

2010年12月24日

厚生労働大臣 細川 律夫 殿

糖尿病治療薬インクレチン関連薬に関する要望書

薬害オンブズパースン会議

代表 鈴木 利 廣

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-14-4 AM ビル 4 階

電話 03(3350)0607 FAX 03(5363)7080

e-mail yakugai@t3.rim.or.jp

[URL://www.yakugai.gr.jp](http://www.yakugai.gr.jp)

要望の趣旨

- 1 次の問題について、インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬及びGLP-1受容体作動薬）そのものの安全性に関する詳細な調査を行い、機序を解明して、対策を講じるべきである。
DPP-4阻害薬（ジャヌビア錠・グラクティブ錠）使用症例で生じた低血糖や重篤な低血糖による意識障害に関する問題
GLP-1受容体作動薬（ビクトーザ皮下注）使用症例で生じた糖尿病ケトアシドーシス（死亡事例2）や顕著な高血糖の問題
- 2 厚生労働省作成の「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に、心血管系疾患のリスク評価のための臨床試験を加えるべきである。
- 3 同ガイドラインを2のとおり改正する前に承認されたインクレチン関連薬については、製造販売後特別調査として、心血管系疾患のリスクを科学的に評価し得る臨床試験を課すべきである。

要望の理由

1 はじめに（インクレチン関連薬では糖尿病の治療目標を達成できない）

糖尿病治療の本来の目標は、糖尿病に特徴的又は続発する合併症¹の発症、増悪を防ぎ、健康者と同様な日常生活の質（QOL）を保ち、健康者と変わらない寿命を全うすることにある¹。

新たな血糖降下薬であるインクレチン関連薬は、一部の臨床試験をもとに、良好な血糖コントロールが実現可能であるとして有効性が謳われ、体重増加をきたさない新

¹ 糖尿病の合併症には急性合併症と慢性血管合併症がある。糖尿病性昏睡、低血糖症、急性感染症は急性の合併症として救急診療が必要となる。一方、慢性血管合併症は細小血管障害としての腎症、網膜症、神経障害（三大合併症）と大血管障害に分類される。大血管障害の主な疾患は、脳梗塞、虚血性心疾患（狭心症，心筋梗塞）閉塞性動脈硬化症による足壊疽などである。²

たな治療薬という宣伝文句で承認・販売・使用され、注目を浴びている。

しかし、インクレチン関連薬は、近年（日本では2009年10月以降）承認され使用されるようになった新薬であり、作用機序が未解明で長期安全性が全く確立されていない。このことは、インクレチン関連薬を推奨する医学文献にも明記されていることである³⁾。

そして、このようなインクレチン関連薬には、本来の治療目標と矛盾する2つの問題点がある。

1つは、使用によりかえって低血糖や高血糖を発生させているⁱⁱ⁾という問題点（問題点1）もう1つは、糖尿病合併症である心血管系疾患に対する抑制効果が証明できておらず、リスク評価もなされていないという問題点（問題点2）である。

2 糖尿病と薬物療法（インクレチン関連薬）

(1) 糖尿病とは⁴⁾

ア 糖尿病は、膵ランゲルハンス島の細胞より分泌されるインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。

糖尿病患者数は増加し続けており、2007年に厚生労働省により実施された国民健康・栄養調査⁵⁾では、糖尿病が強く疑われる人が890万人、可能性を否定できない人を合わせると、2210万人と推計されている。

イ 糖尿病は、1型糖尿病と2型糖尿病ⁱⁱⁱ⁾に分類される。

我が国の糖尿病患者のうち、90～95%は2型糖尿病患者である（本意見書も、主に2型糖尿病を前提に論じている）。

(2) 糖尿病の治療と薬物療法⁴⁾

糖尿病の治療目的を達成するための治療方針（主にインスリン非依存型の2型糖尿病を念頭）としては、食事療法・運動療法、薬物療法がある。

糖尿病治療の基本は、食事療法・運動療法（ ）であるが、それらを2、3か月続けてもなお目標の血糖コントロールを達成できない場合には、薬物療法（ ）の適応があるとされて、血糖降下薬又はインスリン製剤が用いられる。

