

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 80

Vol. 18

Nov. 2018

2018年11月号（No80）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きます（特にPubMed アブストラクトへリンクできるよう）

糖尿病ガイドライン批判

薬物で血糖正常化を目標にしない

带状疱疹サブユニットワクチン シングリックス

判定保留：効果は良いが、害判定に欠陥あり

CONTENTS

Editorial

瀕死のkokランは蘇生できるか 127

New Products

带状疱疹サブユニットワクチン シングリックス 128

判定保留：効果は良いが、害判定に欠陥あり

新型インフルエンザ用剤 ソフルーザ 132

価値なし：タミフルと差なし、免疫ができにくくなる

総説

治療ガイドライン批判シリーズ（6） 134

糖尿病ガイドライン批判

害反応

タミフルによる重症精神症状：新たな証拠 138

重篤な異常行動・精神症状が29～35倍

HPV ワクチンは死亡を増やす：kokランデータで 139

ミラベグロン：仏保健省が償還反対 139

連載

医師国家試験に挑戦しよう（問題） 133

医学研究の方法、基本の「き」 140

④研究の進め方、仮説から出版へ

医薬品危険性情報あれこれ 142

患者用くすりの説明書 ソフルーザ 143

みんなのやさしい生命倫理 80「生老病死」(50) 144

医師国家試験に挑戦しよう（正解と解説） 147

Others

NEWS 146

kokラン暴走：最大の功労者を除名
認知症用剤が保険対象外に：フランス

FORUM 147

心筋梗塞と主観
喘息にオマリズマブは？

次号予告／編集後記 148

表紙のことは：観賞用トウガラシの実。白、紫から黄、橙、赤と熟すにつれて色が変わっていきます。（中脇知咲）

編集部
から

本年度のノーベル医学生理学賞を京都大学名誉教授の本庶佑氏が受賞した。がんに対する免疫応答に重要な役割を果たしている PD-1 受容体の発見が評価されているものだ。その研究成果が、ニボルマブ（オプジーボ）などのいわゆる免疫チェックポイント阻害剤として結実したとマスコミ報道は伝えている。ノーベル財団は「免疫チェックポイント療法はがん治療に革命をもたらした」とコメントしているが、ちょっと待っていただきたい。本誌 66 号の New Products でニボルマブを特集しているので、再度読んでみていただきたい。延命と寿命短縮が相半ばであり、厳しい使用制限が必要な薬と結論している。これから日本独特の集中豪雨的、礼賛報道が続き、製薬メーカーも販売促進に利用するだろう。医療従事者には、冷静になって、“マブにマドわされない”（66 号の Editorial より）ようにしてもらいたい。

インフルエンザの季節である。性懲りもなく、新薬が登場した。マスコミは、新しい特効薬として華々しく取り上げるであろうが、まずは本誌の評価をじっくりとお読みいただきたい。

お知らせを2つ。例年、その年の最終号に総目次を掲載しておりましたが、諸般の事情から今号ではなく、次号すなわち 2019 年の最初の号に掲載いたします。ご理解、ご了承のほどお願いします。

紙媒体だけでなく、ウェブ版 https://npojip.org/chk_tip.html#No80 にもぜひ目を通していただきたいと思います。表紙の写真をカラーで美しく見ることができますし、老眼の方には、拡大してゆったりとみることができます。検索もできるので、大いに利用していただきたいと思います。そして、ウェブ版は、こまめにダウンロードをお忘れなく。

