

の有効性に大きな差が認められず、これらの結果から、米国での肺高血圧症に対する標準用量は20mg 1日3回(1日量60mg)と設定された。

### ● 肺高血圧症治療薬としてのシルデナフィルの位置づけ

シルデナフィルは、原発性肺高血圧症ばかりでなく慢性血栓塞栓性肺高血圧症<sup>7)</sup>や肺線維症に伴う肺高血圧症<sup>8)</sup>にも有効であることが報告されている。肺線維症に合併した二次性肺高血圧症を対象にしたランダム化比較臨床試験では、エポプロステノールは肺/体血管抵抗比を改善しなかったが、シルデナフィルとNO吸入は肺血管選択的に作用し、肺/体血管抵抗比を低下させること、さらに、シルデナフィルが肺内シャントを増大させず、動脈血酸素分圧を著明に改善することが明らかにされている<sup>9)</sup>。シルデナフィルとNO吸入は、主に肺動脈圧の低下により肺血管抵抗を低下させるのに対し、プロスタサイクリン製剤は末梢血管拡張作用が強く心拍出量の増加により肺血管抵抗を低下させる傾向が強い。シルデナフィルとNO吸入の血行動態に及ぼす作用は類似するが、シルデナフィルの作用はNO吸入より強力であり、その理由としてPDE-5の抑制がNOばかりでなくナトリウム利尿ペプチド経路によって産生されるcGMPに対しても効果的であることが指摘されている。

また、WHO分類Ⅲ度の原発性肺高血圧症および膠原病に合併する肺高血圧症26例を対象とし、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンとシルデナフィルとの作用を比較した二重盲検ランダム化試験(SERAPH試験)では、ボセンタンと有意差はないものの、シルデナフィルが右室容積を減少させ、心機能を改善し、運動耐容能を向上させることが示唆されている<sup>10)</sup>。

肺高血圧症に対するシルデナフィルの有効性を示す報告が相次いでいるが、PDE-5阻害薬としては、シルデナフィル以外にもバルデナフィルや、日本では未承認薬であるタダラフィルが存在する。最近、これらのPDE-5阻害薬の肺高血圧症に対する急性効果を比較した臨床試験が行われた<sup>11)</sup>。NYHA分類Ⅱ～

Ⅳ度の肺動脈性高血圧症60例を対象とし、短期間のNO吸入に引き続きシルデナフィル(50mg)、バルデナフィル(10あるいは20mg)、タダラフィル(20, 40, あるいは60mg)のいずれかを経口投与し、投与後120分間にわたって血行動態を観察した結果、いずれのPDE-5阻害薬も有意な肺血管拡張作用を生じ、その最大効果はバルデナフィルで投与40～45分後、シルデナフィルで60分後、タダラフィルで75～90分後に認められた。シルデナフィルとタダラフィルは、肺血管への選択性の指標となる肺/体血管抵抗比を有意に低下させたが、バルデナフィルでは低下が認められなかった。また、シルデナフィル投与群だけが有意に動脈血酸素飽和度を改善した。

肺高血圧症治療薬の理想的条件としてRichは、体血圧を低下させずに肺動脈圧を25%以上低下させ、肺血管抵抗を33%以上低下させることを挙げているが<sup>12)</sup>、シルデナフィルはこの条件を満たす肺高血圧症治療薬かもしれない。これまでの肺高血圧症治療薬と比較しても、カルシウム拮抗薬に比べ肺血管選択性に関してははるかに優り、プロスタサイクリン持続静注やNO吸入療法に比べて経口薬である点で投与しやすく、管理も容易であり、患者のQOL改善にもつながることが期待される。

### ● 今後の展望

シルデナフィルは、欧米ではすでに肺高血圧症に対する標準治療薬になっているが、わが国では肺高血圧症患者への適応は認められていない。わが国での治療報告も増加しており、肺高血圧症患者の治療選択肢を早急に広げることが医師、製薬企業、行政当局の責務であると思われる。同じPDE-5阻害薬であっても、肺血管選択性や、動脈血酸素飽和度の改善作用には差があることが示唆され、今後、PDE-5阻害薬の中で最も有効な薬物の選別や、至適用量の決定、長時間作用型製剤の開発などが重要な課題である。さらに、作用機序の異なるプロスタサイクリン製剤やエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンなどとの組み合わせによる多剤併用療法の有効性を検証する試