(3) 新たな糖尿病薬（インクレチン関連薬）^{3) 6)}

インクレチン（incretin）とは、インスリン分泌を促進させる腸管ホルモンの総

ii (1)従来の上U薬との併用によって低血糖（意識障害）が続発している問題、及び(2)インスリン療法からの切り替えの結果糖尿病ケトアシドーシス（死亡2例）その他著明な高血糖が発生している問題がある。後述する（3（3頁）～）。

iii 1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である。2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝子因子に、過食（特に高脂肪食）運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子及び加齢が加わり発症する。

称である^{iv}。

インクレチンは、食事摂取で血中レベルが増加し、DPP-4による分解^vを免れた活性型のインクレチンが標的細胞の細胞膜上に発現する受容体に結合することで、その細胞内にシグナルを伝達する。したがって、インクレチンのシグナルを活性化する方法には、DPP-4活性を抑制することで活性型インクレチンレベルを増加させる、インクレチン受容体を刺激する等の方法が考えられる。

そのため、インクレチン療法として、を達成するDPP-4阻害薬や、を達成するGLP-1受容体作動薬が注目され、臨床で使用され始めた。

現在、日本において承認・販売されている薬剤は次のとおりである。

DPP-4阻害薬

- ・シタグリプチンリン酸塩水和物錠（商品名：ジャヌビア錠、商品名：グラクティブ錠）
- ・ビルダグリプチン錠（商品名：エクア錠）
- ・アログリプチン安息香酸塩錠（商品名：ネシーナ錠）

GLP-1受容体作動薬

- ・リラグルチド（商品名：ビクトーザ皮下注）
- ・エキセナチド（商品名：バイエッタ皮下注）

3 低血糖（意識障害）・高血糖の原因を究明・対応すべき（問題点1）

インクレチン関連薬については、近時、その使用によりかえって低血糖（次述(1)）や高血糖（次述(2)）を増発させているという問題点がある。これに対して、厚生労働省ないし「インクレチン（GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬）の適正使用に関する委員会」（以下「インクレチン適正使用委員会」という。）は、いずれの問題についても、インクレチン関連薬以外に原因があるかのように結論付け、インクレチン関連薬そのものに着目した安全性に関する調査を実施していない。

そのため、いずれの問題点についても、インクレチン関連薬そのものの安全性に関する詳細な調査を行い、リスクファクターや機序を明らかにして、対策を講じる必要がある。

以下、具体的に述べる。

(1) 重篤な低血糖による意識障害続発に対する原因究明・対応

ア 日本国内で、2009年10月16日（承認日）から2010年4月14日までの間に、インクレチン関連薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物錠（商品名：ジャヌビア錠、商品名：グラクティブ錠の2種）を投与した後、低血糖症の

^{iv} 今日、インクレチンとして機能することが確認されているホルモンには、GIPとGLP-1の2つがある。GIPは、十二指腸や空腸のK細胞から分泌されるグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド、GLP-1は、下部小腸・結腸のL細胞から分泌されるグルカゴン様ペプチド1である。

^v インクレチンは、全身に存在する dipeptidyl peptidase - （DPP-4）と呼ばれる蛋白分解酵素によって迅速に分解され、不活性化される。

副作用例数が94例、そのうち重篤な低血糖症の副作用例数28例（うち意識消失例は8例）が報告されている⁷⁾。

イ このことを受け、厚生労働省は、2010年4月27日付で、製薬企業に対して「使用上の注意」の改訂を指導した⁸⁾。具体的には、他の糖尿病薬のうちSU薬^{vi}投与中の患者には本剤を「慎重投与」すべきとすること、「重要な基本的注意事項」としてSU薬と本剤を併用する場合、低血糖のリスクが増加するためSU薬の減量を検討すべきこと、「副作用（重大な副作用）」として、SU薬との併用で重篤な低血糖症状が現れ、意識消失を来す例も報告されていることを追記することを求めている（なお、これを受け、製薬企業側も、指導のとおり「使用上の注意」の改訂を行っている）。

また、上記症例の原因を究明し対策を立てる目的で、2009年12月、インクレチン適正使用委員会（当時の名称：インクレチンとSU薬の適正使用に関する委員会）が設置され、2010年4月7日に、同委員会から対策案（Recommendation）⁹⁾が示された。同委員会によると、重篤な低血糖を起こすケースの特徴は、1)高齢者、2)軽度腎機能低下、3)SU薬の高用量内服、4)SU薬ベースで他剤併用、5)シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現、の5つとされている。そして、対策案の内容は、高齢者や軽度腎機能低下者に対するSU薬の使用は極めて慎重にすべきであり一部のSU薬は禁忌であること、SU薬ベースで治療中の患者にシタグリプチンを追加投与する場合SU薬は減量が望ましいこと、その他SU薬に関する注意喚起ばかりである。