P127 Free http://www.npojip.org/chk_tip/80-Editorial.pdf

薬のチェック Editorial

The Informed Prescriber

瀕死のコクランは蘇生できるか

P128~131

New Products

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 TIP 編集委員会

まとめ

- 2018 年 3 月に製造販売が承認された带状疱疹サブユニットワクチン（商品名シングリックス）の相対発症予防効果は、50 歳以上で 97%、70 歳以上で 90%です。带状疱疹による入院や死亡はなく、その予防効果は証明できませんでした。带状疱疹後神経痛を 1 人予防するために 1276 人に接種が必要です。
- その間 800 人超がよけいに局所の痛みを覚え、171 人が入院または日常生活が妨げられる害反応を経験します。重篤有害事象や免疫関連疾患、死亡は両群間で差はなかったと報告されていますが、信頼できません。第 II 相試験で接種 2 年目に死亡率が他の時期の約 6 倍になっているのに、その後の主要臨床試験では、1 年目以降大部分の重篤有害事象を追跡していないからです。また、毒性試験は不完全なため安全性は保証できません。
- 带状疱疹は早期発見し早期の抗ウイルス剤治療で治癒する良性疾患です。適切な害の評価がなされない限り、高齢者の带状疱疹と带状疱疹後神経痛予防を目的としたシングリックスは判定保留とします。

結論：判定保留

キーワード：带状疱疹サブユニットワクチン、シングリックス、HZ/su ワクチン、相対発症予防率、局所副反応、全身副反応、筋肉痛、疲労、死亡率の変動、アジュバント、AS01_B

参考文献

- 1) Lal H, et al. Efficacy of an adjuvanted Herpes Zoster subunit vaccine in older adults. N Engl J Med 2015;372(22):2087-2096.
- 2) Cunningham AL, et al. Efficacy of the Herpes Zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. N Engl J Med 2016;375(11):1019-1032. PMID: 27626517
- 3) PMDA、シングリックス、審査報告書. 2018.2.13
- 4) ジャパンワクチン、シングリックス申請資料概要 <http://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180329002/index.html>
- 5) Stadtmauer EA et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted Varicella-Zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. Blood 2014;124(19):2921-2929. PMID: 25237196
- 6) Berkowitz EM, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted Herpes Zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2 a randomized, placebo-controlled study. J Infect Dis 2015;211(8):1279-1287. PMID: 25371534
- 7) Le P, Rothberg MB. Cost-effectiveness of the adjuvanted Herpes Zoster subunit vaccine in older adults. JAMA Intern Med 2018;178(2):248-258. PMID: 29297049

P132-133

New Products

新規インフルエンザ用剤 ゾフルーザ：価値なし タミフルと差なし、免疫ができにくくなる

薬のチェック TIP 編集委員会

キーワード：ゾフルーザ、バロキサビル、インフルエンザ、キャップ、高薬価、抗体、耐性、CYP3A

実地診療では（結論）

症状改善はタミフルと差がなく、プラセボに比べて 1 日早く症状がなくなるだけです。インフルエンザは自然に治る感染症なので、必要な薬剤ではありません。また、不明な点が多く、まれにでも重大な害があった場合にたいへん危険です。薬価に見合う価値はなく、様々な懸念があります。使用すべきではありません。

参考文献

- 1) M3.com ニュース医療維新 2018.3.7 <https://www.m3.com/news/iryoishin/590171>
- 2) ゾフルーザ申請資料概要
- 3) ゾフルーザ審査報告書
- 4) ゾフルーザ添付文書

5)ゾフルーザインタビューフォーム

6)Hama R. The mechanisms of delayed-onset type adverse reactions to oseltamivir Infect Dis (Lond). 2016;48(9):651-60. <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/23744235.2016.1189592>

7) Hayden FG et al (Baloxavir Marboxil Investigators Group). [Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents](#). N Engl J Med. 2018;379(10):913-923. PMID: 30184455

