenia.](#) J Psychopharmacol. 2014;28(4):287-302.
- 17) Gaspar PA, Bustamante ML, Silva H, Aboitiz F. [Molecular mechanisms underlying glutamatergic dysfunction in schizophrenia: therapeutic implications.](#) J Neurochem. 2009; 111(4):891-900
- 18) Nakazawa K, Zsiros V, Jiang Z, Nakao K, Kolata S, Zhang S, Belforte JE. [GABAergic interneuron origin of schizophrenia pathophysiology.](#) Neuropharmacology. 2012; 62(3):1574-83.
- 19) 北村伸、中村祐、本間昭、木村紀幸、浅見由美子. メマンチン塩酸塩（メマリー®）の中等度および高度アルツハイマー型認知症に対する長期投与時の忍容性ならびに有効性の検討. 日老医誌 2014;51:74-84. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/51/1/51\\_74/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/geriatrics/51/1/51_74/_pdf)
- 20) MMSE (Mini-Mental State Examination) : <http://www.home-school.ne.jp/brain/mmse-print.pdf>
- 21) SIB (severe impairment battery): <http://www.medafile.com/zyweb/SIB.htm>
- 22) ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study- Activities of Daily Living Inventory)  
[http://www.dementia-assessment.com.au/function/adcs-adl\\_scale.pdf](http://www.dementia-assessment.com.au/function/adcs-adl_scale.pdf)
- 23) Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Götz J. [Tau aggregation and its interplay with amyloid-β.](#) Acta Neuropathol. 2015;129(2):207-20.
- 24) Brunton LL et al. Ed, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 11th ed McGraw-Hill, 2006
- 25) Nerve tissue, nerve cells, neuroglial cells, nerve fibers nerve endings  
[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/histolog/classes\\_stud/en/med/lik/ptn/1/09%20nerve%20tissue.%20nerve%20cells.%20glial%20cells.%20nerve%20fibers.%20nerve%20endings..htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/histolog/classes_stud/en/med/lik/ptn/1/09%20nerve%20tissue.%20nerve%20cells.%20glial%20cells.%20nerve%20fibers.%20nerve%20endings..htm)

New Products: p 7

## アルツハイマー病の治療薬剤を格下げ (Prescrire 誌より翻訳)

使用しないのが最良——仏：アルツハイマー病用 4 薬剤の償還率を65%→15%に

**Prescrire International 2012: Vol 21 (128): 150**

### 参考文献

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

## 重篤な多発性血管炎に対するリツキシマブ（商品名リツキサン）

選択肢の一つ、ただし、効果の不確実性を患者に伝えること

まとめ：利点あり

- 致死性の重篤な疾患である多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangitis: ウェゲナー肉芽腫症）と顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangitis）の患者（ANCA 関連血管炎）を対象とした 18 か月間の二重遮蔽無作為化試験では、リツキシマブ＋ステロイド剤は、シクロホスファミド（CP）＋ステロイド剤で寛解導入後、アザチオプリン（AZ）を使用する標準療法とほぼ同程度に寛解し、それを維持した。
- リツキシマブを静脈注射で用いた後、1 年以上、アザチオプリン（錠剤）を服用する必要がなく、害反応は標準治療と同程度であった。
- しかし、リツキシマブによる治療を考慮している患者は、なお多くの不確かな点があることを知っておく必要がある。すなわち、さらに長期の生命予後はよくわかっておらず、適切な用量が不明であり、維持療法が必要かどうかとも不確かな点である。

### 参考文献

- 1) EMA - CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Mabthera. EMEA/ H/C/000165/II/0079” 21 March 2013: 66 pages.
- 2) Stone JH et al “Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis” N Engl J Med 2010; 363 (3): 221-232.
- 3) School of Health and Related Research (SchHARR), The University of Sheffield “Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis” 30 May 2013: 151 pages.
- 4) Specks U et al “Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis” N Engl J Med 2013; 369 (5): 417-427 + letters (19): 1864- 1966.
- 5) The British Society for Rheumatology “BSR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis” April 2013: 65 pages.
- 6) Guillevin L et al. “Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis” N Eng J Med 2014; 371 (19): 1771-1780.
- 7) Prescrire Rédaction “20-1-11. Patients sous rituximab” Rev Prescrire 2014; 34 (374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 8) “Rituximab”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 8 July 2014: 18 pages.
- 9) National Institute for Health and Care Excellence “Appraisal consultation document.

Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis” July 2013: 56 pages.

- 10) “Comparison study of two rituximab regimens in the remission of ANCA associated vasculitis (Mainritsan 2)”.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01731561?term=vasculitis+rituximab&rank=6>

accessed 25 December 2015: 8 pages.

- 11) “Rituximab vasculitis maintenance study (Ritazarem)”. <http://clinicaltrials.gov> accessed 1 December 2014: 6 pages.

## リツキシマブ＜解説＞ p9

### 多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎

#### 参考文献

- 1) EMA - CHMP “CHMP extension of indication variation assessment report for Mabthera. EMEA/H/C/000165/II/0079” 21 March 2013: 66 pages.
- 2) Falk RJ et al. “Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis (Wegener’s) and microscopic polyangiitis” UpToDate. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) accessed 30 September 2014: 12 pages.
- 3) School of Health and Related Research (ScHARR), The University of Sheffield “Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis” 30 May 2013: 145 pages.
- 4) “Granulomatose” + “Granulome”. In: “Garnier Delamare. Dictionnaire illustré des termes de médecine” Maloine, Paris 2009.
- 5) The British Society for Rheumatology “BSR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis” April 2013: 65 pages.

## リツキシマブ：編集部補足 p10

#### 参考文献

- a) 多発血管炎性肉芽腫症、難病情報センター  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3687>
- b) 顕微鏡的多発血管炎、難病情報センター  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/86>
- c) Radic M, Martinovic Kaliterna D, Radic J. [Drug-induced vasculitis: a clinical and pathological review.](#) Neth J Med. 2012 Jan;70(1):12-7.



連載：

## 日常使う医薬品を検証する 第3回 下痢に使うくすり

### 要旨

下痢による重篤な合併症は脱水であり、治療の基本は、脱水の防止である。小児は特に脱水に陥りやすいため、激しい下痢では、水分と電解質（塩分）の補給が必須で、経口による補給が簡便・安価・安全であり基本である。静脈注射による補液療法は、重症の場合に限られる。

下痢止めに、ロペラミド（商品名ロペミン他多数）など腸管の蠕動を止める薬剤を使うと、麻痺性腸閉塞を起こして死亡した例があり、危険だ。特に小児には禁忌である。嘔吐を抑制する薬剤（制吐剤）の効果は乏しく、錐体外路症状や致死性不整脈など害が著しいため、推奨しない。

### 参考文献

- 1) 谷口英喜. 小児患者の下痢・嘔吐・発熱にともなう脱水状態にどう対応するか. 臨床栄養. 2013;122:524-30.  
<https://www.ishiyaku.co.jp/magazines/eiyo/EiyoArticleDetail.aspx?BC=061225&AC=2810>
- 2) 大西健児. 東京都立墨東病院感染症科を受診した最近の赤痢アメーバ症について. 国立感染症感染症研究所 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/326/dj3261.html>
- 3) Australian Therapeutic Guidelines: Gastrointestinal.2002: <http://www.tg.org.au/>
- 4) WHO. WHO Model List of Essential Medicines. 19th edition（成人用）  
[http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)
- 5) WHO. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th edition（小児用）  
[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)
- 6) Lazzarini M. and, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. Cochrane Review. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD005436.pub4.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005436.pub4/abstract>
- 7) Brunton L, et al eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th ed. McGraw Hill 2011. 1337-38
- 8) 友納優子ら、ロペラミドによるサブイレウスをきたした2歳男児例、日児会誌 2008;112: 1153 <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902262981275515>
- 9) 磯崎貞夫 保険薬局からみた小児処方箋。小児科臨床、1995;48: 653-60.  
<http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ag1snrsd&vo=48&nu=4>