しかし、上記症例報告の詳細を見ると、低血糖症の副作用例数94例のうち、SU薬との併用例は65例であり、29例においてはSU薬の併用と関係なく発症している。また、高齢者（65歳以上）は77例（94例のうち年齢情報が確認できたもの）中60例であり、その余は高齢者ではない。よって、SU薬との併用の場合にのみ低血糖症状が発症したかのような、また、高齢者にばかり低血糖症状が発症していることを前提としたような、厚生労働省の指導、ないしインクレチン適正使用委員会の対策案では、再発を防ぐには不十分である。また、インクレチン適正使用委員会が重篤な低血糖による意識障害を起こす報告例の特徴として示した5)シタグリプチン内服追加後早期に低血糖が出現しているという点からも窺えるとおり、シタグリプチンリン酸塩水和物錠自体の影響の可能性を考慮する必要がある。しかし、厚生労働省の指導も、インクレチン適正使用委員会の対策案も、この点を全く考慮していない。インクレチン関連薬は新薬であり未解明な部分が多いこともあるため、シタグリプチンリン酸塩水和物錠自体の作用に関するさらなる解明が必要である。

したがって、厚労省は、日本で頻発しているシタグリプチンリン酸塩水和物錠

^{vi} スルホニル尿素薬。糖尿病に対する経口血糖降下薬の1つで、膵ランゲルハンス島細胞からのインスリン分泌を促進させる。

投与の結果生じた低血糖症状、重篤な低血糖症状による意識障害について、インクレチン関連薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物錠そのものに着目した安全性に関する調査分析を行い、低血糖を引き起こす要因を解明すべきである。その上で、適切な対策を講ずるべきである。

(2) 糖尿病ケトアシドーシス・顕著な高血糖に対する原因究明・対応

ア 日本国内で、2010年6月11日から同年10月7日までの間に、インクレチン関連薬であるリラグルチド(商品名:ビクトーザ皮下注)を使用した症例で、糖尿病ケトアシドーシスを発症した例が4例(うち死亡に至ったのが2例)、著明な高血糖に至った例が16例報告されている¹⁰⁾。

イ このことを受け、厚生労働省は、同年10月12日付で、製薬企業に対し、「使用上の注意」の改訂を指示した¹¹⁾。具体的には、「重要な基本的注意」の項に、「本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態^{vii)}を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリンから本剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。」と追記することを求めている(なお、これを受け、製薬企業側も、指導のとおり「使用上の注意」の改訂を行っている)。

また、前記インクレチン適正使用委員会は、この問題点に関して、2010年10月1日、【緊急情報】として、リラグルチドはインスリンの代替とはならないこと、インスリン治療中の患者では患者がインスリン依存状態にあるか非依存状態にあるかについて評価を行ったうえで本剤使用の可否を判断すること、インスリン依存状態にある患者では本剤への切り替えは行われるべきではないこと、インスリン依存状態にあるか非依存状態にあるかの鑑別は専門医に委ねるべきことを内容とした見解を示した⁹⁾。

しかし、厚生労働省も認識しているとおり、20例のうち17例はインスリン治療からインクレチン関連薬への切り替えにより発症しているが、3例は同切り替えにより発症したものではない。よって、「インスリンから本剤に切り替え」た事例でのみ高血糖等が発症したかのような「使用上の注意」の改訂指導では不十分である。また、投与前に「患者のインスリン依存状態を確認」すべきとされているが、インクレチン適正使用委員会の見解では、インスリン依存状態の有無は鑑別が難しいことから、専門医に委ねるべきとし、リラグルチドの作用に着目した適正使用のための解明について、厚生労働省もインクレチン適正使用委員会も、全く考慮していない。インクレチン関連薬は新薬であり未解明な部分が多いこともあるため、リラグルチド自体の影響の可能性が調査される必要がある。

vii) インスリン依存状態とは、インスリン欠乏が著しく(膵臓からのインスリン分泌がほとんどなく)、体外からインスリンを補給する治療が不可欠な状態である。それ以外の全ての場合を非インスリン依存状態という。一般的に、インスリン依存患者は、主に1型糖尿病患者であるが、インスリン治療が不可欠な状況になった2型糖尿病患者も含む。^{1) 4)}

