

	年まで、第一製薬より「リナーセン注射用」という販売名で、注射用フェノバルビタールナトリウム(凍結乾燥品)が市販されていましたが、営業的な理由により販売中止されています
安全性・有効性の確認のための臨床試験	負荷投与量および維持投与量は、教科書レベルで一定の記載がなされている。また、有効血中濃度も決められており、小集団での PK の確認で可能と考えられる。
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
私の働きかけ先	反応
ノーベルファーマ株式会社	添加物を含有しない静注薬の開発

【資料 4】

《フェノバルビタールの新生児での治療》 原著全訳

バルビツール酸塩の化学構造は 5-ethyl-5-phenylbarbituric acid である。

バルビツール酸塩は脂溶性で、分子量232.23ダルトンで pKa7.3である。

フェノバルビタールは神経系と筋肉に対して鎮静、催眠、そして抑制的に作用する。その抗けいれん作用は本質的にそのシナプス効果による。

プレシナプスの終末へのカルシウムの流入が、神経伝達物質の放出を減少させて、神経伝達を阻止する。γ-アミノ酪酸(GABA)に対するポストシナプス反応が強められ、グルタミン酸活性化が抑制される。フェノバルビタールは GABA 関連のクロライドチャンネルを作動させる。さらにフェノバルビタールはチトクローム P450 と UDP-グルクロン酸転移酵素系の強力な誘導物質である。吸収はすべての経路において、特に経口で効果的である。吸収での半減期は経口で7-10 時間、筋注で4-9時間である。しかしながら、後者の方法は避けられるべきで、臀部への筋肉内注射は、筋肉の壊死あるいは坐骨神経麻痺の危険をともなう局所の吸収異常をきたす。すべての組織への分布は見かけ上一様であるが、血液pHに依存する。組織薬物濃度は血液pHに反比例する。

見かけの分布容積(Vd)は 0.59-0.97L/kg である。Vd は仮死で増加し、在胎週数に依存しない。Vdは在胎 27-30 週で 0.96 ± 0.21 L/kg(平均±1標準偏差)、在胎 31-36 週で 0.96 ± 0.12 L/kg、在胎 37 週で 0.88 ± 0.16 と、Painterらは報告している。血漿タンパク濃度が低いほど、より多く脳に分布する。Cornford らは、しかしながら、新生仔家兎で多量のタンパク結合型抗けいれん薬が脳に移行することを証明した。これは薬の結合タンパクからの遊離時間より毛細血管通過時間が長いことによる。フェノバルビタールでは、遊離とタンパク結合画分の薬の両方が新生児脳に移行する。脳と血漿の濃度比は 0.71 ± 0.21 である。それは在胎週数とともに増加する。分布は灰白質や白質と同じである。

最も重要な代謝産物は薬理活性のない para - hydroxyphenobarbital である。

ベンゼン環のパラ基の水酸化は、出生時にすでに成人と同じ活性値を持つ。その水酸化体の肝でのグルクロン酸抱合は生後数週で発達する。Phenobarbital-N-glucoside は成人においても1つの重要な代謝産物である。それは殆ど生後 14 日より前に出現しない。

排泄

フェノバルビタールは尿中に排泄される。フェノバルビタールの単回投与では、投与薬物の17%が未変化体で排泄され、そして10%が、成人のように para - hydroxyphenobarbital として排泄される。しかしながら、肝での薬物代謝が成人により低いので、単回投与のわずか 5%が抱合形で排泄される。成人における後者の割合はおおよそ 15%である。排泄半減期は正期産新生児で100-200 時間であり(148 ± 55 時間)、そして生後 6 時間までに治療された未熟児で 100-500 時間であった。それはしばしば 14 日までは 100 時間より長く、そしてその後生後 28 日目には 20 時間に短縮する。仮死児において、それは 400 時間まで延長する。薬の排泄半減期が、薬物の自己誘導および薬物代謝酵素系の発達のために、生後日齢により短縮する。平均クリアランスは $0.0047-0.0018$ L/hr/kg である。

他の薬物との相互作用は新生児の特殊な研究の対象にはほとんどならなかった。他の年齢層のように、このような相互作用はおそらく重要で、特にフェノバルビタールの強力な薬物代謝酵素の誘導作用に起因するものである。

副作用

フェノバルビタールの静脈内投与が心筋の抑制による動脈圧の低下と一過性呼吸抑制をきたす。他方、緊張低下と活動性の低下が観察される。しかしながら、これらの症状はその治療よりもむしろ発作の原因となる疾患と関係する。有効血中濃度(16-40mg/L)において、フェノバルビタールはその予後評価に価値のある背景脳波活動をさほど変化させない。痙攣の治療において疑いがない価値があるにもかかわらず、フェノバルビタールは発達途中の脳に無害ではないという懸念もあるので、思慮深く使用されるべきである。脳成長遅延と成熟がフェノバルビタールを投与された新生仔ラットで観察された。しかしながら、ヒト新生児への推定は不明である。

治療での使用

効果的な血漿中濃度が20-40mg/Lである。成人においては血漿中薬物濃度とpHの間には関係がある。血漿中薬物濃度はアルカロシースで上昇し、これはおそらく細胞内からの移行による。中枢神経系でのこの効果は痙攣発作の再発の危険度を増加させる。最近の負荷投与量は、ゆっくりした静注投与で20mg/kgである。

Galらが単剤による治療法を強調して、そして、血漿中薬物濃度が40mg/Lかそれに近くなるまで、5mg/kgまたはそれ以上の追加投与を推奨した。

Donnらによる研究で、30mg/kgの静脈内の負荷投与量が呼吸循環系への影響を与えず、 30.0 ± 3.2 mg/L(平均 ± 1 標準偏差)の血中濃度を示した。半減期が長いために、生後第1週に4mg/kg/日を超えた維持投与量が投与されると過量投与の危険がある。殆どの著者は、負荷投与後24時間からの維持投与量3mg/kg/日を推奨している。その他の著者は1mg/kg/日投与量が生後5日まで適切としている。その後、5mg/kg/日が処方できる。

【資料 5】ドキサプラム

1. 医薬品名、剤形、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名(商品名)	医薬品名:doxapram hydrochloride、商品名:Dopram(添加物としてベンジルアルコールは含有せずクロプロタノールを含有している)
b. 剤形	静脈注射
c. 現在日本で市販されている剤形で対応可能か?	可能
d. 対象年齢	一般に 37 週未満の未熟児で修正在胎週数 40 週までで、出生体重 1000g 未満児で 90%、2500g 未満で 25%に無呼吸発作発症
e. 効能・効果、対象疾患	未熟児無呼吸発作(Apnea of Prematurity)
f. 年間症例数の予測(5 万例を超えるか?)	5 万例を超える事はない。各施設の治療方法により異なる。 日本の 2000 年の全国データでは、出生数は約 119 万人で出生 100 に対する 2500g 未満の出生率は 8.6 であるので約 10 万人よって無呼吸発作を呈する未熟児は 2.5 万人程度である。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	あり・キッセイ
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での以下の適応がある。小児において未熟児無呼吸発作に対しては適応外使用医薬品(禁忌)であるが、一般臨床での使用経験はある。
c. 海外での開発・販売企業	Elkins-Sinn, Inc
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	Due to its benzyl alcohol content, Dopram Injection should not be used in neonates.
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商品名	ドプラム
b. 効能・効果、対象疾患	①次の状態における呼吸抑制並びに覚醒の遅延:麻酔時、中枢神経系抑制剤による中毒時 ②遷延性無呼吸の鑑別診断 ③急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患
c. 用法・用量	①麻酔時:0.5~1mg/kg 徐々に静注。必要に応じて 5 分間で通常量を投与し、総投与量 2mg/kg まで。点滴静注の場合は、初め 5mg/分の速度で投与し、患者の状態に応じて注入速度を適宜調節。総投与量 5mg/kg まで ②中枢神経系抑制剤による中毒時:0.5~2mg/kg 徐々に静注。初回投与に反応があった患者には維持量として、必要に応じて通常量を 5~10 分間隔で投与し、次いで 1~2 時間の間隔で投与を繰り返す。点滴静注の場合は症状に応じて 1~3mg/kg/時の速度で投与 ③遷延性無呼吸の鑑別診断:1~2mg/kg 静注。呼吸興奮が十分生じない場合は呼吸抑制の原因が筋弛緩剤の残存効果によることを考慮する ④急性ハイパーカプニアを伴う慢性肺疾患:1~2mg/kg/時の速度で点滴静注。投与開始後 1~2 時間は、動脈血ガスを 30 分ごとに測定し、血液ガスの改善がみられないか、悪化する場合にはレスピレータの使用を考慮する。投与により血液ガスの改善がみられ、重篤な副作用が生じなければ投与を継続してもよい。動脈血ガス分圧の測定は適宜行い、血液ガスが適当なレベルに達したら中断し、酸素吸入は必要に応じて継続する。注入中断後、PaCO ₂ が上昇した場合には再投与を考慮する。一日最大 2.4g。 用法関連注意 麻酔時における注意:投与により、エピネフリン放出が増加する。したがって、カテコラミンに対する心筋の感受性を高める麻酔剤、例えばハロタン、シクロプロパン、エンフルランなどを使用したときには、本剤投与は麻酔剤投与中止後少なくとも 10 分は間隔をあけるべきである。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌などの記載内容	禁忌:新生児・未熟児(小児等への投与の項参照) 小児等への投与:①幼児、小児に投与する場合には慎重に投与する ②新生児・未熟児の無呼吸発作に対する使用により、消化管穿孔、消化管出血が認められたとの報告があるので投与しない
e. その他の問題点	未熟児無呼吸発作がドプラムの適応項目に入っていないにも拘わらず禁忌の内容にはそれが加味されている。
f. 現在の記載でどういった現実的な問題があるか	現在、一般臨床で未熟児無呼吸発作に使用されているにも拘わらず禁忌となっている
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況(できれば数カ国について)	

