

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. カルペ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. 現在の記載でどういった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 | 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、結合組織硬化性、HIV感染性、門 |

| | |
|---|---|
| <p>原発性肺高血圧症の最近の管理</p> | <p>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、エポ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 Ian 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、骨形態形成蛋白質受容体 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 Nazzeno 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、エポ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気量、心肺血力学、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、程度は異なる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 型ホスホジエステラーゼ(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。健常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ッティング</p> | <p>最近開発されているサイクリックアノシン 1 リン酸(cGMP)の選択的ホスホジ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る。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? 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>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</p> |

| | |
|--|--|
| | 増加させたが、肺シャント流量をも増加させ、その結果、PaO ₂ 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。 |
| 5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容 | |
| 対象とする年齢の PK データ | |
| 著者、雑誌名、ページ、発行年など | 記載内容のサマリー |
| 二重盲検等の対照薬を用いた比較試験 | |
| 著者、雑誌名、ページ、発行年など | 記載内容のサマリー |
| 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 | 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。 |
| 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 | 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。健常人 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。 |
| 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 | 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。 |
| その他の臨床試験 | |
| 著者、雑誌名、ページ、発行年など | 記載内容のサマリー |
| Abrams D et al. 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症における選択的肺血管拡張薬としてのシルデナフィル | 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呈した 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。 |
| 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 | 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。 |
| 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 | 患者は先天性僧帽弁狭窄症の9カ月男児で、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、PO ₂ 200mmHg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。 |
| 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 | 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。フ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、PaO ₂ 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。 |
| 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プロストと経口シルデナフィルの併用効果 | 早期肺高血圧(PPH)患者5例における吸入イロプロスト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。試験は吸入イロプロスト、シルデナフィル、イロプロストとシルデナフィル併用の順に行い、投与量はイロプロスト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プロスト投与は30分後に実施し、これを併用試験とした。吸入イロプロストとシルデナフィル単独投与時の効果を比較した場合、イロプロスト、シルデナフィルのPAP平均減少幅は9.4±1.3、6.4±1.1とイロプロスト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、イロプロスト単独投与の9.4±1.3と比較して有意に大きかった(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。 |
| 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 | 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候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の肺血圧は投与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、肺血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。 |
| 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 | 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25mg1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 |

| | |
|--|--|
| | <p>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>Michalakos 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PHT9例、肺動脈高血圧2例、続発性PHT2例であった。血液動態とcGMP血清値を、ベースライン時、iNO(80ppm)、シルデナフィル(75mg)、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10μg)を追加投与し、毎2週毎日に漸増し、最大耐量の1日240μg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)及び抗凝血症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であったが、シルデナフィルにより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ルは、極めて有効であるが示された。</p> |
| <p>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ルの影響</p> | <p>シルデナフィルが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症患者9例に対してシルデナフィル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%O₂呼吸後、5分間の80ppmNO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、シルデナフィル投与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ル単独投与は、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、シルデナフィルはNOの肺血管拡張作用を増強・延長させ、シルデナフィル非存在下で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。</p> |
| <p>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プロスト吸入剤の補助療法としての経口シルデナフィル長期投与</p> | <p>[内容]イロプロスト吸入剤投与中でその効果が減弱した肺高血圧症に対するシルデナフィル経口投与併用効果を検討した。[方法]イロプロスト長期吸入療法施行中の12例を対象に、イロプロスト投与は継続したまま、シルデナフィルを12ヶ月間経口投与した。[結果]イロプロスト投与前の6分間歩行距離は217±31mで、イロプロスト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ヶ月後は256±30mであった。シルデナフィル併用投与により歩行距離は3ヶ月後に346±26mと改善し12ヶ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ル投与により改善し、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、シルデナフィル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。</p> |
| <p>その他(学会発表要旨など)</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>渡辺 裕司 他 第3回肺高血圧症治療研究会 一般演題</p> | <p>肺高血圧症患者7例を対象に、シルデナフィル25mgを1日2回経口投与し、その急性効果と3か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。シルデナフィル</p> |

| | |
|---|---|
| <p>1 (Session 1-1) 肺高血圧症に対するシルデナフィル治療の臨床的検討</p> | <p>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能の改善がみられた。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ル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。</p> |
| <p>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</p> | <p>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ル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、シルデナフィル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。シルデナフィル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。</p> |
| <p>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ル(バイアグラ)と肺血管抵抗</p> | <p>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ルの作用を検討した。ルーチン血行動態を測定し、血管造影前に低濃度のFiO₂(0.65)換気状態でシルデナフィル(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、シルデナフィルは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、シルデナフィル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。</p> |
| <p>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 シルデナフィル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>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。シルデナフィルは、PDE5によりcGMP異化作用を抑制する。iNO、シルデナフィル及びiNO+シルデナフィル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(うっ血性心不全)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ルの前後に、>90%O₂と80 ppm iNOを吸入した。その結果、iNOとiNO+シルデナフィルは、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。シルデナフィルは、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+シルデナフィルは、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、シルデナフィル、iNO+シルデナフィルにより未変化のままであった。マイクロメーター右室(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ル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t_{1/2}はシルデナフィルにより持続した(19.4±3.2対4.5±1.3分)。以上より、(1)iNO及びiNO+シルデナフィルは選択的肺血管拡張薬である、(2)シルデナフィルは非選択的肺血管拡張薬である、(3)シルデナフィルはiNOの肺血管拡張効果を増加かつ持続させる、(4)iNOとシルデナフィル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ル</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か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。エボプロスタノールの持続注入と肺移植を断つたために、シルデナフィル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か月の追跡で、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血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ル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ル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。</p> |