みも必要であろう。肺高血圧症は極めて予後不良で重篤な疾患であると認識されてきたが、近年の急速な薬物療法の進歩は、肺高血圧症がコントロール可能な疾患となることを強く期待させるものである。

#### 文 献

- 1) Rabe KF, Tenor H, Dent G, et al : Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994 ; 266 : L536-543
- 2) Wilkens H, Guth A, König J, et al : Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001 ; 104 : 1218-1222
- 3) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al : Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2148-2157
- 4) Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al : Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002 ; 71 : 398-402
- 5) Atz AM, Wessel DL : Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 307-310
- 6) Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA : Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1342
- 7) Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, et al : Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 1139-1141
- 8) Kleinsasser A, Loeckinger A : Sildenafil for lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Lancet* 2002 ; 360 : 262-263
- 9) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al : Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 895-900
- 10) Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al : Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1292-1297
- 11) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al : Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension : a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 1488-1496
- 12) Rich S : Pulmonary hypertension. In : Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia : WB Saunders ; 2001. p1908-1935

## 【海外施設紹介】

# 西欧地域の医薬品制度とオランダにおける薬剤師の活動

## —オランダ・ライデン大学—

富山医科薬科大学附属病院薬剤部

川 上 純 一

### 1. はじめに

1998年度より約2年間、私はオランダ王国・ライデン大学で在外研究を行いました。ライデン大学では、アムステルダム自由大学と共同運営している薬学研究センター (LACDR) において、D. Breimer 先生 (現ライデン大学総長) と A (Bert) de Boer 先生のご指導の下、血液脳関門に関する基礎研究に従事しました。所属した研究室 (Division of Pharmacology) はその他に PK/PD 解析に関連する研究も行っており、生物薬剤学研究について幅広く学ぶことができました。

この滞在期間を利用して、オランダを中心として西欧地域における医療、医薬品および薬剤師に関する制度や社会状況などについての調査も行いました。これらの調査研究は、2000年に帰国して東京大学医学部附属病院から富山医科薬科大学附属病院へ異動した後も続けており、また、ライデン大学には2003年にも再訪する機会を得ました。

本稿では、基礎研究ではなくて医療や実務に関

連した調査について概説致します。ヨーロッパでの観光や生活などについては、話題に尽きないのですが、ライデンに関する内容を写真で少しご紹介して、本稿では控えさせていただきます。

### 2. 西欧地域における医薬品制度<sup>1,2)</sup>

わが国において従来では、医薬品の適正使用 (appropriate use of drug) について「まず、的確な診断に基づき患者の状態にかなった最適の薬剤、剤形、適切な用法・用量が決定され、これに基づき調剤されること、次いで、患者に薬剤について説明が十分理解され、正確に服用された後、その効果や副作用が評価され、処方にフィードバックされるという一連のサイクル (21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会最終報告書, 1993)」というように、個々の医療現場での薬の正しい使い方を積み重ねるような考え方が広く受け入れられてきた。しかし、1990年代後半からは、新しい医療技術の開発や人口高齢化などによる医療費の増大により医薬品使用の効率化が重要となり、医薬品の合理的使用 (rational use of drug) がさらに必要となってきた。

日本における医薬品の選択や使用に影響を与える医療制度の現状としては、病院などで実際に使用可能な医薬品は採用や契約により制限を受けているが、国レベルでは承認された医薬品は一部の例外を除いてほぼ全てが薬価基準に収載されるため、保険償還の可否に基づく医薬品使用の誘導は働かない。また、今までは原則として出来高払いで保険償還の総枠規制もなく、償還価格は統制されていても納入価格との差益があるため、償還価格の統制自体が医薬品の選択や使用制



図1 D. Breimer 先生のデスクにて (LACDR 所長当時)

