

ダーゼン錠発売中止

平成 23 年 2 月 22 日に武田薬品からの情報提供でダーゼン錠が、製造販売後臨床試験での有効性を確認する臨床試験でプラセボとの間に有意差を示すことができなかつたとして、ダーゼン錠および顆粒剤の製造販売を中止し、自主回収するとの連絡が入ってきました。

私が富山医科薬科大附属病院薬剤部に赴任した当時（31年前）の薬剤部長の堀越先生は、これからの大学病院の薬剤師は実務、教育、研究の三本柱で生きていかねばならないというスローガンをかかげていました。そして、私たちグループに与えられた課題が当時盛んに使用されていたダーゼン錠の有用性に疑いを向けろというものでした。

要するにダーゼン錠は効かないことをなんとか証明できないかという課題でした。効かない薬を大メーカーという力押しで売って、大儲けをしているのではないか？そのような不正は許せんという訳です。

この手の話はよくありますが、その後、カラン錠やアバン錠などという脳循環・脳代謝改善剤と呼ばれた一群の薬剤が飛ぶように売れ、かつ使用され、再評価で一気に消え去ったのもその最たるものでしょう。製薬メーカーにとってはドル箱的存在だった薬たちも、わずかに残っているのはめまいの改善薬として適応症を変えさせられたセロクラールやサアミオン、ケタスなどわずかではあありません。カランやアバンも武田薬品製品で、いつの間にか市場から消え去っていきました。効果が無かつたわけではない、クリアすべき基準が上がったためという理由だったのでしょうか？

あの莫大なメーカー側の利益金は、だまし取られた感さえあつた記憶があります。金返せ！という責任問題に発展しなかつたのは、重大な薬害も発生しなかつたせいなのか？大メーカーの国への圧力なのでしょうか？臨床評価した医師団体の圧力なのでしょうか？判然としないまま私の中では時の流れに任せて消失していこうとしています。

ダーゼン錠の評価は私が大学病院に入職して初の研究課題とも言えるものでしたので、印象に強く、今でも本当に効くのだろうかという疑いを持っている薬剤の一つでした。

今回のお知らせによると、製造販売後臨床試験として実施した疾患は、**A 慢性気管支炎**と**B 足関節ねんざ**の二種類です。

ダーゼン錠の現在の適応症は、次の三つに大きく分けられています。

①次の疾患、症状の腫脹の緩解

手術後及び外傷後、慢性副鼻腔炎、乳汁うっ滞（乳房マッサージ及び搾乳を行っている場合）

②痰の切れが悪く、喀出回数の多い下記疾患の喀痰喀出困難

気管支炎、肺結核、気管支喘息

③麻酔後の喀痰喀出困難

この適応症の①と②の根拠となる臨床結果が現在の添付文書にも記載されています。過去にもAとBの臨床試験が実施され、その結果はプラセボとの有意差があつて有用との記載があります。当時の試験方法がいい加減だったのでしょうか？何かメーカー寄りにバイアス（偏向）が働いたのでしょうか？先発医薬品として30年以上を経過し、ジェネリック薬も併売されている現在、メーカーの売上の中でも

回覧

ダーゼン錠の存在意義も薄れているのは確かであると思います。それで、そろそろダーゼンが元々効かない薬であることが露見しても騒動にならないと踏んだのではないかと私は思っています。

【当時の富山医薬大薬剤部での評価】

ダーゼン錠は一般名をセラペプターゼと呼ぶ蚕の腸内細菌の一つ *Serratia sp.E15* が産生する蛋白質分解酵素で、アミノ酸残基が470個、分子量が50,632の亜鉛結合型の蛋白質です。

- ①分子量が5万を超える巨大な分子は腸管を通過できない。
- ②蛋白質を経口投与しても、胃や腸内にある蛋白質分解酵素により分解されアミノ酸やジペプチド等となってしか吸収されないはず。従って、吸収されて薬効を示すはずがない。
- ③たとえ蛋白質として吸収されたとしても人間とは異種蛋白質となるので、抗原となり抗原抗体反応が起こり重篤な副作用が頻発するはず。

【メーカー回答】

- ①②セラペプターゼは消化管から門脈吸収されるのではなく、そのままの形でリンパ管吸収される（動物実験）。したがって、吸収量は微量であるが分解されて吸収される訳ではない。
- ③血液内に入ったセラペプターゼは血液中では巨大な蛋白質αマクログロブリン（この名称の記憶があまりありません）に包みこまれるようにして存在し、セラペプターゼとしては血液中にはほとんど顔を出さないような形になっており、抗原性に問題ない。

【薬剤部側の対応】

- ③微量しか吸収されず、かつセラペプターゼがほとんど顔を出していない状態であれば、酵素活性もないのではないかと？酵素活性も持たない蛋白質分解酵素がどのようにして作用を及ぼしうるのか？

【メーカー回答】

- ③確かに蛋白質分解酵素活性は10数%（正確な数字が記憶から欠落）にまで落ちているため、蛋白質分解作用が主たる作用かどうかは不明。作用機序ははっきりしないが、臨床試験での有用性は証明されているので、ダーゼン錠は有効と考えている。

【薬剤部側対応】

欧米でも認可されていないような分類の薬であり、極めて不自然な薬である。としたものの、ではどうやって効かないことを証明するか・・・いくつかの案は出しましたが結局実験的な追及はできないままに終わりました。その過程で、効かないことを証明するより効くことを証明した方が研究する身としてはやりがいがあるとも思い、ダーゼンのある種のペプチド（トラネキサム酸も一種のアミノ酸で止血、消炎作用あり）が消炎作用を持っているのではないかと方向性を変えて少しチャレンジもしましたが、特に成果もなく私は別の課題に取り組むことになったのでした。

以上のような経緯もあり、臨床試験で有用性は証明されているから、ダーゼンは効くとした当時のメーカー説明が今回の結果で崩れてしまったということになり、結局、当時の堀越前薬剤部長はじめ薬剤部スタッフの考えていた“**ダーゼンは効かない**”というアンチテーゼは正しかったかなと思ったのでした。

（終わり）

厳しい試験をクリアした薬を厚生労働省が認めているのだから、それをさらに薬事委員会で評価を論議するのは無意味だと考えている医師や薬剤師もいるかもしれませんが、何故か厚生労働省をスルーしてしまう薬だってあることは歴史が証明しているように思うのですが、いかがなものでしょう。