P134-138

2018 年の年間テーマ：治療ガイドライン批判シリーズ（6）

糖尿病ガイドライン批判

薬物で血糖値を正常に近づけることは目標にしない

薬のチェック TIP 編集委員会

まとめ

- 役立つガイドラインなら、そのガイドラインに沿って治療すれば、糖尿病をもっている、快適な生活を送ることができ、しかも寿命が延びるはずです。
- しかし、日本の糖尿病学会ガイドライン 2010 年版（GL2010）の「優」（HbA1c6.2%未満）に薬物で血糖コントロールした場合はもちろん、2016 年のガイドライン（GL2016）（HbA1c7.0%未満）でも低血糖発作が頻発し、心血管病が多発しますし、寿命まで縮まる可能性があります。
- 最近、米国内科学会（ACP）が、よいガイダンス声明（ACP ガイダンス）を発表しました。血糖コントロールは HbA1c として 7% と 8% の間でよく、6.5% 以下ならコントロールを緩めるべきというものです。糖尿病学会が推奨する 6.2% 未満（あるいは 7.0 未満）にコントロールするよりも、ずっと低血糖発作が少なく、心血管病も少なく、長生きできるからです。
- ACP ガイダンスに従えば、日本の糖尿病患者の 11.6% に追加治療が必要なだけですが、GL2010 に従うと 84.6%、GL2016 では 46% と、ACP ガイダンスによる場合のそれぞれ 7.3 倍、3.8 倍の糖尿病の人に追加治療が必要となります。
- ACP ガイダンスに従えば HbA1c が 7% 未満なら薬物療法を緩めてもよく、6.5% を切れば緩めるべきです。それぞれ糖尿病患者の 27% が緩めてもよく 7.5% の人は緩めるべきとなります。
- 最近の糖尿病用の薬剤は、どれも高価なものばかりです。学会ガイドラインに従えば、多額の薬剤費と医療費が必要となり、しかも低血糖発作が頻発し、心血管病が多発し、寿命まで縮まります。一方、ACP ガイダンスに従えば、医療費は格安で、しかも健康で長生きできます。
- 2 型糖尿病は、過剰な糖質摂取を続けることに加え、睡眠不足など強いストレスが持続すること、それに不良な植物油の摂取で発症し悪化します。糖尿病の程度に応じた糖質制限食を基本とし、睡眠剤に頼らない十分な睡眠時間を確保し、強いストレスの原因をみつけてその解消をはかるとともに、良質な油脂を摂取することで、薬剤にできるだけ頼らない糖尿病治療ができます。
- 仮に、薬物が必要になる場合でも、有用な薬剤はインスリンのみです。

キーワード：糖尿病学会ガイドライン、ACP ガイダンス、HbA1c、血糖値、血糖コントロール、心血管病、総死亡率、睡眠時間、ストレス、糖質制限食、VK2- オステオカルシン阻害性植物油、インスリン、血糖降下剤

参考文献

- 1) 浜六郎、坂口啓子、日本糖尿病学会のガイドラインを斬る-ガイドラインどおりでは寿命が縮まる。薬のチェックは命のチェック 2012；12（45）：4-11.
- 2) 日本糖尿病学会編、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2010、
- 3) ACCORD 研究グループ、Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-59. PMID: 18539917
- 4) 日本糖尿病学会編、糖尿病診療ガイドライン 2016、南江堂
- 5) Qaseem A et al. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018; 168:569-76 PMID: 29507945

- 6) Ueki K et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5:951–64 PMID: 29079252
- 7) The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572. PMID:18539916
- 8) UKPDS33. *Lancet* 1998; 352: 837-853. PMID: 9742976
- 9) UKPDS34. *Lancet* 1998; 352: 854-865. PMID: 9742977
- 10) UKPDS80. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-1589 PMID: 18784090
- 11) VADT. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139 PMID:19092145
- 12) VADT. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2015; 372:2197-2206 PMID:26039600
- 13) NICE-SUGAR Study Investigators, Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360:1283 -97 PMID: 19318384
- 14) NICE-SUGAR Study Investigators, Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012; 367:1108 -18 PMID: 22992074
- 15) Bonds DE et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ.* 2010; 340: b4909. PMID: 20061358
- 16)Hsu PF et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 36:894-900, 2013. PMID: 23223349
- 17)浜六郎、糖尿病用薬剤 —必要な薬剤と不要な薬剤、脂質栄養学. 2017; 26(1):59-74.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26_59/article-char/ja
- 18)浜六郎、糖尿病に使う薬剤を評価する。薬のチェックTIP：2017; 17(74): 133-135.
- 19)糖尿病データマネジメント研究会 <http://jddm.jp/index.html>
- 20) Dehghan M et al. American Diabetes Association. Life with Diabetes Third Edition. American Diabetes Association, Alexandria, 2004. PMID: 28864332
- 21) Bao J et al [Prediction of postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults: glycemic load compared with carbohydrate content alone.](#) *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):984-96. 21) Okuyama H et al. Medicines and vegetable oils as hidden causes of cardiovascular disease and diabetes. *Pharmacology* 2016; 98:134-70. PMID: 21325437
- 22) Okuyama H et al. Medicines and vegetable oils as hidden causes of cardiovascular disease and diabetes. *Pharmacology* 2016; 98:134-70.
<https://www.karger.com/Article/Pdf/446704>
- 23) 日本脂質栄養学会編、糖尿病とその合併症予防の脂質栄養ガイドライン「糖尿なのに油脂（あぶら）が主因！」、クオリティケア、2017
- 24) Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2017;390:2050-2062. PMID: 28864332
- 25) 奥山治美、笠本進一、浜崎智仁、LDL-コレステロールの上昇を伴わない動脈硬化の発症および日本動脈硬化学会のガイドライン（2017年版）に対する批判、脂質栄養学 2018; 28:21-29.
- 26) 厚生労働省健康局、母乳及び乳児用調製粉乳の成分組成と表示の許可基準
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000041888.pdf>

