

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 79

Vol. 18

Sep. 2018

2018 年 9 月号 (No79) 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なっています
(特に PubMed アブストラクトへリンクできるよう)

喘息治療の基本とガイドライン批判

学会 GL は有害薬剤を過大に、安全薬剤を過少に評価

尿酸降下剤フェブキソスタット

心血管死や総死亡が多い

CONTENTS

Editorial

「悪魔の証明」はたやすい 103

New Products

新コレステロール低下剤 PCSK9 阻害剤：不要 104
長期試験で総死亡が増えている

総説

治療ガイドライン批判シリーズ (5)
喘息治療の基本とガイドライン批判 107

害反応

尿酸降下剤 フェブキソスタット：使ってはいけない 114
アロプリノールよりも害が多い

連載

薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題) 109

コーヒー無礼区 113

医学研究の方法、基本の「き」 116

③比較試験の差は因果関係を示す

医薬品危険性情報あれこれ 118

患者用くすりの説明書 尿酸低下剤 119

みんなのやさしい生命倫理 79 「生老病死」(49) 120

薬剤師国家試験に挑戦しよう (正解と解説) 122

Others

FORUM 日本動脈硬化学会のガイドラインについて 122

次号予告／編集後記 124

表紙のことば：爽やかな初秋の風が、コスモス畑に吹き渡っていました。(中脇知咲)

編集部
から

前号 78 号のコレステロールの特集はいかがだったでしょうか。FORUM でさまざまな意見を取り上げていますが、どれも示唆に富む質疑です。78 号の内容の復習に最適だと思います。このような議論が行われることが本誌の質をさらに向上させると信じております。

さて、今号のガイドライン批判シリーズは、喘息です。少し構成が異なっています。はじめに、2016 年の Prescrire International（註）の論文に加筆して、薬のチェック版喘息診療ガイドラインともいべきものを示しています。その後に、日本の医学会による「喘息予防・管理ガイドライン 2018」と「小児気管支ぜんそく治療・管理ガイドライン 2017」を批判しています。対象年齢の違いはあるものの、ひとつの疾患に 2 つのガイドラインということが医療者・患者を惑わせるもとですし、ガイドラインは“患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書”なのに、この 2 つのガイドラインの内容は、“患者と医療者の意思決定を混乱させるもの”と思えます。

みんなのやさしい生命倫理の中の一文、“日本は商業優先の文化なので、法制化にあたって予断を許しません”という一文を読み、情けなくなっていました。豪雨災害対策はそっちのけで、いわゆるカジノ法案を成立させたような政治が続く限り、この心配は現実のものとなりそうです。

今号の内容に関しても、どうぞ活発な討論をお願いします。

註：本誌の記事にたびたび登場する Prescrire International は、フランスの医薬品情報誌 La Revue Prescrire の英語版。本誌同様に、国際独立医薬品情報誌協会（ISDB）の一員である。本誌の最終頁に ISDB のロゴマークと説明がある。

