

The Informed Prescriber

Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives



正しい治療と薬の情報



医薬品・治療研究会

Mar. 2008 Vol.23 No.3

提携誌

Adverse Drug Reaction Bulletin (英) / Arznei-telegramm (独)

Der Arzneimittelbrief (独) / Arzneiverordnung in der Praxis (独)

Australian Prescriber (豪) / Drug & Therapeutics Bulletin (英)

Drugs Bulletin(印) / Pharma-Kritik(瑞) / La Revue Prescrire(仏)

Drug Bulletins Review (WHO)

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか?(続き) Clinical trials are always for the benefit of patients?

シルヴィオ・ガラティエーニ*

特定の副作用に焦点

時折、特定の副作用に焦点が向けられることがあります。言い換えれば、多くの臨床試験で、私たちに与えられる情報は、あるきまった副作用に関するものだけです。再び、第二世代抗精神病薬を例にとってお話しします。第二世代では錐体外路系の副作用が少ないことは先にも触れましたが、そのことのみが強調され、宣伝でもこの点だけが取り上げられました。しかし宣伝では、これらの第二世代抗精神病薬が体重を増加させ、糖尿病になりやすくするという点については言及されませんでした。

そこで、新世代の抗精神病薬オランザピンとペルフェナジン(旧型薬)とを比較したこの研究をみてみると、オランザピンのほうが神経系副作用は少ないことが分かります。しかしオランザピン投与群では、血糖値レベルは上昇し、グリコヘモグロビンやコレステロール値、トリグリセリド値などが増加しています¹⁰⁾(表13)。宣伝では、強調点はすべて神経系副作用に向けられていますが、オランザピン全体のストーリーをみると、神経系に関しては有利だが、循環器系では不利なことが分かります。体重が増大し、心循環器疾患や糖尿病のリスクが高まるからです。

米合衆国の全統合失調症患者をこの新世代薬で治療したとすると、どんなことになるかという予測が次のように計算できます; 体重増加によって、米国では2万4000人の過剰死が発生し、耐糖能異常患者が9万2000人増加し、高血圧は12万人増加することになります¹¹⁾。

私たちは新規の抗炎症剤ロフェコキシ

ブについて言及しましたが、この薬はナプロキセンに比べて、消化管系の毒性が少ないのですが¹⁰⁾(図8)、代わりに先程述べたような心毒性が強いことが強調されていません¹⁰⁾(図9)。したがって、消化管系に関してだけならば、ロフェコキシブが良いということになりますが、もし消化器系副作用が少ないという特性が心毒性の強さで相殺されてしまえば、この薬に対するコンセプトは違ったものになることでしょう。事実、すでに皆様ご存じのとおり、この薬は対照薬よりも心毒性が大であるということが2001年には明らかになり、市場から撤去されたのです。しかし、私たちが心毒性の可能性を知ったのは1999年のことです。実際

に製品が市場から回収されたのは2004年ですから、必要な処置がとられるのに5年もかかったこととなります。この間200万人がこの薬による治療を受け、米国での販売は25億ユーロにも達したのです。ですから、商業上の利益が人々の健康にどれだけの影響をおよぼすかがお分かりになったと思います。

出版バイアス

一般に、薬の効果を判断する場合、私たちは発表された臨床試験論文を参考にします。しかしながら、すべての臨床試験が公表されるわけではありません。臨床試験の発表に際してはある種の選択が行われます。1例をお示ししましょう。メランダーらは、セロトニンに対して作用する抗うつ剤に関して、スウェーデンで行われた臨床試験について調査した結果、42の研究があることが分かりまし

表 13: 新・旧抗精神病薬の比較 (治療による副作用発現, 検査値変化量)