| | |
|--|--|
| | 症例報告で、PPH 患者に経口シルデナフィル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ル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いだされており、今後その方面からのアプローチも期待される。 |
| 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症患者の経口シルデナフィル投与による長期間治療 | 経口シルデナフィル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、シルデナフィル 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。シルデナフィル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、シルデナフィル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。またシルデナフィルのサラセミア症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。 |
| Zimmermann A T et al. Sildenafil improves right-ventricular parameters and quality of life in primary pulmonary hypertension Intern Med J 32:421-429, 2002 シルデナフィル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 | 長期シルデナフィル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った。ワルファリン抗凝固薬は患者が拒否した。経口シルデナフィル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、シルデナフィル 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、シルデナフィル服用を 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ルにより一時的頭痛、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ルの有益作用が長期にわたり維持され得るか否か、更に、タキフィラー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。 |
| 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ル | [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ル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 ヶ月前からの頻回のチアノーゼ。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、シルデナフィル 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、シルデナフィル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。 |
| その他(動物を対象とした試験) | |
| 著者、雑誌名、ページ、発行年など | 記載内容のサマリー |
| Weimann Jorg et al. Sildenafil is a pulmonary vasodilator in awake lambs with acute pulmonary hypertension Anesthesiology 92:1702-12, 2000 シルデナフィル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 | シルデナフィルの肺・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。 |
| 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ル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 | 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ル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。シルデナフィル 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。シルデナフィル 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。シルデナフィルの吸入の結果、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。吸入シルデナフィルは吸入 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。 |
| 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 | 5 型ホスホジエステラーゼ(PDE-5)阻害薬シルデナフィル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 匹の気管内にヒト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ルを 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。シルデナフィル静注群では点滴開始 1 時間後から肺血管抵抗性の上昇 |

| | | |
|--|--|--|
| ナフィル静注による肺血管抵抗性低下作用 | が完全に抑制された。シルデナフィル及び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。またシルデナフィル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ルは、NOと同様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。 | |
| Zhao Lan et al. Beneficial effects of phosphodiesterase 5 inhibition in pulmonary hypertension are influenced by natriuretic Peptide activity Circulation 107:234-237, 2003 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 | [内容]シルデナフィル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]シルデナフィル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。 | |
| 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 | 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% O ₂)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<0.000)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。 | |
| 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 | | |
| 臨床現場の必要性 | | |
| 開発が行われなかった理由 | 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。 | |
| 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 | |
| 8. 現在までの働きかけとそれに対する対応 | | |
| 誰(どこ)が | 誰(どこ)に | 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 |
| 渡辺 裕司 (浜松医科大学) | 医師(医療機関) | 多施設共同研究を呼びかけ (Medical Tribune 2002/2/28) |

欧米における小児を対象とした臨床試験推進のための政策調査

分担研究者 岩崎利信、鳥村俊朗、桑原正明 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会

研究要旨 小児に対する適切な薬物治療を確立するには、小児の用法用量の設定を目的とした臨床試験（治験）が迅速に効率的に推進されなければならない。そのためには、試験体制や承認審査システムなどの基盤整備、経済的支援の在り方、小児用量設定のための科学的な評価方法など多岐に亘った検討が求められる。

本邦においても小児臨床試験の推進や適応外使用の問題解決に向け、様々な検討がなされているが、それらの方策をどのように結び付け、効果的に進めていくかを示した法規制や基本指針など大きな枠組みは提唱されていない。

小児用医薬品に関する包括的な基本方針の設定は、小児試験の促進に加えその結果として得られたEBMによる薬物治療が小児のみならず国民の福祉向上に貢献できるとの認識を社会に浸透させることも期待できる。

本分担研究では、法的整備の必要性も含め小児試験推進のあり方を検討することを目的に、欧米における小児用医薬品に関する規制を調査した。

米国においてはFDAがBPCA（Best Pharmaceutical for Children Act）および PREA（Pediatric Research Equity Act）により小児試験の実施を要請することを法的に認め実効を挙げている。同時にBPCAでは、企業に対するインセンティブとして小児治験を実施した医薬品には、6ヶ月間の市場独占権の延長を付与している。さらに、これらの規制により小児用医薬品の数が増加した結果、国民の福祉向上にどの程度貢献できたかの調査結果を行政長官は米国議会に提出することとなっている。

EUにおいては、2002年に「Better Medicine for Children」として、小児用医薬品の開発促進を目的とした基本方針が提唱された。この方針を法規制化するための検討が現在進行中であり、最終的にはEU議会の下承を得て2007年に施行される予定である。EUにおける規制も、小児臨床試験の実施要請権を規制当局に認めると同時に、市場独占権の延長を企業に対するインセンティブとして与えることとしている。その他、EU加盟国にまたがる臨床研究ネットワークの確立、小児試験情報のデータベースの構築、公的資金投入による臨床研究の推進なども当規則に従い実施されることになる。