米国の状況	Dopram Injectable Not for use in neonates Benzyl alcohol を含有しているため新生児に使用しない
Physician's Desk Reference 57 ed. 2003, pp1280-1282	【適応】Postanesthesia, Drug-induced central nervous system depression, Chronic pulmonary disease associated with acute hypercapnia 【禁忌】Due to its benzyl alcohol content, Dopram Injection should not be used in neonates.
5. エビデンス	
a. Cochrane Library での検索	2003 Issue 3 検索式: apnea prematurity AND doxapram 検索結果: CDSR (6 hits, 3058 total) Complete reviews (6 hits, 3058 total) 2) Continuous positive airway pressure versus theophylline for apnea in preterm infants 3) Doxapram versus methylxanthine for apnea in preterm infants 4) Doxapram treatment for apnea in preterm infants 5) Kinesthetic stimulation versus theophylline for apnea in preterm infants 6) Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants 7) Prophylactic doxapram for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants undergoing endotracheal extubation 以上で検索の命題と合致するのは 2)と 3)である CENTRAL (3 hits, 375143 total) Reference (3 hits, 375143 total) 8) Finer NN et al. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate physiologic correlates. J Pediatr 1992; 121: 943-50 9) Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-53 10) Eyal F et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity: a double blind controlled study. Pediatrics 1985; 75: 709-13
b. Cochrane Library での文献	Meta-Analysis に使用した論文 2) Doxapram treatment for apnea in preterm infants ・Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr. 1990; 116: 648-53 3) Doxapram treatment for apnea in preterm infants ・Eyal F et al. Aminophylline versus doxapram in idiopathic apnea of prematurity; a double-blind controlled study. Pediatrics 1985; 75: 709-13 ・Peliowski A, Finer NN. A blinded, randomized, placebocontrolled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity. J Pediatr 1990; 116: 648-53 ・Rome MG et al. Comparison of the effectiveness of aminophylline and doxapram in the prevention of idiopathic apnea in preterm infants (transl.) Ped Med Chir 1991; 13: 77-82
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説ガイドラインにおける記載	
教科書名、版、著者名、発行年、記載ページ	記載内容のサマリー
a. Neonatology; pathophysiology and management of the newborn, fifth ed, GB Avery, MA Fletcher, BG MacDonald, 1999, pp1555	初回負荷量 3mg を1時間で点滴静注、1-2.5mg/kg/hr で維持(1mg/kg/hr で開始して効果のある最小投与量まで増加)、最高血中濃度 2mg/L, 【コメント】doxapram の投与中はカフェインあるいはテオフィリンの治療濃度を維持。無呼吸発作の再発をさけるためのテーパー薬。酸素消費の増加と高血圧、頻脈、痙攣に注意。

<p>b. Pediatric Pharmacology, 2nd, SJ Yaffe & JV Aranda, WB Saunders Company, 1992, pp197-9</p>	<p>【適応】メチルキサンチン製剤に不応で、人工換気を必要とするような未熟児無呼吸発作【投与量】1978年と1984年に成人データから2.5mg/kg/hrが使用された。他の研究において2.5mg/kg/hrでの未熟児無呼吸発作のdoxapramの効果を確認した。最近(Bairam A, Vert I. Lancet 1986)、0.25mg/kg/hrでも効果のある症例があることが報告されている。そのため、投与量の増加と効果の増加が考えられている。現在までのデータで、0.5mg/kg/hrで47%、2.5mg/kg/hrで89%、1.0-1.5mg/kg/hrで75%の効果が報告されている。投与量の設定は決まっていないが、負荷量2.5-3mg/kgを15から30分かけて投与し、維持量を1mg/kg/hrとして血圧の変化を注意深く監視する。この維持量は、必要なら0.5mg/kg/hrずつ増加させ最高2.5mg/kg/hrまでとする。</p> <p>【注意】添加物として米国ではベンジルアルコール、カナダでは0.5%のクロロブタノールを含有している。(投与方法)用法として持続静脈投与でなされている。(他の投与経路)経口投与での未熟児の吸収率は10%である。(有効血中濃度)効果の認められた児は、少なくとも1.5mg/Lの血中濃度があり、平均は2.9mg/Lであった。他の研究では、治療閾値を2mg/L以上の報告もある。5mg/L以上で有害反応の頻度が増加する。(血中濃度のモニタリング)HPLCで測定、同時に代謝産物も測定可能。(代謝産物)少なくとも3つの代謝産物に代謝される。Ketodoxapramは活性代謝産物である。</p> <p>(副反応)definitely: 血圧上昇 probably: 胃食道逆流現象、唾液分泌過多、運動増加、啼泣増加、睡眠障害、易刺激性、胃残渣の増加、嘔吐、易興奮性 possibly: 血便、腹部膨満、高血糖、尿糖、premature tooth buds</p> <p>副反応は投与中止後2-3時間で消失し、血中濃度が5.0mg/L以上で発症する。治療量での投与では、以下のことが示されている。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. No increase in liver enzyme activity or hepatotoxicity (assessed by alkaline phosphatase and light microscopy). 2. No change in hemogram, electrolyte, bilirubin, protein, or urinalysis. 3. No clear evidence at this point for an increased incidence of intraventricular hemorrhage, but this requires confirmation. 4. No clear evidence of increased EEG perturbation or an increased incidence of seizure. 5. No direct relationship between doxapram and an increased incidence of necrotizing enterocolitis, but patients need to be observed carefully because a few cases of necrotizing enterocolitis in babies treated with doxapram have been reported. 6. Many studies reported no side effects at all while doxapram was being used.
<p>c. Textbook of Pediatrics, RE Behrman, RM Kliegman and HB Jenson, 16th, WB Saunders Company, 2000, pp 2256</p>	<p>メチルキサンチン製剤に不応の未熟児無呼吸発作の治療 2.5-3mg/kgを初回負荷し、1mg/kg/hrで点滴静注(最大投与量2.5mg/kg/hr)【注意】ベンジルアルコール含有する(推奨投与量で5.4-27mg/kg/dayになる)【有害反応】高血圧、頻脈、不整脈、興奮、易刺激性、痙攣、高体温、嘔吐、胃の残渣の増加、高血糖</p>
<p>d. Pediatric Dosage Handbook, 8th, CK Taketomo, JH Hoddig and DM Kraus, 2001-2002, 357-358</p>	<p>初回負荷量 2.5-3mg/kg、維持量 1mg/kg/hr:無呼吸発作がコントロールされる最小投与量で維持する(最大投与量:2.5mg/kg/hr)</p>
<p>国内での検討</p>	
<p>a. 堺 武男、柳沢 俊郎 五十嵐希世志、松原 尚 五十嵐 裕. 未熟児無呼吸発作に対するDoxapram投与の臨床的検討:至適投与量の検討. 新生児誌 1987; 23: 894-8</p>	<p>12例の未熟児無呼吸発作にDoxapramを負荷量として2mg/kg/hrを24時間投与し、効果により0.5mg/kg/hrずつ減量し、最終量として0.5mg/kg/hrを最大24時間維持して投与を中止する。副作用もなく有効な投与方法であった。</p>
<p>b. Yamazaki T, Kajiwara M, Itabashi K, Fujimura M. Low-dose doxapram therapy for idiopathic apnea of prematurity. Pediatr Int 2001; 43: 124-127.</p>	<p>TheophyllineあるいはAminophyllineの通常の投与で反応のない106例の未熟児無呼吸発作に、それらのキサンチン製剤を投与しながらDoxapramを0.2mg/kg/hrから効果を見ながら最大1.0mg/kg/hrまで増加させたら完全に無呼吸発作が消失した症例が24.5%、50%以上減少した症例が53.8%であった。</p>

山崎班のプロトコール	Doxapram の単独投与で、0.2mg/kg/hr から開始し、効果がない場合には徐々に増量する。最大 1mg/kg/hr まで
対象とする年齢の PK データ a. 5-1(b) 半減期:6.6-8.2 時間 クリアランス:0.44-0.7L/kg/hr 分布容積 4.0-7.3L/kg first order kinetics b. 5-1(d) 見かけの分布容積:新生児 4-7.3L/kg 半減期:未熟児・新生児 6.6-8.2 時間(範囲 40-230 時間)、成人 3.4 時間(範囲 2.4-4.1 時間) クリアランス:未熟児・新生児 0.44-0.7L/kg/hr	
ランダム化比較試験を用いた文献	
A. 雑誌情報	
タイトル(日本語)	未熟児無呼吸発作の治療におけるテオフィリンとドブラムの盲検化、ランダム化—プラセボ対照比較試験
タイトル(英語)	A blinded, randomized placebo-controlled trial to compare theophylline and doxapram for the treatment of apnea of prematurity
著者名	Peliowski A, Finer NN
雑誌名、年号、巻、頁	J Pediatr 1990; 116: 648-53

B. 構造化抄録

目的	未熟児無呼吸発作の治療におけるテオフィリンとドブラムの有効性の検討
研究デザイン	ランダム化2重盲検プラセボ対照比較試験
研究施設	Royal Alexandra Hospital
対象患者	在胎 34 週以下の特発性無呼吸発作を持つ児で、細菌感染、頭蓋内出血、脳室周囲白室軟化症や脳内奇形、仮死や痙攣の臨床症状、呼吸抑制を来す薬物投与を除外した 31 症例
介入	テオフィリンは 8mg/kg の初回負荷後、0.5mg/kg/hr の持続投与、ドキサプラムは 3mg/kg の初回負荷後、1.5mg/kg/hr で持続投与
主要評価項目とそれに用いた統計学的手法	①効果は治療前の発作率と治療後の発作率を nonpaired t-test で検定して短期効果を 48 時間以内として、長期効果を治療期間あるいは 7 日として、反応群と無反応群に分けた。 ②プラセボ、ドブラムおよびテオフィリンの間での治療効果の有意差検定は Fisher Exact Test で $p < 0.05$ を有意とした。 ③ドブラムおよびテオフィリンの血中濃度を測定し、PK の検討
結果(図1)	① 短期の治療効果は、プラセボとテオフィリンあるいはドブラムと有意であった。テオフィリンとドブラムの間には有意差はなかった。 ② 有意な副作用の増加はない。 ③ テオフィリンの血中濃度の平均と標準偏差は、16.52 ± 6.8mg/L(範囲 10.2-28.47)、半減期は 29.9 ± 18.4 時間、ドキサプラムの血中濃度の平均と標準偏差は 3.13 ± 1.84mg/L(範囲 1.12-4.99)、半減期は 12.81 ± 8.6 時間であった。
結論	テオフィリンとドブラムの短期治療効果はあるが、長期効果については全く不完全で 1 週間以上維持しない。
図1.	
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
現場での必要性	本邦では、未熟児無呼吸発作の治療として適応外使用であるが、テオフィリン製剤が主体で使用されていた。その治療に不応の症例を対象としてドキサプラムが一般臨床で用いられている。
開発が行われなかった理由	未熟児・新生児が禁忌項目に入っている。
7. どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	その根拠
山崎班による PK を含めた多施設共同試験	症例数は少ないがエビデンスレベル Ia(AHCPR)、I(診療ガイドライン作成手順)であるが、104 号通知では困難と思われる。その理由として:①本邦の添付文書に禁忌条項に記載されているため、他の治療法以上の治療効果を求められるが文献検索上その根拠に乏しい。

