

# 薬のチェック

The Informed Prescriber

No. 74  
Vol. 17

Nov. 2017

## 2017年11月号(No74)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)

High Light  
ハイライト

### New Products

睡眠剤のスボレキサント。サブタイトルにあるとおり、これは本当に「薬」なのだろうか。毒を転じて薬とするとは言うけれど、わずか10分程度長く眠るために、人の活動のもとを妨害して、よいことが得られるとは思えない。実際、記憶障害や、自殺念慮、ナルコレプシー、死亡する事故も起こっているのだから。

もうひとつは、骨粗しょう症に使うテリパラチド製剤。副甲状腺ホルモンと同じ作用をもっているが作用時間が数10倍も長い。本誌72号のデノスマブの記事と合わせて読んでいただきたい。テリパラチド製剤の2015年の売り上げは800億円と膨大なものである。副甲状腺ホルモンの働きをよく理解でき、この製剤の害がよく理解できる記事である。

### 総説

ひとつは、本誌73号の害反応のところでは予告したように、PPIと肺炎は無関係だとするOthmanらによるBMJの疫学研究に対する反論。事前発生率比補正法という新しい手法を理解する必要がある。図解してあるので、熟読していただきたい。

もうひとつは、糖尿病治療薬剤の総評だ。短いながら、すべての薬剤の特徴と問題点を網羅してあるので、保存版として使用できる。結論は、当たり前だが、インスリン以外に口くなものはないということ。

### 害反応

Prescribe誌から3編を紹介している。ひとつ目は、弱者である小児へのステロイド製剤の使用の害。たとえ短期間であっても、感染症の危険が増すことを臨床家は自覚すべきである。二つ目は、見逃されやすい胎児への薬剤暴露の記事だ。妊婦にNSAIDsを使用することで胎児が危険に曝されている。日本でも同様の調査を行うべきだろう。三つ目は、過活動膀胱に対するβ3作動剤ミラベグロンによる心房細動の報告である。この薬剤は、これまでの抗コリン剤と違って、ドライマウスや認知機能障害を起こさないことから処方量が増えている。インタビューフォームでは、心房細動について全く触れられていないので、今後、医療者に周知する必要がある。

### みんなのやさしい生命倫理

体外受精の問題点を取り上げている。筆者もよく不妊治療施設に患者を紹介するが、TESE-ICSI(testicular sperm extraction- intracytoplasmic sperm injection 精巣内精子採取-卵子細胞質内精子注入)が頻繁に行われている。胎児がインフォームド・コンセントを与えることはできないので、両親に対して十分な時間をかけて説明することが求められている。

### FORUM

ここでもPPIの話題が2つ。総説と合わせて読むと、理解が深まると思う。

## 編集部 からの お知らせ

本年（2017年）は「予防接種」（またはワクチン）を年間テーマに、毎号、New Products や総説、害反応のコーナーで取り上げました。  
次年度（2018年）は「神経、精神関連」に焦点をあて、いずれかのコーナーで取り上げます。すでに73号で睡眠剤に関する総説、74号のNew Productsで睡眠剤スボレキサントを検討していますが、今後の記事にもご注目ください。  
今回、真ん中に2017年度の索引を綴じこみました。中止めは緩めですので簡単に取り外すことができます。

Editorial Free [http://www.npojip.org/chk\\_tip/74-Editorial.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/74-Editorial.pdf) p123

# 薬のチェック Editorial

The Informed Prescriber

## 高齢者よ！ 薬を捨てよう

ただし、不要な「薬」をごみとして捨てれば、大気汚染になるでしょう。川や海に捨てれば海洋汚染になり、魚が迷惑をこうむり人に返ってくるかもしれません。薬局へ返すか、処方した医者に処分を依頼するしかありません。しかし、それでは、国民医療費の無駄遣いになります。やはり、処方された時に断るのが一番でしょう。