- 10) 斉藤真理ら、Loperamide により麻痺性イレウスを来した 1 乳児例、小児科診療:2002;7:1161-4  
[http://mol.medicalonline.jp/search/result/query/%C0%B0%C4%B2%CC%F4?&v:project=mol&query=%E6%95%B4%E8%85%B8%E8%96%AC&sortby=year\\_desc&binning-state=binning\\_article%3D%3D%E3%81%9D%E3%81%AE%E4%BB%96%0Ayear%3D%3D2002%0A&](http://mol.medicalonline.jp/search/result/query/%C0%B0%C4%B2%CC%F4?&v:project=mol&query=%E6%95%B4%E8%85%B8%E8%96%AC&sortby=year_desc&binning-state=binning_article%3D%3D%E3%81%9D%E3%81%AE%E4%BB%96%0Ayear%3D%3D2002%0A&)
- 11) 山城雄一郎ら、塩酸ロペラミド小児用細粒の小児下痢症に対する多施設協同臨床比較試験. 小児科臨床 1987;40:1553-62.  
<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ag1snrsd&ye=1987&vo=40&issue=6>
- 12) 高橋系一ら、SO-108 の小児急性下痢症に対する臨床試験成績、基礎と臨床 1992;26 : 5097-101  
[http://mol.medicalonline.jp/search/result/query/%C0%B0%C4%B2%CC%F4?&v:project=mol&query=%E6%95%B4%E8%85%B8%E8%96%AC&sortby=year\\_desc&binning-state=year%3D%3D1992%0A%0A%0Amagazine%3D%3D%E5%9F%BA%E7%A4%8E%E3%81%A8%E8%87%A8%E5%BA%8A%0A&](http://mol.medicalonline.jp/search/result/query/%C0%B0%C4%B2%CC%F4?&v:project=mol&query=%E6%95%B4%E8%85%B8%E8%96%AC&sortby=year_desc&binning-state=year%3D%3D1992%0A%0A%0Amagazine%3D%3D%E5%9F%BA%E7%A4%8E%E3%81%A8%E8%87%A8%E5%BA%8A%0A&)
- 13) オーストラリア治療ガイドライン委員会. 消化器疾患治療ガイドライン. 医薬ビジラセンター、1999.  
<http://www.npojip.org/contents/book/book001.html>
- 14) 大津史子、浜六郎、患者の訴え・症状からわかる薬の副作用、第 2 版、じほう、2013 年 <http://www.jiho.co.jp/shop/list/detail/tabid/272/pdid/45123/Default.aspx>
- 15) 浜六郎、ドンペリドン注射剤中止の理由は心毒性、TIP、1998 ; 1:4-5
- 16) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品安全性情報 2014  
<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly12/07140326.pdf>
- 17) 林敬次、清水誠. 子どもの胃腸薬-急性腸炎を中心に. 薬のチェックは命のチェック. 2004;(15);17-22. <http://www.npojip.org/contents/book/mag015.html>
- 18) 金子一成. 経口補水療法 -我が国における現状と今後の展望、小児科臨床 2008;60:13-23.  
<https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ag1snrsd&vo=61&nu=1>
- 19) Fedorowicz Z. et al. Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents. Cochrane Review. 2011. doi: 10.1002/14651858.CD005506.pub5.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005506.pub5/abstract>
- 20) Freedman SB et al. [Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis](#). PLoS One. 2015;10:e0128754. 21.Pelc R et al. Pediatric gastroenteritis in the emergency department.BMC Pediatrics 2014;14:125.
- 22) 森本泰子ら. 保険薬局薬剤師の経口補水療法に対する認知度とセルフメディケーションとしての利用に関する意識調査. 医療薬学.2013; 39: 430-6.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs/39/7/39\\_430/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs/39/7/39_430/_pdf)
- 23) MacGillivray S, Fahey T, McGuire W. Lactose avoidance for young children with acute

diarrhoea. Cochrane Review. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD005433.pub2

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005433.pub2/abstract>

24) Freedman S.B. et al. [Treatment of acute gastroenteritis in children: an overview of systematic reviews of interventions commonly used in developed countries.](#) Evid Based Child Health. 2013;8:1123-37.