	<p>②対象症例をキササンチン製剤不応の未熟児無呼吸発作に限定するかどうかを決める必要がある。</p> <p>③ 投与方法、投与量や併用薬剤の決定が必要である</p> <p>④ 副作用に対する対応(以前に文献検索した以後にだされた文献: Maillard C et al. QT interval lengthening in premature infants treated with doxapram. Clin Pharmacol Ther 2001; 70:540-5. Sreenan C et al. Isolated mental developmental delay in very low birth weight infants association with prolonged doxapram therapy for apnea. J Pediatr 2001; 139: 832-7.)</p>
8. 現在までの働きかけとそれに対する対応	
働きかけ先	反応
キッセイ	藤村先生との息の長い話し合いがもたれている。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品等医療技術リスク評価研究事業)

平成 15 年度研究報告書

小児等の特殊患者群に対する医薬品の用法及び用量の確立に関する研究(H15-リスク-004)

(主任研究者) 大西鐘壽 (香川医科大学名誉教授、高松短期大学教授)

小児医薬品調査研究班による研究報告書

2. 日本小児循環器学会

研究課題

「小児循環器用薬剤の臨床応用の拡大にむけた、安全性、有用性の情報収集と評価」

1. 「クエン酸 Sildenafil (Viagra) の小児および若年期肺高血圧に対する有用性と安全性に関する研究」
2. 「急性期川崎病における初回ガンマグロブリン療法の至適投与量の設定と、不応例に対する治療法の選択薬剤における評価基準
3. 「川崎病における急性期から回復期、慢性期におけるアスピリンの至適投与量に関する研究」
(小児医薬品調査研究班代表委員)

佐地 勉 (東邦大学第一小児科教授、日本小児循環器学会学術委員長)

研究協力者

松裏裕行(東邦大学第一小児科、講師)

鈴木えり子(東邦大学大森病院薬剤部 小児部門)

今村恭子 Pfizer 製薬

茶木啓孝 Bayer 薬品

研究要旨： 小児循環器用薬剤に関しては、この数年間で経口 PGI₂ 製剤(肺高血圧への適応) オーフアン指定や、ガンマグロブリン単回大量療法(急性期川崎病への適応)(H15 年7月、PGE₁-CD(動脈管開存への適応)(平成 15 年 10 月)において小児への適応が得られ、着実に成果をあげてきた。

今回更に臨床上のニーズが高まり、他に有効な治療薬が少ない肺高血圧症、特に原発性肺高血圧における治療薬の治験へむけて調査研究を行った。

今回は、1、クエン酸 Sildenafil の肺高血圧に対する治療効果 2、川崎病における急性期のガンマグロブリン大量療法 3、川崎病の急性期、回復期、慢性期におけるアスピリン製剤の至適投与量に関するエビデンス収集、治療ガイドライン作成のための基盤整理のための調査を行った。

1. 「クエン酸 Sildenafil (Viagra) の小児および若年期肺高血圧に対する有用性と安全性に関する研究」

A. 研究目的

肺高血圧症は予後不良の心不全を特徴とし、肺血圧が上昇する稀な疾患で、治療薬の種類やその選択に、まだ一定の特効薬が見い出されていない。近年、成人領域において勃起不全(ED)改善薬として承認されているクエン酸 Sildenafil (Viagra) が本来は肺血管に効果を示す、phosphodiesterase-5(PDE5)の選択的阻害薬であることから、肺高血圧症患者に試験的に投与され著しい効果を挙げている。静注用 PGI₂ の持続点滴療法は投与経路が必要であり在宅管理の煩雑さもある。Sildenafil も血圧低下作用等の心血管系への副作用が懸念されるため慎重投与が叫ばれているが、肺高血圧にも極めて有用な薬剤である。

現況では、静注用 Flolan 以外には長期に有効な薬剤はなく、Sildenafil は静脈内留置の困難な新生児、乳幼児の肺高血圧治療には欠かせない製剤であり、早期の承認が期待されている。

B. 調査方法

Pfeizer 製薬の協力による情報収集に加え、研究会、学会、特に小児肺循環研究会、小児循環器学会での個別研究の成果を収集した。また全国の小児病院、循環器専門病院、大学附属病院、の小児循環器を専門とする医師 30 名によるネットワーク(NW)を形成し、情報を on time で交換するシステムを構築する準備を開始した。

C. 研究結果

これまでに文献検索上、5 つの施設(長崎大学、東京女子医科大学、東邦大学、久留米大学、日本赤十字医療センター)で、総計 30 を越える使用症例が調査された。また急性負荷試験を心臓カテーテル検査に際して行った研究も加えられていた。以上の調査結果からチェックリスト(別表参照)を作成した。これらの施設を中心に今後更にネットワークを拡充し、有効性、安全性、問題点の把握、情報収集にむけた研究を推進する予定である。

参考資料1:クエン酸シルデナフィルのチェックリスト

クエン酸シルデナフィル

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果(対象疾患)、対象患者数	
a. 医薬品名	一般名:クエン酸シルデナフィル、商標名:バイアグラ
b. 剤型	フィルムコート錠
c. 現在日本で市販されている剤型で対応可能か?	
d. 対象年齢	小児等に対する適応はない(勃起不全)。
e. 効能・効果、対象疾患	肺高血圧症に対する適応はない。 成人と同一か否か: いいえ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか: はい(成人勃起不全)
f. 年間症例数の予想 (5 万例を超えるか?)	
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・開発企業	ファイザー株式会社にて開発ならびに販売
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認: 有(勃起不全) 承認年月日: 1999年1月25日 小児での承認: 無 開発状況: 小児での開発は実施されていない
c. 海外での開発・販売企業	ファイザー社(Pfizer Inc.)
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認: 有(勃起不全) 承認年月日: 小児での承認: 無 開発状況:(勃起不全)小児での開発は実施されていない。 (肺高血圧症)小児での臨床試験を実施する予定である。
3. 日本での添付文書の記載内容	
a. 商標名	バイアグラ錠
b. 効能・効果、対象疾患	勃起不全
c. 用量・用量	勃起不全: 通常、成人には1日1回シルデナフィルとして25mg～50mgを性行為の約1時間前に経口投与する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	【慎重投与】 1. 陰茎の構造上欠陥のある患者 2. 持続勃起症の素因となり得る疾患のある患者 3. 他の勃起不全治療薬を投与中の患者 4. 出血性疾患又は消化性潰瘍のある患者 5. 高齢者(65歳以上) 6. 重度の腎障害のある患者 7. 肝障害のある患者 8. チトクロームP450 3A4を阻害する薬剤を投与中の患者 9. カルベリチドを投与中の患者 10. 多系統萎縮症のある患者
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	
4. 海外添付文書の記載内容、承認状況(できれば数ヶ国について)	
米国の状況	
EUの状況	
5. エビデンスのレベル	
Cochrane Review の評価	肺高血圧症におけるシルデナフィルに関するレビューはない。
Cochrane Review の採用文献	
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Klings E S et al. Current management of primary pulmonary hypertension. Drugs 61(13):1945-1956, 2001 原発性肺高血圧症の最近の管理	肺動脈性高血圧(PPH)は1年に100万人当たり1-2人の頻度で発生する稀な病気である。PPHは肺圧の上昇と二次的に原発性血管障害を導く。その原因は不明であるが環境要因と遺伝要因が関わる疾患であると考えられている。本論文では、PPHの最新の分類と診断及び治療についてレビューする。分類は突発性、家族性、結合繊維硬化性、HIV感染性、門脈性等である。PPHは平均生存期間が2.8年で、診断や治療が難しい。それはPPHが初期の段階でも亜急性的であるので正確な診断が困難であるからである。症状は活動時の進行性呼吸困難である。PPH患者の肺動脈は初期の肥厚から網状の繊維化像を示す。この

