

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見せていただきます。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

問題点を述べます。

従来の薬が効く患者にしか効かない「新薬」

プロマック顆粒の第II相以降の臨床試験は、8報告あります。すべての試験で胃潰瘍の患者さんが対象です。

ところが、5報告は、H2受容体拮抗剤および酸分泌を抑制する薬剤にて適切な内科的治療を行ったにもかかわらず、治療に抵抗を示した患者さんは、対象としない。そのような患者は除外しているんですね。残り3報告も他の抗潰瘍剤が投与されている例は、効果判定から除外して wash out という意味ではわかりますが、要は、従来の薬が効く患者しか効かない「新薬」だということです。

しかも肝心の第III相の臨床試験では、プロマック顆粒の対照として「標準薬」の扱いを受けたのは、世界の7種類の標準薬抗潰瘍剤ではなく、ローカルドラッグの一つ「セトラキサート=ノイエル」でした。

確立した標準治療を欠く臨床試験

消化性潰瘍治療には、確立された標準治療がありますので、その治療の新たな治療薬となり得るかどうかを評価するための臨床試験なので、H2プロロッカーやスクラルファートよりも劣る可能性のある物質の臨床試験は必要ありません。もちろん、標準治療なしで、そのような有効性も安全性も不明の物質を単独投与すること自体、倫理的に問題があります。事実、第

III相の臨床試験なのですが、「悪化」が5例あったんですね。その5例とも患者背景を見ますと「前治療歴なし」です。つまり、胃潰瘍ができて診察を受けたら、最初に処方されたのが、まだ胃潰瘍の薬として有効か安全かも分かっていない試験物質のプロマック顆粒だったんですね。それで悪化したという事なんです。標準的抗潰瘍剤で治療されていれば治癒あるいは改善していた患者さんかも知れないんです。その意味で倫理的に重大な問題のある臨床試験だと思えます。

用量を増やすと「改善しない例」が増える

表-2と表-3が、前期第II相臨床試験報告です。表-2「4週目中等度改善以上」で見ますと、1日150mg投与群の合計が75.9%、1日225mg投与が40.0%であり、高用量の方が劣っています。表-3の「不変+悪化」では1日150mg投与群の合計は6.3%、1日225mg投与は20.0%で、高用量の方が有意に多くなっています。表-4と表-5は、後期第II相臨床試験で、表-5の最終内視鏡判定の結果ですが、1日100mg 5.0%、1日150mg 10.1%、1日200mg 16.2%と、投与量が増すほど「改善しない例」つまり非改善率が増加しています。

製薬メーカーは、前期第II相臨床試験(表-2)の評価で、同じ1日150mgでも、1回50mgを1日3回とか、1回75mg1日2回などと用法が異なる3群を合計して比較しているのは不適切だと、私たちの分析を批判しています。しかし、たとえば、1回50mg1日3回食前投与で1日150mgと1

回75mg1日3回合計225mgとを比較しましたけれど、最終内視鏡効果判定で、やはり、150mg52.9%、225mg39.4%と、投与量が多い方が非改善率が増加しているんですね。悪化例も、150mg群にはなく、225mg群が2例です。投与量が多い方が非改善例が増加していました。後期第II相臨床試験の最終内視鏡効果判定でも、悪化例は100mg群にはなく、200mg群には4例ありました。投与量が多い方が非改善例が増加したのです。

安全性——動物試験

つぎに、安全性の問題です。まず、動物試験についてですが、イヌの13週間投与試験(亜急性毒性)で組織学的に膵臓の間質の線維増生が300mg/kg群で認められています。ラットの52週間投与試験(慢性毒性)では膵臓の膵小管の増殖を伴う腺細胞の萎縮像が150mg/kg群(雌雄共)で63%と、対象群21%より多く認められています。イヌでもラットでも起こっているのですから、何か問題があると思われます。膵外分泌にかかわる血清アミラーゼ、リパーゼ、尿アミラーゼなどの重要な生化学検査が実施されていてもいいと思うのですが、全然行われていません。

これに対して、製造メーカーは、細胞障害性の変化でないと考えられるし、亜鉛中毒における血清アミラーゼ、リパーゼの異常は、急性毒性時に認められる変化なので実施しなかったと言うのですが、安全性重視の面から言えば、毒性試験で所見を得ている以上は、臨床試験前に

