

薬のチェック

The Informed Prescriber

No. **77**

Vol. 18

May. 2018

2018年5月号 (No77) 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に)

グアンファシン (商品名インチュニブ)

過度の眠気と心臓血管への深刻な害

新連載・医学研究の方法、基本の「き」

①二度あることは三度ある

■ CONTENTS ■

目次 / 編集部から	50
Editorial 薬剤性肺炎の疫学研究から見えてきたこと	51
New Products	
グアンファシン (商品名インチュニブ) と注意欠如多動性障害	52
薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題)	55
新連載・医学の研究の方法、基本の「き」	
二度あることは三度ある	56
総説	
高血圧ガイドラインは病気づくりのガイドライン	58
害反応	
ベンゾジアゼピン剤による肺炎	61
バレニクリン (商品名チャンピックス) と精神障害	64
鈴木論文は HPV ワクチンの害を示す	66
医薬品危険性情報あれこれ	67
みんなのやさしい生命倫理 77 「生老病死」 (47)	68
FORUM	
HPV ワクチンを巡る村中医師の主張について	70
タミフルのインフルエンザ予防に対する効果について	70
コレステロール低下剤をやめたが、脳梗塞の不安がある	71
書評 夫がアスペルガーと思ったとき 妻が読む本	70
薬剤師国家試験に挑戦しよう (解答と解説)	71
次号予告 / 編集後記	72

表紙のことは：たんぼほの綿毛。背景はピンクのバラです。(中脳知咲)

編集部
から

2018年の年間テーマ「ガイドラインを批判的に吟味する」の第3弾は、「高血圧ガイドライン」です。対象「患者」数が膨大であるだけに、影響力が大きく、しかも問題の多いガイドラインの代表格です。

今号から新連載が始まりました。「医学の研究方法、基本の”き”」です。76号のEditorialで厚生労働省の「条件付き早期承認制度」導入は暴挙だと批判しました。このことを理解するための理論的根拠をていねいに解説していく予定です。“フェイク”データにだまされないために、本連載を役立ててほしいと思います。読者からのフィードバックを切望しております。

HPVワクチンの再開に向けての動きが目立っています。その大きな根拠となっているのが、名古屋市での疫学調査です。その調査の問題点を指摘する記事も大きな意味があります。

「薬剤師国家試験に挑戦しよう」では、褥瘡治療について問うています。褥瘡のガイドラインも問題が多いようで、これもいつか批判的に吟味する必要があるようです。

ところで、今号で2つ変化があります。お気づきでしょうか？ 表紙の装丁を変えたのはどなたも気づかれたことと思います。もう1つは、紙質です。裏写りしないやや軽いものにしました。いかがでしょうか？

p51

Editorial (Free) http://www.npojip.org/chk_tip/77-Editorial.pdf

薬のチェック
The Informed Prescriber

Editorial

薬剤性肺炎の疫学研究から見えてきたこと

New Products

グアンファシン（インチュニブ）と注意欠如多動性障害 過度の眠気と心臓血管への深刻な害

Prescrire International 2017 Vol.26, No.186 p233-235 より翻訳と本誌による補足

注意欠如 / 多動性障害 (AD/HD) を適応として日本で承認されている薬剤は、覚醒剤系薬剤のメチルフェニデート徐放錠 (商品名コンサータ、2007 年販売開始) とノルアドレナリン再取り込み阻害剤のアトモキセチン (商品名ストラテラ、2009 年販売開始) でした。両薬剤に対する評価は、薬のチェックは命のチェック 50 号 (特集: 発達障害、2013 年) で詳しく取り上げました。

2017 年 5 月、これらに加えて、グアンファシン (商品名インチュニブ) の販売が開始されました。グアンファシンは降圧剤のクロニジンと同様の作用機序を持つアドレナリン α -2 作動剤です。なぜ降圧剤が AD/HD に効果があるのか不思議なことですが、弱いセロトニン作用のあることが関係しているかもしれません。降圧剤としての用量 (2mg) を超えて最大 1 日 6mg まで、小児の AD/HD への使用が承認されました。

プレスクリル誌の同剤に関する評価記事は、大いに参考になりますので、紹介します。

まとめ

容認できない、不要

注意欠如 / 多動性障害 (AD/HD) の小児と青年約 1800 人を対象とした 5 件の臨床試験によれば、グアンファシン単独またはアンフェタミンとの併用は、家族関係および社会的関係の改善において有効性が証明されなかった。一方、眠気、低血圧、徐脈および失神など有害作用の頻度が高く、ときには重篤となる。グアンファシンは避ける。