P138

害反応

タミフルによる重症異常行動・精神症状に新たなエビデンス

本誌編集部

重篤な異常行動が 29 倍起こりやすい

参考文献

- 1) 藤田利治ら、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研究. *薬剤疫学* 2010;15(2): 73-90.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjpe/15/2/15_2_73/pdf-char/ja
- 2) Fukushima W et al. Oseltamivir use and severe abnormal behavior in Japanese children and adolescents with influenza: Is a self-controlled case series study applicable? *Vaccine* 2017; 35: 4817–24
PMID:28818475

重症の精神症状が 35 倍起こりやすい

参考文献

- 1) Jefferson T et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4: CD008965.
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/full>
- 2) Jones M et al. Psychiatric adverse events in oseltamivir prophylaxis trials: Novel comparative analysis using data obtained from clinical study reports *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 (Sep 12): 1–6.
PMID: 30209862

害反応

HPV ワクチンは死亡を増やす

コクランデータを正しく分析すれば

本誌編集部

ミラベグロン（商品名ベタニス）

フランス保健省が償還に反対

Prescrire International 2018;27:181 より翻訳、本誌補足

参考文献（HPVワクチンは死亡を増やす）

- 1) Arbyn M et al. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
- 2) Jørgensen L et al. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012.2>
- 3) Tovey D et al. https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/cochrane_hpv_response_3sep18.pdf
- 4) Hama R. <https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#top>

P140-141

連載

医学研究の方法
基本の「き」

4

研究の進め方、 仮説から出版へ

薬のチェック TIP 編集委員会

前回は、自然にもよくある結果(Y)が、ある原因(X)で起こったという因果関係を判定する方法として、ランダム化比較試験、コホート研究、症例 - 対照研究の方法についてみました。今回は、これらの研究を具体的に進める作業、つまり、仮説の設定から、論文の出版までの過程を示しながら、その結果に誤りをもたらしやすいバイアス（偏り、または系統エラー）がどの段階で入りこむのかを考えます。

キーワード：因果関係、誤差、バイアス、系統エラー、コホート研究、症例 - 対照研究

P142

医薬品 危険性情報

あれこれ

国立医薬品食品衛生研究所（日本）が発行する「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から紹介（趣旨を損なわない程度に原文の表現を一部変更）。コメント・注釈は本誌。

【米FDA】アジスロマイシン：同種造血幹細胞移植後の長期使用でがん再発・死亡リスク上昇

【EU EMA】ヒドロキシエチルデンプン含有輸液：新たな安全対策の導入により販売継続

【英 MHRA】デノスマブ：ゾレドロン酸より新規悪性腫瘍発生のリスクが高い

【WHO】クエチアピンとバルプロ酸の薬物相互作用

P133

医師国家試験に挑戦しよう（問題）

P147

医師国家試験に挑戦しよう（正解と解説）

P148

患者用くすりの説明書

インフルエンザ用剤(A型、B型)

