



2016年11月(No68)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）

New Products p.127-128

経口血糖降下剤リラグルチド（商品名ビクトーザ）

心不全を悪化させる

薬のチェック TIP 編集委員会

要旨

GLP-1 作動剤リラグルチドを用いて、急性心不全による入院歴のある患者の再入院を改善するかどうかを評価したランダム化比較試験（FIGHT 試験）を検討した。心不全による救急受診と再入院/死亡が有意に増加していた。これは、糖尿病患者の予後を改善したとする LEADER 試験の結果とは全く逆であった。矛盾する理由は、LEADER 試験における遮蔽不全と、管理の違い以外に見出せなかった。

参考文献

1) Marso SP et al (the LEADER Trial Investigators). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>

2) 薬のチェック TIP 編集部、GLP-1 作動剤（リラグルチドなど）糖尿病患者の予後改善の証拠なし、推奨しない。薬のチェック TIP 2016; 17(67):108-112.

http://www.npojip.org/chk_tip.html#No67

3) Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM et al, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Aug 2;316(5):500-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483064>

新規抗がん剤ニボルマブ（商品名オプジーボ）

悪性黒色腫には使えるか？

薬のチェックTIP編集委員会

要旨

- ニボルマブが 2014 年に悪性黒色腫に対して承認されて以降に公表されたランダム化比較試験（RCT）では、発がん遺伝子の一種である BRAF 遺伝子変異（後述）のない悪性黒色腫（根治切除不能で未治療）を対象とし、試験開始初期から終了時まで一貫してニボルマブ群の生存率がよかった。
- しかし、BRAF 遺伝子変異を含む悪性黒色腫（根治切除不能で既治療）では、全生存期間（OS）に有意差はなかった（初期死亡率はニボルマブ群にむしろ多かった）。
- ところが、適応症は「BRAF 遺伝子変異の有無」は問うていない。
- 悪性黒色腫には BRAF 遺伝子変異の有無を検査し、効果が期待できない BRAF 遺伝子変異陽性例には使用しないという制限が必要である。

参考文献

- 1) 國頭英夫、財政制度等審議会 財政制度分科会(2016年4月4日)における発言
http://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/proceedings/zaiseia280404.html
- 2) 編集部、新規抗がん剤ニボルマブ、薬のチェック TIP、2016：16（66）：79-84
- 3) Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev. 2010; 236: 219-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636820>
- 4) Matallanas D, Birtwistle M et al. Raf family kinases: old dogs have learned new tricks. Genes Cancer. 2011;2(3):232-60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21779496>
- 5) ベムラフェニブ、インタビューフォーム
- 6) ベムラフェニブ、審査報告書
- 7) Prescrire team. vemurafenib with longer follow-up. Prescrire Int. 2015. 24 (159): 89-90
- 8) ニボルマブ審査結果報告書（悪性黒色腫）2016年2月版
- 9) Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015;372(4): 320-30
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25399552>
- 10) Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4): 375-84. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410>
- 11) CheckMate 037 protocol at Clinical Trial. gov:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746?term=%22CheckMate+037%22&rank=1>
- 12) Bristol-Myers Squibb. Opdivo did not meet trial primary endpoint of progression-free survival in patients expressing PD-L1 \geq 5% :
<http://news.bms.com/press-release/bristolmyers/bristol-myers-squibb-announces-top-line-results-checkmate-026-phase-3-stu>
- 13) Merck press release on KEYTRUDA® (pembrolizumab): KEYNOTE-024 studied patients whose tumors expressed high levels of PD-L1:
<http://www.mercknewsroom.com/news-release/oncology-newsroom/mercks-keytruda%20A0pembrolizumab-demonstrates-superior-progression-free->

日本の国立医薬品食品衛生研究所が発行している「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から薬剤の害反応を紹介し、本誌編集委員（安田能暢）がコメントする。

【FDA】カナグリフロジン、ダパグリフロジン:急性腎障害を追加警告

【FDA】オピオイド系鎮痛・鎮咳剤（オピオイド）とベンゾジアゼピン剤（BZ剤）との併用:重篤なリスクおよび死亡に関する「黒枠警告」をFDAが要求

【NZ MEDSAFE】リバロキサバン、ダビガトラン、アピキサバンと脱毛のリスク

害反応

p.132-135

錐体外路症状-カタトニア-悪性症候群は一連の病態

軽い症状で発見・対処し、重症化の防止を

浜 六郎

要旨

悪性症候群は、抗精神病剤（神経遮断剤）や制吐剤、抗ヒスタミン剤の一部の過量、あるいは悪性症候群を軽減する薬剤を急に中断、減量した場合でも生じうる、適切な措置・判断を誤れば患者を死亡に至らしめる重大な害反応である。

錐体外路症状をきたしうる薬剤の合計用量の増量速度が速い場合にジストニア（筋緊張異常反応）やアカシジア（静座不能症）、パーキンソン症状、カタトニア（緊張病）を通り越して一気に悪性症候群に進展しうる。