P103 Free http://www.npojip.org/chk_tip/79-Editorial.pdf

薬のチェック Editorial

The Informed Prescriber

「悪魔の証明」はたやすい

New Products

新コレステロール低下剤 PCSK9 阻害剤：不要 長期試験で総死亡が増加済み

薬のチェック TIP 編集委員会

まとめ

- 2016 年に新しいコレステロール低下剤として販売が開始されたエボロクマブ（商品名レパーサ）とアリロクマブ（商品名プラルエント）は、高コレステロール血症だけでなく、家族性高コレステロール血症の人にも治療対象とし、LDL 受容体を増やして血中 LDL コレステロール値を半分以下にします。
- 本誌 69 号（2017 年 1 月発行）の New Products で取り上げたときは、最長 1 年半の小規模臨床試験を検討しました。その結果、心血管死亡や総死亡を低下させる証拠がない一方、感染症や神経・認知機能への害があるため推奨しませんでした。
- その後、大規模な比較試験の結果が公表され、LDL コレステロールを下げる「効果」が一層宣伝されて、臨床現場での使用が増えている傾向があります。
- 今回、この大規模試験結果を検討しました。心血管疾患死亡や総死亡の改善はなく、むしろこれらが増える傾向さえありました。心筋梗塞罹患率やバイパス手術は減っていましたが、この結果は信頼できません。
- また、それまでの小・中規模試験で報告されていた感染症や傷害、大部分の神経系の有害事象などが、大規模試験ではまったく報告がありません。神経・認知症系の有害事象については、対照群と「有意差なし」としていますが、中規模試験と比較して著しく異なり、データ操作が疑われます。
- 仮に、心筋梗塞に罹ることを防ぐことができたとして、1 人の心筋梗塞を減らすのに年間約 1 億円を要し、死亡は増える傾向があります。

結論：高額な費用に見合う価値はまったくない

キーワード：PCSK9 阻害剤、エボロクマブ、アリロクマブ、FOURIER 試験、プラセボ対照ランダム化比較試験、感染症、神経障害、心筋梗塞、LDL コレステロール、コレステロール低下剤

参考文献

- 1) 薬のチェック TIP 編集委員会、動脈硬化学会 GL=コレステロールガイドライン、学会の基準どおりでは長寿者が病人に、薬のチェック TIP 2018: 18(78): 76-81
- 2) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376(18):1713-22. PMID:28304224
- 3) 薬のチェック TIP 編集委員会、新コレステロール低下剤（PCSK9 阻害剤）、薬のチェック TIP 2017: 17(69): 8-9.
- 4) エボロクマブ a)申請資料概要、b)審査報告書

喘息治療の基本とガイドライン批判

学会 GL は有害薬剤を過大に、安全薬剤を過少に評価

薬のチェック TIP 編集委員会

まとめ

- 喘息発作の薬剤治療での第一選択は、吸入サルブタモールです。発作を誘発する要因が避けられない場合の発作の予防にも使います。
- 持続型喘息には、サルブタモール吸入と吸入ステロイド剤を併用します。吸入ステロイド剤の第一選択はベクロメタゾンです。
- 重度の持続型喘息では、喘息の原因の見直しが重要です。一時避難的治療には、高用量の吸入ステロイド剤、中等度以上の急性増悪には、ステロイド剤の内服を考慮しますが、できるだけ短期間に。
- 吸入不能な超重症型には、大量酸素吸入下にアドレナリン注射、その後のステロイド全身使用が必須。
- 原因の除去などで喘息コントロール後は、薬剤を減らし、最終的には中止を目標にします。喘息用薬剤による害（薬物相互作用も含め）を防ぐためです。
- 日本の喘息ガイドラインでは、 β_2 作動剤中サルブタモールの位置が低すぎ、吸入ステロイド中、ベクロメタゾンの位置が低すぎ、重大な害作用のあるフルチカゾンが重視され、その害が無視されています。また、フルチカゾン+長時間作用型 β 作動剤（LABA）の合剤が重視されすぎです。有効で安全な薬剤の基本を再確認しましょう。

Prescrire International (2016, No169, p73-76, 文献は web 参照) をベースに加筆して「喘息治療はこれが基本」というものを示し、日本の喘息治療への批判を後で簡単に述べます（# 番号は本誌による追加参考文献）。