したがって、厚生労働省は、リラグルチド使用症例で糖尿病ケトアシドーシス（死亡2例）ないし顕著な高血糖に至った症例について、インクレチン関連薬であるシタグリプチンリン酸塩水和物錠そのものに着目した安全性に関する調査を行い、高血糖や糖尿病ケトアシドーシスを引き起こす要因を解明すべきである。その上で、適切な対策を講ずるべきである。

4 心血管系疾患に対するリスク評価をすべき（問題点2）

(1) 心血管系疾患に対するリスク評価を軽視しているガイドライン

厚生労働省作成の「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（以下「ガイドライン」という。）は、経口血糖降下薬として開発される新医薬品の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価法などについて、現時点で妥当と考えられる方法と、その一般的手順をまとめたものとされ、平成24年7月1日より適用される予定である（薬食審査発0709第1号・平成22年7月9日付・厚生労働省医薬食品局審査管理課長）。

その内容は、緒言、糖尿病の特徴、経口血糖降下薬の有効性の評価方法、非臨床試験、臨床試験、効能・効果の記載という6項目からなり、さらに、臨床試験の項目は、1第相試験、2第相試験、3第相試験、4製造販売後調査等の4項目に分かれている。

臨床試験のうち、製造販売前の試験（1～3）においては、新医薬品の有効性・有効性の確認を行うものとされているが、有効性が強調され、安全性の確認にももちろん重点が置かれているものの、低血糖の発現と重症化（に対する対応）が重視されているようであり、心血管系疾患のリスクに対しては言及されていない。

そして、臨床試験のうち、4製造販売後調査等の項目には、次のとおり記載があるのみである。

4. 製造販売後調査等

（略）特に、経口血糖降下薬の臨床的使用はその性質上長期間にわたるだけに、広範かつ長期使用の経験が重要であり、少なくとも1年間以上にわたる投与経験によって、次のような点に関して調査結果を得るように努力すべきである。なお、製造販売後臨床試験を実施することが適切と考えられる場合は、その実施を検討すべきである。

- (1) 低血糖などの安全性情報、薬物相互作用情報
- (2) 糖尿病合併症への影響
- (3) 心血管疾患への影響
- (4) 悪性腫瘍への影響
- (5) 有効性

以上のとおり、ガイドラインでは、心血管系疾患のリスクは、製造販売後に同リスクに対する影響の有無を調査すればよいとされ、しかもその調査自体も努力目標とされているに過ぎない。

(2) ガイドライン改正の必要性

ア 米国の対応（FDAガイダンス）

米国食品医薬品局（FDA）は、データに基づき審議した結果、心血管系疾患のリスクは経口血糖降下新薬の開発段階で徹底調査すべきという結論に至ったとして、2008年12月、開発中の糖尿病新薬の心血管系に対する害作用のリスクを排除（軽減）するため、大規模な長期臨床試験を求める「新規糖尿病治療薬の心血管系疾患発症リスク評価に関する新基準」（以下「FDAガイダンス」）を製薬企業に対して示した。

イ 厚生労働省ガイドライン研究班の見解

米国のFDAガイダンスが開発中の糖尿病新薬の心血管系に対する害作用のリスクに対する評価のための臨床試験を承認前に求めているのに対し、日本のガイドラインはこれを求めず、製造販売後の調査（努力目標）に委ねるとしている（上記(1)）。

厚生労働省のガイドライン付則によると、ガイドライン研究班は、FDAガイダンスに関しても慎重な議論を重ねたとしつつ、主に次の2つの根拠により、心血管系疾患のリスク評価は製造販売後の調査（努力目標）で足りるという基準（上記(1)）に留めたようである（この根拠に正当性等がないことは次のウで述べる）。

海外と比較して心血管系合併症の有病率が低い日本（2型糖尿病患者の心血管系疾患の発生頻度は、日本では1%ないし1.5%程度と想定されるのに対して、欧米では2～2.5%）において、承認前に心血管系合併症の発症を指標とする臨床試験は必ずしも容易でないこと