予防方法は、錐体外路症状をきたしうる薬剤を一気に増量せず、少量から開始すること、前駆症状となる錐体外路症状やカタトニアの段階で気づいて軽症の段階で早期に原因薬剤を中止または減量し、抗コリン剤系抗パーキンソン剤またはベンゾジアゼピン剤を使用することである。感染症と誤診してはならない。

参考文献

- 1) 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、訳補2：神経遮断剤性悪性症候群について（p260-268）
- 2) 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（第11章、神経障害、①錐体外路症状、p148-156）
- 3) 厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル「悪性症候群」2008
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804001.pdf>
- 4) Hynes AF et al. Case Study: Neuroleptic Malignant Syndrome without Pyrexia. J American Acad Child Adolesc Psychiatry 1996; 35: 959-961, 1996
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8768358>
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed, Text Revision 2000
- 6) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed, TM2013

- 7) Woodbury MM & Woodbury MA, Case Study: Neuroleptic-induced Catatonia as a Stage in the Progression toward Neuroleptic Malignant Syndrome. J American Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31: 1161-4
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1429421>
- 8) Dukes NMG ed: Side Effects of Drugs, 13th ed, Elsevier Science Publishing Co Inc, New York, 1998
- 9) Keck PE Jr, Pope HG Jr, Cohen BM, et al. Risk factors for neuroleptic malignant syndrome: A case-control study. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 914-8
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2570064>
- 10) 浜六郎、ベンゾジアゼピン離脱性カタトニア-悪性症候群、The Informed Prescriber, 2010; 25(8/9): 112-8 http://www.npojip.org/tip_menu/tindex.htm
- 11) 稲垣中、稲田俊也、第 18 回:2006 年版向精神薬等価換算、臨床精神薬理、9 (7):1443-1447、2006

連載 :

日常使う医薬品を検証する第 8 回 **お腹が痛いとき(後編)** p136-138

谷田 憲俊

腹痛の診療の基本は傾聴と身体診察である。必要に応じて、薬物療法や手術が適応になる。ここでは、前編に続いて、主に消化管に作用する薬剤をまとめる。

1. プロトン・ポンプ阻害剤 (PPI)、2. ヒスタミン H2 受容体拮抗剤 (H2 ブロッカー)
3. アトロピン系薬剤、4. 消化管運動促進剤、
5. スクラルファート、6. 胃粘膜保護剤、7. ミソプロストール

総説

認知症の非薬物療法—日本神経学会がガイドラインを批判的吟味する

運動療法は治療にも予防にも有効

浜 六郎

要旨

日本神経学会の認知症疾患治療ガイドライン 2010 は、薬物療法を推奨し、非薬物療法、特に身体活動の有効性の記述があいまいである。薬物療法は害に比較し利益が大きいとは言えない。

一方、中強度の身体活動は、日常生活動作 (ADL) や認知機能の改善につながることを、ランダム化比較試験 (RCT) や観察研究で報告された。運動は、脳の血流や容積を増し、神経細胞の新生、シナプス再構築を促進するなど、動物実験でも裏付けられ有効である。

本文参考文献

- 1) 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
- 2) 同上、訳補 6: 老年痴呆の治療 (pp300~307)
- 3) 浜六郎、認知症に有効な治療薬剤はない、薬のチェックは命のチェック、2007; 7 (3): 36-47.
- 4) 浜六郎、認知症に対するドネペジル—有効か無効か? The Informed Prescriber 2007;22(6): 65-68
- 5) 薬のチェック TIP 編集部、メマンチン (商品名メマリー): 認知症に対して価値なし、薬のチェック TIP: 2016: 16(1): 3-6.

- 6) 薬のチェック TIP 編集部、抑肝散、薬のチェック TIP : 2015 : 15(6) : 135-137.
- 7) Prescrire チーム、アルツハイマー病の治療薬剤を格下げ (Prescrire 誌より翻訳)、薬のチェック TIP : 2016 : 16(1) : 7.
- 8) Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4. Art. No.: CD006489
- 9) 日本神経病学会、認知症疾患治療ガイドライン 2010
<https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo.html>
- 10) 河野和彦、認知症薬物療法マニュアル「コウノメソッド 2016」
http://www.forest-cl.jp/method_2016/kono_metod_2016.pdf
- 11) Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 4.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005381.pub4/full>
- 12) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. Neurology. 1995;45(6):1161-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7783883>
- 13) Hamer M Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychol Med. 2009;9(1):3-11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570697>
- 14) Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2014;14:643.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24962204>
- 15) Sexton CE, Betts JF, Demnitz N et al. A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. Neuroimage. 2016;131:81-90
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26477656>
- 16) Benedict C, Brooks SJ, Kullberg J et al Association between physical activity and brain health in older adults. Neurobiol Aging. 2013;34(1):83-90.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592017>
- 17) Aoyagi Y, Park H, Park S et al. Habitual physical activity and health-related quality of life in older adults: interactions between the amount and intensity of activity (the Nakanojo Study). Qual Life Res. 2010;19(3):333-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084463>
- 18) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(7):3017-22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282661>
- 19) Maass A, Düzel S, Düzel E et al Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. Mol Psychiatry. 2015;20(5):585-93.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25311366>
- 20) Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? Brain. 2016;139(Pt 3):662-73.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912638>
- 21) Spalding KL, Bergmann O, Alkass K et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell. 2013;153(6):1219-27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746839>
- 22) 浜六郎、宵越しの傷は持たぬ、薬のチェックは命のチェック 2014 ; 14(4) : 21-37.
<http://www.npojip.org/contents/book/mag056.html>