キーワード：喘息、誘発因子、サルブタモール、吸入ステロイド、ベクロメタゾン、フルチカゾン、サルメテロール、LABA

追加参考文献

- #1. [Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall JB. Acute asthma in adults: a review. Chest 2004; 125:1081-1102](#)
- #2. Fanta CH et al. Treatment of acute exacerbations of asthma in adults (2011.1 31)
http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-exacerbations-of-asthma-in-adults?source=search_result&search=asthma&selectedTitle=2%7E150
- #3 薬のチェックは命のチェック No56 特集リウマチとそのくすり、2014 年 10 月
- #4 浜六郎ら、 β 作動剤の心毒性、臨床薬理、1998 : 29(1,2) : 283-284
- #5 浜六郎、サルメテロールの心毒性について、TIP、2008 : 23(4) : 41-46.
- #6 浜六郎、フェノテロールと喘息死、TIP、1997: 12(5): 43-47
- #7 医薬品治療研究会/医薬ビジランスセンター、 β 作動剤吸入に関する喘息患者の質問にどう答えるか、TIP、1997 : 12(6) : 58-63
- #8 浜六郎、ベロテックエロゾルによる心肺停止を厚労省が認定、ベロテックは禁止を、TIP、2002 : 17(1) : 1-8
- #9 浜六郎、フルチカゾンによる副腎抑制、TIP、2004 : 19(3) : 25-29.
- #10 編集部、フルタイドは危険、薬のチェックは命のチェック、2004 : 4(14) : 60-62.
- #11 浜六郎、フルチカゾンは常用量でも副腎不全を起こしうる、TIP、2004 : 19(5) : 48-51.
- #12 van den Berg SAA, van 't Veer NE, Emmen JMA, van Beek RHT. [Fluticasone furoate induced iatrogenic Cushing syndrome in a pediatric patient receiving anti-retroviral therapy.](#) Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017; pii: 16-0158. PMID: 28458904