New Products P124-127

## 睡眠剤スボレキサント（商品名ベルソムラ）

### ナルコレプシーを起こす物質 これは薬なのだろうか？

和田正英、浜 六郎

#### まとめ

- スボレキサント（商品名ベルソムラ）は、「不眠症」を適応に2014年11月に承認発売されたオレキシン受容体拮抗剤で、臨床試験で、プラセボより5.2分早く寝つき、10.7分長く睡眠できたとされています。
- オレキシンは脳内で覚醒のほかストレスに対する生体防御に広く関係し、正常細胞の増殖や、腫瘍細胞の増殖抑制作用があるため、その拮抗剤はさまざまな害を起こします。
- 毎日服用すると日中も血中濃度が高く、臨床試験で眠気や、記憶障害、疲労、睡眠時随伴症状（悪夢や夢遊症など）、ナルコレプシー様症状（情動脱力発作や入眠時幻覚、睡眠時麻痺）、自殺念慮が用量依存的に増えていました。海水浴中に溺れた後死亡した例は、情動脱力発作（カタプレキシー）が強く疑われます。
- スボレキサントの正常細胞機能の低下、増殖抑制、免疫抑制、腫瘍増殖などの可能性について、今後も監視が必要です。また、CYP3A（註1）で代謝されるため、代謝の遅い人では害が出やすく、CYP3Aで代謝される他の薬剤との併用は危険です。

結論：睡眠不足と異なり不眠は、健康に害を及ぼしません。スボレキサント（ベルソムラ）は、死亡につながる重大な害を含め様々な害があるため、使用すべきではありません。

註1：シトクロームP450という薬物代謝酵素のなかの一つの種類。その活性の強さには個人差が大きいので、酵素の働きが強い人に比べて、弱い人では血中濃度が極端に高まり、高い状態が持続することになる。また同じ種類の酵素で代謝させる薬剤を併用するとお互いに血中濃度が高くなり作用が長時間持続する。

キーワード：睡眠剤、不眠症、睡眠不足、睡眠負債、スボレキサント、ベルソムラ、オレキシン、受容体拮抗剤、睡眠潜時、総睡眠時間、生体防御、記憶障害、疲労、夢遊症、ナルコレプシー、カタプレキシー、情動脱力発作、自殺念慮、腫瘍増殖、CYP3A

# 睡眠剤 スボレキサント（商品名ベルソムラ）

ナルコレプシーを起こす物質 これは薬なのだろうか？

Web 資料あり [http://www.npojip.org/chk\\_tip/No74-f05.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No74-f05.pdf)