25) Freedman et al. [Impact of emergency department probiotic treatment of pediatric gastroenteritis: study protocol for the PROGUT \(Probiotic Regimen for Outpatient Gastroenteritis Utility of Treatment\) randomized controlled trial.](#)

Trials 2014; 15:170. doi: 10.1186/1745-6215-15-170

### 表 3 参考文献

参考： CDC. King CKら、MMWR2003：52(NoRR16)および

CDC. Guidelines for the Management of Acute Diarrhea After a Disaster

<http://emergency.cdc.gov/disasters/disease/diarrheaguidelines.asp>

害反応 p14～18

## ピオグリタゾン（商品名アクトス）の発がん性

新たな調査も危険であることを示している

### 要旨

アクトスは、1999年12月に発売された糖尿病用の薬剤である。17頁のコラムにまとめたように、発売当初から心不全や骨異常、発がんが問題となってきた。

新たな2件の疫学調査（カイザー調査と欧州調査）で、アクトスと膀胱がん発生との間に有意な関連が認められなかった、として因果関係を否定する意見があるが、誤りである。

5件のランダム化比較試験（RCT）を総合解析（メタ解析）した結果や、カイザー調査の2011年中間報告を含めた13件の疫学調査の総合解析でも、用量依存性に膀胱がん罹患率の危険度が高くなっていた。

上記2件の疫学調査の規模はさほど大きいものではなく、アクトスと膀胱がん発症とに関連ありとする判断に影響はない。しかもカイザー調査にはtime-related biasに伴う曝露・非曝露の誤分類があるため、アクトスの膀胱がん危険度が過小評価される。

脂肪代謝に関係するPPAR- 作動剤であるアクトスは、免疫抑制作用があり、その点からも、発がん性があると考えべきであり、臨床的、疫学的、毒性試験の知見と整合する。

## Web 補足資料：時間関連バイアス(time-related bias)

観察研究（コホート研究でも症例対照研究でも）、時間に関連したバイアスが存在すると、治療群に有利な異常な結果を生む。多くの場合、データベースを利用した研究で起きやすい。これは、追跡期間中の曝露状態に関する一種の誤分類バイアスである。研究デザインと解析時に、曝露状態を適切に行うことによって回避可能なバイアスである。



### 1. 無イベント時間バイアス(immortal time bias)

疫学研究における無イベント時間(immortal time) とは、死亡（あるいは調査におけるアウトカムイベント）が起きない期間のことをいう。

図 1：観察研究における時間関連バイアス（immortal 時間バイアスと中止後バイアス）：典型的な 12 人の曝露状態と膀胱がん発症状況を想定して

コホート 内 個人No	コホート登録・観察開始後の年数										8年間追跡				10年間追跡			
											immortal time bias		バイアスなし		immortal time bias		バイアスなし	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	使用	不使用	使用	不使用	使用	不使用	使用	不使用
1											8	0	2	6	10	0	2	8
2											8	0	1	7	10	0	1	9
3											8	0	1	7	10	0	1	9
4											6	0	4	2	6	0	4	2
5											8	0	1	7	5	5	1	9
6											8	0	3	5	3	5	3	5
7											0	8	0	8	10	0	1	9
8											0	8	0	8	0	8	0	8
9											0	8	0	8	0	10	0	10
10											0	8	0	8	0	10	0	10
11											0	5	0	5	0	5	0	5
12											0	8	0	8	0	10	0	10
a	アクトスを2回以上処方された期間										合計人・年		46	45	12	79	54	53
b	アクトス中止後の期間：本来は不使用だがカイザー調査で使用期間と算定										膀胱がん		2	2	2	2	2	3
c	immortalな(イベントが起きない)期間：アクトス2回目処方まで										罹患率 (%/人・年)		4.3	4.4	16.7	2.5	3.7	5.7
d	8年間追跡時には「不使用」だが、10年追跡では「使用群」になる										オッズ比		0.98	7.70	0.64	5.52		
e	アクトス処方なしもしくは、1回だけ処方ありの期間																	
	膀胱がんが診断された時																	