限の支配要因にはなり難かった。

世界各国における保健医療システムは、その財源と供給に基づいて、旧ソ連や東欧のセマシュコ型（国家財政による国営医療）、英国や北欧のビバレッジ型（国税や地方税によるNHSなどの公的医療）、大陸欧州諸国のビスマルク型（社会保険による公私混合の供給）および米国のマーケット型（私的保険によるマネージド・ケア）に分類できる。なお、日本の医療制度は、健保に国保が組み合わさっており、ビスマルク型をベースにビバレッジ型が混合した形態と考えられる。

欧州における医療政策の変革方針としては、ビバレッジ型では、公的供給体制の効率化のために、管理競争の導入、私的セクターとの契約の活用、地方分権・民営化などが行われている。また、ビスマルク型では、社会保険制度の改革を目的として、総額予算制による規制、介護保険による財源確保、優先度に基づく配給制、保険自由選択制による競争導入などが取られている。

西ヨーロッパ諸国における医薬品供給サイドへの規制として、医薬品使用とその費用に対する適正化政策には、(1)価格・利益率規制、(2)価格数量協定及び(3)医療経済評価が存在する。

(1) 価格・利益率規制には、直接規制と間接的規制がある。直接規制とは、多くの国で行われている市場価格・償還上限額・卸売価格の設定や、価格設定手法の適用（ギリシャ、アイルランド、イタリア、オランダ、ポルトガル等での国際価格比較）及び価格改正（凍結・値下げ）である。一方、間接的規制としては、イギリスにおいてのみ行われている医薬品価格規制制度（PPRS：製薬企業の資本利益率。すなわち、投下資本をもとに算出した上限枠に基づく収益規制）が該当する。これらの価格・利益率規制には、政府・保険者にとっては医療・償還費を抑制し、患者にとっては公衆衛生・社会連帯性・経済効率の見地から支払うべき以上の金額が請求されないことを保証する意義がある。

(2) 価格数量協定としては、日本にはない制度であるが、販売予測に基づく販売数量の規定（オーストリア、スウェーデン、スペイン）、医薬品予算（一部）の高価な新薬への割り当て（イタリア、

オランダ）、有利な価格での早い市場アクセスとその見返りとしての定期的値下げの義務（フランス）などがある。

(3) 医療経済評価は多くの欧州諸国で実施されており、償還額決定のためのツール（オランダ、フランス）、処方者に指針を与えるシステム（イギリスの国立最適医療研究所：NICE）、薬剤経済評価のためのガイドライン作成（フランス、イタリア、オランダ）、提出される費用対効果基準の活用（フランス、アイルランド、イタリア）、費用対効果に関するエビデンスの価格交渉への使用（デンマーク、スウェーデン）などが挙げられる。

次に、西ヨーロッパ諸国における医薬品の需要サイドに影響を与える制度や政策について考える。背景的理解として、欧州では、医薬品の選択において最も重要な基準は「治療上のニーズ」であり、その自由は最大限に尊重される（どの医薬品を処方してよいか否かの規制は少ない）。しかし、全ての医薬品（及び、その用量や投与日数）が償還の対象になるわけではない。プライマリ・ケアの医師が処方する薬物治療は、通常、大多数の患者にとって費用対効果のよい医療である。仮に、償還対象の薬物リストの範囲が狭く、患者の負担が大きすぎると、結局は公衆衛生のコストが増加する。そこで、処方者に影響を与える制度として、ポジティブ・リスト（保険が適用される医薬品のリスト）またはネガティブ・リスト（保険が適用されない医薬品のリスト）による償還医薬品の制限（すべての国）、治療ガイドラインの作成と処方モニタリング（多くの国）、医薬品の総枠規制とインセンティブとなる医薬品予算制（ドイツ、イギリスなど）などが行われている。