## 参考文献

- 1) 浜六郎、不眠と最適な睡眠時間、睡眠剤の害、薬のチェック TIP 2017;17:110-112.  
[http://www.npojip.org/chk\\_tip.html#No73](http://www.npojip.org/chk_tip.html#No73)
- 2) ベルソムラ（スボレキサント）承認情報：審査報告書、申請資料概要、添付文書  
[http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400117/170050000\\_22600AMX01302\\_A100\\_4.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400117/170050000_22600AMX01302_A100_4.pdf)（審査報告書）  
他は <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> で薬剤名を入力すればアクセス可能。
- 3) Ohno K, Sakurai T. Orexin neuronal circuitry : Role in the regulation of sleep and wakefulness. Front Neuroendocrinol. 2008;29:70-87. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17910982>
- 4) Saper CB Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 2005;437:1257-1263. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251950>
- 5) Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, Ohuchi T, Yanagisawa M, Komuro I, Fukuda Y, Kuwaki T. [Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice.](#) Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003 Sep;285(3):R581-93.  
<http://ajpregu.physiology.org/content/285/3/R581.long>
- 6) Kuwaki T, Zhang W. [Orexin neurons and emotional stress.](#) Vitam Horm. 2012;89:135-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22640612>
- 7) 桑木共之、オレキシンと睡眠障害、The Lung-perspective 2016: 24(1): 82-87.  
[http://med.m-review.co.jp/magazine/detail1/J0013\\_2401\\_0082-0087.html](http://med.m-review.co.jp/magazine/detail1/J0013_2401_0082-0087.html)
- 8) Xu TR, Yang Y, Ward R, Gao L, Liu Y. [Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders.](#) Cell Signal. 2013 Dec;25(12):2413-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917208>
- 9) 赤松直樹・辻貞俊：カラー版内科学 初版 22章神経疾患 (14)機能性疾患 ③ナルコレプシー、睡眠異常.2012; 1689-1690.西村書店
- 10) Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. Lancet 2007;369:499-511.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17292770>
- 11) Ritchie C, Okuro M, Kanbayashi T, Nishino S. Hypocretin Ligand Deficiency in Narcolepsy: Recent Basic and Clinical Insights. Curr Neurol Neurosci Rep.2010;10:180-189.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20425033>
- 12) Vermeeren A, Sun H, Vuurman EFPM, Jongen S, Leeuwen CJV, Oers ACMV, Palcza J, Li X, Laethem T, Heirman I, Bautmans A, Troyer MD, Wrishko R, McCrea J. [On-the-Road Driving Performance the Morning after Bedtime Use of Suvorexant 20 and 40 mg: A Study in Non-Elderly Healthy Volunteers.](#) SLEEP 2015;38:1803-1813. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26039969>
- 13) Ito N, Yabe T, Gamo Y, Nagai T, Oikawa T, Yamada H, Hanawa T. [I.c.v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation.](#) Neuroscience. 2008 Dec 10;157(4):720-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952152>
- 14) 高久史磨・矢崎義雄監修：治療薬マニュアル 2015 新薬（オレキシン受容体拮抗薬）スボレキサント.2015;2318-2319.医学書院
- 15) ベルソムラ錠、インタビューフォーム(2016) [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190023F1024\\_1\\_09/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190023F1024_1_09/)

## コラム参考文献

- 1) 浜六郎、未発表仮説
- 2) Inoue W, Baimoukhametova DV, Füzesi T, Wamsteeker Cusulin JI, Koblinger K, Whelan PJ, Pittman QJ, Bains JS. [Noradrenaline is a stress-associated metaplastic signal at GABA synapses.](#) Nat Neurosci. 2013 May;16(5):605-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563580>
- 3) Bali A, Randhawa PK, Jaggi AS. [Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference.](#) Neurosci Biobehav Rev. 2015 Apr;51:138-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636946>



## 骨粗しょう症：テリパラチド注(商品名フォルテオ、テリボン)

### 害のほうが多い、推奨しない

#### まとめ

- 日本では副甲状腺ホルモン（PTH）と同じ作用をするテリパラチド製剤として、2種類が承認されています。毎日皮下注射するフォルテオと、週1回皮下注射のテリボンです。間歇的なPTH使用では、骨組織が増え、椎体骨折率は約3分の1に、非椎体骨折率は約3分の2に減りました。
- しかしその一方、PTHの本質として、骨からカルシウムが遊離し、腎臓でのカルシウム再吸収が増え、腸管からのカルシウムの吸収を増加させるので、高カルシウム血症をきたします。
- また、平滑筋を弛緩させ、血管を拡張し、血圧低下、悪心、頭痛、めまいをきたし、神経の興奮性を変化させて無力症やうつ病、呼吸困難を起こします。
- 死亡率は統計学的に有意ではないものの1.7倍に増えていました。市販後の害反応報告では、意識消失、失神、ショック症状が多数あります。費用は、一治療単位である24か月で100万円を超えます。テリパラチド製剤の年間売上高800億円（2015年）に見合う価値はありません。

結論：日常診療で用いるには害が大きく推奨しません。

**キーワード：**テリパラチド、副甲状腺ホルモン、PTH、フォルテオ、テリボン、骨粗しょう症、脊椎骨折、血圧低下、高カルシウム血症、高薬価、PMDA、自発報告、ページェット病、骨肉腫

**Web 資料あり** [http://www.npojip.org/chk\\_tip/No74-f05.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No74-f05.pdf)