参考文献

- 1) Prescrire Redaction "Hyperactivite avec deficit de l'attention: gare au derapage (suite). Le methylphenidate n'est qu'un recours" Rev Prescrire 2004; 24 (249): 289-291.
- 2) Prescrire Editorial Staff "Atomoxetine. Attention-deficit/hyperactivity disorder: no better than methylphenidate" Prescrire Int 2009; 19 (105): 5-8.
- 3) Prescrire Redaction "methylphenidate (Ritaline^o) comprimes" Rev Prescrire 1997; 17 (174): 391-396.
- 4) Prescrire Editorial Staff "Methylphenidate: cardiac disorders" Prescrire Int 2017; 26 (179): 46-47.
- 5) Prescrire Redaction "Methylphenidate: un amphetaminique a nemanier qu'avec beaucoup de precautions" Rev Prescrire 2011; 31(330): 263.
- 6) Prescrire Editorial Staff "Methylphenidate: pulmonary hypertension and heart valve disease" Prescrire Int 2015; 24 (161): 154-155.
- 7) "Guanfacine hydro chloride". In: "Mart indale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 12 January 2017: 4 pages.
- 8) "Clonidine". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London www.medicinescomplete.com accessed 7 February 2017: 20 pages.
- 9) Prescrire Redaction "2-1-7. Patients sous moxonidine, clonidine ou autre hypotenseur central" Rev Prescrire 2017; 37 (401 suppl. Interactions Medicamenteuses).
- 10) EMA - CHMP "Public assessment report for Intuniv. EMEA/H/ C/003759/0000" 23 July 2015: 86 pages.
- 11) European Commission "SPC-Intuniv" 15 December 2016: 18 pages.
- 12) FDA "Full prescribing information-Intuniv" July 2016: 25 pages.
- 13) EMA - CHMP "Public assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 for Intuniv. EMEA/H/C/003759/P46/003.1" 15 December 2016:19 pages.
- 14) FDA "Label-Tenex" 7 March 2013: 11 pages.

P55

薬剤師国家試験に挑戦しよう (問題)

褥瘡の基本的考え方に関する問題

新
連載

医学研究の方法
基本の「き」

1

二度あることは 三度ある

薬のチェック
TIP 編集室

承認後に観察研究で効果と安全性の確認をすることを条件に、「新規製剤」を少人数で試しに使うことで承認する仕組みが日本で動き始めています（76号のEditorial参照）。「試用」などという手法が現実のものとなり、観察研究をランダム化比較試験の代用とすることは、科学的根拠に基づく医療（EBM）の危機といえるでしょう。

そこで、今号から、医学研究の方法の基本とは何かをシリーズで解説します。「基本」の重要性を知ること、観察研究が悪用されないように監視し、留意し、読者自身や家族、患者の健康を守ることに、本連載を役立ててください。

- 医学研究の目的は何のため？
- 二度あることは三度ある
- 時間に正確な人とルーズな人
- 思い込みや先入観
- 科学で「忖度」をしないために
- 薬剤の体への働きかたの法則

総説

2018年の年間テーマ：治療ガイドライン批判シリーズ（3）

高血圧ガイドラインは病気づくりのガイドライン

健診で発見し、降圧治療で寿命を縮めている

薬のチェック TIP 編集室

まとめ

- 健康診断の普及と高血圧ガイドラインの改訂を経て、今や成人の3～4人に1人、高齢者の2人に1人が降圧剤を服用しています。
- 収縮期（上）血圧値が常時180以上で初めて降圧療法が始められていたのが、130/85未満を目標として降圧剤の服用を推奨したガイドラインの影響で「患者」が増えたことは明らかです。
- 日本高血圧学会は、治療目標130/85未満が間違いであったと2014年に改訂されたガイドラインで認め、目標値は140/90未満に変更されました。ところが、140/90未満と140/90以上では脳卒中や心筋梗塞の発症に差がなく、死亡率は140/90未満に多い傾向があります。そのほか、血圧を下げ過ぎたことへの害を示す調査が多数あります。
- 現在、最も市場規模の大きいアンジオテンシン受容体拮抗剤（ARB）は発がん性があり、敗血症死亡も増やします。降圧基準は、2000年のガイドラインができる前の状態に戻すべきです。
- 血圧が高くなる原因をよく確認し、ストレスや睡眠不足を解消し、安易な降圧療法を避けましょう。