本邦においても、適応外使用の改善と小児用医薬品の開発を、より効果的に促進する枠組みの構築が考慮されるべきであろう。

研究協力者

秋山裕一、尾崎雅弘、上月庸生、一杉秀樹、
山口文恵（日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会）

A. 研究目的

小児に対する適切な薬物治療を確立するには、小児の用法用量の設定を目的とした臨床試験

（治験）が迅速に効率的に推進されなければならない。そのためには薬務行政の中でどのように小児治験を推進していくかの包括的な方針が重要であり、それに従い産官学が協調しながら具体的な方策を検討されることになる。こうした政策に従い小児の臨床試験が推進された結果、エビデンスに基づいた小児への薬物治療が可能となり小児のみならず国民の福祉向上にもつな

がると考えられる。

本分担研究では、本邦における今後の小児試験推進に関する包括的枠組みを提案するため、既に法規制を制定し小児試験推進政策を実施している米国および現在検討中のEUの状況を調査した。

B. 調査方法

米国の小児試験推進政策については、FDA webおよび40th DIA Annual Meeting資料から、EUの小児試験政策については欧州医薬品庁 (European Medical Evaluation Agency :EMEA) webおよび2004年9月に開催された製薬協－英国製薬協定期会議、製薬協－EMEA会議資料を基に調査を行った。

C. 欧州の規制

C-1. 経緯

EU (15カ国) における16歳以下の小児人口は全体の20%に相当する7500万人である。

医療現場で小児を対象に使用されている医薬品の50-90%※は、治験が実施されていない、あるいは評価がなされていない状況である。

(※50-90%の幅は、EU加盟各国の医療制度の違いによる)。

EUにおいては、加盟国の代表者から構成されるEMEAにより小児用医薬品の問題について対応を図っている。EMEAにより取り決められた規則に法的拘束力はないが、各国の医薬品規制当局は、EU規則に従い各々法制化をとることとなっている。

EUにおける小児用医薬品に関する検討経緯は以下のとおりである。

1997年 EMEAにおけるEC Round Table Discussion

2000年 French Memorandum Council Resolution

2001年 Consultation of Interested Parties

2002年 Better Medicine for Children

2003年 Impact Assessment Announced

関係者および加盟国による審議

2004年 Draft Regulation (EU規制案)

2007年 EU規制施行

2004年に公表されたDraft regulationに対しパブリックコメントの聴取、専門委員会等での検討を経て、EU議会で承認され2007年に施行される予定である。

この中で、小児用医薬品に関する問題を解決するための基本骨子として示されたのが、2002年に公表された「Better Medicine for Children」である。

C-2 : Better Medicine for Childrenの要旨

1) 基本方針

- ・小児用医薬品を適正に使用する上での不備な点を把握し改善策を提言する
- ・知的財産保護を利用したインセンティブの可能性を検討する
- ・適切な小児臨床試験を行うため、小児科医から構成されるEUネットワーク、EU専門家グループの設立を提案する
- ・GCPに関するEU Directive (EU指令) において小児の保護を最大限にできる倫理基準の設置と小児関連情報の透明性を検討する
- ・知的財産権を有さない医薬品を対象とした小児臨床試験を実施するための資金確保等の検討

2) 背景と問題点

- ・0-16才の小児 (7500万人) は新生児から青年まで広く層別でき、各々の年齢群で成長発達、行動特性が異なるので、年齢特性に対応した医薬品評価が必要である。
- ・小児臨床試験実施に対する企業姿勢についてマーケットが小さい、小児を対象とするためリスクが高い試験となるとの理由から試験実施が困難である一方、高い開発コストとなるため、上市後の収益につながらないとの認識を有している。

・試験の必要性

各年齢群での特性を踏まえた用量を決定し、有効性の最大化と副作用発現の低減を図るために、小児を対象とした臨床試験を実施しなければならない。

・成人製剤からの単なる小型化は予期しない副作用の発現を引き起こす可能性があるため、企業が消極的であっても小児用製剤の開発も考慮しなければならない。

・投与量不足による不適切な薬物治療が施される危険性も考慮すべきである。

・医療現場で調製される製剤は、不安定な生体内利用となる恐れがある。

3) EU規制の方針

1997年のRound Tableにて小児試験の推進（特にインセンティブ）を目指した検討が始まった。1998年からのICHでの議論も踏まえ、小児試験の必要性は認識されたが、企業の自主性に委ねるだけでは法的拘束力がないため、実効性は期待できないとの問題があった。

