

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、プロスタグランディンがよく効くよ、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、その後ろの方は。（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

ってそのスタディ、どうやったら神経伝導速度が改善したとわかるか、思いますか。(会場：返答ない) どうも今までのRCTの話は、分からなかったみたいです。今日は非常にたくさんの情報をインプットされたので混乱されておられるのかもしれない。そういう意味ではもう一度ゆっくり考えてみてください。

シビレには効果なし

RCTというのは、例えば会場の全員が糖尿病の患者さんとして、公平に2群に分けよう。片方を治療して、もう一方は治療しない。あるいはほかの方法で両群に標準的な治療をする。その後、神経伝導速度を全員について計る。その差をとろう、差が証明されたら有効だ、ということです。そういうスタディを実際にやったんです。やって差があったかという、これまた論理がむづかしい。運動伝導速度は改善しました、とあります。「運動神経」です。しびれに関係ありません。しびれに関係する「感覚神経」はどうだったか。有意差がなかったんです。つまり、しびれを改善するという結果は得られませんで

した。しかし認可されました。

なぜでしょうか。先ほどからずっと説明しております、「全般改善度」がよかったからです。それで認可され、販売されて、年間300億円を費やしております。

しびれとか自覚症状はどうだったか。全く証明されていない。一生懸命こういう薬を飲んでいて、糖尿病の合併症であるしびれとかが改善されると思っておられたら、それは勘違いです。まだ証明されておりません。

コクランの結論は「効果証明されず」

そういう論文をわたしは浜さんに、新薬の評価をするからお前が読め、と言われて一生懸命読んでみましたが、やっぱり訳の分からない論文は訳が分からない結論だ、と書いたのが今年の論文ですが(編集部注：TIP誌 Vol.11, No.12, 122:1996) この頃はまだ少し自信がなかったんです。

図-1はコクラン共同計画で出されたレビューです。やはり、しびれを改善する、というのは世界的にも糖尿病患者にとって非常に魅力的な

ことです。詳細にレビューした。結論は、証拠がない、ということです。つまり、神経伝導速度で運動神経の改善があったからといって、本当に糖尿病性のしびれ改善に効果があるかどうかは、分からない、と明確に記載しています。まだ研究段階である、臨床使用してはいけない、との結論を出したわけです。

論文の中身を詳細に見ていきますと、トルレストアットというのがかなり有望だったのだけでも、それも開発を中止した、となっています。そうしますと、今、日本でだけ使っているエパルレストアット、300億円も使っているのは日本だけです。

表-1はヒックスさんの講演(P.22)でも紹介がありましたが、この縦線の真ん中に乗っているのは、良くもないし悪くもないということです。だから勧められない。

日本の論文は不採用

糖尿病用剤については、いろんな研究が世界でなされていて、RCTを自称している論文がこれだけあるのですが(図-2)、日本からの論文も

あります(Goto 1993, Goto 1995)。しかし、これは「除外」です。なぜか。どのようにランダムイズドしたか、コントロールをどのようにしたか説明していない。これでは採用のしようがない、というわけです。実はこの論文は先に日本語でも書かれていて、それは認可のときに検討対象になった論文と同じ著者です。



図-1



図-2

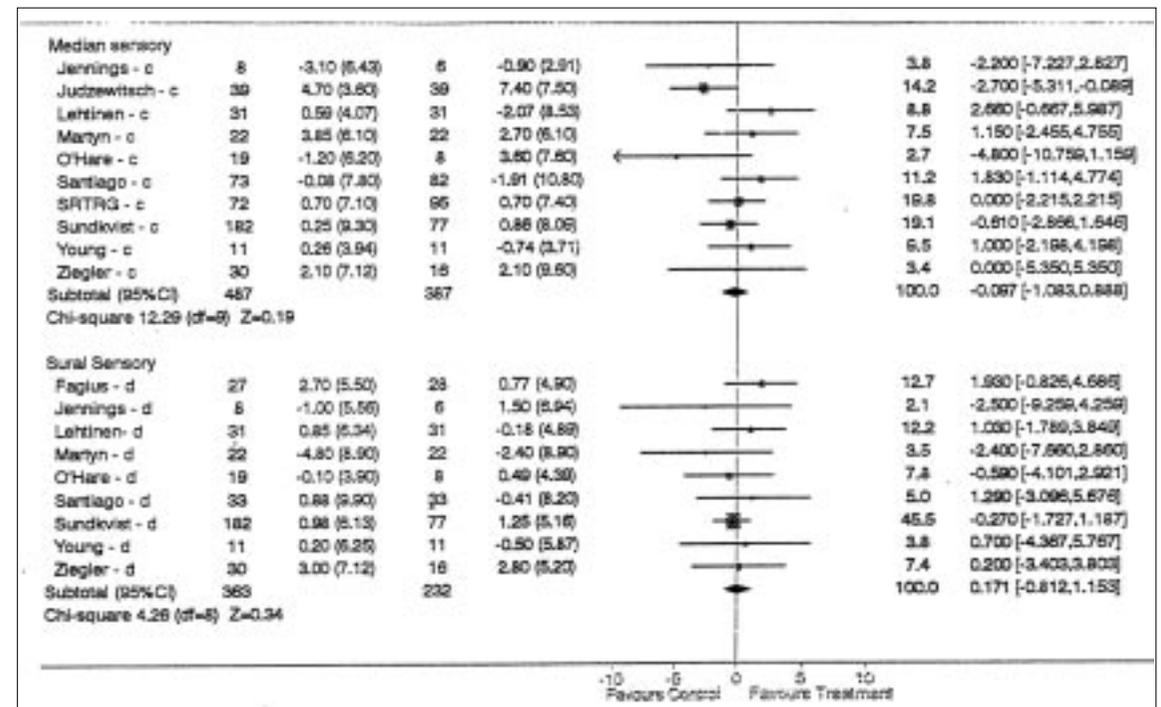


表-1