キーワード：高血圧、高血圧治療ガイドライン、降圧剤、ARB、発がん性、敗血症、総死亡率、ストレス

参考文献

- 1)薬のチェック TIP 編集委員会、総合健診は有効か？薬のチェック TIP 2018 ; 18 (76) : 28-31.
- 2)岩塚徹、日本における総合健診の歴史と現況、日健診誌 1994 : 21(4) : 370-376.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jhep1985/21/4/21_4_370/pdf
- 3)宮下正弘、日本人間ドック学会・日本総合健診医学会の関係-その現況、人間ドック、2013;28(1) : 5-6.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/ningendock/28/1/28_5/pdf
- 4)厚生労働省、厚生労働白書（平成 26 年版）第 1 章、我が国における健康をめぐる施策の変遷
<http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/14/dl/1-01.pdf>
- 5)国民健康・栄養調査
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
- 6)薬のチェックは命のチェック 2 号、特集「高血圧」：2001
- 7)同 25 号、特集「高血圧治療は薬に頼るな」、2007
- 8)同、38 号、特集「高血圧」パート 1、2010
- 9)同、39 号、特集「高血圧」パート 2、2010
- 10)同、55 号、第 2 特集：健康診断の基準値が変わる？2014
- 11) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. [Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg.](#) JAMA 1967;202:1028-1034.
PMID:4862069
- 12) Management Committee. [The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee.](#) Lancet 1980 : 1261-67. PMID: 6104081
- 13) Helgeland A. [Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study.](#) Am J Med. 1980 Nov;69(5):725-32. PMID: 7001898
- 14) [MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party.](#) Br Med J (Clin Res Ed). 1985 Jul 13;291(6488):97-104. PMID: 2861880
- 15) 厚生省・日本医師会編、「高血圧診療の手引き」1990 年
- 16)瀧下修一ら、「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究:JATE 研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績. 臨床医薬、2000 : 16 : 1363-76
- 17)日本高血圧学会、高血圧治療ガイドライン 2000 年版、2000
- 18)同、高血圧治療ガイドライン 2004、2004
- 19)同、高血圧治療ガイドライン 2009、2009
- 20)同、高血圧治療ガイドライン 2014、2014
- 21) The SPRINT Research Group、[A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.](#) N Engl J Med 2015;373:2103-16 PMID: 26551272
- 22)日本高血圧学会、<http://www.jpnsh.jp/topics/475.html>
- 23) JATOS Study Group. Hypertens Res. 2008;31(12):2115-27.
- 24) Yano Y, Rakugi H, Ogihara T, et al [On-Treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults With Isolated Systolic Hypertension \(VALISH study\).](#) Hypertension. 2010; 56: 196-202.
- 25) Hansson L et al (HOT Study Group) [Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment \(HOT\) randomised trial.](#) Lancet. 1998 Jun 13;351(9118):1755-62. PMID: 9635947
- 26)上島弘嗣ら、1980 年循環器基礎調査追跡調査報告書 1995
- 27)入江ふじこ、西連地利己、磯博康、嶋本喬、健康管理への活用を目的とした基本健康診査成績による生命予後の検討. 日本公衆衛生誌、2001 : 48(2) : 95-108.
- 28) Sipahi I, Debanne SM, Rowland DY, Simon DI, Fang JC. [Angiotensin-receptor blockade and risk of cancer: meta-analysis of randomised controlled trials.](#) Lancet Oncol. 2010 Jul;11(7):627-36. PMID: 20542468
- 29) 浜六郎、ARB と癌・敗血症増加、TIP 2010 ; 25(7) : 97-101