	<p>ような特徴的な所見は全身性動脈硬化症、HIV、門脈性高血圧、ある種の毒素でもみられる。診断は心電図、胸部 X 線検査、心エコー検査及び肺機能検査等の二次検査を行う。PPH は組織学的特徴として網状の繊維化であり、この障害の治療は困難であるが、抗凝固薬、血圧降下薬、移植など新しい治療法により症状、血行動態、死亡率などの改善がみられる。例えば、カルシウム拮抗薬、エボプロステノンなどである。強心薬も移植の橋渡しとして使用される。また、ホスホエステラーゼ阻害薬シルデナフィル(肺血管内 NO[一酸化窒素]増加作用)及びエンドセリン-1 受容体拮抗薬などの新規薬剤が治療の重要な位置を占めてきている。将来、家族や移植片培養からの遺伝情報による血管病変の病理解明により、PPH 症患者の治療オプションが広がるだろう。</p>
<p>Adatia lan et al. Recent advances in pulmonary vascular disease Curr Opin Pediatr 14:292-297, 2002 肺血管疾患における最近の進歩</p>	<p>10 年ほど前までは肺動脈高血圧の治療はジゴキシン、利尿薬、カルシウム拮抗薬、ワルファリン抗凝固薬に限られていた。近年、血管生物学と分子遺伝学の進歩により臨床に適した治療が急速に取り入れられるようになった。家族性原発性動脈高血圧と多くの散発的原発性動脈高血圧は、骨形態形成蛋白受容体 2 をコード化する染色体 2q33 が関与していることが明らかにされている。更に、血管作動性メディエーターが発見、定義され、ヒト疾患の治療薬として研究されている。プロスタサイクリン、エンドセリン受容体遮断薬、シルデナフィル、NO(一酸化窒素)は、肺動脈高血圧の遺伝的、環境的引き金により生じる肺循環への損傷を制限し、時には逆転させる有望な薬剤である。</p>
<p>Galie Nazzareno et al. Emerging medical therapies for pulmonary arterial hypertension. Prog Cardiovasc Dis 45(3): 213-224, 2002 肺動脈高血圧症の新しい治療法</p>	<p>数年前まで肺動脈高血圧症(PAH)の「伝統的」治療法は、経口抗凝固薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、ジゴキシン、酸素であった。1990 年代の 3 件の無作為化試験により、エボプロステノールの持続静注が重症 PAH 患者における機能的残量、心肺血行力学、生存率を改善することが示された。最近では、トロンボキサン阻害薬 terbogrel、プロスタサイクリン誘導体トレプロスチニル、ベラプロスト、イロプロスト、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンに関する 1100 例以上の患者を対象とした臨床試験が行われている。6 分間の歩行距離により運動能力を評価した結果、terbogrel 以外の全ての薬剤が平均運動能力を改善した。しかしながら、これらの試験は合併する臨床イベント、QOL、血行力学に対する効果、対象とした PAH 患者の重症度と病因がそれぞれ異なっている。死亡率に対して効果を認めた臨床試験はなく、それぞれ個々の患者において予測不可能と思われる副作用が認められる。現在、上記の薬剤に加えてシルデナフィル、sitaxentan、ambisentan、L-アルギニンなどの新薬の臨床試験が行われている。これらの新しい治療法が利用可能になれば、個々の患者のリスクとベネフィットの比較を考慮した最も適した治療法を選択できるようになるであろう。</p>
<p>Wilkins M.R. et al. Developments in therapeutics for pulmonary arterial hypertension Minerva Cardioangiol 50: 175-187, 2002 肺動脈性高血圧の治療法の開発</p>	<p>肺動脈性高血圧の治療法についての概説。最近、一次性肺動脈性高血圧の病因に関して、患者の多くに BMPR2 及び ALK-2 遺伝子の突然変異が認められることが報告されている。これらの遺伝子は TGF-β 受容体スーパーファミリーをエンコードし、その完全性が正常な肺血管構造及び機能維持に重要である。また、肺血管に対して選択的に作用する経口薬剤にボセンタン及びシルデナフィルがある。シルデナフィルは 5 型ホスホエステラーゼ(PDE5)の選択的阻害薬であり、PDE 活性の阻害が肺血管の緊張に重要であることが in vitro 試験において示されている。また、シルデナフィルは動物及びトロンボキサン作動薬の U46619 またはプロスタグランジン F2α により収縮したヒトの肺動脈圧を濃度依存性に低下させることが報告されている。健康人にシルデナフィル 100mg を 11%酸素吸引の 1 時間前に事前に経口単回投与したところ、低酸素症への昇圧反応が有意に低下したが、全身血圧に対する作用は認められなかった。また、イロプロスト吸入投与及びシルデナフィル経口投与の血行動態に対する作用を比較した場合、肺動脈圧低下作用はイロプロストの方が強かったが、作用はシルデナフィルで長時間持続した。更に、両薬剤を併用したところ、全身循環には影響は認められず、肺循環に対する相乗作用が認められた。</p>
<p>Rubin Lewis J Therapy of pulmonary hypertension: Targeting pathogenic mechanisms with selective treatment delivery Crit Care Med 29(5):1086, 2001 肺高血圧の治療:選択的治療による病理メカニズムのターゲティング</p>	<p>最近開発されているサイクリックグアノシン 1 リン酸(cGMP)の選択的ホスホエステラーゼ阻害薬(PDE5)の内、最も注目されているのは男性の勃起不全を治療するシルデナフィルである。予備研究で、シルデナフィルによる PDE5 阻害は肺動脈高血圧の治療に有用と思われた。PDE5 阻害薬の経口あるいは静注は実験的急性肺血管収縮の iNO の血管拡張作用を相乗的に延長させた。シルデナフィル単独あるいは他の治療様式との併用を適切にデザインした臨床試験が、本剤の作用評価に要求されている。病原機序をターゲットとした肺動脈高血圧の治療に対する新しいアプローチが開発されつつある。iNO と PDE5 阻害薬の併用に加え、エンドセリン-1 遮断薬とプロスタノイドを併用は研究に値する。これらの研究によって 2,3 年以内にはより効果的でより忍容性に優れた肺動脈高血圧の治療が出現するであろう。</p>
<p>Lodato Robert F Viagra for impotence of pulmonary vasodilator therapy?</p>	<p>PDE-5 は cGMP を特異的に不活化し、シルデナフィルやザプリナストのような薬剤により阻害される。肺高血圧症動物モデルにおいて、ザプリナストによる肺血管の選択的拡張、NO(一酸化窒素)による肺血管拡張の持続時間及びその程度の増強が報告されているが、シ</p>

<p>Am J Respir Crit Care Med 163: 312-322, 2001 肺血管拡張治療のバイアグラ?</p>	<p>ルデナフィルでも同様の報告がなされている。肺高血圧症患者において、シルデナフィルは、NO 吸入と同様の効果がみられ、両薬剤の併用で、どちらかの単独時より有効であった。ジピリダモールとシルデナフィルの併用により、NO 吸入中止に関連した肺高血圧のリバウンドを減弱することができる。シルデナフィル単独長期服用により、重症肺高血圧症患者の運動能力、QOL の改善がみられる。本誌に、シルデナフィルのブタにおける血行動態とガス交換への効果が報告されており、シルデナフィルは、肺動脈圧を低下させ、心拍出量を増加させたが、肺シャント流量をも増加させ、その結果、PaO₂ を低下させた。心拍出量の増加の機構は、シルデナフィルにより心臓 cGMP が増加し、PDE-3 を cGMP が阻害し、cAMP が増加して心収縮がみられると考えられる。新規の強力な cGMP 特異的 PDE-5 阻害薬は、現在の肺血管拡張剤療法の限界を克服する新しい方法となる。</p>
<p>5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容</p>	
<p>対象とする年齢の PK データ</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>二重盲検等の対照薬を用いた比較試験</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Ghofrani Hossein Ardeschir et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 360:895-900, 2002 肺線維症および肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床効果:無作為割付けコントロール試験</p>	<p>内容]肺線維症による肺高血圧症患者に対するシルデナフィル、NO、エポプロステロールの急性効果を検討した。[方法]無作為割付けコントロールオープン試験により、16 例を対象に、各 8 例に NO 吸入後エポプロステロール(平均 8.0ng/kg/分)静注またはシルデナフィル 50mg 経口投与を行った。[結果]肺血管抵抗係数は NO により 21.9%低下(95%の信頼区間で-14.1 から-36.2%)し、エポプロステロールでは 36.9%(同様に-24.4%から-59.6%)、シルデナフィルでは 32.5%(同様に-10.2%から-59.6%)低下した。肺/全身血管抵抗比が低下したのは NO とシルデナフィルのみであった。多重不活ガス排泄測定で、投与前は換気血流(V/Q)面積低下を認め、プロスタサイクリンはこれを増加させるとともに動脈血酸素飽和度を低下させた。NO とシルデナフィルは V/Q を是正するとともに酸素分圧を上昇させた。副作用は認めなかった。[考察]シルデナフィルは重篤な肺線維症における肺高血圧症患者に対して、選択的に肺血管を拡張させガス交換を改善した。</p>
<p>Zhao L et al. Sildenafil Inhibits Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension Circulation 104:424-428, 2001 シルデナフィルは低酸素症誘発性肺高血圧を抑制する</p>	<p>ヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対する PDE5 阻害薬シルデナフィルの作用について、無作為化二重盲検プラセボ対照試験により検討した。健康人 10 例を対象とし、シルデナフィル 100mg またはプラセボを投与し、1 時間後に 11%酸素を 30 分間吸入させた。肺血管圧(PAP)を心臓カテーテルにより測定したところ、プラセボ群で 56%の PAP 上昇が認められたが、この作用はシルデナフィル投与により阻害された。全身血圧に対するシルデナフィルの有意な効果は認められなかった。一方、正常マウス及び内皮 NO(一酸化窒素)合成酵素(eNOS)欠損マウスより単離した灌流肺において、シルデナフィルは低酸素肺血管収縮を減弱した。さらにシルデナフィル 25mg/kg/日を 3 週間経口投与したマウスでは、左心収縮期血圧の有意な低下(p<0.05)及び左室肥大の若干の抑制、肺血管リモデリングの抑制が認められ、これらの作用は eNOS マウスでは減弱された。これらの結果から、シルデナフィルはヒト及びマウス低酸素症誘発性肺高血圧に対する抑制効果を有し、eNOS-NO-cGMP 経路の関連が示唆された。</p>
<p>Ghofrani Hossein Ardeschir et al. Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension Ann Intern Med 136:515-522, 2002 重篤な肺高血圧症に対する経口シルデナフィルと吸入イロprostによる併用治療</p>	<p>肺高血圧症に対する経口シルデナフィル単独及び吸入イロprostとの併用での安全性と有効性を、無作為化オープン対照比較試験で検討した。重篤な肺動脈高血圧症(n=16)、慢性血栓性肺高血圧症(n=13)または左肺動脈の形成不全による肺高血圧症(n=1)を有する患者 30 例に、吸入 NO(一酸化窒素)とエアゾール化イロprost(吸入量 2.8 μg)を与えた。その後無作為に 4 群に分け、経口シルデナフィル 12.5mg、経口シルデナフィル 50mg、シルデナフィル 12.5mg+吸入イロprostまたはシルデナフィル 50mg+吸入イロprostのいずれかを投与した。肺血管弛緩作用(肺血管抵抗の最大低下と心臓インデックスの増加)はシルデナフィル 50mg+吸入イロprostが最も強く、次いでシルデナフィル 12.5mg+吸入イロprostであった。イロprost単独及びシルデナフィル 50mg はほとんど同等の効果であったが、併用投薬より弱く、シルデナフィル 12.5mg と NO が最も効果が弱かった。シルデナフィル 50mg+吸入イロprostを投与された患者における肺血管弛緩作用の最大変化率は-44.2%で、NO に対する反応の-14.1%と比較して、有意に大きかった。シルデナフィル 50mg+吸入イロprostの投与により血管弛緩作用は 3 時間以上持続したが、全身動脈圧と動脈の酸素化は維持されていた。重篤な副作用はみられなかった。以上、経口シルデナフィルは強力な肺血管弛緩作用を示し、重篤な肺動脈高血圧症及び慢性血栓性肺高血圧症において吸入イロprostと相乗的に作用して強い肺血管弛緩を起こした。</p>
<p>その他の臨床試験</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Abrams D et al.</p>	<p>小児一次肺高血圧は稀な疾患で、予後は良くない。重度の運動制限を呈して生存は 1 年</p>