囲み内文献

Rolland : Rolland Y, Pillard F et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's Disease: a one-year randomized, controlled trial. Journal of the American Geriatric Society 2007;55(2):158-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302650>

Williams : Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health* 2008; 12(1): 72–80.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297481>

Cott : Cott CA, Dawson P, Sidani S, Wells D. [The effects of a walking/talking program on communication, ambulation, and functional status in residents with Alzheimer disease.](#)

Alzheimer Dis Assoc Disord. 2002 Apr-Jun;16(2):81-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040303>

註 1 引用文献

a) Eggermont 2009a

Eggermont LH, Swaab DF, Hol EM, Scherder EJ. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neuros Psych* 2009;80(7):802–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531688>

b) Volkers 2012

Volkers KM. Chapter 7: The effect of regular walks on cognition in older people with mild to severe cognitive impairment: a long-term randomized controlled trial. PhD Dissertation: Physical (in)activity and cognition in cognitively impaired older people. Amsterdam: Vrije University, 2012: 87–99 (ref. 8 より引用) .

c) Eggermont 2009b

Eggermont LH, Knol, DL, Hol EM, Swaab DF, Scherder EJ. Hand motor activity, cognition, mood, and the rest-activity rhythm in dementia: a clustered RCT. *Behavioural Brain Research* 2009;196:271–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926856>

d) Christofolletti

Christofolletti G, Olini MM, Gobbi S et al. A controlled clinical trial on the effects of motor intervention on balance and cognition in institutionalized elderly patients with dementia. *Clinical Rehabilitation* 2008;22(7):618–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18586813>

e) Conradsson

Conradsson M, Littbrand H, Lindelof N, Gustafson Y, Rosendahl E. Effects of a high-intensity functional exercise programme on depressive symptoms and psychological well-being among older people living in residential care facilities: a cluster-randomized controlled trial. *Aging & Mental Health* 2010;14(5):565–76. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496181>

総説

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編集委員会

要旨

本誌では、SGLT-2阻害剤は薬剤に価しない欠陥物質との評価を下したが、その一つエンパグリフロジンが、2015年9月に公表された臨床試験で死亡率まで有意に改善したと報告された。この試験を検討した結果、6か月まで、18か月前後、42か月以降で、プラセボ群のイベント発生率が不自然に増加し、エンパグリフロジン群では不自然に増加が鈍っていた。SGLT-2阻害剤の利尿、血糖値低下、体重減少などの作用から、割付の推測は容易であり、遮蔽不全による影響と考えられ、その疑いが完全に否定されない限り、この試験結果は信頼しえず、SGLT-2阻害剤に対する評価に変更はない。

参考文献

- 1) 薬のチェックTIP編集部、SGLT-2阻害剤：薬剤に価しない欠陥物質、薬のチェックTIP、2015：15(57)：3-7 http://www.npojip.org/chk_tip_index.html#Vol15-No57
- 2) 薬のチェックTIP編集部、GLP-1 作動剤（リラグルチドなど） 糖尿病患者の予後改善 の証拠なし、推奨しない。薬のチェックTIP 2016: 17(67):108-112. http://www.npojip.org/chk_tip.html#No67
- 3) Marso SP et al (the LEADER Trial Investigators). Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>
- 4) Margulies KB, et al, NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Aug 2;316(5):500-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27483064>
- 5) 薬のチェックTIP編集部、リラグルチドは心不全を悪化：LEADER試験と逆の結果、薬のチェックTIP、2016：16(68)： 127-128 （本号p127）
- 6) Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26378978>
- 7) Zinman B et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin(EMPA-REG OUTCOME™).Cardiovasc Diabetol. 2014 Jun 19;13:102 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4072621/>
- 8) HC20-511（ケトチフェン）研究班(代表三河春樹ほか)、小児気管支喘息に対するHC20-511（ketotifen）シロップの臨床評価－多施設二重盲検群間比較法による検討－医学のあゆみ 1984：129：354-71

連載：みんなのやさしい生命倫理 生老病死（38） p144-145

谷田憲俊

前回は、超高齢出産の課題などを扱いました。今回、早婚の話題に始まり生殖補助医療に向かう予定でしたが、早婚から現代の奴隷制へと内容が大きく飛んでしまいました。

結婚に適齢期がある？

「結婚適齢期なんて、生命倫理と何の関係があるの？」と思われるでしょうが、様々な課題があるのです。（以下は本文を）

FORUM p146-147

1. 医薬ビジランス・シンポジウム 報告

薬害はなぜ なくならないか？－裁判の非科学性を問う－

報告：高野良彦

2. 受けなくてもよい定期予防接種は？

編集後記 p148