実施しておく必要があると思います。ましてや、臨床試験では、尚更、安全に配慮して検査がなされるべきではないかと思えます。

安全性——症状、event

つぎに、臨床試験ですが、後期第II相臨床試験中に生じた多発性脳梗塞を、報告者は、偶発例として取り扱い、有効性の判定対象からはずし、安全度解析は「安全である」に分類しています。メーカーは、この症例は既往歴に多発性脳梗塞があり、この点と薬剤の関係を詳細に検討し、その上で試験薬剤と関係なく、再び多発性脳梗塞が併発したと判断し、安全であると評価し、中止した症例であると言っています。しかし、既往歴があったからといって、試験薬剤と関係がないという根拠にはなりませんし、安全であるとは断定できません。このようなeventこそ、予期しない害反応の可能性として、注意すべきadverse eventであり、その後の第III相臨床試験や市販後の疫学調査で注意すべき事項となると思えます。

そして、第III相臨床試験では、「吐血」の症例が2例ありました。1例は改善しているのですが、1例は悪化しています。自覚症状改善率は100%となっていて、悪化例が除かれているので、おかしいと思って製造メーカーに聞いてみたら、改善例は投与前から吐血が見られた患者さんで、悪化例は投与前には吐血が見られなかったけれども、試験薬剤を飲みだしてから投与1週間後に吐血があって中止された患者さんなん

4週目中等度改善以上 (前期II相)	
投与量	
150mg/day 合計*	75.9%(60/79) †
225mg/day	40.0% (12/30)
† Fisher の直接確立法で p = 0.0005	

表-2

「不変+悪化」の比較 (前期II相)	
投与量	
150mg/day 合計*	6.3%(5/79) ※ †
225mg/day	20.0%(6/30)
† Fisher の直接確立法で p = 0.044	
※5例中2例は悪化	
* 50mg×3(食前)群、75mg×2(食前)群、75mg×2(食後)群の合計	

表-3

背景因子の比較 (後期II相)	
投与量	多発潰瘍の比較
100mg/day	10.8%(8/74) §
150mg/day	5.4%(4/74)
200mg/day	2.8%(2/72)
§ p = 0.053	

表-4

「不変+悪化」の比較 (後期II相)	
最終内視鏡判定	最終全般改善度
5.0% (3/60%)	1.7%(1/60)
10.1% (7/69) ※ #1	8.7%(6/69) ※ #2
16.2% (11/68) ★	13.2%(9/68) ★
#1 p = 0.039	#2 p = 0.014
※悪化1、★悪化4	※悪化2、★悪化4

表-5

医薬品評価の方法
その(1)
(G・H)

です。これについて、メーカーは、自覚症状消失率は投与前に有している症状の消失の推移を見たものであり、悪化の1例はもともとなかった症状が途中で出現したことから、消失率に加えることは不可能であると説明しているんです。という事は、試験物を服用して初めて生じた自覚症状すなわち、すべて悪化例は、解析対象にあがってこない訳です。他の症状についても同様の集計がなされていました。この「悪化」の患者さんは、中止された訳ですけれども、この患者さんの概括安全度は、「安全である」と判定されているんです。このような事は、効果の過大評価、危険性の過小評価につながっていくと思うんですね。

安全性——臨床検査値

つぎは、臨床試験の検査値異常についてです。臨床検査値の記載されていました7報告の検査値異常の集計は32例で、そのうち20例に追跡調査結果の記載がなく、フォローの不十分な例が多数にのぼっています。たとえば、4週目にカリウム異常値が出ていて46日間（6週間以上）投与しているのに4週以降の記載がなかったり、白血球についても4週目に2900になって57日間（8週間以上）投与しているのに4週以降の記載がありま

せん。GPTについてもフォローされていません。そして、試験物との関連性は、関連性が否定できずに「関連性不明」とされているんですが、最終的には概括安全度は「安全である」と判定されています。正常値にもどっているか確かめられていなくて、どうして安全と言えるのかなという気がいたします。

価格は世界的標準薬の4倍

表-6は、1997年現在の主な胃潰瘍治療剤の薬価の比較です。AとBに分けて書いていますが、Aは諸外国でも評価された消化性潰瘍治療剤で、Bは諸外国で発売していない消化性潰瘍治療剤の主な物です。Aのシメチジン、ラニチジン、ファモチジンはこの5月からスイッチOTCになっていますが、H2ブロッカーですね。オメプラゾールは、プロトンポンプ・インヒビターで、スクラルファートだけが粘膜保護剤です。粘膜保護剤のBのどれと比べてもスクラルファートの方が低価格で、プロマックの1日常用量150mgで118.9円は、スクラルファートの1日常用量30.3円の3.9倍になっています。