<p>Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. Heart 84:e4, 2000 小児期原発性肺高血圧患者における選択的肺血管拡張薬としてのシルデナフィル</p>	<p>以下である。薬物療法としては最初にカルシウム拮抗薬で上昇した肺動脈圧の低下に向けられる。最近ではプロスタサイクリン長期療法の有用性が示されている。心肺移植術が重度の治療無反応例での治療オプションである。呼吸困難、チアノーゼそして低心拍出量を示した4歳の少女の症例を示す。初期治療のプロスタサイクリンは漸次減量し、シルデナフィルによる維持療法が実施された。3ヶ月後で運動能に高い改善を示し、副作用無しに良好な生活の質が維持された。この良好な初期成績より、シルデナフィルはこの種の患者群での治療における補助薬になると考えられる。</p>
<p>Atz Andrew M et al. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal Anesthesiology 91(1):307-310, 1999 吸入NO(一酸化窒素)離脱に対するシルデナフィルの改善効果</p>	<p>NO(一酸化窒素)は細胞内サイクリックグアノシン1リン酸(cGMP)を増加させ平滑筋弛緩を惹起させる。シルデナフィルはcGMPを選択的に加水分解するホスホジエステラーゼ5の阻害薬で、本剤が体内のcGMPを増加することによってNOの肺血管弛緩作用を強化し、もしくは急激なNO離脱によるcGMPの枯渇を防ぎ、離脱症状を改善するのではないかとという仮定のもとに3例の小児肺静脈閉鎖症にて本剤の効果を検討した。その結果、吸入NO離脱によって再発した肺性高血圧はシルデナフィルのcGMP増加作用によって2例において改善が認められたが、1例では消化吸収障害のため本剤の用量に伴ったcGMPの増加と改善効果は見られなかった。</p>
<p>Atz Andrew M et al. Sildenafil augments the effect of inhaled nitric oxide for postoperative pulmonary hypertensive crises J Thorac Cardiovasc Surg 124(3):628-629, 2002 シルデナフィルは術後肺高血圧の発症に対する吸入NO(一酸化窒素)作用を増強させる</p>	<p>患者は先天性僧帽弁狭窄症の9か月男児で、16-mm心臓代用弁を用いて上部輪状弁の交換手術を受けた。術後支援のため、ドーパミン7μg/kg/min、ミルリノン0.75μg/kg/min、ベクロニウム(筋弛緩薬)0.1mg/kg/h、フェンタニル(鎮静薬)20μg/kg/hの投与及びpH7.5以上、PO₂200mmHg以上の換気調節を実施した。左動脈圧は17mmHg、肺動脈圧は77/44mmHg(平均54mmHg)、全身血圧は91/38mmHg(平均57mmHg)であった。手術2時間後のNO(一酸化窒素)吸入により、平均肺動脈圧は選択的に31%減少し、濃度は20ppmで持続した。これらの処置にも関わらず、気管内吸入中に肺高血圧が再発した。臨床症状が術後4日間持続し、経鼻胃管によりシルデナフィル(0.3mg/kg)投与を施行した結果、心拍数、酸素飽和、全身性血圧への変化を伴わずに、肺動脈圧減少が顕著となった。シルデナフィル(0.3mg/kg)がその後4時間毎に投与された。気管内吸入またはその他の刺激中に、肺高血圧イベントは起こらなかった。術後7日目にベクロニウムを中止し、NOを20ppm×4日間、15ppm×3日間、10ppm×1日間、5ppm×5日間、3ppm×1日間と徐々に減少させ、15日目に4時間におよんで完全に中止した。この経過期間中、平均全身血圧は60%~70%を維持した。術後21日目で抜管し、シルデナフィルは術後22日目に中止した。リバウンド現象は以後36時間みられず、術後23日目に肺動脈カテーテルを外し、翌日、ICUから退室となった。</p>
<p>Bigatello Luca M et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide Anesthesiology 92(6): 1827-9, 2000 シルデナフィルによる吸入一酸化窒素の反応増強</p>	<p>シルデナフィルの全身投与に伴うNO吸入により回復した開存性卵円孔(PFO)を介する肺高血圧及び静脈血シャントが原因の重度の低酸素血症の一例を報告する。症例は52歳の重度間質性肺線維症、クローン病及び急性肺血栓塞栓症を有する女性患者が感染症と考えられる急性呼吸不全を呈した。ルエビネフィリン注入が低血圧の治療に使用され、シャント確認の為にインドシアニン希釈試験が施行された。肺動脈の低下、PFOによる血液流量の回復、右室負荷の除去そして肺移植術施行ができる様に患者を安定化させる為に、経口シルデナフィルと同時のNO吸入がなされた。体血圧に影響せず、PA圧は急速に低下し、NO中止後ベースライン値に戻った。本薬の25mgの投与により、NO吸入のみで得られる同様なPA圧低下が見られ、投与後のNO吸入再開で更に低下した。シャントの改善が見られ、PaO₂もNO+本薬でそれぞれの単独より上昇した。しかしながら、患者は肺感染の悪化と実質浸潤の進展により死亡した。本例において、本薬によりNO作用の一時的強化が示された。可逆性右・左心シャントに伴う肺高血圧及び低酸素血症の治療に対し、本薬の低用量はNO吸入の有用な補助薬である事が示された。この使用は本症例では安全性の問題は無かったが、重篤な患者においての強力な血管拡張薬の使用は常に注意を有する。</p>
<p>Wilkens Heinrike et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension Circulation 104:1218-1222, 2001 原発性肺高血圧患者における吸入イロprostと経口シルデナフィルの併用効果</p>	<p>早期肺高血圧(PPH)患者5例における吸入イロprostと経口シルデナフィルを併用した場合の有効性についてクロスオーバー試験法により検討した。試験は吸入イロprost、シルデナフィル、イロprostとシルデナフィル併用の順に行い、投与量はイロprost 8.4~10.5μg、シルデナフィル25~100mgとし、それぞれの薬物投与後120分間の肺血管圧(PAP)を経時的に測定した。シルデナフィルは初回25mg投与から30分後に25mg、効果が認められない場合さらに30分後に50mgを投与した。測定終了後、血行動態パラメータが正常値に回復後、次の薬剤での試験を開始した。シルデナフィル投与試験後のイロprost投与は30分後に実施し、これを併用試験とした。吸入イロprostとシルデナフィル単独投与時の効果を比較した場合、イロprost、シルデナフィルのPAP平均減少幅は9.4±1.3、6.4±1.1とイロprost投与群で有意な減少効果が認められた(P<0.05)。シルデナフィル群での平均PAP値の減少幅は1回目の25mg投与後で最も大きかった。一方、併用試験でのPAP平均減少幅は13.8±1.4と、イロprost単独投与の9.4±1.3と比較して有意に大きか</p>