#### 参考文献

- 1) 浜六郎、骨粗しょう症に使うデノスマブ、薬のチェック TIP 2017：17（72）：76-80  
[http://www.npojip.org/chk\\_tip.html#No72](http://www.npojip.org/chk_tip.html#No72)
- 2) フォルテオ、審査報告書、申請資料概要、添付文書、インタビューフォーム  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> で薬剤名を入力すればアクセス可能
- 3) テリボン、審査報告書、申請資料概要、添付文書、インタビューフォーム  
<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> で薬剤名を入力すればアクセス可能
- 4) Longo DL et al eds Harrison's Principles of internal medicine 18th ed McGrawHill Medical New York 2012
- 5) Guise TA, Mundy GR. [Physiological and pathological roles of parathyroid hormone-related peptide](#). Curr Opin Nephrol Hypertens. 1996 Jul;5(4):307-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8823527>
- 6) Martin TJ, Moseley JM, Williams ED. [Parathyroid hormone-related protein: hormone and cytokine](#). J Endocrinol. 1997 Sep;154 Suppl:S23-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9379134>
- 7) Usdin TB, Wang T, Hoare SR, Mezey E, Palkovits M. [New members of the parathyroid hormone/parathyroid hormone receptor family: the parathyroid hormone 2 receptor and tuberoinfundibular peptide of 39 residues](#). Front Neuroendocrinol. 2000 Oct;21(4):349-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11013069>
- 8) Goldman L et al eds Goldman's Cecil Medicine 24th ed Elsevier. 2012
- 9) PMDA, 副作用が疑われる症例報告に関する情報  
[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp)
- 10) Prescrire team. Teriparatid. Prescrire Int. 2005 14(75): 5-9.
- 11) University of Washington Parent Directory <https://courses.washington.edu/conj/bess/bone/bone2.html>

P131-132

総説

## PPI で肺炎は増えなかったとする論文の問題点

——特に、事前危険度による調整方法について——

## PPI で肺炎は増えなかったとする論文の問題点

——特に、事前危険度による調整方法について——

浜 六郎

キーワード：プロトンポンプ阻害剤（PPI）、肺炎、コホート研究、自己対照ケースシリーズ、事前発生率比補正法、背景因子、交絡因子、免疫抑制剤

### 結論

Othman らの研究では、事前事象が薬剤処方に影響し、背景因子が処方前後で大きく変動します。事前発生率比 補正法（PERR 法）の誤用です。適切な方法を用いた狭義の肺炎罹患の危険度は 3.9 倍（コホート研究）、2.7-3.2 倍（自己対照ケースシリーズ）でした。従来のメタ解析結果と一致し、PPI が肺炎を増加させるという結論は変わりません。

### 参考文献

- 1) Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. [Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis.](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128004) PLoS One. 2015 Jun 4; 10(6): e0128004 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042842>
- 2) 浜六郎、プロトンポンプ阻害剤（PPI）による肺炎、薬のチェック TIP、2017 ; 17(73): 114-115. [http://www.npojip.org/chk\\_tip.html#No73](http://www.npojip.org/chk_tip.html#No73)
- 3) Othman, F, Crooks, C.J, Card, T.R. Community acquired pneumonia incidence before and after proton pump inhibitor prescription: Population based study. BMJ (Online): 355,i5813 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715344>
- 4) Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. BMJ 2009;338:b81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174434>
- 5) Yu M, Xie D, Wang X, Weiner MG, Tannen RL. Prior event rate ratio adjustment: numerical studies of a statistical method to address unrecognized confounding in observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012;21(Suppl 2):60-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22552981>
- 6) Uddin MJ, Groenwold RH, van Staa TP, et al. Performance of prior event rate ratio adjustment method in pharmacoepidemiology: a simulation study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015;24:468-77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091131>
- 7) Hama R. Prior pneumonia influence the prescription of PPI and serious confounder "immunosuppressant use" differ between before and after. Rapid response to Ref.3) <http://www.bmj.com/content/355/bmj.i5813/rapid-responses>