カイザー調査では、immortal time bias（無イベント時間バイアス）が生じないように解析がなされたが、上記図 1 は、仮に immortal time bias が生じる解析がなされた場合を想定したモデルである。

上記図では、c  で示す期間（症例 4～6）と、d  で示す期間（症例 7）が immortal time（無イベント時間）に相当する。アクトスが処方されるまでの期間（または、カイザー調査では、アクトスが 1 回処方され、2 回目処方される前までの間）。**症例 4～7 においてアクトスが用いられるのは、この期間中にイベント（膀胱がん）が発症しなかったためである。**

**症例 8、11：**のように、アクトスが処方されない期間中に、もしもイベント（膀胱がん）が発生すれば、その後アクトスは用いられることはない。仮に用いられたとしても、その後の期間は、アクトスと膀胱がんとの関連の解析には用いられない。

この例では、実際には、オッズ比は **7.7**(8 年追跡)、**5.5** (10 年追跡) であるが、immortal time bias など Time-related bias のためにオッズ比は **0.98** (8 年追跡)、**0.64**(10 年追跡)

と、介入に好都合な結果となる。

図 2: カイザー調査における時間関連バイアスの説明：  
典型的な 12 人の曝露状態と膀胱がん発症状況を想定して

コホート内 個人No	コホート登録・観察開始後の年数										8年間追跡				10年間追跡			
											カイザー		バイアス なし		カイザー		バイアス なし	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	使用	不使用	使用	不使用	使用	不使用	使用	不使用
1											8	0	2	6	10	0	2	8
2											8	0	1	7	10	0	1	9
3											8	0	1	7	10	0	1	9
4											4	2	4	2	4	2	4	2
5											3	5	1	7	5	5	1	9
6											3	5	3	5	3	5	3	5
7											0	8	0	8	2	8	1	9
8											0	8	0	8	0	8	0	8
9											0	8	0	8	0	10	0	10
10											0	8	0	8	0	10	0	10
11											0	5	0	5	0	5	0	5
12											0	8	0	8	0	10	0	10
a	アクトスを2回以上処方された期間										合計人・年		34	57	12	79	44	63
b	アクトス中止後の期間: 本来は不使用だがカイザー調査で使用期間と算定										膀胱がん		2	2	2	2	2	3
c	アクトス処方なしもしくは、1回だけ処方ありの期間										罹患率 (%/人・年)		5.9	3.5	16.7	2.5	4.5	4.8
	膀胱がんが診断された時										オッズ比		1.72	7.70	0.95	5.52		

カイザー調査では、1度アクトスの使用者（6か月以内に2回以上処方された）になったら、中断しても、その後も「使用者」と扱われた（症例1～3、5、7）。

Proactive 試験[22]終了後の調査[33]では、アクトス使用后中断者と、プラセボ使用后アクトス不使用者を比較して、膀胱がんの発症オッズ比は、1未満（有意差なし）であったので、アクトスの膀胱がん発症リスクは、中断後は消失する。

したがって、アクトスが中断されれば、同時に（あるいは、1年以内はアクトス群に入れたとしても、その後は）、「不使用群」に分類すべきものであるが、カイザー調査では「使用群」に誤分類した。

上記例では、本来オッズ比は **7.7**(8年追跡)、**5.5** (10年追跡) だが、**1.72** (8年追跡)、**0.95**(10年追跡) と、やはり介入に好都合な結果となる。immortal time bias は解消されているため、図1よりも影響は少ないが、その他の Time-related bias (中断後バイアス) が解消されていないためである。