	<p>った(P<0.009)。試験中、心拍数、全身血圧の変化、重篤な副作用は認められなかった。これらの結果から、早期肺高血圧患者における吸入イロプロストと経口シルデナフィルの併用は有用であることが示唆された。</p>
<p>Schumacher Yorck O et al. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension AIDS 15(13):1747-8, 2001 HIV 関連肺高血圧患者におけるシルデナフィル</p>	<p>HIV 感染を伴う肺高血圧患者 2 例におけるシルデナフィルの効果について検討した。患者 1 は 41 歳の男性、患者 2 は 38 歳の女性で、日和見感染症状は認められなかった。シルデナフィル投与前の肺高血圧症状は両患者共中等度であり、投与 2 時間以内に肺血圧は患者 1 で 20%、患者 2 で 22%低下した。患者 2 の肺圧は投与 9 時間後には投与前の値に戻ったが、患者 1 では低値を持続した。経過確認中に副作用は認められず、肺圧の減少度は動物実験の結果に類似していた。成人及び幼児の原発性肺高血圧の治療においてシルデナフィルの有効性を予測する意見があり、これを踏まえて患者 1 ではシルデナフィル 50mg を 1 日 2 回投与した。超音波心臓検査を 3 カ月間継続したところ、患者 1 の肺血圧はシルデナフィル投与中に投与前の 20%を維持した。患者の臨床症状は著しく改善し、呼吸困難は回復し、運動許容能の改善も認められた。これらの結果から、HIV 感染肺高血圧患者治療においてシルデナフィルの有用性が示唆されたが、この結果を確認するためには更なる試験実施が必要と考えられた。</p>
<p>Watanabe Hiroshi et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension Clin Pharmacol Ther 71:398-402, 2002 原発性及び続発性肺高血圧症に対するシルデナフィル</p>	<p>原発性肺高血圧症患者 1 例(40 歳)と膠原病による続発性肺高血圧症患者 1 例(45 歳)を対象に、まず急性の血行力学的効果を評価するために心カテーテル法施行時に経口シルデナフィル 50mg を投与した。次いで、経口 25mg 1 日 2 回の維持投与を行い、3 カ月後再度心カテーテル法を行って(最終投与の 15 時間後)、長期の血行力学的効果を評価した。また、その心カテーテル法施行時に経口シルデナフィル 50mg を投与し、長期投与後の急性の血行力学的効果も評価した。結果、シルデナフィルは大動脈圧には影響がなかったが、肺動脈圧を有意に低下させ、心係数を高めることによって肺血管抵抗を低下させた。経口 25mg 1 日 2 回の長期維持療法は副作用なしに患者の臨床状態を著明に改善し、ニューヨーク心臓協会心機能分類がクラス III からクラス II に回復した。長期投与後もシルデナフィルの急性効果は十分に維持され、耐性はなかった。以上、シルデナフィルは肺高血圧症患者において良好な長期の血行力学的効果及び安全性を有し、肺血管拡張薬として有用であり、今後これらの結果を確認するより大規模な試験が必要である。</p>
<p>Michelakis Evangelos et al. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide Circulation 105:2398-2403, 2002 経口シルデナフィルは肺動脈高血圧患者にとって有効な特定肺血管拡張薬である吸入 NO(一酸化窒素)との比較</p>	<p>重篤な肺高血圧症(PHT)の患者の予後は不良である。予後の評価と治療の指導のため、吸入一酸化窒素(iNO)が使用されている選択的肺血管拡張薬の短期血液動態試験を実施した。5 型ホスホジエステラーゼ阻害薬であるシルデナフィルの経口投与が iNO の安全で有効な代替治療であるとの仮説を立てた。心肺移植が考慮されている患者 13 例(44±2 歳、男性 4 例、女性 9 例)を検討した。原発性 PHT 9 例、肺動脈高血圧 2 例、続発性 PHT 2 例であった。血液動態と cGMP 血清値を、ベースライン時、iNO(80 ppm)、シルデナフィル(75 mg)、iNO+シルデナフィルの各ピーク効果時に測定した。結果、肺血管抵抗の低下は、iNO(-19±5%)とシルデナフィル(-27±3%)で類似していたが、シルデナフィル+iNO(-32±5%)は iNO 単独よりも有効であった。シルデナフィル単独及びシルデナフィル+iNO は心係数(各々 17±5%と 17±4%)を上昇させたが、iNO 単独では(-0.2±2.0%)上昇はみられなかった。肺毛細血管楔入圧は、iNO では上昇したが、シルデナフィルでは低下傾向であった(+15±6% 対 -9±7%)。全身動脈圧は各群とも類似しており、投与による低下はなかった。cGMP レベルは、iNO とシルデナフィルで同程度に上昇したが、併用では相乗作用により cGMP レベルが上昇した。以上、シルデナフィル単回経口投与は、iNO と同等かつ有効な選択的肺血管拡張薬であることが示された。シルデナフィルは、心拍出量を上昇させ、楔入圧を上昇させないことから、iNO よりも優れている可能性が示唆された。</p>
<p>Singh B et al. Sildenafil in the management of primary pulmonary hypertension Indian Heart J 54:297-300, 2002 原発性肺高血圧症の治療管理におけるシルデナフィル</p>	<p>通常の薬剤療法が困難である原発性肺高血圧症患者 2 例におけるシルデナフィルの使用例を報告する。症例 1(30 歳女性)はカルシウム拮抗薬(アムロジピン)、ワルファリン、ジゴキシン、利尿薬による通常の治療を開始した。アムロジピンは 1 日 1 回 2.5mg から 1 日 2 回 15mg へと漸増した。初期は機能的用量の増加を示したが、これは短期的で、ニューヨーク心臓協会機能クラス IV 度へと次第に悪化した。この段階で、経口プロスタサイクリン類似薬であるベラプロスト(1 日 4 回 10 µg)を追加投与し、毎 2 週毎とに漸増し、最大耐量の 1 日 240 µg まで投与した。2 カ月後も改善がみられず、シルデナフィル 1 日 3 回の投与を開始し、1 日 4 回 100mg まで漸増した。アムロジピンは減らし、利尿薬は継続した。患者は改善し、利尿薬及びシルデナフィル併用療法を 5 カ月継続した後、心エコー検査で 44mmHg の肺動脈圧を示した。症例 2 例は最高量の経口カルシウム拮抗薬(アムロジピン、1 日 2 回 15mg)及び抗凝血薬による治療を開始した。治療開始から 6 週目に心カテーテル法をくり返したところ、心エコー検査または肺血管抵抗になんらの改善もみられず、次第に重症心不全、低酸素血症を発現した。シルデナフィルを 1 日 3 回経口投与したところ顕著に改善がみられ、投与量を漸増していった結果、心エコー検査で右室収縮期血圧が約 130mmHg から 68mmHg まで減少した。この患者 2 例は通常の治療法に対し効果なしてあったが、シルデナフィルにより</p>

	臨床的改善を示した。従って、原発性肺高血圧症におけるシルデナフィンは、極めて有効であるが示された。
Lepore John J et al. Effect of sildenafil on the acute pulmonary vasodilator response to inhaled nitric oxide in adults with primary pulmonary hypertension Am J Cardiol 90:677-680, 2002 原発性肺高血圧症患者におけるNO(一酸化窒素)吸入に対する急性肺血管拡張反応へのシルデナフィンの影響	シルデナフィンはヒトにおいて肺血管拡張作用を有し、吸入NO(一酸化窒素)の肺血管拡張作用を増強し、NO吸入中止後の肺高血圧のリバウンドを予防することが、症例報告で示唆されてきた。本稿では、Massachusetts General Hospitalに来院した原発性肺高血圧患者9例に対してシルデナフィンを50mgを単独で経口投与した際と吸入NOと併用した際の血液動態作用について報告する。これらの患者は、原発性肺高血圧を少なくとも1年間以上呈し、肺動脈圧が最低25mmHgという基準を満たしていた。投与前の大気呼吸時、5分間の90%O ₂ 呼吸後、5分間の80ppm NOガス呼吸後、更に、NO呼吸中止5分、10分、15分後に血液動態(肺動脈圧、肺血管抵抗)を測定した。更に、シルデナフィン投与1時間後、NO吸入中、NO呼吸中止5分、10分、15分後に測定した。結果、原発性肺高血圧症患者9例へのシルデナフィン単独投与は、肺と全身の血管拡張を引き起こし、心係数を増大させた。NO吸入と併用投与した際には、シルデナフィンはNOの肺血管拡張作用を増強・延長させ、シルデナフィン非存在下でNO吸入後に発生するリバウンドである肺血管収縮を予防した。
Ghofrani Hossein A Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension J Am Coll Cardiol 42(1):158-164, 2003 重症肺高血圧症におけるイロprost吸入剤の補助療法としての経口シルデナフィン長期投与	[内容]イロprost吸入剤投与中での効果が減弱した肺高血圧症に対するシルデナフィン経口投与併用効果を検討した。[方法]イロprost長期吸入療法施行中の12例を対象に、イロprost投与は継続したまま、シルデナフィンを12ヶ月間経口投与した。[結果]イロprost投与前の6分間歩行距離は217±31mで、イロprost投与開始により最初の3ヶ月で305±28mに改善したが、その後悪化し、18±4ヵ月後は256±30mであった。シルデナフィン併用投与により歩行距離は3ヵ月後に346±26mと改善し12ヵ月後も効果は持続していた(349±32m, p=0.002)。ニューヨーク心臓協会機能分類もシルデナフィン投与により改善し、肺血管抵抗も有意な改善を認めた(p=0.036)。併用療法中2例が肺炎で死亡したが、その他の重篤な有害事象は認めなかった。[考察]プロスタノイド投与中にもかかわらず症状が悪化した肺高血圧症患者に対して、シルデナフィン併用投与は運動適応能力と肺血行動態を改善するものと思われる。
その他(学会発表要旨など)	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
渡辺 裕司 他 第3回肺高血圧症治療研究会 一般演題1 (Session 1-1) 肺高血圧症に対するシルデナフィン治療の臨床的検討	肺高血圧症患者7例を対象に、シルデナフィン25mgを1日2回経口投与し、その急性効果と3ヵ月後の心行動態の変化を心臓カテーテル検査法により検討した。シルデナフィンの急性効果は、大動脈圧を低下させず、肺動脈平均圧を低下させ、心係数の増加、肺血管抵抗は低下した。長期効果として、自覚症状の著明な改善と運動耐用量の改善がみられた。以上の結果から、大規模な多施設共同研究によりシルデナフィンの有効性をさらに検証することが必要であるとともに、長時間作用型製剤の開発も重要な課題と思われた。
石倉 健 他 第3回肺高血圧症治療研究会 一般演題2 (Session 1-2) 続発性肺高血圧症に対するSildenafilとBeraprost Sodiumの急性効果の比較	続発性肺高血圧症2例に対して、1日目にはシルデナフィン50mgを、2日目にはベラプロスト40μgを投与し、その急性血管反応の比較を行い、治療効果について検討した。総肺血管抵抗はともに同等の低下を認めるものの、シルデナフィン経口投与ではベラプロストに比べ収縮期血圧を低下させず、平均肺動脈圧を低下させた。シルデナフィンはベラプロストと比べ作用時間が長く、より選択的に肺動脈圧を拡張させるため、続発性肺高血圧症にも有効な薬剤であると思われた。
Schulze-Neick I et al. Intravenous sildenafil (Viagra(R)) and pulmonary vascular resistance in children with congenital heart disease Eur Heart J 22:76, 2001 先天性心疾患を有する小児における静注シルデナフィン(バイアグラ)と肺血管抵抗	先天性心疾患患者における肺血管抵抗(PVR)の増加は術後罹患率や死亡率に対して依然として有意なリスク要因であり、これは肺内皮における一酸化窒素(NO)の産生不可に起因している。NOの吸入やその他の内因性NO産生を促す方法が有効であることは知られているが、それらの作用は一定でない。今回、先天性心不全及び肺高血圧症を有する小児11例(0.32~15.4歳)を対象にルーチンの術前心カテーテル検査時の肺血管抵抗に及ぼすホスホジエステラーゼ5阻害薬であるシルデナフィンの作用を検討した。ルーチン血行動態を測定し、血管造影前に低濃度のFiO ₂ (0.65)換気状態でシルデナフィン(0.33mg/kg/10分及び0.66mg/kg/10分)静注前後にNO(20ppm)を吸入させた。PVRはフィックの原理により測定した。その結果、シルデナフィンはNOよりもPVRIに大きな低下をもたらした(P<0.05)、特にPVRIがやや上昇した患者に顕著であった。以上、シルデナフィンは肺高血圧症において補足的治療選択肢となり得る有効な肺血管拡張薬であることが示された。
Lepore John J et al. Sildenafil is a Pulmonary Vasodilator which Augments and Prolongs Vasodilatation by Inhaled Nitric Oxide in Patients with Pulmonary Hypertension Circulation 100(18 suppl): I-240, 1999	選択的肺血管拡張薬である吸入一酸化窒素(iNO)は、血管平滑筋細胞(cGMP)を増加させる。シルデナフィンは、PDE5によりcGMP異化作用を抑制する。iNO、シルデナフィン及びiNO+シルデナフィンの血行動態への影響を評価するため、21例の肺高血圧患者(平均PA 49±2 mmHg)で検討した。13例の肺毛細血管楔入圧は≤12(肺動脈疾患)、8例では>12(うつ血性心不全)であった。患者は、各iNO期間後の15分の洗い出しにより、50mgの経口シルデナフィンの前後に、>90%O ₂ と80 ppm iNOを吸入した。その結果、iNOとiNO+シルデ