欧米と異なり日本の糖尿病患者の死因第一位は心血管系疾患ではなく悪性腫瘍であること

ウ 心血管系疾患のリスク評価の重要性

まず、糖尿病患者が膨大であるため、必然的に心血管系疾患発症数も膨大となるという観点から、心血管系に対する害作用のリスク評価は重要である。

すなわち、糖尿病が心血管系疾患に対する大きなリスクファクターとなることは周知の事実であり（上記1「はじめに」の合併症部分参照）、日本人2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床介入研究¹²⁾によれば、冠動脈疾患及び脳卒中の発症率は、2型糖尿病患者は健康者と比べると2～3倍高率であるとされている。このように、糖尿病患者が心血管系疾患のハイリスク群であることは前提として重視されるべきである。そして、国内の糖尿病患者は890万人（予備軍を含むと2210万人）と推計されているとおり（上記2(1)）、その数（母体）が膨大であるから、仮に厚生労働省研究班のいう1%ないし1.5%という発生頻度（上記イ）を前提としても、8万9000人（22万1000人）から13万3500人（33万1500人）に心血管系疾患が発症し得ることになる。そうすると、膨大な数の糖尿病患者に発症し得る心血管系疾患のリスク評価は極めて重要で

あるといわざるを得ず、厚生労働省が承認前の心血管系合併症の発症を指標とする臨床試験が容易ではないとして、心血管系疾患のリスク評価は製造販売後の調査（努力目標）で足りるとした上記イ の根拠は説得力がない。

次に、インクレチン関連薬を含めた血糖降下薬は、心血管系疾患に対する抑制効果を証明できていない（かえって心血管系疾患のリスクを高める可能性を有している）にも拘わらず、リスク評価がなされていないという観点から、心血管系疾患のリスク評価は重要であるといえる。

すなわち、臨床上、糖尿病の治療としてインクレチン関連薬を含めた血糖降下薬による血糖値のコントロールが重視されているが、この血糖降下薬による厳格な血糖値コントロールが心血管系疾患に対する抑制効果があるかという点については、2008年に相次いで発表された海外の大規模臨床試験（ACCORD試験¹³⁾、ADVANCE試験¹⁴⁾、VADT試験¹⁵⁾）により否定的な結果が出されている。中には、血糖降下薬を用いた強化療法群が標準治療に比べて死亡率が高くなった結果、長期大規模臨床試験を3年半で中止したという衝撃的な報告もある（ACCORD試験）。また、日本国内でも、血糖降下薬に関しては様々な大規模臨床試験が繰り返されているが、いまだ、総死亡率の減少効果を証明し得ていない。JDCS平成21年度総括研究報告書においても、脳卒中の発症に関しては、生活習慣改善による抑制効果が有意であったとしているが、心血管系疾患の発症の抑制効果は証明し得ていない。

のみならず、血糖降下薬には、かえって心血管系疾患のリスクを高める等、糖尿病の合併症を増長させる危険性もある。具体的には、個別の血糖降下薬の心血管系疾患等に対するリスクに関しては、SU剤に関する心毒性による死亡率の増加に始まり、チアゾリジン剤ではトログリタゾン（商品名：ノスカル）の肝毒性などの重篤な副作用による市場からの撤退、ロシグリタゾン（商品名：アバンディア＝日本未発売）とピオグリタゾン（商品名：アクトス）に関する心不全の増加、ロシグリタゾンによる心筋梗塞の増加も明らかとなった（アバンディアは、米国で大幅な使用制限がなされ、欧州では市場から撤去されることになった）。当会議も、2000年10月に、アクトスに関して、心毒性（心不全）、肝毒性及び発がん性（膀胱がん）が認められていることを理由に、発売中止と回収の緊急命令発動等を求める要望書¹⁶⁾を提出するなどして警告等をしているところである。このように、血糖降下薬には合併症である心血管系疾患を抑制するのではなく、逆に発症させるリスクが問題となっている。

インクレチン関連薬については、新しい薬剤であることもあり、長期安全性が全く確立されていないから、心血管系疾患のリスク評価の問題はより一層厳格に求められなければならない。しかし、その評価は全くなされていないのである。

エ 以上のとおり、血糖降下薬については、心血管系疾患のリスク評価が極めて重要であるから、厚生労働省は、ガイドラインを改正し、臨床試験のうち、製造販売前の試験（1～3）に、心血管系疾患のリスク評価のための臨床試験を加