また、いずれも、観察期間が長くなるほど、time-related bias の影響は大きくなっている。

## 参考文献

- 1) 武田薬品工業の品行59、集中、2015年6月 1日  
<http://medical-confidential.com/confidential/2015/06/post-949.html>
- 2) 「武田薬品」衝撃「懲罰賠償6100億円」  
<http://www.sankei.com/west/news/140421/wst1404210004-n1.html>
- 3) 武田薬品工業株式会社2015年9月12日  
[https://www.takeda.co.jp/news/2015/20150912\\_7126.html](https://www.takeda.co.jp/news/2015/20150912_7126.html)

- 4) Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Ferrara A. et al [Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes](#). JAMA. 2015 Jul 21;314(3):265-77
- 5) Korhonen P et al. Bladder cancer risk in relation to exposure to pioglitazone among patients with T2DM in the Pan European Multi-Database Bladder Cancer Risk Characterisation Study. Presentation No 169LB, ANDA 75th Scientific Session, Boston, USA, 5-9 June, 2015 <http://epidresearch.com/assets/Pioglitazone-Study-News-Release.pdf>
- 6) Pioglitazone Not Significantly Associated With Bladder Cancer--But research reveals association with pancreatic, prostate cancer. Physician's Briefing <http://www.physiciansbriefing.com/Article.asp?AID=701540>
- 7) ピオグリタゾンと膀胱がんリスク、有意な関連認めず. 糖尿病リソースガイド <http://dm-rg.net/news/2015/07/017052.html?pr=dmrg001>
- 8) ピオグリタゾンのがんリスクを検討～20万人のコホート試験／JAMA.CareNet <https://www.carenet.com/news/journal/carenet/40411>
- 9) 『アクトス』と膀胱がんの関連は（２）～欧州でも因果関係は否定 [http://blog.livedoor.jp/fizz\\_di/archives/1036155095.html](http://blog.livedoor.jp/fizz_di/archives/1036155095.html)
- 10) 編集部、アクトスも使ってはいけない、薬のチェックは命のチェック、2001、1(1):36-39.
- 11) 浜六郎、遅すぎたトログリタゾン（ノスカル）の回収ーピオグリタゾン（アクトス）はさらに危険と考えるべきー、TIP「正しい治療と薬の情報」2000:15(4):35-40,
- 12) 浜六郎、ピオグリタゾン（アクトス）は中止を、心不全より危険な心筋梗塞も起こす、TIP「正しい治療と薬の情報」2000:15(10):107-109,
- 13) 武田薬品、アクトス（塩酸ピオグリタゾン）に関する資料、申請資料概要1999
- 14) 木元康介、ピオグリタゾン（アクトス）は糖尿病の予後を改善せず、心不全/ 膀胱癌が増えた.TIP「正しい治療と薬の情報」2006：21(1)：3-6, (編集部コメントを含む)
- 15) 浜六郎、ピオグリタゾン（アクトス）と骨折の害.TIP「正しい治療と薬の情報」2010:15(12):166-168.
- 16) 浜 六郎、木元康介. ピオグリタゾン含有製剤(アクトスなど)は中止・回収すべき.TIP「正しい治療と薬の情報」2011: 16(6):86-91.
- 17) Mascitelli L, Pezzetta F. [Thiazolidinediones](#). N Engl J Med 2005; 352: 206.
- 18) Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. [Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow](#). Nature 2002;418: 41-9.
- 19) Rzonca SO, Suva LJ, Gaddy D, Montague DC, Lecka-Czernick B. [Bone is a target for the antidiabetic compound rosiglitazone](#). Endocrinology 2004;145:401-6.
- 20) Akune T, Ohba S, Kamekura S, et al. [PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors](#). J Clin Invest 2004; 113: 846-55.
- 21) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Feingold KR, et al. [Thiazolidinedione use and bone loss in older](#)



