

糖尿病用薬剤の評価方法は、なぜ「甘い」

糖尿病用薬剤は2000年以降4系統（インスリンアナログ、GLP-1作動剤、DPP-4阻害剤、SGLT-2阻害剤）で、26成分、55製品が新たに承認された。インスリンアナログ以外の3系統はすべて、国際的にも2005年以降に導入された全く新しい作用の薬剤であり、日本での承認は2009年以降である。

死亡しうる病気に使う薬剤は、本来、あらゆる原因による死亡（総死亡率）を減らしてこそ意味がある。総死亡を減らすことができなくても、少なくとも減少する傾向があり、その病気に関連する重大な合併症（糖尿病では、網膜症や腎不全、心血管疾患、悪性腫瘍）を有意に減らすか、苦痛を有意に軽減する必要がある。そのためには、全員に標準治療をした臨床試験において、新規製剤とプラセボとを比較し、「プラセボより優れること（優越性）を証明する。

ところが、これら3系統の市販後長期試験は、1剤を除いて、試験計画書では優越性証明を目的としていない。「非劣性」つまり、「プラセボよりも劣らない」ことを証明するだけで高価な新薬と評価されるのである（非劣性については本号108頁参照）。

この奇妙な評価方法にお墨付きを与えたのは、米国FDA（食品医薬品局）である。

米国で2008年までに承認されていた糖尿病用薬剤は、どれも、総死亡はもとより心血管疾患を減らすことを証明できていなかった。ロシグリタゾンに至っては、心血管イベントをむしろ増加させた。そこで、2008年12月、FDAの内分泌代謝疾患用薬剤に関する諮問委員会で、以下のことが確認された。

(1) 心血管イベントの予防には血糖値のコン

トロールが重要、(2) したがって、HbA1cを承認根拠とすることは妥当、(3) 心血管リスク改善を証明することは困難そうなので、心血管系イベントの改善を承認の要件とはしない。

そしてFDAは委員に、「第2相／3相試験中に何らかの心血管系の問題が検出された場合には、リスクが許容範囲を超えないかどうか確認するための、長期試験の実施を承認前に実施すべきか」を諮問した。これは、賛成多数で「実施すべき」とされた。

その結果、危険度（ハザード比）の95%信頼区間が1.3未満の確認が要求され、すでに承認済みの薬剤について、非劣性試験が実施されることになった。

実は、諮問委員会が開催される約半年前の2008年6月、ACCORD試験で厳格に血糖値を下げた群で死亡率が高く、HbA1cが代理エンドポイントとして機能しないことが証明されていた。それを無視し、さらに、「血管イベントの減少は無理だからせめて悪化しないことでよしとする」と決めてしまった。その後、メーカーだけでなく、NIH（米国国立衛生研究所）も糖尿病用薬剤の試験に資金を投入している。つまり、“権威ある”NIHとFDAが、「甘い」試験の実施を認めたのだ。このように支離滅裂な手法は許されない。薬剤を使う意味を原点に戻って考えなおすべきだ。

2016年に公表されたGLP-1作動剤リラグルチドのプラセボ対照二重遮蔽RCT（LEADER試験：詳細は108頁）では、心血管疾患を改善したとしているが、二重遮蔽が破れ、データ操作がなされた可能性が高い。徹底的に情報開示のうえ検証する必要がある。