Prescrire International (2016、No169、p73-76) の引用文献

- 1- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes asthmatiques" *Rev Prescrire* 2013; **33** (361): 838-847 + (362) : inside front cover.
- 2- Prescrire Editorial Staff "Long-term asthma therapy: adapt steroid therapy to severity" *Prescrire Int* 2007; **16** (91): 208-211.
- 3- Spergel et al "Role of allergy in atopic dermatitis (asthma)" UpToDate 2015.
- 4- "Asthma" Martindale, The Pharmaceutical Press 2015.
- 5- Prescrire Rédaction "Crise d'asthme grave à domicile. Agir en attendant une unité mobile de réanimation" *Rev Prescrire* 2007; **27** (284): 441-444.
- 6- Sawicki G et al. "Asthma in children younger than 12 years: initial evaluation and diagnosis" UpToDate 2015.
- 7- Fanta CH et al. "Diagnosis of asthma in adolescents and adults" UpToDate 2015.
- 8- Prescrire Rédaction "Les débitmètres de pointe" *Rev Prescrire* 1990; **10** (96): 208-212.
- 9- Fanta CH et al. "An overview of asthma management" UpToDate 2015.
- 10- Schwartzstein RM et al. "Approach to the patient with dyspnea" UpToDate 2015.
- 11- Prescrire Rédaction "Asthme : penser à une origine professionnelle" *Rev Prescrire* 2015 ; **35** (380) : 462.
- 12- Prescrire Rédaction "Qualité de l'air dans les écoles et affections respiratoires" *Rev Prescrire* 2014; **34** (371): 701-702.
- 13- Prescrire Rédaction "Asthme: attention aux produits ménagers en "sprays" " *Rev Prescrire* 2009; **29** (305): 217.
- 14- Prescrire Rédaction "Poux de tête et pédiculose du cuir chevelu. Ne pas en faire une maladie et limiter les risques du traitement" *Rev Prescrire* 2001; **21** (222): 761-770.
- 15- Prescrire Rédaction "Réactions cutanées, localisées, aux insectes et aux végétaux" *Rev Prescrire* 2011; **31** (334): 596-599.
- 16- Prescrire Rédaction "L'asthme d'effort" *Rev Prescrire* 1990; **10** (92): 38-39.
- 17- Prescrire Rédaction "18-1. Patients asthmatiques ou bronchitiques chroniques" *Rev Prescrire* 2014; **34** (374 suppl. interactions médicamenteuses).
- 18- Prescrire Editorial Staff "Drug-induced bronchospasm" *Prescrire Int* 2003; **12** (64): 64.
- 19- Prescrire Editorial Staff "Human papillomavirus vaccines: 2014 safety review" *Prescrire Int* 2015; **24** (160): 122-129.
- 20- Prescrire Editorial Staff "Loxapine for inhalation. A dangerous gadget" *Prescrire Int* 2015; **24** (160): 118-119.
- 21- Prescrire Rédaction "Échinacées et anaphylaxie" *Rev Prescrire* 2004; **24** (248): 192.
- 22- Prescrire Rédaction "Reconnaître l'origine professionnelle d'un asthme" *Rev Prescrire* 1997; **17** (169): 54-57.
- 23- Platts-Mills TAE et al. "Allergen avoidance in the treatment of asthma and allergic rhinitis" UpToDate 2015.
- 24- Rigotti NA et al. "Benefits and risks of smoking cessation" UpToDate 2015.
- 25- "Salbutamol" Martindale, The Pharmaceutical Press 2015.
- 26- Prescrire Rédaction "Asthme: quelle place pour les cromones?" *Rev Prescrire* 2003; **23** (244): 795.
- 27- "Montelukast sodium" Martindale, The Pharmaceutical Press 2015.
- 28- Prescrire Rédaction "Montélukast : préférer un corticoïde inhalé en traitement de fond de l'asthme" *Rev Prescrire* 2012; **32** (348): 744-745.
- 29- Prescrire Rédaction "Effets indésirables des corticoïdes inhalés. Un bilan rassurant" *Rev Prescrire* 1991; **15** (103): 19.
- 30- Prescrire Rédaction "montélukast-Singulier°. Asthme persistant léger: pour quelques enfants" *Rev Prescrire* 2008; **28** (295): 326.
- 31- Prescrire Rédaction "Asthme au long cours: attention aux bêta-2 stimulants de longue durée d'action (suite)" *Rev Prescrire* 2008; **28** (300): 795-796.
- 32- Prescrire Rédaction "Des médicaments exposent à des caries dentaires" *Rev Prescrire* 2014; **34** (372) : 750-755.
- 33- Prescrire Rédaction "Les aérosols dans le traitement de l'asthme" *Rev Prescrire* 1994; **14** (143): 481-486.
- 34- Prescrire Rédaction "Médicaments de l'asthme : faire face à la pagaille" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (228) : 351-355.
- 35- Moore RH et al. "The use of inhaler devices in children" UpToDate 2015.
- 36- Prescrire Rédaction "Choisir parmi les dispositifs Inhalateurs pour les asthmatiques" *Rev Prescrire* 2000 ; **20** (207): 426-427.
- 37- Prescrire Rédaction "L'éducation des patients asthmatiques" *Rev Prescrire* 1995; **15** (155): 698.
- 38- Prescrire Rédaction "Homéopathie et asthme allergique" *Rev Prescrire* 2003; **23** (243): 698-699.
- 39- Prescrire Rédaction "Traitement de l'asthme au long cours. Première partie. Souvent un corticoïde inhalé" *Rev Prescrire* 2007; **27** (284): 436-441.
- 40- Prescrire Rédaction "Prévenir le rachitisme par la vitamine D. Supplémentation chez certains enfants" *Rev Prescrire* 2013; **33** (362): 916-923.
- 41- Prescrire Rédaction "Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les douleurs" *Rev Prescrire* 2013; **33** (358): 602-607.
- 42- Prescrire Rédaction "24-1-2-2. Profil d'effets indésirables des antihistaminiques H1" *Rev Prescrire* 2014; **34** (374 suppl. interactions médicamenteuses).