検査指標	オランザピン	ペルフェナジン
神経系副作用発症者比率	14%	17%
体重増加者の比率*	30%	12%
血糖変化量 (mg/dl)	15.0 ± 2.8	5.2 ± 2.0
HbA1c 変化量 (%)	0.41 ± 0.09	0.10 ± 0.06
コレステロール変化量 (mg/dl)	9.7 ± 2.1	0.5 ± 2.3
トリグリセリド変化量 (mg/dl)	42.9 ± 8.4	8.3 ± 11.5

*ベースラインからの体重増加が7%を超えた者を体重増加者とした

イソプロテレノール	33	セロトニン	25	フロセミド	36
エトボシド	35	ダブソン	36	ベクロメタゾン	30
オランザピン	25	ツロプテロール	32	β2作動剤	29
オルシプレナリン	33	テオフィリン	31	ペルフェナジン	25
ガランタミン	27	テリスロマイシン	35	ホリコナゾール	34
クレンブテロール	33	テルブタリン	32	ホルモテロール	33
クロモグリク酸	30	ドセタキセル	34	マブテロール	32
サルブタモール	30	ドネベジル	27	メサラジン	35
サルメテロール	32	トラネキサム酸	36	リシノプリル	36
シプロフロキサシン	35	バルプロ酸	35	リネゾリド	36
ステロイド	29	フェントイン	34	リファンピシン	35
セフトジジム	34	フェノテロール	33	レボフロキサシン	35
セボフルラン	34	プラバスタチン	35	ロフェコキシブ	25

目次

臨床試験は常に患者に利益をもたらすか? (続)	25
喘息の長期的治療: 重症度に応じてステロイド剤治療を調節する	29
CAPSULE	34

* マリオ・ネグリ薬理学研究所 (伊)

図8：全ランダム化試験中における，上腹部症状主要エンドポイントの累積発生数

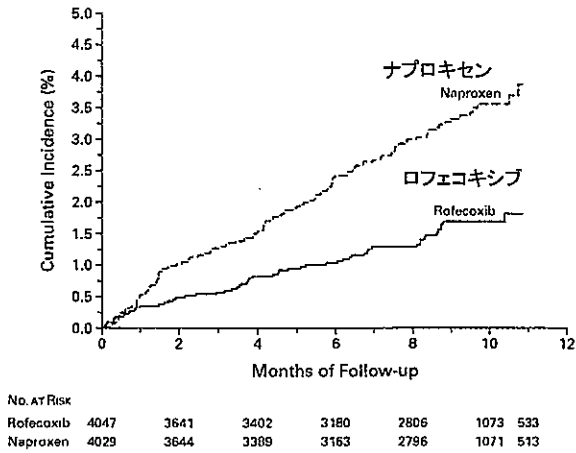
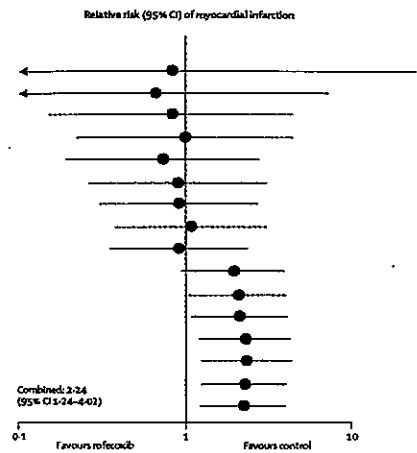


図9：ロフェコキシブ群と対照群を比較したランダム化試験の累積メタアナリシス

Year	Patients	Events	p
1997	523	3	0.916
1998	615	2	0.736
	1389	5	0.828
	2208	6	0.996
	2983	8	0.649
	3324	9	0.866
1999	4017	12	0.879
	5059	13	0.881
2000	5193	16	0.855
	13269	40	0.070
	14247	44	0.034
	15156	46	0.025
	20742	52	0.010
2001	20742	58	0.007
	20742	63	0.007
	21432	64	0.007