したがって既存のEU規制、海外のシステムを参考に小児臨床試験の義務化に向けた法制度を検討するとした。

・1999年に施行されたオーファンドラッグ制度の利用

・米国FDAによる制度（FDA近代化法・小児規則）を参考とする。

FDA近代化法により認められた「先発権の延長」はインセンティブとして有効に作用し小児治験が促進され、「小児へのラベリング」数も増加した。

特許切れ医薬品を対象とした臨床試験には年間20,000万ドルが費やされた。

4) 小児用医薬品規制を設定する目的と対応案

4)-1 EU規制の6方針

①年齢に応じた小児用医薬品の有用性を最大化する

・年齢群毎に安全性と有効性を担保するため新薬を対象とした小児試験を促進する

・年齢群毎に医療ニーズの高い既承認薬を対象とした小児試験を促進する

・小児用製剤の開発を検討する

・臨床試験デザインの種類、必要とされる小児用製剤の形態を決定するための治験相談（Scientific Advise）の活用を推進する

・小児における薬物治療情報のデータベース構築と透明化（使用禁忌や使用制限などの情報も含む）を図る

・小児臨床試験推進に向けた国際的協力や規制当局間の情報交換を考慮する

②長期間に亘る安全性検討のため薬事監視制度（Pharmacovigilance）を活用する

③不必要な臨床試験を避ける工夫をする

④薬効毎に医薬品プライオリティリスト（既承認医薬品を対象）を作成する

⑤EU専門家から構成される臨床研究実施のための基盤を構築する

EMEAに医薬品評価等を目的とする小児専門委員会を設置する。治験実施のためのEU小児治験ネットワークを設立する。

⑥EU指令(EU Directive 2001/20/GCP)を遵守した小児に対する倫理基準を明確にする

4)-2 指針達成のための方策

①インセンティブ

市場原理から見て小児の臨床試験を活発化する状況にはないため、既存薬を対象とした試験を推進するインセンティブが必要である。

知的財産保護を有する医薬品に対するインセンティブ

・特許が失効する時期あるいはSPC (Supplementary Protection certificate)失効時期の後に市場先発権を付加して、実質上の先発独占期間の延長を認める。その間は、後発医薬品の申請を規制当局は受け付けないこととする。

・FDA が作成しているWritten Request(試験期間、試験の種類、必要被験者数など試験内容情報含んだ小児臨床試験要請文書)と同様の「開発計画書」を法案の中に盛り込む。

知的財産権が失効している既承認医薬品を対象とした小児臨床試験の促進措置

a) 「小児販売承認(kid marketing

Authorization; “Kid”MA」の創設によりデータ保護期間制度を導入する。このデータ保護は有効成分に対し附与される。「小児用○○」「○○小児用医薬品」とすることで、小児データは保護権が認められるが、小児の適応症のみの保護となる。

b) 臨床、非臨床試験への資金投入

・ 1 試験に要する費用

米国NIHの試算：100～750万ドル

企業による試算：500-3,500万ドル

1997年から2001年の間に米国で実施された小児治験400ケースを対象とした場合、年間67,000万ドルの開発費用が必要と算定される。最新の計算では年間20,000万ドルの予算を計上している。

上記のデータを参考に算出した欧州における小児試験に要する費用

1試験あたり500万～3500万ユーロ

20試験を実施する場合、年間10,000万ユーロが必要となる。

これらの開発資金は、市場独占権延長により発生する利益で補填される。

c) 公的資金の利用

がん研究、糖尿病研究、希少疾患研究のような研究グループを中心とした小児研究の協力推進を資金面も含め強化する。さらに公的資金による研究も検討する。

②販売承認のための承認申請 — 小児治験を要請する法規制

- ・ 企業が新薬の承認申請をする際には、小児試験成績を求める。
- ・ 小児の承認申請はEU専門家グループにより精査される。
- ・ 小児では見られない疾患は要請権の対象外であり、成人の承認が急務であるなどの理由が

ある場合、小児領域での承認申請の延長も認められる。

③小児情報のデータベースの一元化

a) 適応外使用医薬品も含む既存の医薬品情報

臨床研究レベルでは、小児における薬物治療に関する情報があるにもかかわらず、文献にされているわけではない。特に集中治療や特別な治療領域での薬物使用についての経験は十分であるが、文献等で公表されることは少ない。

公式文書ではないが、英国での“Pediatric Formularies” やフランスの“Vidal Pediatrique”が既に汎用されている。

新たに認められた効能や否定的な試験結果の情報が集積され、公に示されるべきである。

b) 臨床試験のためのEU規制にもとづくデータベースの利用

試験の重複を避けるための措置をとること

④EU小児専門家のグループの設置

米国ではIND制度（臨床試験届出制度）のため、審査グループが開発初期段階から介入し科学的アドバイスが出来るシステムとなっている。EUの審査プロセスでは、審査当局が臨床試験に介入しないことを原則としている。新規則では、規制当局が開発初期段階から市販後のフォローアップまで治験相談等を通じ介入する仕組みを検討する。

⑤海外で認められている試験結果の利用促進

国際的に通用するGCPや小児ICHガイダンスに従った臨床試験より得られたデータがある場合、販売承認申請のために同じ臨床試験を新たに実施することは避け、海外の試験成績を申請に組み入れることを認める。

⑥市販後 — 長期追加調査の必要性

- ・ 市販後の副作用収集は成人と同様の手順で実施されるべきである。
- ・ 適応外で使用されている様々な小児患者の安全性情報を集積し統合し評価することで医薬品のリスクマネジメントが可能となる。
- ・ 小児特有の問題として、その後の成長や成熟に対し医薬品投与が与える影響を調査するこ

