

抗痴呆剤の安全性と有効性 ———— はしもとけんたろう 橋本健太郎



八尾市立病院内科医師

医療問題研究会（薬効評価勉強会）の仲間と共に脳循環代謝改善剤の承認時の臨床試験を検討し、その薬効評価の問題点（全般改善度による評価方法）を別府宏園、浜六郎両氏の指導で日本臨床薬理学会、日本薬剤疫学会等で発表。さらに、医薬品・治療研究会（TIP）にも参加している。また、コクラン共同計画にも参加し、現在、コクランの痴呆と認知のグループに属し、イタリアのフェオラパンティ教授と共にイデベノンのシステムティック・レビューに取り組んでいる。

はじめに

抗痴呆剤の安全性、有効性ということでお話いたします。表-1は1995年の推定売上高ですが、アバンの310億円を筆頭に15薬剤で1570億円にもなります。これほど多額の薬剤費を使うだけの有効性が証明されているのでしょうか。

31 薬剤について検討

日本において脳循環・代謝改善剤いわゆる抗痴呆剤は極めて多量販売され、脳血管障害などの膨大な数の患者さんに使用されています。しかし、この薬剤群の効果には強い疑問がもたれます。多くの場合、脳梗塞、脳出血後遺症による諸症状の改善ということで、特に高齢者の患者さんに処方されています。わたしたちは、これら31薬剤のうち二重盲検比較試験により薬効評価されている46論文について、有効性の検討を行いました。プラセボを対照とした論文は46論文中わずかに18でした。このうち6論文で

| 薬剤名 | 推定市場規模 |
|-------------|--------|
| アバン | 310 |
| エレン、ノイン | 210 |
| サーミオン | 170 |
| ヘキストール | 160 |
| セラポート、アルナート | 150 |
| カラシ | 110 |
| カルナクリン | 100 |
| サーブル、ドラゴン | 90 |
| ケタス | 80 |
| セロクラール | 70 |
| ヒデルギン | 60 |
| グラマリール | 60 |

1, 570億円

1996年版薬事ハンドブックより

表-1

はプラセボとの有意差が認められませんでした。残りの28論文はホパテやアブラクタンなど既存の脳循環・代謝改善剤を標準薬として比較対照試験が行われていました。

1995年市場規模での脳循環・代謝改善剤の上位5剤はすべてホパテを対照とした二重盲検比較試験によって薬効評価されていました。ホパテは副作用が強く、現在は実質的に発売中止の状況です。これらの臨床評価論文の系譜については、別府氏がTIP誌（編集部：1989年 Vol4, No3）で詳しく指摘されていますが、まさしく「親亀こければ小亀もこける」式の、極めて心もとなない根拠で承認された薬剤ではないかと言えます。

全般改善度

臨床試験論文46論文はすべて、その有効性は「全般改善度」という主観的な方法で薬効評価されています。「全般改善度」は、自覚症状、精神症候、神経症候、日常生活動作の各項目について、「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」など5～7段階に分けて改善度を評価し、全体を総合して判定されていました。されにこれらの主要項目は個別の項目、頭痛、めまい、耳鳴り、四肢冷感などをやはり改善度で5～7段階評価しています。

臨床評価方法の問題点——具体例

具体的にセロクラールの臨床評価を通じて、問題点を明らかにしたいと思います。表-2の2論

文はともにプラセボを対照に行われた臨床試験です。「全般改善度」によって有意差が認められました。まず、下の論文はなんと104項目の個別項目を評価したにもかかわらず、どの項目でもセロクラールとプラセボ（偽薬）との間に変わりはありませんでした。ところが不思議なことに、「全般改善度」では有意差あり、との結論になるのです。上の論文では92項目の個別項目を評価してなんとか4項目に有意差ありとの結果が出ました。何でもよいからたまたま有意差のある項目を見つけるために試験しているようなものです。

| | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|---------|-----|----------|-------|
| セロクラールの臨床評価試験(全般改善度で有意あり) | | | | | |
| ● Clinical Evaluation Vol4,NO3,1976 | | | | | |
| ● 評価項目数 | 92項目 | | | | |
| ● 有意差の認められた項目(4項目:4/92:4%) | | | | | |
| ● 症例数 | 全般改善度 | vertigo | 抑鬱感 | 不安、苦悶、焦燥 | 自発性低下 |
| セロクラール | 127例 | 17例 | 46例 | 59例 | 63例 |
| 偽薬 | 132例 | 16例 | 58例 | 68例 | 58例 |
| ● 合計259例 | 100% | 13% | 40% | 49% | 51% |
| Clinical Evaluation Vol3,NO3,1975 | | | | | |
| ● 評価項目数 | 104項目 | | | | |
| ● 有意差の認められた項目 | 0項目 | | | | |
| ● 症例数 | 全般改善度例数:73例(セロクラール:37例 偽薬:36例) | | | | |