TIP誌基準による評価

TIP誌基準による評価方法に沿って有効性評価、安全性、価格の問題、諸外国での評価とみていって、TIP誌基準による総合的価値の評価は、6つまり「不可」とさせていただきます。

このTIP誌基準による評価判定の方法については、明日のセッションOで詳しい紹介があります（第6章、P.330）

糖尿病用剤キネダックに関して

やなぎ もとかず
柳 元和



内科医師

医療問題研究会会員
コクラン共同計画レビュー担当
TIP誌編集委員
薬害オンブズパーソンメンバー

つらい経験

みなさん、もうそろそろいい加減いやになっているんじゃないかと。悪い薬の話ばかり聞かされて。もうちょっと良いのはないか。（抗潰瘍剤）アルサルミンはいいのですが、日本では安い価格しかつかない。だから売れないという悲しい現実もありますね。残念ながら今回も悪い薬の話です。

もう固い話は抜きにして。みなさん、医者であれば糖尿病を知らない方はいらっしゃらないと思いますが、（会場で）糖尿病という言葉聞いたことがある方、手を挙げてください（大多数、多分全員が挙手）。知っておられますよね。では糖尿病には合併症があるということをご存じの方。かなりの方が知っておられますね。では、合併症の一つに、末梢神経炎というのがあるのをご存じですか（大半が挙手）。今日の参加の方は医療関係者が多いようですが、一般の参加者の方を念頭に説明を付け加えます。

この中で実際に糖尿病に罹っておられる方はいらっしゃいませんか（挙手あり。しかしマイクを持って発言を求めようとする分がなくなりました）。発言をお願いしたかったのですが、糖尿病を患っていると、目が悪くなったり、足が痺れてきたりということがありますが、そういう痺れによく効く薬が出ました、と言われると、医者としては、ああ凄い薬が出たんだなど単純に思ったのです。しびれというのはつらい、夜に眠れない、痛みがあると苦しい。そ

ういう方々の中にはどんどん壊疽が出てくる。わたくしが研修医だったころに、あるメーカーの人が、プロスタグランジンがよく効くよ、と言われて投与していたら心筋梗塞を起こしてとんでもないことになった。それに懲りて、以後、わたしは製薬会社の人の言うことはあまり信用しないことにしましたが。その方を見ますと、そういう状態というのは本当につらい。

シビレと神経伝導速度

糖尿病の末梢神経炎でしびれがある、という場合、しびれに効く薬はどうやって評価したらいいと思いますか（マイクをもったスタッフが参加者のところへ）。常識的な話でいいのですが。（会場：しびれが消えたか、消えないか）しびれを指標にしてですよね。それ以外の方法は、その後の方は。（会場：自覚症状としてのしびれ以外はあまり考えられない）その通りです。常識的には、自覚症状を指標にしますね。

ところが実際の臨床試験では、自覚症状は全く差が出ていないのです。これはお配りした資料を見ていただくとよく分かります。自覚症状で差の出たアルドース還元酵素阻害剤は現存しない、と考えていただいてよい。それで一体何を指標にしたかと言うと、「神経伝導速度」というのを指標にしたのです。神経に電気刺激を送ってどのくらいの早さで進むか、そのスピードが改善したかどうかを調べた。そうすると神経伝導速度というものがあれば、（会場へ）どうや

胃潰瘍治療剤の価格の比較（1997年）

A. 世界的に評価された消化性潰瘍治療剤		1日価格
	シメチジン（タガメット）	159.2円
	ラニチジン（ザンタック）	191.6
	ファモチジン（ガスター）	195.0
	ニザチジン（アシノン）	165.4
	オメプラゾール（オメプラゾール）	313.4
	スクラルファート（アルサルミン）	30.3
	↑	
B. 諸外国では発売していない消化性潰瘍治療剤		
	セトラキサート（ノイエルS）	76.4
	テプレノン（セルベックス）	77.0
	アルニチン酸トリウム-L-グルタミン（マーズレンS）	36.3
	エカベトナトリウム（ガストローム）	119.7
	※ ポラプレジンク（プロマック顆粒）	118.9

3.9倍

表-6