本誌の評価：有用性なし

効能効果：インフルエンザウイルス増殖抑制剤

一般名（商品名）：パロキサビル マルボキシル（ゾフルーザ）

・価格：10mg(1507.5 円)、20mg(2394.5 円)

成人及び 12 歳以上の小児には、20mg 錠 2 錠

12 歳未満の小児は体重に応じて調整、体重 80kg 以上の患者には 20mg 錠 4 錠

販売元：塩野義製薬

P144-145

みんなのやさしい



生老病死 (50)

谷田憲俊

生殖補助医療から出生の生命倫理に移る予定でした。しかし、親子関係に関連する新生児取り違え事件が報道されました。前回の話題に通じますので、その場合の「親を知る権利」について考えます。

順天堂大順天堂医院の新生児取り違え事件

新生児取り違えと「親を知る権利」

アメリカ社会にはトランプを支持する土台がある

アメリカが生殖補助医療に虚偽科学を採用した
生命倫理に反する虚偽科学は人々を不幸にする
おわりに

コクラン暴走 ——最大の功労者を除名

認知症用剤が保険対象外に： フランス政府

参考文献（コクラン暴走）

- 1) BMJ. <https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3945.full>
 - 2) <https://nordic.cochrane.org/news/prof-peter-c-g%C3%B8tzsche-becomes-member-cochrane-governing-board>
 - 3) Arbyn M et al
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069.pub3>
 - 4) Jørgensen L et al
<https://doi.org/10.1136/bmjebm-2018-111012>
 - 5) Tovey D and Soares-Weiser K.
https://www.cochrane.org/sites/default/files/public/uploads/cochrane_hpv
 - 6) Hama R.
<https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#top>
 - 7) Jørgensen L, Gøtzsche PC et al
<https://ebm.bmj.com/content/early/2018/07/27/bmjebm-2018-111012.responses#top>
 - 8) <http://www.deadlymedicines.dk/>
 - 9) Bijl D et al.
<https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3945/rr-0>
- 参照：Editorial（p.127）、害反応（p.139）

参考文献（認知症用剤：保険対象外に）

- 1) 薬のチェックTIP 2016:16（63）：7.
- 2) 薬のチェックは命のチェック27号、2007年
- 3) Okamura et al. Int J Geriatr Psychiatry. 2018 May 20 doi: 10.1002/gps.4892

P147-148

FORUM

心筋梗塞に主治医の主観とは？

Q

79号の新コレステロール低下剤に関する記事で、「総死亡や心筋梗塞死亡など死亡の評価には医師の主観（判断）は働きにくい

Q

オマリズマブの評価は？

79号の「喘息ガイドライン批判」では、抗IgE抗体製剤オマリズマブ（商品名ゾレア）

次号
予告

治療ガイドライン批判シリーズ（7）は
痛風・高尿酸症をとりあげます。

高尿酸血症でなく、高尿酸症に注意を！なぜでしょう？

編集後記：★この80号が、編集長としての最終号となる。81号からは木元さんにバトンタッチする。「薬のチェックは命のチェック」と「正しい治療と薬の情報（TIP）」を統合し2015年に「薬のチェックTIP」として出発してから4年が経過した ★「よい薬よ 登場してほしい！」（59号エディトリアル）との期待とは逆に、その後も良い薬は出ない。4年間扱ったNew Products 61剤中「無用・有害」が4分の3を占め、「有用」は2剤。ノーベル賞受賞につながるニボルマブも本誌の評価は限定使用。限定使用がかろうじて20%を占めた ★今号で扱った帯状疱疹サブユニットワクチンは、久々の「よい薬剤」か、と期待したが、残念ながら、害の面で大きな疑問があり、判定保留となった ★今後もよい薬は期待できそうにない。ランダム化比較試験でなく、データ操作の容易な観察研究による承認を規制当局が目指し、コクランも信頼できなくなったからだ ★それにしても、本誌の読者数が増えない。科学的に確かな情報を発信している情報誌は他にない、と自負しているのだが…。読者のみなさまからのアイディア、支援をあらためてお願いいたします。（は）