表-2

つぎに、有意差ありの4項目の症例数に注意してください。全般改善度の例数はセロクラールが127例、プラセボ132例で合計259例です。めまい(vertigo)を例にとると17と16で合計33例です。偏りなく割り付けたはずの259例のわずか13%に減っています。残りの233例が脱落とも言えるデータになっています。脱落したのではなくめまいを訴えた症例がそもそも33例しかなかったのです。こんな薬効評価方法で、めまいによく効くという脳循環・代謝改善剤が作り出されるのです。

つぎに、同一薬剤で同一対照の組み合わせで臨床試験が行われた7薬剤について、15論文で再現性を検討してみました。個別項目で改善度が認められた項目について、それぞれの臨床試験の間に再現性が全く認められませんでした。アバンの2臨床試験論文はともにホパテを対照としていますが、ある論文では、頭痛、頭重、尿失

禁、便失禁の個別評価項目に有意差が認められました。しかし別の論文では有意差が全く認められず、再現性が認められません。

効能・効果は科学的な根拠があるのか？

効能書きにおける効果・効能の根拠となる臨床評価論文についても検討しました。効能書きと論文の双方が入手可能であった26薬剤について検討しました。有意に改善した、とされる個別項目と効能書きの効能・効果とが一致した薬剤はありませんでした。

表-3はアバンの例ですが、臨床試験で有意差

| | |
|----------------------|-------------------------------|
| ● 効能・効果 | |
| ● 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴う | |
| ● 意欲低下、情緒障害、言語障害 | |
| ● 臨床試験 | |
| ● 有意差なし | 医学のあゆみ 第134巻第3号 |
| ● 病識低下、頭痛・頭重、尿失禁、便失禁 | |
| ● に有意差あり | Therapeutic Rserch 1985:3:117 |

表-3

が認められたとされた（再現性はないが）個別項目は4項目でしたが、効能書きに記載の効能・効果は、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴う意欲低下、情緒障害、言語障害とされています。他の薬剤も同様で、効能書きの根拠は不明です。

副作用は軽微か？

多くの臨床家の間で脳循環・代謝改善剤の副作用は軽微なものと考えられています。厚生省と日本医師会の編集発行による、『高齢者における薬物療法の手引き』（平成7年版）にも同様の趣旨の記載が見られます。

副作用は本当に軽微でしょうか？ 重篤な副作用の例を挙げますと、右視床出血の80歳女性が、アバン服用により約1ヵ月の経過で3度から4度へと進行の早いパーキンソンニズム（パーキンソン症候群）を誘発、入院となった症例があります（斉藤ら、神経内科、41巻6号）。YAHR

医薬品評価の方法 その(1) (G・H)

(編集部：パーキンソン病の重症度5段階分類)重症度分類で3度以上は特定疾患として認定され、日常生活や通院に介助を必要とする状態です。あるいはまた、アパン内服により誘発されたSLEの症例もあります(水谷、皮膚病診療、16巻8号)。

フルナールによる薬物性パーキンソニズムはよく知られていますが、31症例を検討した報告では、発症までの期間は、長期の投与症例では2年にもなります。これは68歳の女性がめまいのためにフルナールを投与されていました。服用2年でパーキンソニズムを発症していますが、薬剤性のものとは気づかれずさらに1年間投与が続けられたのではないかと考えられます。31症例の重症度はYADRの分類では3度以上が78%も占めています(葛原ら、臨床神経学、29巻6号)。パーキンソニズムの発症に加え、重篤な合併症として寝たきりや嚥下障害などのために肺炎を起こした症例、重症の褥瘡を起こした症例、寝たきりのままの症例も報告されています。

治験中の脳代謝改善剤

『国内治験薬97』(編集：ミクス)によると治験中の未承認物質として、脳循環改善剤5種類、脳代謝改善剤6種類、脳循環・代謝改善剤1種類、の合計12種類が新たに加わろうとしています。現存する脳循環・代謝改善剤薬剤について、適切な評価ができなかった従来通りの方法による臨床試験はもはやすべきではない、中止すべきであると考えます。またそのように従来どおりの方法で実施された物質については、たとえ有効との判定がなされたとしても製造承認はすべきでないと考えます。