<p>シルデナフィは肺高血圧症の患者において吸入一酸化窒素による血管拡張を増加かつ持続させる肺血管拡張薬である</p>	<p>ナフィは、平均 PA、肺血管抵抗、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させた。シルデナフィは、平均 PA と肺血管抵抗を低下させたが、肺血管抵抗/体血管抵抗比を低下させなかった。iNO+シルデナフィは、それぞれの薬剤単独の場合よりも、肺血管抵抗を低下させ、心係数を上昇させた。平均動脈圧は、iNO、シルデナフィ、iNO+シルデナフィにより未変化のままであった。マイクロノメーター右室(肺動脈疾患)及び左室(うっ血性心不全)カテーテル法では、収縮期及び拡張期機能が iNO またはシルデナフィで未変化のままであることを示した。iNO の肺血管拡張効果の t1/2 はシルデナフィにより持続した(19.4±3.2 対 4.5±1.3 分)。以上より、(1)iNO 及び iNO+シルデナフィは選択的肺血管拡張薬である、(2)シルデナフィは非選択的肺血管拡張薬である、(3)シルデナフィは iNO の肺血管拡張効果を増加かつ持続させる、(4)iNO とシルデナフィは心室収縮または拡張機能を変化させない、と結論した。</p>
<p>その他 (Commentary, Editorial, News etc.)</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Sanjay Prasad et al. Sildenafil in Primary Pulmonary Hypertension N Engl J Med 343(18):1342, 2000 原発性肺高血圧症におけるシルデナフィ</p>	<p>21 歳の男性が 3 年間にわたる悪化する呼吸困難と 4 カ月にわたる休息なしには 90m 以上は歩けない病歴で入院した。身体検査で肺性高血圧症の兆候が明らかとなった。胸部レントゲン撮影で、原発性肺高血圧症と関連する典型的な変化がみられた。右心室の拡張がみられ、肺-動脈収縮期圧は 120mmHg であったが、左心室は機能を維持していた。CT スキャンで近位及び分節肺動脈の大きな弛緩がみとめられた。心筋の酸素消費は、7 分間の運動後に 15.1ml/kg/分であった。エポプロスタノールの持続注入と肺移植を断つたために、シルデナフィによる治療を初回量 50mg1 日 1 回から開始し、忍容性は良好であった。用量を調節し 100mg1 日 5 回の維持量に到達したが、副作用はみられなかった。唯一の併用薬は抗凝固薬のワルファリンであった。3 カ月の追跡で、状態は劇的に改善し、通常のエアロビクス運動を 1 時間できるようになった。肺-動脈収縮期圧は 90mmHg で、心筋の酸素消費は 12 分間の運動後に 20.3ml/kg/分であった。治療前クレアチニン ml 当たり 183nmol(正常値は 51 以下)であった cGMP 値が、治療過程の追跡でクレアチニン ml 当たり 33.5nmol に低下していた。</p>
<p>Wilkins Martin R et al. Progress in, and future prospects for, the treatment of primary pulmonary hypertension Heart 86:603-4, 2001 原発性肺高血圧症の治療における進歩と将来の展望</p>	<p>過去数年間、原発性肺高血圧症(PPH)はプロスタサイクリンにより治療されてきた。もし治療しなければ、PPH は予後が悪く平均生存期間は 2.5 年である。プロスタサイクリン注入は、PPH 及び強皮症の二次性肺高血圧症患者において運動耐性と肺行動態の改善をもたらす。しかし、静注プロスタサイクリンには投与の難しさの他に、慢性血管アクセスによる感染症のリスクや嘔吐、全身性低血圧症、めまい、失神、潮紅、頭痛などの副作用がある。現在、経口投与で有効なプロスタサイクリン誘導体の開発が進められている。新規治療法として興味を持たれているのは、エンドセリン受容体拮抗薬とシルデナフィのようなホスホジエステラーゼ(PDE)5 型阻害薬である。肺には、NO(一酸化窒素)とナトリウム排泄増加ペプチドの血管作用を仲介する環状 GMP を代謝する PDE5 が豊富である。動物実験において、低酸素曝露前の PDE5 阻害は低酸素による肺高血圧症とそれに続く血管リモデリングを減弱した。内皮の NO 合成酵素を遺伝的に欠くマウスにおいても PDE5 阻害薬は反応を示し、環状 GMP の他の作用にも好ましい効果を及ぼしているとみなされている。ヒトにおけるシルデナフィ 100mg の単回経口投与は、健康人において 11%酸素に対する圧反応を阻害した。症例報告で、PPH 患者に経口シルデナフィがプロスタサイクリンの代替として用いられ、初期の成功を収めている。PPH 患者におけるシルデナフィの今後の評価が期待される。その他、家族性 PPH 患者における遺伝的要因もみだされておられ、今後その方面からのアプローチも期待される。</p>
<p>Littera R et al. Long-term treatment with oral sildenafil in a thalassemic patient with pulmonary hypertension Blood 100(4):1516, 2002 肺高血圧症を併発したサラセミア患者の経口シルデナフィ投与による長期間治療</p>	<p>経口シルデナフィの長期間投与により、併発していた肺高血圧症の回復が認められたサラセミア症患者(34 歳、男性)の症例報告。患者は中間 β サラセミア患者で 18 歳時に脾摘出の既往歴があり、32 歳時より通常輸血及び鉄キレート療法を開始していた。肺高血圧症症状が認められたため、シルデナフィ 25mg を 1 日 2 回、1 カ月間経口投与し、その後投与量を 1 回 50mg に増量した。15 カ月後に右室の大きさが正常状態に回復した。呼吸機能には若干の制限的換気パターンが認められたが、全身血圧は正常であり症状の改善が認められた。シルデナフィ投与により一過性の鼻粘膜充血が認められた以外の副作用は認められず、安全であった。以上の結果より、シルデナフィは選択的な降圧作用を有し副作用発現リスクが低いこと、経口投与が可能であることから、肺高血圧症の通常治療法における選択肢の一つと成り得ることが示唆された。またシルデナフィのサラセミア患者のうっ血性心不全発症リスクの低下作用については更に検討する必要がある。</p>
<p>Zimmermann A T et al. Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension</p>	<p>長期シルデナフィ単独治療で原発性肺高血圧が改善した初めての症例報告。患者は 39 歳の非喫煙男性で、3 年前から易疲労感、咳、呼吸困難があった。心疾患や呼吸器疾患の病歴はなかった。心エコー検査で左心室のサイズと機能は正常であったが、右心室拡張と右心室収縮期圧の上昇があった。ニフェジピンで 12 カ月間治療するも改善はみられなかつ</p>

