

# 抗認知症薬の 不都合な真実

## 「エビデンス」はこうして造られた

医学博士 長尾和宏

### 増え続ける「薬害認知症」

2018年6月、フランス厚生省は抗認知症薬に関する重大な発表を行った。アルツハイマー型認知症の治療薬4種を保険適用から外すというものだった。「これらの薬を使うことで症状の緩和、死亡率の低下といった良い結果が得られる証拠は不十分である一方、有害事象の多さは無視できない」という理由であった。これで浮いた保険費をケアに回すと断言した。きわめて妥当な判断として高く評価する。

一方日本では、フランスと大きく異なる抗認知症薬偏重の医療が現在も行われている。筆者はポリファーマシーによる認知症と抗認知症薬の副作用による認知症を総称して「薬害認知症」と呼んでいる。国の認知症政策で「早期発見・早期治療」が謳われた結果、「薬害認知症」が増し、周辺症状が介護現場を疲弊させるといふ悪循環に陥っている。本物の認知症よりも「薬害認知症」の数のほうが多いのではないか。今回、抗認知症薬が承認された経緯を調べた。その根拠とされてきたのは「歪んだエビデンス主義」であった。詳しく

くは「抗認知症薬の不都合な真実」(東田勉氏との共著、現代書林)を参照頂きたい。

### 今も周知されていない「撤廃」

最大の問題は抗認知症薬の増量規定だった。1999年11月に発売されたアリセプト(塩酸ドネペジル)は、3mgから開始し2週間後には必ず5mgに増量しなくてはならない、という「増量規定」が設けられた。また、2011年に相次いで発売されたレミニール、リバスチグミンパッチ、メマリーもまたアリセプトに倣ってそれぞれ増量規定を設けた。これは世界に例を見ない日本だけの奇妙なルールであった。

本来処方薬は、本人の年齢、体重、症状、感受性などに応じて医師が適量を勘案するべきところを、認知症医療においてのみ医師の裁量が認められないという異常事態が16年以上放置されていた。そこで筆者は2015年、一般社団法人「抗認知症薬の適量処方を実現する会」を設立し副作用情報を集めるとともに、国会議員に働きかけて厚生労働委員会で議論して頂いた。その結果、厚

労省は2016年6月1日に増量規定を撤廃する旨の通知を出した。少量投与を含む医師の裁量権が認められた。厚労省で2度記者会見を行ったが、大手メディアはこの通達を報じなかった。そのため現在でも多くの医師は増量規定の撤廃を知らない。さらに超高齢者に対する処方率の高さも問題だ。治療者の平均年齢が70歳であったのに、約半数(47%)が85歳以上の高齢者に投与されている現実を直視すべきだ。

### エビデンスはこうして造られた

アリセプトの第I相試験を通してわかったことは、8mg以上の高用量では副作用の発現が多く、当時は2mgの商品化を考えていたようだ。しかし、この2つの治験(1311A試験、132試験)は失敗に終わった。抗認知症薬として承認されるためには、「認知機能の評価」と「臨床症状の評価」という評価の両方で有意差があることが最低条件になる。しかし161試験ではプラセボ群と実薬群の間で、投与前の重症度に差があった。開始点は揃えてあるが実際にはADAS-Jcog(認

# 長尾和宏の「生」と「死」



## 長尾和宏

(ながおかずひろ)

医療法人社団裕和会理事長、  
長尾クリニック院長

1984年 東京医科大学卒業、大阪大学  
第二内科入局

1991年 医学博士（大阪大学）授与

1995年 兵庫県尼崎市で長尾クリニッ  
クを開業、現在に至る

日本慢性期医療協会理事、日本ホスピス  
在宅ケア研究会理事、日本尊厳死協会副  
理事長、全国在宅療養支援診療所連絡会  
世話人、関西国際大学客員教授

【医学博士】

日本消化器病学会専門医、日本消化器内  
視鏡学会専門医、指導医、日本在宅医学  
学会専門医、日本禁煙学会専門医、日本  
内科学会認定医、労働衛生コンサルタント

【著書】

『平穩死・10の条件』、『抗がん剤・10  
のやめどき』『糖尿病と膵臓がん』など  
多数。『痛くない死に方』と『痛い在宅  
医』は、映画化され、2020年夏公開予  
定。近著『小説 安楽死特区』も即重版  
し、アマゾン1位。

知機能の評価法)の開始点に3・80の群間差があった。5mgの268例は無作為に割り振られたはずであるのに、プラセボ群には重度の患者が、実薬群には軽度の患者が割り振られていた。結果、ADASI-Jc 0gが2・44点優位になったという理由で承認されたが、開始時点においてすでに3・80点、実薬群の認知機能が高くプラセボ群の認知機能が低かったというのだから話にならない。さらに重大なことは用法・用量について「なお、年齢・症状により適宜増減する」という記載がなぜか削除された。これによりいわゆる世にも奇妙な「増量規定」が誕生した。

## レミニールもリバステグミンも

レミニールも認知機能の評価と臨床状況の評価の両者とも有意差がなかったのに承認された。その言い訳とは高齢者がデイサービスに行き始めたから正しいデータが取れなかった、であった。そんな理由で承認されるのなら科学的エビデンスとは何なのか。リバステグミンも同様の経緯だった。治験で落ちてもプラセボ投与群もデイサービスに行くようになってしまったために有意差が出なかったという言い訳で審査を通っている。ではアリセプト10mg試験はどうだったか。

たか。そもそも開始前のアリセプトの服用状況が確認されていない。高度アルツハイマー型認知症の患者にアリセプト10mgの優位性を証明するために、あらかじめアリセプト5mgを飲んでいたかどうかを把握して恣意的に実薬群とプラセボ群に割り振ったのだろうか。開始前にアリセプトの服用者数を記録していなかった、という主張で審査が通っている。

レビー小体型認知症への適応拡大の治験も失敗した。しかしレビー小体型認知症に対する世間の理解が進み、プラセボ群がいいケアを受けるようになったという言い訳で承認された。これらの背景には「海外で標準治療だから」「治療の選択肢が限られているから」という事情もあったのだろう。一方、「日本の臨床試験は副作用例を脱落例とし成績優秀患者だけを集めてプラセボ群と比較していたが、成績優秀者だけを集めて検討すれば、成績優秀という結論にしかない」と指摘する有識者もいる。また「試験は有効性を示すために患者の絞り込みが行われており、他剤による治療歴がある患者を多数含むなど、方法論において疑問を抱かざるを得ないものが多い」という指摘もある。薬のエビデンスとは一体何なのか、今こそ原点に立ち戻る必要がある。