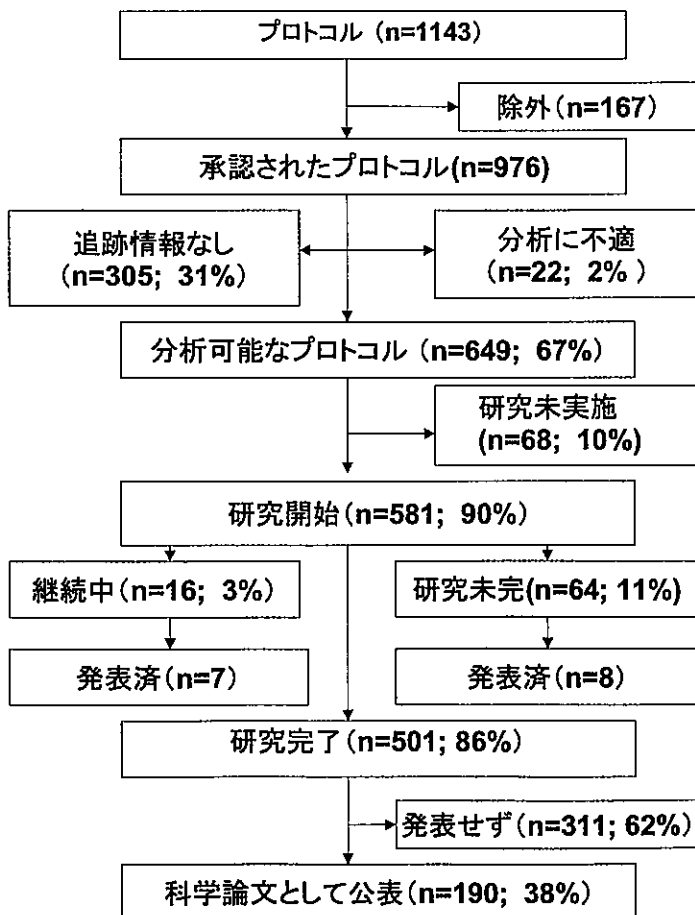
た²⁰⁾。これらの研究のうち、21件で被検薬のほうがプラセボよりも優れた結果を示し、うち19件が原著論文として発表されました。しかし、被検薬がプラセボより勝るとい結果の出なかった他の21件の研究では、原著論文として公表されたのは6件だけでした。したがって、論文を読む側は薬の効果に関して、誤った認識を得ることになります。実際の効果は優劣50%ずつで相半ばするにもか

かわらず、私たちが目にするのは、肯定的な結果を示す論文の方が、否定的論文よりもずっと多くなるのです。ですから、私たちは十分に注意する必要があります。実施された臨床試験の全てを考慮するのでなければ、それは Evidence-Based Medicine ではなく、Evidence-Biased Medicine になってしまうからです。この分析図（図10）は、1100件の試験中、発表されたのは結局190件に過

ぎませんでした²¹⁾。したがって私たちは、実施された臨床試験のうち実際に発表されるのはほんの一部に過ぎないことを心にとどめておくべきです。このように一部のデータだけが選択して発表されることは薬剤疫学で重大な意味を持っています。何故なら、一般にメタアナリシスは公表された試験だけを対象に行われるからです。未公表の試験データを手し、その詳細を見いだすことは究めて困難なことです。このSternらの分析ではまた、ポジティブな結果が得られた試験は、ネガティブな結果に終わった試験よりも3倍報告され易いことが示されています²²⁾。

また、試験の論文発表に選択が加わるだけでなく、発表された試験の中身が、適正に報告されないという問題があります。最近行われたこのChanらの分析では、122編の公表論文には3000以上のアウトカムがあった、つまり3000以上のパラメータが評価を受けたということです²³⁾。この分析で分かったことは、効果に関するパラメータのうち50%が、有害作用に関するパラメータのうち65%は記載されていないか、不完全な報告しかなされていないということでした。したがって、研究プロトコルにあることと、発表論文に表記されていることとの間には解離があるのです。