害反応

ベンゾジアゼピン剤による肺炎

安田能暢、浜六郎

まとめ

- 睡眠剤や抗不安剤として、ベンゾジアゼピン剤 (benzodiazepine、略して BZD 剤) がよく用いられます。BZD 剤は、免疫の働きを抑制する結果、肺炎を含めて、感染症を全般的に増やします。
- 危険の度合いが特に高いのは、1) 開始後 30 日以内、2) 超短時間作用型睡眠剤、3) 高用量・多剤、4) 健康な人、です。また、BZD 剤により肺炎を起こすと、死亡率の増加にもつながることが報告されています。
- 頭痛や肩こりといった軽い症状にも BZD 剤が安易に処方されていますが、根本的な治療ではないので症状は改善されず、害は大きく、社会問題となっています。
- 特に高齢者では、もともと腎機能や肝機能、免疫機能などが低下している状態のところ、BZD 剤を使うと、転倒やせん妄などの害だけでなく、肺炎も増えます。安易な使用は避けましょう。

キーワード: ベンゾジアゼピン、抗不安剤、睡眠剤、肺炎、感染症、免疫抑制、強固な関連、因果関係、症例 - 対照研究、コホート研究

参考文献

- 1) INCB: Report of the International Narcotics Control Board on the Availability of Internationally Controlled Drugs : http://www.benzo-case-japan.com/docs/International_Narcotics_Control_Board.pdf
- 2) Joya FL et al. Meta-Analyses of Hypnotics and Infections: Eszopiclone, Ramelteon, Zaleplon, and Zolpidem. J Clin Sleep Med. 2009; 5(4):377-83. PMID: 19968019_
- 3) Chen TY et al: [The Use of Benzodiazepine Receptor Agonists and the Risk of Hospitalization for Pneumonia: A Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study](#). CHEST 2018; 153(1):161-171 PMID: 28782528
- 4) Obiora E et al: [The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort](#). Thorax 2013;68:163-170. PMID: 23220867
- 5) Jung S et al [The Risk of Pneumonia in Older Adults Using Nonbenzodiazepine Hypnotics](#). J Manag Care Spec Pharm. 2016; 22(8):932-8. PMID: 27459656
- 6) Taipale H et al: [Risk of pneumonia associated with incident benzodiazepine use among community-dwelling adults with Alzheimer disease](#). CMAJ 2017 April 10;189:E519-29. PMID: 28396328
- 7) Wang MT et al: [Benzodiazepine and Z-drug use and risk of pneumonia in patients with chronic kidney disease: A population-based nested case-control study](#). PLoS One. 2017 Jul 10;12(7):e0179472 PMID: 28692645
- 8) Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. [Benzodiazepine drug use and adverse respiratory outcomes among older adults with COPD](#). Eur Respir J. 2014;44(2): 332-340. PMID: 24743966
- 9) Almirall et al : [Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study](#). Eur Respir J 2008; 31: 1274-1284 PMID: 18216057
- 10) Dublin S, Walker RL, Jackson ML, et al. [Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study](#). J Am Geriatr Soc. 2011;59(10):1899-1907. PMID:22091503
- 11) WHO,ATC/DDD Index
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=N05BA
https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=N05CD
- 12) Caroff DA et al, [The Relationship Between Sedatives, Sedative Strategy, and Healthcare-Associated Infection: A Systematic Review](#). Infect Control Hosp Epidemiol. 2016 Oct;37(10):1234-42. PMID:27322888
- 13) Sanders RD et al. [Benzodiazepine augmented \$\gamma\$ -amino-butyric acid signaling increases mortality from pneumonia in mice](#). Crit Care Med. 2013; 41(7) PMID:23478657

害反応

バレニクリン（商品名チャンピックス）と精神障害

EAGLES 試験に関わりなく注意を

Prescrire International 2017; 26 (184) : 183-185 より翻訳、本誌補足

バレニクリンの市販後臨床試験（EAGLES 試験）の結果を踏まえた本誌の再評価は、76号に示しました。ここでは、EAGLES 試験を批判的に吟味したプレスクリル誌の記事を紹介します。