まとめ

脳循環・代謝改善剤は主観的で再現性のない「全般改善度」という評価方法により判定され、その効果は証明されていません。この「全般改善度」なる評価尺度の使用は中止すべきであると考えます。また、効能・効果の根拠が不明なまま多数の患者さんに長期間使用されているこ

とも問題です。これらの薬剤は、副作用が軽微とされていますが、副作用報告では重篤な副作用が報告されており、臨床試験では重篤な副作用が検出されていません。安全性の評価方法についても見直すとともに、厳密にモニターすることが必要と考えます。

これら薬剤の再評価とともに、新たに治験中の薬剤についても従来の評価方法での承認は中止すべきであると考えます。

編集部：その後の関連記事、TIP誌 Vol.13 No.9, 1998, Vol.13 No.12, 1998

■ 質疑／討論 ■

佐藤：(医師、産婦人科)結論に全く賛成ですが、よく分からないのは、臨床試験をやっているときはダブル・ブラインドになっているのですか。なっているとすると、なぜ全般改善度で有意差が出たりすることがあり得るのですか。理解しがたいのですが。全般改善度も問題でしようが、きちんとしたコントロール・スタディになっていないこととのセットで問題なのではないでしょうか。

橋本：一応、コントロール・スタディにはなっています。

佐藤：なっていて、なぜ有意差が出るのが不思議です。

橋本：全般改善度は別個に主治医が主観的に判断するわけです。だから個別効果項目と主治医の判断との間に乖離が起こることです。

佐藤：ですが、なぜそれが、薬屋さんの思うような有意差が出てくるのかが、わたしにはよく分からない。きちんとしたコントロール・スタディになっていないからとわたしは思うのですが。

橋本：それは、僕も薬屋さんに聞きたいです(会場笑い)。

大橋：(東京大学、統計学研究者)統計家としてその点を説明します。有意差というのは全く効かない薬でも5%くらいは有意に出る。たくさんやれば何かに有意差が出る、ということです。またホパテに関しては、ホパテと差がなければ認めてきたという行政の方針があったのです。ですから、ダブル・ブラインドをしてもたくさん項目を比較すれば何か有意差が出て認められる可能性は高い、ということです。

浜：明日のセッションでハダッド・スケールでの評価をしますが、無作為化、ランダムイゼイションがきちんとされていない、あ

るいは場合によってはブラインディング、マスキングという手順がきちんと最後まで行われていない、ということがあって、全般改善度で非常にいい加減な評価がなされる、そういうふうなセットになっていると解釈したほうがこの問題がより理解しやすいと思います。

林：(医師、小児科)直接的にダブル・ブラインドが崩れているという証拠を持っています。経口抗アレルギー剤でもそうなのですが、試験薬として使われた場合は非常に良い評価が与えられている。ところが対照薬として使われた場合は評価が非常に悪い。これはわれわれ、有意差を以て証明しております(会場笑い)。脳循環・代謝改善剤についても、ホパテでもそういうことになっています。

浜：ちょっと一言。試験薬とか対照薬とか評価されていないものは、まだ薬の候補の段階の「物」ですので、わたしは試験物とか対照物とか言うようにしています(会場笑い)。

柳：(医師、内科)明日のセッションのハダッド・スケールの解説をしますときに、また検討したいと思いますが、日本の無作為化比較試験と言われているものは、本当の意味できちんとした手順をしているものはどれくらいあるか、ということをご自身の目で是非、確かめていただきたい。そういう意味では、欧米の基準に照らし合わせて、これは無作為化比較試験だ、といえるものが本当に少ないということ、まず、みなさんに知っていただきたい。明日のセッションに期待してください。

浜：(質問者用マイクの前に)たくさん並んでおられますね。

高松：(医師、小児科)もう一つだけ。先ほど林さんからダブル・ブラインドが崩れているという話がありました。去年横浜でアレルギー学会がありましたときに、経口抗アレルギー剤の治験のセミナーがありました。厚生省のGCP査察官が、厚生省はブラインドが

はずれているのは知っています、外国からも聞いているし、いろんなデータからも掴んでおります、はっきりそのように断定しておられましたので、やはり事実だろうと思います。また、わたしどもの周囲にいる実際に臨床試験をやっている医師が、最後のプライドのキーを開けるところでやはり崩れる、と言っていましたから、形式としてダブル・ブラインドではあるが、実際にはかなり崩れているところがあるというのが事実ではないかと思えます。