# 糖尿病に使う薬剤を評価する

## 必要、不要、危険など

浜 六郎

糖尿病用の薬剤については、「薬のチェックは命のチェック」の創刊号（2001年1月）で特集し、その後も44号、45号などで扱ってきました。その総まとめを講演する機会があり、脂質栄養学2017年26巻1号 [https://www.istage.jst.go.jp/browse/jln/26/1/\\_contents/-char/ja/](https://www.istage.jst.go.jp/browse/jln/26/1/_contents/-char/ja/) で総説にしました。

その中から、主な糖尿病用薬剤の作用機序と、その臨床試験結果を解説します。

詳細と文献は本誌、Web 資料 [http://www.npojip.org/chk\\_tip/No74-f05.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No74-f05.pdf)、または、元の論文 [https://www.istage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26\\_59/pdf](https://www.istage.jst.go.jp/article/jln/26/1/26_59/pdf) を参照してください。

また、2016年脂質栄養学会シンポジウムで発表したスライド

[http://www.npojip.org/chk\\_tip/No74-f06.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No74-f06.pdf) も参照ください。

### まとめ

- 糖尿病は、細胞の働きに必須のインスリンの作用が不足するために生じる病気です。
- この状態が長く続くと、血管が詰まったり出血したりして、網膜や腎臓の血管、足や心臓の血管に異常を生じます。このことは比較的よく知られています。
- 糖尿病の人の死因で最も多いのは「がん」であり、糖尿病ではない人よりも2～3割増して「がん」に罹りやすいのです。
- そこで、糖尿病の治療に使う薬剤を評価する際には、心臓や血管の病気を減らすことができるだけでなく、がんが増えないかをも見極める必要があります。そして、一番の評価ポイントは寿命が延長するかどうかです。
- 糖尿病治療に必要な薬剤は、ヒトインスリン（インスリンアナログ製剤を除く）が唯一です。しかし、インスリンといえども、過剰な使用はがんを増やす可能性があります。インスリンを使い始める前にまず、糖質制限食や、適度な運動、睡眠剤に頼らない睡眠と休養をとること。それでもなお血糖値が高くなる場合にのみ、インスリンを使います。
- メトホルミンは、ミトコンドリア毒であり著しい肥満者（BMIが30以上）以外には害があり、その使用には特に慎重を期す必要があります。他の血糖降下剤は、すべて不要です。

結論：新薬にまともなものはない。薬剤治療がどうしても必要になった場合は、インスリンを使う。しかし、インスリンを過信してはいけない。

**キーワード：**糖尿病、インスリン、心血管疾患、がん、総死亡、寿命、糖質制限食、適度な運動、睡眠剤、睡眠、SU 剤、メトホルミン、ミトコンドリア毒、肥満、ピオグリタゾン、DPP-4 阻害剤、GLP-1 作動剤、SGLT-2 阻害剤、ACCORD 試験、エンドポイント、インクレチン関連薬剤

### 参考文献

1. Brunton LL et al. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 12th ed McGraw-Hill Companies, Inc., 2011.
2. 日本糖尿病学会編、糖尿病専門医研修ガイドブック、日本糖尿病学会専門医取得のための研修必携ガイド」改訂第4版、診断と治療社、2009.
3. 日本糖尿病学会、糖尿病治療の目標と指針、糖尿病診療ガイドライン、南江堂、2016。  
<http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/GL2016-02.pdf>
4. 薬のチェック TIP 編集委員会、GLP-1 作動剤（リラグルチドなど）、薬のチェック TIP. 16(67):108-112, 2016.
5. Parks, MH, Clinical Perspectives on FDA Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating CV Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat T2DM  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM209087.pdf>
6. 富永祐民、長期的に見た有用性の評価、in 砂原茂一編、臨床薬理—新薬開発と薬物療法の基礎、講談社サイエンティフィク、1975.
7. Meinert CL et al., A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Diabetes 19(suppl 2):747-830, 1970.
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD), Gerstein HC et al., Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 358(24): 2545-59, 2008.