とが必要であることから長期間にわたる安全監視を行わなければならない。

⑦小児治験推進のため拡大EUネットワークの構築

- ・適切な小児臨床試験を実施するため適切な実施施設、教育訓練された試験実施医師の確保が必要である。
- ・ネットワークが組織されている国も存在するが、EUとしてのネットワークを構築することで高レベルの試験の実施が可能となると同時に、試験の重複を避けることもできる。

C-3 : Draft Regulation (EU規制案) の要旨

Better Medicine for Childrenを受け、小児試験規則が創案された。

この法案の中でより具体化された方策は以下のとおりである。

1) PC (Paediatric Committee) の設置

- ・ EMEAの中に設置し、小児に関する評価を科学的に行うことを目的とする
- ・ 委員会はCHMP (欧州医薬品評価委員会)、EU加盟国の代表者、利害関係者から構成される
- ・ Paediatric Investigation Plan (PIP) の評価を行う

2) PIP

- ・ 医薬品の販売承認 (Marketing Authorization : MA) 申請には、PIPに基づく試験結果が組み込まれる。
- ・ PIPは、PH2開始前の開発早期に提出されることが要求される。
- ・ PIPを評価するPaediatric Committeeはその医薬品が①小児に対し利益をもたらすこと②小児試験の実施が成人を対象とした承認を遅らせることはないことを守らなければならない。
- ・ PIPが求められる申請区分
新規有効成分、新効能、新製剤、新投与経路であり、後発品は除外する
- ・ PIPに含まれる情報

試験デザインの概要、小児が享受できる便益、肯定的/否定的見解、試験の実施が不可能な場合その理由、あるいは試験実施を延期する場合の理由

3) インセンティブ

- ・ 先発権を有する新薬の場合
PIPに従い実施された試験結果に基づき小児の表示が認められれば、SPC(Supplementary Protection Certification)に6ヶ月間の延長が認められる。
- ・ 既承認薬
新たに設定された小児用販売承認 (Paediatric Use Marketing Authorization : PUMA)により小児効能のみを対象としたデータ保護が認められる。その期間は8年間のデータ保護または10年間の市場保護とする。
- ・ オーフアン薬
オーファン薬に該当する場合には、オーファン制度に従い市場先発権が10年から12年間に延長される。

4) Medicine Investigation for the Children of Europe(MICE)

小児治験の開発計画を促進するための資金補助を行う

5) 小児臨床研究ネットワークの設立

6) データベースの構築

- ・ 小児臨床試験に関するデータベース
- ・ PIPの内容と結果
- ・ SPC (Summary of Product Characteristics : 承認申請概要) に含まれる情報
- ・ PIPに従い実施された小児治験の成績

7) 長期ファーマコビジランス

8) EMEAによる治験相談(Scientific Advise)

の無料化

9) EU外で実施された小児臨床試験成績の受け入れを促進する

EU 規則の骨子

1. Pediatric Committee in EMEA
2. Paediatric Investigational Plan の提出要請
3. 新薬に適用される SPC (先発権) の 6 ヶ月延長
4. 特許切れ医薬品を対象とした PUMA (小児用医薬品専用の承認申請) に基づく小児データ保護期間の設置
5. MICE による公的資金の投入
6. EU レベルでの小児試験ネットワーク構築
7. 小児試験情報のデータベースの構築
8. ファーマコビジランスの活用と長期追跡
9. 治験相談の無料化
10. 海外での小児試験成績の受け入れ

D. 米国の規制

D-1 経緯

1977年 米國小児科学会委員会による「適応外使用」の問題提起

1992年 小児用医薬品の適正表示と成人データからの外挿利用に関する規則案

1994年 上記規則の採択

1997年 小児治験要請規則案

1997年 FDAMA (FDA近代化法) 案 (インセンティブとして先発権延長)

1998年 小児治験要請規則の採択

1977年より小児における適応外使用の問題解決が小児科学会より提案され、20年を経て、FDAにより実効性のある規則が適用され現在に至っている。

米国のシステムについては、今までの班研究でも報告されているが、2004年には一連の規則が法律化され、一段と小児治験の実施要請を強制化したものとなっている。

2002年にFDAMAはBCPA (Best Pharmaceuticals for Children Act) に、2003年に小児治験要請規則 (Pediatric Rule) は、PREA (Pediatric Research Equity Act) と称

される法律に変更された。

この2つの法規制に従い小児試験が推進されている。

D-2 BPCA (Best Pharmaceutical for Children Act) 2002年1月4日施行

1) 対象

特許あるいは市場先発権を有する医薬品
特許あるいは市場進発権を有さない医薬品
FDAは上記対象医薬品に対し、小児臨床試験の実施を要請する場合は、Written Request (WR) を製薬企業に送付する。

2) WR

小児治験の実施を法的に要請するWRには、以下の情報が含まれる

- ・目的とする効能効果
- ・対象とする小児集団 (年齢群)
- ・試験の種類
- ・安全性を評価するための指標
- ・長期の追跡
- ・開発期間

3) WRの作成から先発権延長が決定されるまでの手順

3)-1 特許期間内の医薬品 (On-Patent医薬品) の場合

1. 文献等による医薬品評価
2. 企業は上記情報を検討のうえ、試験計画文書 (PPSR: Proposed Pediatric Study Request) をFDAに提出。
3. FDAはPPSRを受けWRを企業へ通知する。PPSRが提出されない医薬品であってもFDAは企業へWRを通知できる。
4. 180日以内に企業はWRに従った臨床試験を実施するか否かを回答
5. 企業による試験実施