浜：わたくしはメーカーの方からも聞きました（会場笑い）

近藤：（医師、放射線科）先ほどのスライドの結論部分に関して、異議があります。再評価をしるということは、かなり危険だろうと思います。今厚生省がやろうとしている再評価方式に則ってやれ、というふうになりかねない。今日の講演をずっと追っていけば、

ロジカルにはこの薬は販売を、認可を取り消すということになるはずで、そういう結論にさせていただいたかったな、と思います（会場笑い、拍手）

橋本：はい、僕も同感です。

近藤：それと一つ前の演題ですが、ホスミンというのは注射しか使わないんですね。

浜：いえ、経口もあります。

近藤：そうですか。もしも注射だけならば注射信仰みたいなのがあって、使用が多いのかなと考えたのですが。

山本：注射で使う場合もあるのですが、ほとんどが外来症例ですので経口です。例えば、ホスホマイシンの経口はサルモネラに適応がとれているのですが、実は注射はサルモネラに適応がとれていないんです、日本でも。（編集部：これらいわゆる抗痲呆剤は1998年5月に承認が取り消されました。詳しくは、TIP誌1998年 Vol.13, No.6 参照。）

抗潰瘍剤(アルサルミンとプロマック) ——

みたやすこ
三田康子
薬剤師



抗潰瘍剤——世界的な標準薬

抗潰瘍剤のうち、アルサルミンとプロマックの話をさせていただきます。ヘリコバクター・ピロリ感染コントロール用の抗生物質以外の抗潰瘍剤は、欧米の教科書では、胃酸の分泌を抑制する薬剤4種類（H2ブロッカー、プロトンポンプ・インヒビター = PPI、ムスカリン受容体拮抗剤およびプロスタグランディン製剤）と制酸剤、それに潰瘍局所に作用する製剤2種類（スクラルファート、ビスマス製剤）の7種類があります。

スクラルファート

——世界的な標準薬の一つ——

スクラルファートは、(表-1)に書いてあります主な商品名アルサルミンですが、シヨ糖硫酸エステルアルミニウム塩で、日本で開発されて、1968年に承認されました。顆粒剤から細粒剤に切り替わったのが1980年です。

1980年と82年の国際消化器病学会で副作用が少ないこと、シメチジンに匹敵する治癒促進効果があるという再発予防効果が報告されまして、1991年のThe New England Journal of Medicineにレビューが載りました。短期間の十二指腸潰瘍と胃潰瘍の治癒におけるスクラルファートの効力は、多数のプラセボ対照研究とシメチジンとの比較研究などによって確立していて、現在では、世界的に評価された消化性潰瘍治療の標準薬の一つとなっているわけです。

プロマック顆粒

——日本のローカルドラッグ——

それに対して、1994年に承認された新薬プロマック顆粒は、亜鉛含有胃潰瘍治療剤で、製造メーカーの主張では「胃粘膜損傷部位に特異的に付着浸透する事により直接、創傷治癒を促進し(ラット、モルモット) 抗酸化作用、膜安定化作用により、直接細胞保護作用を示す(ラット、in vitro)、従来の防御因子増強剤とは異なる作用機序を持つ新しいタイプの抗潰瘍剤」となっています。そのプロマック顆粒ですが、承認時には、今申しあげました世界的標準治療薬のH2ブロッカーやスクラルファートとの比較臨床試験は実施されていません。実施されずに承認を受けています。そのプロマック顆粒の消化性潰瘍治療法中の位置と価値を検討しようということで、承認の根拠となった論文を製造メーカーに請求して、入手した論文をもとに、TIP誌の新薬評価基準に沿って検討いたしました。その

| | | |
|-------------------|------------------------------|--|
| 商品名 | プロマック顆粒 | アルサルミン細粒 |
| 一般名 | ボラブレジング (L-カルノシン亜鉛) | スクラルファート (シヨ糖硫酸エステルアルミニウム塩) |
| 適応症 | 胃潰瘍 | 胃潰瘍・十二指腸潰瘍 次での胃粘膜病変(びらん、出血、発赤、浮腫)の改善 急性胃炎、慢性胃炎の急性増悪期 |
| 発売年 | 1994年 | 1981年(錠剤・顆粒剤の承認は1968年) |
| 発売国 | 日本のみ | 日本と海外107カ国 |
| 承認時の価格 (現在の価格) | 150mg/日で 123.30円(118.90円) | 3g/日で 31.50円(30.30円) (アルサルミンの3.9倍) |

表-1