9. 薬のチェック TIP 編集委員会, Editorial, 糖尿病用薬剤の評価方法は、なぜ「甘い」、薬のチェック The Informed Prescriber. 16(67):102, 2016.
10. NCI-NIH, Strength of Endpoints, Levels of Evidence for Adult and Pediatric Cancer Treatment Studies (PDQ®)–Health Professional Version [https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#section/\\_43](https://www.cancer.gov/publications/pdq/levels-evidence/treatment#section/_43)
11. ISDB manual chapter 8“Reviewing a new drug: is it a therapeutic advance? In Starting or Strengthening a Drug Bulletin A Practical Manual, 2005. [http://www.isdbweb.org/documents/uploads/manual\\_full\\_text.pdf](http://www.isdbweb.org/documents/uploads/manual_full_text.pdf)  
日本語訳：新規製剤の批判的吟味：治療上の進歩はあるのか？ The Informed Prescriber. 29 (3): 33-43, 2014. [http://www.npojip.org/contents/link/tip-free/2014/2014\\_06.pdf](http://www.npojip.org/contents/link/tip-free/2014/2014_06.pdf)
12. 糖尿病と癌に関する委員会, 糖尿病と癌に関する委員会報告, 糖尿病 56:374-390, 2013.
13. 浜六郎、メトホルミンは本当に有効か、薬のチェックは命のチェック、12(45):28-35, 2012
14. Hinke SA et al. Methyl succinate antagonises biguanide-induced AMPK-activation and death of pancreatic beta-cells through restoration of mitochondrial electron transfer. Br J Pharmacol. 150(8):1031-1043, 2007.
15. メトグルコ審査報告書、医薬食品局審査管理、2009.  
[http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/40009300\\_22200AMX00234\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/40009300_22200AMX00234_A100_1.pdf)
16. メトグルコ申請資料概要、大日本住友製薬株式会社、2010.  
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000009/index.html>
17. Hamdy O. A brief history of the diabetes diet. Joslin diabetes center, 2014.  
<http://blog.joslin.org/2014/06/a-brief-history-of-the-diabetes-diet/>
18. Shichiri M et al., Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 23 (Suppl 2):B21-9, 2000.
19. Currie CJ et al. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 52 (9): 1766-77, 2009.
20. Hemkens LG et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 52(9): 1732-44, 2009.
21. Jonasson JM et al. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: A population based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 52 (9): 1745-54, 2009.
22. Colhoun HM et al, Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: A study from Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 52 (9): 1755-65, 2009.
23. Prescrire 誌編集チーム、Cancer risk in diabetic patients with insulin glargine? Prescrire Int. 19(108):162-163, 2010.  
翻訳版： The Informed Prescriber. 25 (10): 133-137, 2010.
24. 浜六郎、ガチフロキサシンの血糖異常と市場回収の必要性について。The Informed Prescriber. 21 (6):49-55, 2006.
25. Matthews DR et al., UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabet Med. 15(4):297-303, 1998.
26. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 352(9131):854-65, 1998.
27. 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, The Informed Prescriber. 15(4):35-40, 2000.
28. Spiegelman BM. PPARgamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. Diabetes. 47(4):507-14.
29. 薬のチェック TIP 編集委員会, アクトスの発がん性、薬のチェック TIP 16(63):14-18, 2016. English version: <http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2005-08-08.pdf>
30. 浜六郎、ピオグリタゾン（アクトス）は中止を, The Informed Prescriber. 2000:15(10): 107-109
31. 浜六郎、ピオグリタゾン（アクトス）と骨折。The Informed Prescriber. 2010: 25(12): 166-168.
32. 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. 366:1279-89, 2005.
33. 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。The Informed Prescriber. 26(6):86-91, 2011.
34. Turner RM, et al., Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 78(2):258-73, 2014.
35. Lewis JD, et al., Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. JAMA. 314(3): 265-77, 2015.
36. MedCheck TIP team, GLP-1 Agonists (liraglutide etc.), MedCheckTIP (in English) 2(6):36-42, 2016.  
<http://www.npojip.org/english/MedCheck/Med%20Check-TIP%2006-12-12.pdf>
37. Marso SP et al., Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 375(4):311-22, 2016.
38. Margulies KB, et al., Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 316(5):500-8, 2016.