図10：生物医学研究のプロトコル作成から論文発表迄



利害の衝突

最後にまた私たちが考えなければならないのは、臨床試験におけるバイアスが利害の衝突によって決定づけられるということです。ここに示すBMJの記事は、臨床試験論文の著者に金銭的利益がある場合のほうが、ない場合に比べてポジティブな結果を得る可能性が高いと結論づ

表 14: 製薬会社による支援の有無は試験結果にどのように影響するか

試験結果	スポンサー	
	製薬会社	その他
	件数 (%)	件数 (%)
被検薬が優れている	39 (98)	89 (79)
対照薬が優れている	1 (2)	23 (21)

表 15: 臨床試験のスポンサーによる試験結果の違い

比較試験の内容とスポンサー		試験結果		
		被検薬が勝る	どちらでもない	対照薬が勝る
SSRI vs 三環系抗うつ剤				
	製薬会社	13	4	0
	その他	1	2	3
新抗うつ剤 vs 旧抗うつ剤				
	製薬会社	25	7	1
	その他	1	2	4

けています²⁴⁾。これはまた別の研究ですが、製薬会社の支援を受けた研究では被検薬に有利な結果を得た論文が98%であるのに対して、非営利民間組織が支援する研究では78%であったことが示されています²⁵⁾(表14)。これはまた、抗うつ剤の研究に関する調査ですが、研究スポンサーが製薬企業である場合に比べて、非製薬企業がスポンサーとなって行われた研究では被検薬に対して不利な結果が多いことが分かります²⁶⁾(表15)。これはアルツハイマー病に用いられる薬の事例ですが、ご承知のとおり、これらはコリンエステラーゼ阻害剤です。この研究では、アルツハイマー病の治療には、ドネペジルよりもガラタミンのほうがよいということになっています²⁷⁾(図11)。しかし、他の研究では正反対

に、ドネペジルのほうがガラタミンよりも良いという結果でした²⁸⁾(図12)二つの研究で、全く逆の結果が得られたのはどうしてでしょうか?理由は実に簡単にみえます。なぜなら、ガラタミンのほうがドネペジルよりも優れていると証している研究はガラタミンを製造している会社が支援した研究であり、ドネペジルのほうがガラタミンよりも優れていると証している研究はドネペジルを製造している会社が支援した研究だからです。AD2000と呼ばれるインデペンデントな研究が、多数の患者を対象に実施され、ランセット誌に発表されましたが、この研究では、これらの薬とプラセボの間に違いは認められませんでした²⁹⁾(図13)。したがって、薬の実際の効果を評価するにはこのようなインデペンデント

な研究が大事なのです。これまで、臨床試験をみる場合に私たちが遭遇する多くの問題を皆様へ提示してきました。しかしながら、これらの問題のいくつかは法制度によるものです。ご承知のとおり、規制当局にとって法律は非常に重要です。そして、欧州(EU)の法制度が患者に不利にできていることは確かです。ここに、その理由をお示ししましょう。

欧州(EU)の薬務規制機関はEMAと呼ばれ、その本部はロンドンに置かれています。EMAが新薬を承認すると、それらの薬は欧州共同体に所属する27カ国の厳密なルールに則って市場に出されます。従ってこのEMAという機関は医薬品の市販を決定する上で重要な責任をもっています。ところが、欧州(EU)ではEMAは産業省の管轄下にあり、保健省の管轄下にはないのです。これは変則的なことです。というのも、欧州各国では医薬品局はすべて保健省の管轄下にあるからです。しかし、欧州(EU)ではこの重要な機関が産業省の下に置かれているのです。これでは、欧州(EU)のレベルでは、医薬品が保健・医療の手段としてではなく、一般の商品と見なされているということになります。産業が法律の基盤を設定することになれば、法制度はどうしても産業寄りに偏ったものになることでしょう。

秘密主義

欧州では、医薬品の判定はその品質・効力・安全性に基づいて行わなければならないとされており、そのこと自体は正しいことです。しかし、法律的には比較が求められているわけではありません。したがって、新薬の承認はまるで治療法が何もないかのような真空状態で行われ