えるべきである。

(3) 承認済みのインクレチン関連薬には製造販売後の臨床試験の実施を求める

ア 米国で承認されていない薬剤が日本で使用されている現状

現在日本国内で発売されているDPP-4阻害薬のシタグリプチンリン酸塩水和物錠(ジャヌビア錠、グラクティブ錠)は、FDAガイダンス以前に承認されている。

他方で、アログリプチン安息香酸塩錠(ネシーナ錠)は、FDAガイダンスにより、新たな大規模臨床試験を行う必要が生じたため、米国では未だ承認されていない。

ところが、日本では、ネシーナ錠が2010年4月に承認されている。

これは、心血管系疾患に対するFDAガイダンス(米国)とガイドライン(日本)のリスク評価試験の違いによるものである。

イ 承認済みのインクレチン関連薬に関する製造販売後臨床試験の必要性

以上のとおり、米国で承認未了のネシーナ錠が日本国内では承認され使用されているが、ガイドラインが上記(2)のとおり改正されるまでには別の新薬についても同様の事態が起こり得ることは当然想定される上、既に日本国内では心血管系疾患のリスク評価の臨床試験を経ないで複数のインクレチン関連薬が承認され、使用されている(上記2(3)参照)。

血糖降下薬に関する心血管系疾患のリスク評価が重要であることを理由に、ガイドラインは、製造販売前の試験に、心血管系疾患のリスク評価のための臨床試験を加えるよう改正されるべきである(上記(2))。そして、同改正前に承認される(既に承認されている)インクレチン関連薬にも、このような臨床試験が実施されないのでは改正の趣旨に合致しない。

また、アログリプチン安息香酸塩錠(ネシーナ錠)に関する承認審査報告書によれば、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)は、アログリプチン安息香酸塩錠の心血管系リスクの評価に関して、海外で承認されていないこと、

臨床試験における症例数・投与期間は限られており、心血管系イベントについて、既存の臨床試験成績からretrospectiveに集計するのみでは、長期投与時の心血管系リスク評価に限界があること、米国での審査によりEXAMINE試験^{viii}の実施が求められ、当該試験を実施中であること、糖尿病患者における潜在的な心血管系リスクに日本人と外国人とで相違があると考えられること等をふまえ、EXAMINE試験の成績と比較検討できるような製造販売後調査を立案し、日本人における心血管系疾患のリスクに関わる情報を収集する必要があると考える¹⁷⁾としている。心血管系疾患のリスク評価に関する上記の指摘は、シ

^{viii} Examination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with T2DM and ACS Patients : 急性冠症候群を有する2型糖尿病患者を対象に、標準治療に加えて本剤を投与した際の心血管イベントの発現に関する無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

タグリプチンリン酸塩水和物錠にも当てはまることである。厚生労働省は、PMDAによるこの指摘を正面から受けとめるべきである。

以上より、ガイドラインを上記(2)のとおり改正するまでは、インクレチン関連薬については、製造販売後特別調査として、心血管系疾患リスクを科学的に評価し得る臨床試験を課すべきである。以上

(参考資料)

- 1) 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〔改訂第2版〕」7～24頁
- 2) 柏木厚典「糖尿病合併症」今日の診療プレミアム Vol.19 (医学書院)
- 3) 清野裕編「DPP-4阻害薬のすべて」(先端医学社)14～22頁
- 4) 日本糖尿病学会編「糖尿病治療ガイド2008-2009」(文光堂)8～13、24～61頁
- 5) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 6) 山田祐一郎編「糖尿病レクチャーvol1 No1 2010『新しい経口糖尿病薬療法 - インクレチン薬をめぐって - 』」(総合医学社)19～44頁
- 7) シタグリプチンリン酸塩水和物錠(ジャヌビア錠、グラクティブ錠)による低血糖症の副作用について(MSD、小野薬品工業)
- 8) 医薬品・医療機器等安全性情報 No.269 (厚生労働省)
- 9) 「【緊急情報】・Recommendation」(インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会)
- 10) リラグルチド(遺伝子組換え)安全性情報(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)
- 11) 「ビクトーザ皮下注18mgのインスリン治療からの切り替えによる糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖の発症について」(厚生労働省)
- 12) JDCS平成21年度総括研究報告書
- 13) The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group : Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes . N Eng J Med , 358:2545-2559 (2008)
- 14) The ADVANCE Collaborative Group : intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes N Engl J Med , 358(24):2560-72(2008)
- 15) Duckworth W ,et al : Glucose Control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes . N Eng J Med , 360 : 129-139 (2008)
- 16) http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/akutosu_req_20001010.pdf
- 17) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構；ネシーナ錠審査報告書平成22年2月12日 p85,96