P109

薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題)

P122

薬剤師国家試験に挑戦しよう (正解と解説)



早く来い！ 定年

害反応

尿酸降下剤 フェブキソスタット：使ってはいけない

アロプリノールより心血管死・総死亡が多い

薬のチェック TIP 編集委員会

キーワード：フェブキソスタット、痛風、高尿酸血症、大規模 RCT、心血管死、総死亡、CARES 試験、複合エンドポイント

実地臨床では

フェブキソスタットは痛風発作を発症しやすく、心血管リスクと総死亡を増やす危険性が高く、アロプリノールよりも余計に死亡する可能性があります。使用してはいけません(119 頁「患者用くすりの説明書」参照)。

参考文献

- 1) 薬のチェック TIP 編集委員会、フェブキソスタット、薬のチェック TIP：2015：15(61)：109-113
- 2) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会、高尿酸血症・痛風治療ガイドライン第2版、2010
- 3) White WB et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018; 378(13):1200-10. PMID: 29869840
- 4) Schumacher HR Jr et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008; 59(11):1540-8. PMID: 18975369
- 5) Becker MA et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23):2450-61. PMID: 16339094
- 6) Public Citizen Health Research group. Citizen Petition.
<https://s3.amazonaws.com/assets.fiercemarkets.net/public/005-LifeSciences/Public+Citizen+Uloric+petition+letter.pdf>
- 7) Food and Drug Administration, Uloric (febuxostat) tablets label.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021856s006lbl.pdf
- 8) Becker MA et al. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. J Rheumatol. 2009; 36(6):1273-82. PMID: 19286847
- 9) Schumacher HR Jr et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. Rheumatology. 2009; 48(2):188-94. PMID: 19141576
- 10) Richette P et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76(1) 29-42. PMID: 27457514
- 11) Qaseem A et al. Management of Acute and Recurrent Gout: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166(1):58-68. PMID: 27802508

比較試験の差は 因果関係を示す

薬のチェック TIP 編集委員会

前回は、私たちは因果関係を直接経験することはできないけれども、確率の問題としてとらえることはできるという話をしました。自然（偶然）にはほとんど起こらない非常にまれなことが二度あると、三度目があり得るというのは、統計学的な確率からも正しいことを説明しました。では、自然にもよくある結果（Y：イベントという、英語で Event）が、ある原因（X）で起こったという因果関係はどのように判断をするのでしょうか。今回は、この問題を考えましょう。

キーワード：因果関係、ランダム化比較試験、RCT、背景因子、コホート研究、症例-対照研究、症例シリーズ、確率、p 値、 α 過誤、 β 過誤、バイアス

P118



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】ラモトリギン：重篤な免疫系害反応をFDAが警告

【WHO】シプロフロキサシンとエナラプリル併用による急性腎障害

【カナダHealth Canada】非定型抗精神病剤によるDRESS 症候群

【カナダHealth Canada】新規抗がん剤アテゾリズマブと心筋炎

P119

患者用くすりの説明書

尿酸低下剤

本誌の評価：有害、無効

効能効果：痛風、高尿酸血症

一般名（商品名）：フェブキシソスタット（フェブリク）

・錠剤で 10mg（31.7 円）、20mg（57.7 円）、40mg（108.7 円）がある。1 回 10mg / 日から開始し、必要に応じて増量、最大 60mg まで。

販売元：帝人ファーマ

みんなのやさしい



生老病死 (49)

谷田憲俊

前は生殖補助医療の親子問題、特に父子関係についてみました。今回は、母子の親子関係についてみます。

「産みの母」を母とする理由

「依頼者を母」とする意見について

「依頼者を母」とするのは商業的代理出産を推進するため

利他的代理出産の生命倫理

現時点で日本は「産みの母」が母

おわりに

FORUM

Q 日本動脈硬化学会のガイドライン（GL）と
長寿GLと、その根拠はどのようなものなの
か？

Q LDL-C を下げると全死亡が下がるというデー
タはあるのか？

78 号の総説を読んで感想と質問

LDL-C と死亡は関連ないことに納得

Q 1：服薬人口が増えた理由は？

Q 2：油脂の摂取について

私もコレステロールが高めです

Q 医療者は次にどうしたらいいのか？
78 号の「総説」コレステロール GL を興
味深く読みました。コレステロールは高めが
長生きでよい、ということをお得しました。

次号
予告

治療ガイドライン批判シリーズ（6）は
糖尿病をとりあげます。

編集後記：ワーク・ライフバランス