企業が試験の実施を受けない場合は、NIHによる公的資金で試験を実施する場合もある。
6. FDA Exclusivity Boardにより先発権延長の可否を決定する (60-90日以内に決

定)

7. 6ヶ月間の先発権延長が実施される

3)-2 特許切れ医薬品の場合

1. FDAは医薬品プライオリティーリストより試験を実施すべき医薬品を選択
2. FDAはPPSRを受けWRを企業へ通知
3. 30日以内に企業はWRに従った臨床試験を実施するか否かを回答
4. 企業による試験実施
企業が試験の実施を受け入れない場合は、NIHによる公的資金で試験を実施する場合もある。

4) BPCAの骨子

第3項 試験のための研究基金

小児試験プログラム

- a) 小児試験が必要とされる薬剤のリスト
HHS長官はNIH所長を通じてまた食品医薬品行政官および小児研究専門家と協議の上、年間リストを作成し優先順位をつけて発行する。
- b) WR発行、ラベリング変更の手順
- c) プログラム実施のための経費
2002年度は20,000万ドルまで認可され、その後も継続し予算が計上される

第4項 WR

- ・WRを発行し企業に小児治験を要請する
- ・企業がWRに同意せず、長官が小児集団への医薬品の適応に関する情報が引き続き必要と判断する場合、当該小児試験の実施について、公衆衛生法に基づきNIH基金に付託する。

第5項 優先性が認められる医薬品の承認事項の変更

Sec505に基づき表示変更が必要と認める医薬品について、企業へ「承認変更要請」を行う。小児への効能追加申請については、「優先的な適応追加」が考慮される。

第9項 小児情報公開

小児臨床試験の報告書提出から180日以内に、適応追加のために実施された試験の医学的、

臨床薬理学的審査結果を公示する。

第12項 小児を対象とする研究に関する検討
医学研究所は小児研究を審査するうえで配慮すべき倫理的科学的事項を検討する。

第13項 NIH

NIHが受ける資金は小児の臨床研究に用いることができる。

第14項 小児薬理に関する諮問委員会

当委員会は、小児薬理の観点から試験の優先順位、試験デザイン、解析等の助言を与える。

第15項 悪性腫瘍剤アドバイサリー委員会における小児小委員会

小児がん治療の最適化を図るための委員会で、専門家だけでなく患者団体も委員として参加し透明性、平等性を担保する。

第16項 小児先発権に関する報告

当法案の効果について以下の事項を報告する。

- ・試験実施の数とその重要性
- ・表示変更が認められたことで小児、保険会社、両親等が得る有用性
- ・小児試験が行われなかった医薬品数と影響および試験が実施されなかった理由
- ・Sec.505AおよびPublic Health Service Act 409Iによる経済的影響。
 - (A) メディケイドおよび他の政策によって高額支出を負う納税者の費用の変動
 - (B) 先発権が延長される6ヶ月間での各薬剤の売上げ
 - (C) 低価格後発品の参入遅延のため発生する消費者と個人保険会社が負う増加額
 - (D) 健康保険会社の支出額の減少により生じる国、個人保険者、消費者への便益
 - (i) 当法案に従い実施された試験結果および表示変更により小児に対し薬物治療が適切かつ有効に施された結果、入院率とメディカルエラーの低下がもたらされるために生じる便益。
 - (ii) 入院率が低下するため医師への受

診も軽減することで生じる直接的間接的便益

- (iii) 学校への欠席率の低下、慢性疾患による影響の減少などQOLの改善により小児が得る便益
- (iv) 低額の治療費と入院率の低下により消費者が支払う健康保険料が減額される便益
- (v) 子供を看病しなければならない仕事を持つ家族に対し雇用者の配慮が軽減することで得る雇用者の便益

5) 結果

・ On-patent医薬品

PPSRの提出数：346

WRが行された医薬品数：284

試験が実施された医薬品数：108

先発権延長が認められた医薬品数：97

新たに認められた小児用の表示：70

・ Off-patent医薬品

WRが発行された医薬品数：7

NIHにより公表されたRFC：3

D-3 PREA (Pediatric Research Equity Act)

2003年1月2月3日施行

- ・ 対象 化学合成品、生物学的製剤
- ・ 申請区分 新規有効成分、新効能、新用法用量、新投与経路
- ・ 新薬、既承認薬にかかわらず適用される
- ・ インセンティブは付与されない
- ・ 必要に応じWRが作成される
- ・ 当法案が適用されるのは以下のいずれかの条件に合致した場合である。
 1. 既存治療を上回る十分な有用性が期待できる場合
 2. 適切な小児への表示がなければ小児に対する危険性が大きい場合
- ・ 場合によっては公的資金により小児試験を実施する