- [diabetic adults](#). Diabetes 2002;51:A237. abstract.
- 22) Dormandy JA, et al [Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study \(PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events\): a randomised controlled trial](#). Lancet. 2005 Oct 8 ; 366:1279-89.
- 23) 編集部、ピオグリタゾン（アクトス）が保険適応外に：ドイツで、TIP「正しい治療と薬の情報」2010: 15(12):165-166.
- 24) Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Strom BL. et al. [Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study](#). Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):916-22.
- 25) Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. [Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis](#). Br J Clin Pharmacol. 2014 Aug;78(2):258-73.
- 26) ENCePP Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology. [http://www.encepp.eu/standards\\_and\\_guidances/methodologicalGuide4\\_2\\_2\\_2.shtml](http://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide4_2_2_2.shtml)
- 27) van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. [Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals](#). J Clin Epidemiol. 2004 Jul;57(7):672-82.
- 28) Suissa S, Azoulay L. [Metformin and the risk of cancer: time-related biases in observational studies](#). Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2665-73.
- 29) Suissa S. [Immortal time bias in pharmaco-epidemiology](#). Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):492-9.
- 30) 藤田利治、藤井陽介、横田俊平ら、インフルエンザ罹患後の精神神経症状と治療薬剤との関連についての薬剤疫学的研究、薬剤疫学 15(2) : 73-92. 2010
- 31) 久保田潔、藤田利治先生を悼んで薬剤疫学 15(2) : 93-95. 2010
- 32) Jones M, Del Mar C, Hama R. [Statistical and methodological concerns about the beneficial effect of neuraminidase inhibitors on mortality](#). Lancet Respir Med. 2014; 2(7): e9-e10
- 33) Erdmann E, Song E, Spanheimer R, van Troostenburg de Bruyn AR, Perez A. [Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update](#). Diabetes Obes Metab. 2014 Jan;16(1):63-74.
- 34) Spiegelman BM. PPARgamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes. 1998 Apr;47(4):507-14.
- 35) Zhang X, Young HA. [PPAR and immune system--what do we know?](#) Int Immunopharmacol. 2002 Jul;2(8):1029-44

害反応 p18～20

## ミソプロストールに重篤な心血管イベント

### たった1回の使用でも

日本では、ミソプロストールの承認適応症は抗潰瘍剤のみ。添付文書には「原則として非ステロイド性消炎鎮痛剤を3カ月以上長期投与する必要がある関節炎患者等の胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の治療にのみ用いる」とある。

ところがフランスでは、人工妊娠中絶と消化器性潰瘍というまったく異なる2つの医学分野での使用が認められている。ミソプロストールは生理的なプロスタグランジン E1 に類似した合成物質であり、そのため人工妊娠中絶への使用が承認されていると考えられる。抗潰瘍剤として使った場合だけでなく、日本では適応外の人工妊娠中絶目的で使用される可能性もあるため、警告の意味で、プレスクリル誌の記事を紹介する。（編集部）

### 参考文献

- 1) Prescrire Redaction “misoprostol-Gymiso. Enboite de 2 : une presentation adaptee a l’IVG medicamenteuse, en association avec la mifepristone” Rev Prescrire 2004; 24 (253): 572-573.
- 2) ANSM - Comite technique de pharmacovigilance “Enquete officielle relative aux effets vasculaires (coronariens et cerebraux) au cours de▲l’utilisation du misoprostol dans l’IVG (Gymiso , Cytotec)” 21 May 2013: 3 pages.
- 3) ANSM “RCP-Gymiso 200 microgrammes, comprimé” 31 October 2014: 3 pages.
- 4) ANSM “RCP-MisoOne 400 microgrammes, comprimé” 3 May 2013: 3 pages.
- 5) Prescrire Redaction “MisoOne a 400 microg de misoprostol: dosage double de Gymiso°, gare aux erreurs de doses” Rev Prescrire 2014; 34 (363): 21.
- 6) ANSM “RCP-Cytotec 200 microgrammes, comprimé sécable” 9 September 2013: 5 pages.
- 7) Marret H et al. “Etat des lieux et expertise de usage hors AMM du misoprostol en gynecologie-obstetrique: travail du Cngof” J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014; 43 (2): 107-113.
- 8) Khan RU et al. “Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol” Obstet Gynecol 2004; 103 (5): 866-870.
- 9) Tang OS et al. “Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol” Hum Reprod 2002; 17 (2): 332-336.
- 10) Zieman M et al. “Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration” Obstet Gynecol 1997; 90: 88-92.
- 11) “Dinoprostone”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 28 November 2014: 12 pages.
- 12) “Misoprostol”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press,



London. www.medicinescomplete.com accessed 28 November 2014: 11 pages.