39. 薬のチェック TIP 編集委員会、血糖降下剤リラグルチド—心不全を悪化させる、薬のチェック TIP. 16(68):127-128, 2016.
40. 中西剛明、浜六郎、糖尿病用剤デュラグルチド（GLP-1 作動剤）—発がん性顕著なため危険 使用すべきでない、薬のチェック TIP. 17(69):10-11, 2017.
41. 薬のチェック TIP 編集委員会、SGLT-2 阻害剤 薬剤に値しない欠陥物質、薬のチェック TIP. 15(57):3-7, 2015.
42. Zinman B et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 373(22):2117-28, 2015.
43. 薬のチェック TIP 編集委員会、再び、経口血糖降下剤 SGLT-2 阻害剤—エンパグリフロジンも遮蔽不全の影響大、薬のチェック TIP. 16(68):142-143, 2016.

P136

## 害反応

### ステロイド剤の短期使用による小児への害

精神症状と感染増悪に要注意

Prescrire International 2017 Vol.26 No.182 p125 より翻訳と補足

P137

害反応

### 胎児も非ステロイド抗炎症剤に晒されている

Prescrire International 2017 Vol.26 No.181 P.102 より翻訳と補足

P138

害反応

### 過活動膀胱の治療剤ミラベグロンによる心房細動

Prescrire International 2017 Vol.26 No.182 P.125 より翻訳と補足

#### 医師国家試験に挑戦しよう（130頁）の正解と解説

悪問。受験生がかわいそうだ。

P139

### 連載：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。

【MHRA】[デノスマブ：外耳道骨壊死の報告](#)

【Health Canada】[2型糖尿病に使うDPP-4 阻害剤：関節痛のリスク](#)

【FDA】[カナグリフロジン含有糖尿病用剤：下肢切断のリスク上昇](#)

【WHO】[レボチロキシシンとパニック発作](#)



P140

みんなのやさしい



生老病死 (44)

谷田憲俊

前回は、「試験管ベビー」と称されたルイーザ・ブラウンさんの事例から生殖補助医療の受容に触れ、憎悪犯罪や憎悪演説について深めました。今回は、引き続き体外受精の生命倫理を扱います。

P142

## FORUM

プロトンポンプ阻害剤（PPI）で肺炎が増えるのはなぜ？

PPI の評価は矛盾しているのでは？

睡眠について：検査値改善で「健康になった」といえるか？

書評 あなたの体は9割が細菌——微生物の生態系が崩れはじめた

### 編集後記

★ 2016 年世界死亡統計によると（Lancet, 10100 号）、ここ10年間で小児死亡は著しく減り、その最大要因は1か月未満児の新生児破傷風67.6%減と1か月～4歳児の麻疹72.0%減だった。

★その他、同期間にマラリア、リーシュマニア、消化管感染症が各25.9%、54.1%、14.7%、総死亡が減少した。それらの減り方から環境・栄養状態改善とWHO 拡大予防接種計画が相加または相乗効果を示したようだ。

★ワクチンの評価は総合的見地に基づく必要性を物語り、ぜひ本誌のワクチン・シリーズを参照してほしい。

★多剤投薬はアメリカでも大問題で、標的にスタチン、PPI、ベンゾジアゼピン、喘息・慢性閉塞性肺疾患剤、過活動膀胱剤、抗認知症剤、中枢性筋弛緩剤、降圧剤、サプリと抗菌剤の適正使用があげられる。日本は、抗うつ剤と抗インフルエンザ剤も入れなければならない

★近代医学の父、ウィリアム・オスラーは「医師の最初の義務の一つは、薬を飲むなど大衆を教育することだ」と言った。含蓄のある言葉だが、まずは医師教育が必要だろう。（た）