E. 考察

米国およびEUにおける小児を対象とした臨床試験を推進するための政策、法規制を調査した。いずれにおいても企業への経済的インセンティブを付与した小児試験の実施要請権を法制化し、臨床試験を推進する方針を採っている。小児試験を推進するためのプログラムは、国家レベルで取り組むべき問題として位置づけ枠組みを構築した意義は大きい。

また小児試験のプログラムを推進するため、経済的観点からも、開発コストやインセンティブにより企業等が享受するメリットを算出し、米国においては国民の福祉に与える便益まで考慮している。こうした大きな枠組みが構築されなければ、小児試験を実施する意義が国民レベルまで浸透せず、ICH小児ガイダンスに謳われているような産官学だけでなく社会全体の責務としての小児用医薬品の開発推進は困難であろう。本邦においても、適応外使用の改善や臨床試験の推進を目的とした様々な検討が活発化しているが、より効率的に小児用医薬品の開発を進めるには以下の取り組みも考慮されるべきであろう。

- ・ 医療ニーズおよび既存エビデンスから判断した開発すべき医薬品の選択と評価
- ・ 開発費用の算定と社会的効果
- ・ 産官学等から構成される小児委員会の設置 医薬品の選択、評価、試験デザイン等のアドバイス
- ・ 上記の医薬品開発を可能とするための公的資金の確保および効力のあるインセンティブの検討

添付資料

1. Better Medicines for Children
2. BPCA (翻訳)
3. PREA (翻訳)



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels, February 28th 2002

Better Medicines for Children

Proposed regulatory actions on Paediatric medicinal products

Consultation document

SUMMARY

Before any adult is treated with a medicine, he or she can be sure that it has been extensively tested to assure that it is safe, effective and of high quality for use in adults. The same may not be true for medicines used in children. It is estimated that over 50% of those used, particularly in specialised medicine, have never actually been studied for use in children. The absence of suitable authorised medicinal products to treat diseases in children which have been both tested and assessed is an issue that has been of concern for some time. As a result existing EU medicines frequently do not include information on safe and effective use in paediatric populations. This in turn leads to the use of unauthorised medicinal products and /or medicines used outside their approved terms "off-label" and may result in significant risks, including lack of efficacy and /or unexpected adverse effects, even death. The issue has been raised by regulators, individual Member States, Members of the European Parliament, by paediatricians, and parents. In December 2000, the European Health Council asked the Commission to take specific action to remedy the problem.

This document outlines some suggested approaches which could be taken to address the lack of suitably adapted medicinal products. It examines a number of possibilities for incentives in the form of intellectual property protection and proposes the creation of a dedicated European expert group as well as a European network of paediatricians with specific competence in the oversight of appropriate trials in children.

Issues of information and transparency are discussed as well as the need to ensure the highest ethical standards as laid down in the EU directive on Good Clinical Practices when performing all trials on children.

The need for sources of funding for children oriented research into medicinal products which are no longer associated with any intellectual property protection is also outlined and some options are explored.

This paper represents one of the first steps in the fulfilment of the Commission's commitment to address this problem and follows a Brainstorming Meeting with Member States organised in the framework of the Commission's Pharmaceutical Committee in November 2001.

Rue de la Loi 200, B-1049 Bruxelles/Wetstraat 200, B-1049 Brussel - Belgium - Office: AN88, 1/56.
Telephone: direct line (+32-2)295.82.74, switchboard 299.11.11. Fax: 296.15.20.
Telex: COMEU B 21877. Telegraphic address: COMEUR Brussels.

Internet: emer.cooke@cec.eu.int

I. INTRODUCTION

Before any adult is treated with a medicine, the product has to have undergone extensive studies, including pre-clinical tests and clinical trials, to ensure that it is safe, of high quality and effective for use in the adult population. The same may not be true for medicines used to treat children. 50% or more of medicines used have never actually been studied in children. Children represent a vulnerable population with developmental, physiological and psychological differences from adults. These differences make age and development related research particularly important.

The absence of suitable authorised medicinal products to treat diseases in children is an issue that has been of concern for some time. This is a result of the failure of pharmaceutical companies to perform the necessary tests and trials to adapt medicinal products to the needs of children. It leads to the use of “off-label” and unauthorised products and to risks of inefficacy and/or adverse effects and thus a public health concern. The issue has been raised by regulators, individual Member States, Members of the European Parliament and by paediatricians. These concerns have also been expressed through the adoption, on 14th December 2000, of a Health Council Resolution on paediatric medicinal products. This resolution called on the Commission to make proposals in the form of incentives, regulatory measures or other supporting measures in respect of clinical research and development to ensure that new medicinal products for children and medicinal products already on the market are fully adapted to the specific needs of children.

II. BACKGROUND

Current situation

In the European Union, children, the 0-16 years old population, represent about 75 million people, i.e., 20%, a fifth of the total population. Although this population may appear relatively large, the majority of medicines are still only developed and assessed for use in adult populations. This is further compounded by the fact that this 0-16 years group may be further divided into specific sub-populations ranging from neonates to teenagers, with different developmental and behavioural characteristics which need to be addressed.

It is estimated that somewhere between 50 and 90% of medicinal products depending on therapeutic areas, used in children have never been specifically evaluated for use in children. The range reflected by these figures represents the difference between the figures in non- specialist and specialist situations respectively and may also reflect differences between approaches taken in different Member States.