図 11: アルツハイマー病に対するガラタミンとドネペジルの比較

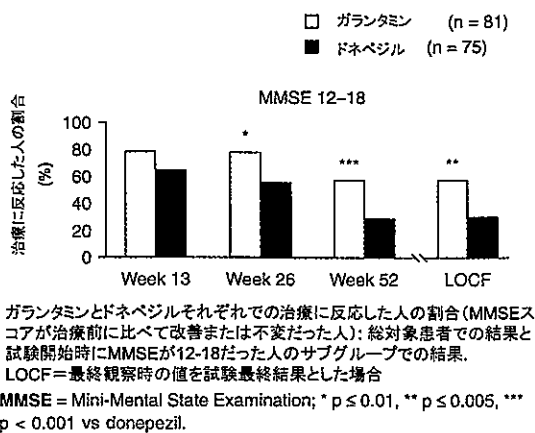


図 12: アルツハイマー病に対するドネペジルとガラタミンの比較 (医師の感じる満足度/使い易さを指標として)

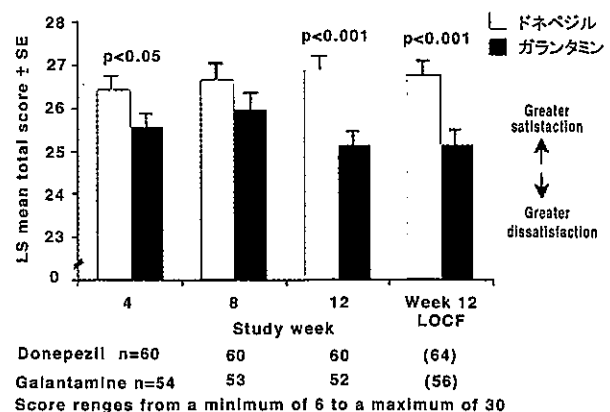
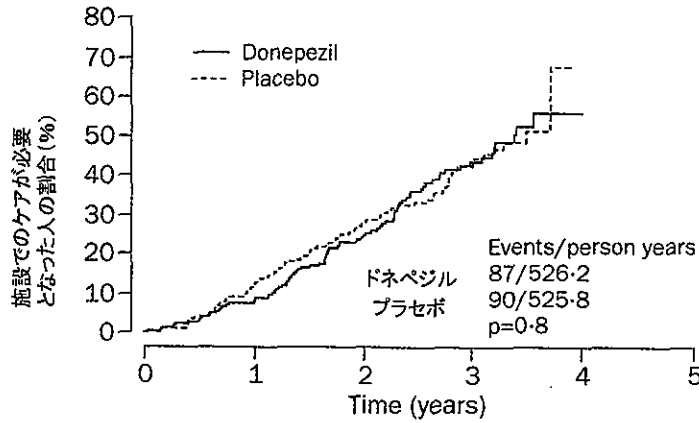


図13: アルツハイマー病に対するドネペジルの効果 (製薬会社の支援を受けずに行われたインデペンデントな研究の成績)



Number at risk					
ドネペジル	282	212	134	57	1
プラセボ	283	209	135	60	0

施設でのケアが必要となった人

ているのです。既存薬との比較が行われていれば、もっと状況は良くなるはずなのですが、それが行われていないのです。その上秘密主義があるため、薬の承認や回収が行われても、その理由が報告されないのです。したがって医薬品が大多数によって承認されたとしても、反対した少数者が誰だったのか、私たちに分かりません。それは、機密事項であり、報告されないようになっています。さらにまた、医薬品の市場回収が指示されたり、承認にあたって付帯条件が付されても、説明は何もないのです。ご存じのように、医薬品は付帯条件付きで承認されることがよくあります。メーカーはその付帯条件に応じて関係書類を作成するために、一定の追加研究を行わなければなりません。しかし、その付帯条件が何であるかは分からないのです。このような付帯条件を付されても、必ずしも実行されないのは、私たちがよく知っています。事実、このFDA調査では、メーカーに課された2700件の市販後指示のうち、実際に行われたのは34%にすぎませんでした。つまり、付帯条件は実際には完全に履行されていないのです。