<p>Intern Med J 32:421-429, 2002 シルデナフィは原発性肺高血圧における右心室パラメーターと QOL を改善する</p>	<p>た。ワルファリン抗凝固薬は患者が拒否した。経口シルデナフィを使用する承諾を得た。ベースラインで 120mmHg であった右心室収縮期圧は、シルデナフィ 50mg 服用 30 分後に 95mmHg に低下した。患者は 50mg 1 日 3 回の服用を続けた。4 週後の心電図に変化はなかったが、シルデナフィ服用を 50mg 1 日 4 回にするとやや改善をみた。右心室のサイズも縮小した。治療前と治療中のアンケート結果を比較した結果、QOL の改善の持続が証明された。患者はシルデナフィにより一時的頭痛、消化不良、潮紅をみたが、忍容性は良好であった。肺血管拡張に及ぼすシルデナフィの有益作用が長期にわたり維持され得るか否か、更に、タキフィラシーが起こり得るか否かを確認するための長期試験の必要に加えて、最適用量・用法、既存治療との付加的役割を評価するための試験も必要もある。</p>
<p>Cubillos-Garzon LA et al. Sildenafil in secondary pulmonary hypertension Int J Cardiol 89:101-102, 2003 二次性肺高血圧症に対するシルデナフィ</p>	<p>[内容]心房中隔欠損症による二次性肺高血圧症の女性に対するシルデナフィ経口投与の臨床効果を検討した。[症例報告]症例は 44 歳の女性。2 年前からの機能分類 III の呼吸困難歴と 6 ヶ月前からの顔回のチアノーゼ。精査にて III/IV 段階の肺高血圧症、心エコーで右心房と心室拡張と右心房中隔欠損。収縮期肺動脈圧は 120mmHg であったが左心収縮機能は保たれていた。患者が外科的処置を拒否したため、シルデナフィ 25mg/日経口投与を開始し 100mg/日まで漸増投与した。副作用は認めず、収縮期血圧は安定していた。4 ヶ月後、機能分類 I に改善し、チアノーゼも消失した。安静時末梢動脈血酸素飽和度は 86%と改善し、有酸素運動が可能となり、収縮期肺動脈圧は 74mmHg と 36%の低下を認めた。[考察]本例において、シルデナフィにより収縮期肺動脈圧の低下とともに臨床的改善を認めた。さらに本剤によるプロスペクティブ検討が望まれる。</p>
<p>その他(動物を対象とした試験)</p>	
<p>著者、雑誌名、ページ、発行年など</p>	<p>記載内容のサマリー</p>
<p>Weimann Jorg et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension Anesthesiology 92:1702-12, 2000 シルデナフィは急性肺高血圧を伴う覚醒仔羊における肺血管拡張薬である</p>	<p>シルデナフィの肺・体血管拡張作用を検討した。トロンボキサン類似体の U46619 誘発性の急性肺高血圧の覚醒子ヒツジに本薬の 12.5, 25 及び 50mg を投与して、肺・体性血行動態への作用を調べた。更に本薬とザプリナスト(PDE5 阻害薬)の NO 吸入による肺血管拡張作用に及ぼす影響の比較及び本薬誘発性の肺拡張への L-NAME(内因性 NO 生成インヒビター)の作用を試験した。本薬の累積用量(12.5, 2.5 及び 50mg)により、肺動脈圧はそれぞれ 21, 28 と 42%の低下を示し、肺血管抵抗はそれぞれ 19, 23 と 45%低下した。体動脈圧は最大用量で 12%のみ低下した。本薬及びザプリナストによる吸入 NO による肺血管系の拡張能への増強作用は認められなかった。本薬ではなく、ザプリナストにより NO 吸入中止後の肺血管拡張期間の有意な延長が見られた。L-NAME 注入より本薬誘発性の肺血管拡張は阻止された。本薬は急性肺高血圧ヒツジの動物モデルにおいて選択的肺血管拡張薬であり、NO 依存性機序を介して肺血管拡張を誘発する。ザプリナストとは異なり、本薬は NO 吸引による肺血管拡張作用の延長作用を示さなかった。</p>
<p>Ichinose F et al. Nebulized sildenafil is a selective pulmonary vasodilator in lambs with acute pulmonary hypertension Crit Care Med 29:1000-1005, 2001 噴霧したシルデナフィは急性肺高血圧症の仔羊における選択的肺拡張薬である</p>	<p>吸入 NO(一酸化窒素)の有無に関わらず、エアゾールシルデナフィの吸入によってヒツジ肺高血圧モデルで肺血管拡張を起こるかどうかにについて検討した。シルデナフィ 10mg 及び 30mg 含有エアゾールは選択的に肺動脈圧をそれぞれ 21±3%, 26±3%減少させた。シルデナフィ 10mg と 2ppm 及び 5ppm NO を同時吸入している間、肺動脈圧はそれぞれ 35±3%, 43±2%減少した。シルデナフィの吸入の結果、全身酸素化の損傷もなく、右-左肺内シャントの増加もなく、右-左シャントを減少させる NO 吸入能力も損傷されなかった。吸入シルデナフィは吸入 NO の肺血管拡張作用を増強する選択的血管拡張薬である。</p>
<p>Shekerdemian Lara S et al. Intravenous Sildenafil Lowers Pulmonary Vascular Resistance in a Model of Neonatal Pulmonary Hypertension Am J Respir Crit Care Med 165:1098-1102, 2002 新生児肺性高血圧モデルにおけるシルデナフィ静注による肺血管抵抗性低下作用</p>	<p>5 型ホスホジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬シルデナフィ静注による肺血管抵抗性低下作用をブタ新生児肺性高血圧モデルを用いて検討した。子ブタ 18 匹の気管内に胎便を注入し肺性高血圧を惹起した。このうち 6 匹にはシルデナフィを 2 時間静注し、6 匹には NO(一酸化窒素)を 2 時間吸入させ、6 匹は対照群とした。ブタモデルにおいて、胎便吸入により肺血管抵抗性は 70%増加し、酸素化指標は 100%以上増加した。対照群においてはその後肺血管抵抗の上昇が認められたが、NO 吸入群では 2 時間の処置後に肺血管抵抗性は 40%減少した。シルデナフィ静注群では点滴開始 1 時間後から肺血管抵抗性の上昇が完全に抑制された。シルデナフィ及び NO 処置による全身血行動態への影響は認められなかった。またシルデナフィ投与により心拍出量は 30%増加したが、酸素化への影響は認められなかった。以上より、ブタ新生児肺性高血圧モデルにおいて PDE-5 阻害薬シルデナフィは、NO と同等以上に選択的かつ有用な肺血管拡張作用を有することが示唆された。</p>
<p>Zhao Lan et al. Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity Circulation 107:234-237, 2003</p>	<p>[内容]シルデナフィの効果に対するナトリウム利尿ペプチド受容体(NPR)を、NPR に結合するグアニルシクラーゼである NPR-A 欠損マウスを用いて検討した。[方法]NPR-A 同型接合マウス(NPR-A+/+)と低酸素血症により肺高血圧症を起こす無発現変異体(NPR-A-/-)マウスを用いて検討した。[結果]シルデナフィは上記遺伝子型ともに摘出還流肺に対する急性低酸素症による昇圧反応を抑制した。この効果は心房性ナトリウム利</p>

<p>肺高血圧症におけるホスホジエステラーゼ5阻害の薬効はナトリウム利尿ペプチドに影響される</p>	<p>尿ペプチドの存在により(NPR-A+/+)では増強され、(NPR-A-/-)では増強されなかった。In vivoにおいて、NPR-A変異体の右心室収縮期血圧(RVSP)はNPR-A+/+マウスより高く、シルデナフィル投与によっても変化なかった。両遺伝子型とも慢性低酸素状態でRVSPと右心室重量(RVW)が増加し、シルデナフィルによりNPR-A+/+マウスのRVSPとRVWは低下したが、NPR-A-/-マウスではRVSPのみ低下を示した。低酸素による肺血管筋層化とcGMP値上昇に対するシルデナフィルの影響はNPR-A-/-マウスではわずかであった。[考察]低酸素による肺高血圧症に対するホスホジエステラーゼ5型阻害において、ナトリウム利尿ペプチドは特に右心室肥大と血管リモデリングに対して影響を与えた。</p>	
<p>Sebkhi A et al. Phosphodiesterase type 5 as a target for the treatment of hypoxia-induced pulmonary hypertension Circulation 107:3230-3235, 2003 低酸素誘導性肺高血圧の治療標的としてのホスホジエステラーゼ5</p>	<p>PDE5は肺高血圧治療における新規な治療標的である。本研究では、正常および低酸素状態の肺におけるPDE5の分布と、肺動脈圧(PAP)および肺組織におけるシルデナフィルのPDE5阻害効果を検証した。Sprague-Dawleyラットを、42日間低酸素状態(10% O₂)に曝露した。この間、PAPは20mmHgから漸進的に40mmHgまで上昇して10~14日目にplateauに達し、正常空気に戻した後、正常値に回復した。PDE5免疫活性は、正常肺では動・静脈内膜平滑筋細胞に、低酸素誘導性肺高血圧後の肺では筋性動脈抹消側(直径<25μm)で認められた。シルデナフィル(25または75mg/kg/d)は、低酸素状態曝露前の投与では、容量依存的にPAP上昇と血管筋性を抑制(60~90%の軽減、P<0.0001、および28.4±5.0%の軽減、P<0.001)した。低酸素曝露後14日目の投与開始では、シルデナフィルはPAPを有意に低減(30%の軽減、P<0.0001)し、また肺動脈の筋性を一部改善(39.9±4.9%の軽減、P<0.001)した。</p>	
<p>6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか</p>		
<p>臨床現場の必要性</p>		
<p>開発が行われなかった理由</p>	<p>海外において、小児を対象とした肺高血圧症に対する臨床試験を実施する予定である。</p>	
<p>7. どのような開発が適切であると考えられるか</p>		
<p>開発へのアプローチ法</p>	<p>その根拠</p>	
<p>8. 現在までの働きかけとそれに対する対応</p>		
<p>誰(どこ)が</p>	<p>誰(どこ)に</p>	<p>どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況</p>
<p>渡辺 裕司 (浜松医科大学)</p>	<p>医師(医療機関)</p>	<p>多施設共同研究を呼びかけ (Medical Tribune 2002/2/28)</p>

2. 「急性期川崎病における初回ガンマグロブリン療法の至適投与量の設定と、不応例に対する治療法の選択薬剤における評価基準

A. 研究の目的

川崎病は年間 8,000 人から 8,500 人が発症する血管炎症候群でこの後遺症として最も重篤な冠動脈瘤は心筋梗塞を始めとする虚血性病変を起こす危険性が極めて高い。このため全国の小児病院、循環器専門病院、大学病院にネットワークを作成することにより、年間症例数の豊富な臨床治験が可能である。

2、ガンマグロブリンの不応例を RCT に準じて、3者の薬剤に振り分け、各々の安全性、有用性、開始にの目安となる指標などにつき決定する。既に、小児循環器学会の学術委員会や治療ガイドライン作成班研究がこれまでの叩き台を作成しており、これを具体的に進めて行く必要がある。年間症例数は約10名であり、解析に必要な患者数は1年で達成可能と予想される。

1) 急性期川崎病治療薬

ガンマグロブリン不応の急性期川崎病は全体の約15—25%存在し、多くは冠動脈に瘤又は拡張病変を残す。この不応例に対する最適な追加または補助療法の研究が必要であり、それにより冠動脈病変の後遺症を残す小児を減少させることが目的である。

2) 必要性

ガンマグロブリン不応例は年間 1500 人程度存在し、多くの症例で冠動脈に後遺症を残す事が知られており、この症例に対して、効果の高い治療薬を決定する必要性がある。既にウリナスタチン、副腎皮質ステロイド、ステロイドパルス療法、が考慮されているが前方視的な臨床薬理学的研究の開始が要望されてきた。

B. 研究方法

川崎病の治療として報告されている文献の中から、EVIDENCE レベルの高い報告を選択し、その中から METAANALYSIS を行った文献を抽出し解析を行った。

C. 研究結果と考察

急性期治療におけるガンマグロブリン単回大量療法の治療法の変更、追加を H11 年度に申請し、その後照会、面談を繰り返していたが、平成15年7月、承認された。市販後調査が開始され数年間で数千例の解析を行う予定である。選択的治療法に関しては、その結果を踏まえて安全性、有効性を最優先の研究課題とした研究を開始する予定である。