Reluctance of industry and resulting problems for children

Pharmaceutical companies have traditionally been reluctant to invest in developing specific treatments or adapting existing medicines to meet the needs of the paediatric population, mainly because the market is small and therefore of lower priority to them and the risks associated with paediatric treatments are generally higher, (e.g. need for long term follow-up of adverse effects). Specific clinical studies may be difficult to design and as a result may be costly, and the revenue from the paediatric development of the products is not perceived as justifying the cost of the clinical trials. However, due to age-related differences in the drug handling or drug effects which may lead to different

dose requirements to achieve efficacy or to avoid adverse effects, specific clinical trials in paediatric populations are normally required. In addition, the pharmaceutical industry tends not to develop specific paediatric formulations. This may cause problems especially for younger patients, e.g. difficulties with swallowing tablets as compared with liquid preparations, risks of fatal inhalation. More significantly it may lead to serious calculation errors in adjusting adult formulations to paediatric dosage forms. Other problems resulting from the absence of suitably adapted medicines include the following:

- Inadequate dosing information leading to increased risks of adverse reactions including death;
- Ineffective treatment through underdosing;
- Non-availability to children of therapeutic advances;
- Extemporaneous formulations for children which may be poorly or inconsistently bioavailable.

Previous EU Regulatory activities and international examples

In 1997 a round table was organised by the Commission in the premises of the EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) to discuss this issue. One of the conclusions at that time was that there was a need to strengthen the legislation, in particular by introducing a system of incentives. In 1998, the Commission supported the need for international discussion on the performance of clinical trials in children and an ICH (International Conference on Harmonisation - discussions on harmonisation of pharmaceutical regulatory requirements between the EU, Japan and US) guideline was agreed and subsequently adopted as a European guideline in July of 2000. Directive 2001/20/EC on Good Clinical Practice which was adopted in April 2001 also takes into account some specific concerns of performing clinical trials in children, and in particular lays down criteria for their protection in clinical trials. However, even if there is a clear therapeutic need for the product, there is currently no legal provision for obliging these studies to be performed if the company does not present the product for use in the paediatric population.

Example of Regulation on Orphan medicinal products

There are many similarities between the absence of research into medicinal products for children and the absence of research into treatments for rare diseases which led the Commission to propose the Regulation on Orphan medicinal products, subsequently adopted in December 1999. Therefore there are elements of this existing regulation which could be taken as a model for future activities.

International examples

In the US, specific rules to encourage the performance of clinical trials in children were introduced by the so-called “paediatric rule” and “paediatric exclusivity” adopted in 1998 and 1997 respectively. These pieces of legislation are complementary.

The “paediatric rule” allows the US Food and Drug Administration (FDA) to require companies to perform such studies and/or to develop paediatric formulations for certain new and already marketed medicinal products if the product is likely to be used in a

substantial number of paediatric patients or if it would provide a meaningful therapeutic benefit to paediatric patients over existing treatments.

The “paediatric exclusivity” provision provides an incentive (6 months additional exclusivity or patent protection on the active moiety) for companies who perform clinical studies in paediatric populations irrespective of the results of these studies but on the condition that studies comply with criteria set by the FDA on the basis of public health needs. In addition it required the FDA to draw up guidelines and a “paediatric list”, i.e. a list of drugs for which additional paediatric information was expected to be beneficial.

After three years of operation, the paediatric exclusivity provision has just been reviewed by the US Congress. Due to its perceived success in stimulating new studies on medicinal products to treat children of different age groups (21 labelling changes and more than 400 studies started in 3 years), it has been extended in a slightly modified manner. The paediatric list was found not to be successful and has not been retained. In particular, a fund dedicated to the study of off-patent medicinal products for use in children has been created to the tune of \$200 million annually

III. PROPOSED OBJECTIVES OF NEW EU REGULATORY INITIATIVES ON PAEDIATRIC MEDICINAL PRODUCTS

Prerequisites for any European regulatory action to solve the problems identified include the need to ensure that the measures taken would benefit European children throughout the Community, thus emphasising the importance of a truly European approach and the need to ensure that any studies performed in children fully comply with the highest ethical principles as laid down in the recently adopted Directive 2001/20/EC on Good Clinical Practice, (GCP). Additional and specific provisions to protect children in this directive include the need to ensure that appropriate informed consent procedures are developed and used, the wishes of the child are respected, measures to minimise pain and distress are taken and that the responsible ethics committee has involved specific expertise in the field of paediatrics.

Six sets of objectives can be described:

1. Increasing the availability of authorised medicinal products which are suitably adapted to the needs of children of different age groups by:

- Encouraging the performance of appropriate paediatric studies to ensure that new medicinal products may be safely and effectively used in children of different age groups
- Encouraging the development of appropriate paediatric studies on existing authorised medicinal products, in cases where a perceived therapeutic need in paediatric populations exists, in order to ensure that they are suitably adapted to the needs of children of these different age groups.
- Encouraging the development of suitably adapted formulations.
- Facilitating the performance of appropriate paediatric studies through the provision of scientific advice on how studies should be performed and/on alternative ways of presenting the product e.g. a new formulation.