プレスクリル誌まとめ

- バレニクリンはニコチン性アセチルコリン受容体部分作動剤です。ニコチン製剤に比較して害と益のバランスの面で特に優れた点は認められませんでした。2006年に禁煙補助剤として認可されました（日本では2008年5月販売開始）。合計約3000人の患者を対象としたプラセボ対照臨床試験で、様々な精神神経系の害作用が示されました。
- バレニクリンの市販後に、気分障害（うつ病、躁病など）や自殺、攻撃行動が報告され、欧州医薬品規制当局（EMA）は、各種の警告を出しています。米国食品医薬品局（FDA）は、バレニクリンの精神神経系の影響をより適切に判定することを目的とした比較試験の実施を企業に要請しました。
- バレニクリンの販売企業（ファイザー社）が実施した EAGLES 試験では、約8000人の患者を対象に、バレニクリン、ニコチン、ブプロピオン、プラセボでの比較がなされました。FDAは2016年に結果を分析し公表しました。
- この研究には、FDAが指摘しているように方法論に問題点（リスクのある患者を除外、自殺や殺人念慮などの害作用はまれ）があり、信頼できる研究とはいえません。しかし、全体としては、精神障害の新規発症に関して治療間に統計学的有意差は観察されなかったとされました。
- 欧州や米国では添付文書上、バレニクリンの精神神経系の害をその後も引き続き警告しています。
- EAGLES 試験の結果は、バレニクリンに伴う精神神経系障害、特に自殺行動の危険性を排除するのに十分頑強とは言えません。

キーワード：バレニクリン、チャンピックス、自殺、攻撃性、EAGLES 試験、黒枠警告

参考文献

- 1) Prescrire Editorial Staff “Varenicline: smoking cessation: no better than nicotine” Prescrire Int 2006 ; 15 (86): 210-212.
- 2) Prescrire Editorial Staff “Varenicline: depression and suicide” Prescrire Int 2008 ; 17 (95): 113.
- 3) Prescrire Redaction “Varenicline: bilan francais apres 22 mois” Rev Prescrire 2009; 29 (311): 666.
- 4) Prescrire Editorial Staff “Varenicline: aggression and homicidal ideation” Prescrire Int 2012; 21 (124): 42-43.
- 5) FDA “Public Health Advisory: FDA requires new boxed warnings for the smoking cessation drugs Chantix and Zyban” 1 July 2009 : 8 pages.
- 6) FDA “A guide to drug safety terms at FDA” www.fda.gov accessed 12 September 2016: 3 pages.
- 7) Prescrire Redaction “Varenicline: risques suicidaires et reactions d’ hypersensibilite ajoutes dans les RCP” Rev Prescrire 2009; 29 (311): 661.
- 8) Prescrire Redaction “Varenicline: troubles psychiatriques detailles et reactions cutanees severes ajoutes dans les RCP” Rev Prescrire 2010; 30 (324): 741.
- 9) Anthenelli RM et al. “Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial” Lancet 2016; 387: 2507-2520.
- 10) FDA “FDA updates label for stop smoking drug Chantix (varenicline) to include potential alcohol interaction, rare risk of seizures, and studies of side effects on mood, behavior, or thinking” 9 March 2015: 6 pages.
- 11) European Commission “SPC-Champix” 17 May 2016 + 29 June 2016 + March 2013 + June 2014: 400 pages.
- 12) Prescrire Redaction “Medicaments sous “surveillance supplementaire”: un triangle noir europeen ▼” Rev Prescrire 2013; 33 (361): 817-820.
- 13) EMA “List of medicinal products under additional monitoring” 13 June 2013: 4 pages.

害反応

鈴木論文は HPV ワクチンの害を示す

浜 六郎

P67

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。

- | | |
|---------------------|-----------------|
| 【NZ MEDSAFE】 | リチウムの薬物相互作用 |
| 【米国 FDA】 | 医薬品有害反応報告データベース |
| 【カナダ Health Canada】 | フィンゴリモドで血小板減少 |
| 【EU EMA】 | 塩化ラジウムで死亡増 |

P68-69

みんなのやさしい生命倫理 77 「生老病死」(47)

みんなのやさしい

生 命 倫 理 77

生老病死 (47)

谷田憲俊

前回、代理出産には生物学的要因を含めて大きな問題が多いことを示しました。今回は、代理出産のさらなる問題を扱います。

- ・ 揺れ動くアジアの代理出産
- ・ 複雑なインドの状況
- ・ 代理出産ビジネスに中国人の登場
- ・ 代理出産の生命倫理
- ・ 代理出産禁止の必要性
- ・ おわりに

P70-72

書評

夫がアスペルガーと思ったとき 妻が読む本

—誰にもわかってもらえない“カサンドラ症候群”から抜け出す方法

FORUM

HPV ワクチンを巡る村中医師の主張について

タミフルのインフルエンザ予防に対する効果について

コレステロール低下剤をやめたが、脳梗塞の不安がある

薬剤師国家試験に挑戦しよう（解答）

P72

編集後記