13) Illa M et al. "Acute coronary artery vasospasm associated with misoprostol for termination of pregnancy" Fetal Diagn Ther 2010; 27: 174-177.

## プロスタグランジンの薬理学概要 p20

### 参考文献

1) "Prostaglandins". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 30 November 2014: 3 pages.

2) Smyth EM et al. "Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor". In: Brunton LL et al. "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" McGraw-Hill Medical New York 12th Ed 2011: 937-957.

3) Prescrire Editorial Staff "Common stem: -prost" Prescrire Int 2011; 20 (116): 120.

4) "Latanoprost". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 30 November 2014: 5 pages.

5) "Sulprostone". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 30 November 2014: 3 pages.

6) Prescrire Editorial Staff "Drug-induced abortion and the risk of cardiovascular acid ent-related to sulprostone" Prescrire Int 1992; 1 (1): 21.

## 総説 p21～23

# マンモグラフィーによる乳がんスクリーニング

## Part 1 ランダム化試験の結果: 乳がん死亡率の減少は不確実。減少してもわずか

マンモグラフィーによる乳がん検診は、日本においても推進されているが、そのエビデンスはどうか。

最近プレスクリル誌に掲載されたマンモグラフィーによる乳がん検診の効力に関する吟味では、乳がん死亡率の低下の有無だけでなく、スクリーニング手技や放射線曝露、さらに、それに引き続く手術による害なども含め、総死亡率を重視して検討している。最も重要なランダム化試験の検討結果を紹介する。

また、このデータを日本において適用する際の注意点について、近藤誠医師の解説もあわせて紹介する。

なお、プレスクリル誌では、観察研究（非ランダム化試験）の結果と、スクリーニングで過剰診断されることに伴う害についても検討し、Part 2、Part 3 として取り上げているが、これらの要約を、本誌次号（2016年3月号）に掲載する。（編集部）

### 参考文献

1)Prescrire Redaction“Pieges et difficultes de l’evaluationdes depistages des cancers : l’exemple des cancers du sein”Rev Prescrire 2006 ; 26 (271) : 304-310.

2)Aouba A et al.“Donnees sur la mortalite en France: principales causes de deces en 2008 et evolutions depuis 2000”BEH 2011 ; 22 : 249-255.

#### 表の参考文献：

表に引用されている文献番号に合わせている。他の文献はフランス語版のRev Prescrireに収載されているが、ここでは省略した。

5)Prescrire Redaction “Mammographies et depistage des cancers du sein. Premiere partie. De 1963 a 2005, dix essais comparatifs randomises du depistage mammographique” Rev Prescrire; 2006 ; 26(272) : 348-357+372-374+(274): II de couv.

7)Prescrire Redaction “Depistage mammographique des cancers du sein(suite). Peu de donnees nouvelles” Rev Prescrire 2007; 27(288) :758-762.

8) Miller AB et al. “Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomisedscreening trial.” BMJ. 2014 Feb 11;348:g366

9)Tabar I et al. “Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades.” Radiology 2011; 260(3): 658-663.

12)The Independent UK Panel on Breast Cancer Screening “The benefits and harms of breast cancer screening : an independant review” octobre 2012. Site [www.cancerresearchuk.org](http://www.cancerresearchuk.org).consultele 15 janvier 2014; 118pages.

#### 連載

#### みんなのやさしい生命倫理 第 63 回：生老病死（33）谷田憲俊

婚姻と離婚についてみてきました。次は、多くの課題がある「生」についてです。まずは、「誕生」に関連する課題をみていきましょう。