EUの法律で私たちが比較を求めているということ、その新薬に付加価値があるかどうかを確認するのが非常に難しいということを意味しています。当該新薬の付加価値が分からないのは、その薬が治療活動の文脈のどこに位置づけられるかを確かめるのに必要な比較がきちんと行えないからなのです。臨床試験にこのような重大なバイアスが加わる結果、新薬の利益対危険比は過大評価され

てしまう傾向があります。その結果、真の利益や真の危険性がどれくらいであるかを、私たちは明確につかむことができないのです。

結論

結論として、私は、将来の医薬品承認審査手順に関して——とりわけ、欧州の状況を考えた場合に、重要と思われることを何点か示したいと思います(表16)。

第1の問題は、全ての新薬に関して、その薬の付加価値が何であるかを明示する必要性を私たちは導入すべきだと思います。新薬の評価にあたっては、その薬が従来薬に比してどんな付加価値を持っているかを基準にして判断すべきです。それらの新薬は、効力の点で勝っているか、毒性が少ないか、あるいは何らかの利点があることを示さなければなりません。

そして、その利点は明示されるべきです。そして、これもまた重要な点ですが、すべての新薬は少なくとも2件以上の第Ⅲ相試験が存在する場合に承認されるべきです。ご存じのように、新薬の承認に際して第Ⅲ相試験が必ずしも存在し

ない場合があるからです。少なくとも2件以上の第Ⅲ相ランダム化比較試験が存在することが必要です。また、これらのうち1件は、インデペンデントな研究機関で行われることも重要です。今日、新薬の評価に必要な書類は全て製薬会社の手で用意されていますが、メーカーの関心事は自社の薬が良いものだということを示す点にあるからです。同時にまた、私たちは、評定の結果が真実であり、それが患者の利益に叶ったものであるということを保証するため、何らかのインデペンデントな評価を必要とします。

また、私たちは医薬品の承認に用いられる薬理学的・臨床的データの秘密性を撤廃すべきです。これらのデータは新薬承認の基礎となるものであり、一般市民がそれらをインデペンデントに評価できるように、全ての人々、全ての科学研究機関が利用可能とすべきです。

私たちはまた、インデペンデントな臨床試験を支援する基金を必要としています。製薬産業の関心が向けられていない分野で、もっとも臨床試験を行う必要があるからです。製薬産業は2剤間の比較や異なる治療戦略間の比較を行うことに興味を示しません。稀少疾患の治療薬の研究には商業的利益がないことから、彼らには興味がなく、したがってオーファン・ドラッグは重要であるにもかかわらず、不足しています。彼らは、患者にとって重要なその他の問題についても研究しようとする関心をもっていません。だからこそ、インデペンデントな研究基金が必要なのです。イタリアでは、製薬産業の宣伝・販売活動に対して一種の税金(5%課税)を課する法律が制定されました。これは公共の基金となり、臨床試験の支援に使用されます。この基金を使って、通常私たちは、年間約50件の研究プロジェクトの実施を承認しています。私たちはこのようにして医薬品の本来の効果を知ること貢献できるのです。

最後に、多くの医薬品、とりわけ抗がん剤に関して、私たちは「リスク共有」

結論

- ・臨床試験を行う必要性と新薬が持つ付加価値を明らかにする。
- ・すべての新薬承認には、少なくとも2つの第Ⅲ相試験が必要。
- ・第Ⅲ相試験の1つは、(開発企業とは)独立した組織が実施することが求められる。
- ・医薬品承認のために利用される薬理学的および臨床データの秘匿を廃止する。
- ・インデペンデントな臨床試験を支援する基金の設立が求められる。
- ・非常に高価な薬の保険償還は、個々の患者に対する効果のみに基づいて行われるべきである。