図2 ライデン市内。運河と風車はオランダの風景。

また、ジェネリック医薬品の使用に関しては、上昇する医薬品コストを抑制するツールとして積極的な国（ドイツ、スイス、デンマーク、イギリス、オランダ）と、もともと価格抑制が働いているため消極的な国（スペイン、ポルトガル、ギリシャ、イタリア）がある。しかし、スペインやポルトガルでは、コピー医薬品の市場シェアが大きい。最近の傾向として、ジェネリック薬の使用は増加傾向にある。例えば、オランダにおいては、数量シェアで1995年はブランド薬とジェネリック薬がそれぞれ50%以上と約30%であったが、2001年には共に約40%でシェアは変わらなくなっている。ほぼ全ての国において行われている一般名処方と、いくつかの国々において認められている薬剤師の代替調剤がジェネリック薬の使用状況と関わっているようである。ジェネリック薬使用の促進政策の新しい例として、フランスの国民健康保険庁（CNAM）と契約した医師（一般医組合 MG-France）は、処方医薬品の金額で一定の比率は比較的安価な医薬品（ジェネリック医薬品）を使用することが求められている。

日本と西欧諸国における医薬品使用実態を比較すると、例えば国民一人当たりの医薬品消費額では、日本はどの国よりも多く西欧地域の平均の約2倍である。また、国民医療費に対する医薬品費用の比率も、国民医療費自体が低いポルトガルとスペインを除いて多くの国よりも高く、スイス、ドイツ、オランダ、デンマーク、フランスなどの約2倍の比率となっている。今後は、日本においても、医薬品の償還価格の切り下げによる医薬品費用の抑制だけでなく、国民医療の基本となる医薬品の合理的使用と、その質的向上を導く方策としての医薬品評価・選択の方法論が求められる<sup>1, 2)</sup>。

### 3. オランダにおける薬剤師の活動<sup>3-5)</sup>

日本における医薬品適正使用とそれを支えるファーマシューティカル・ケアについて考察することを目的として、オランダにおける薬剤師の活動とそれを取り巻く社会状況などを調査した。1998～2000年と2003年にオランダにおいて、日本の厚生労働省にあたるオランダ政府の保健福祉スポーツ省（VWS）、健康保険庁（CVZ）、オランダ薬剤師会（KNMP）とその組織内にあるオラ

ンダ薬剤師科学研究所（WINAp）、オランダ製薬業協会（Nefarma）、ライデン大学医療センター（LUMC）の薬剤部と臨床薬理学研究センター（CHDR）、ライデン市内とその郊外にある調剤薬局（2ヵ所）と一般総合病院（セント・エリザベス病院）薬剤部、フロニンゲン大学の薬剤疫学・社会薬学系講座、臨床開発研究を行う民間企業（CRO）の施設などを訪問・見学し、医薬関係者と情報交換を行った。統計資料はオランダ薬事統計財団（SFK）から入手した。

オランダにおける医薬品消費額は一人あたり約190ユーロ、国民医療費に占める医薬品費の割合は9.4%（共に1998年）であり、これらは西ヨーロッパの平均よりも低く、日本の半分以下であった。また1993年の医療用医薬品市場における品目数が、オランダは約2,200品目と西ヨーロッパ諸国の中で比較的少ない国であるのに対して、日本は13,375品目であり、西ヨーロッパで最大のドイツの8,862品目を大きく超えていた。すなわちオランダにおいては、1995年と1998年にEU内で医薬品市場が段階的に解放される以前から使用される医薬品目数が少なく、そして現在においても医薬品消費が少なかった。

このように医薬品消費の削減を達成しているオランダ政府 VWS がすすめる医薬品に関する基本政策においては、「全ての人々に安全で入手可能なファーマシューティカル・ケアを」の方針のもとに、医薬品の品質・製剤・流通および供給の確保、医薬品のコスト・コントロール（保険薬パッケージの大幅改訂、薬価法の制定、claw back 制度、その他の各種政策、高価な新医薬品に対する予算の増額措置）、医薬品の適正使用（政府援助による開業医と薬剤師のネットワークを650地域で組織化、医療従事者と一般市民に対する医薬品情報提供活動）および新規医薬品開発のための支援活動などを挙げていた。CVZ では、国民医薬品集（Farmacotherapeutisch KOMPAS）を毎年作成してオランダ全国の医療従事者と医療機関に配付すると共に、医療の効率化のための医薬品選択や薬剤経済評価の導入を行っていた。

オランダの医療福祉政策では、通常の短期医療保険（外来診療と一年未満の入院診療が対象）の外側に位置する、例外的医療費保険制度（AWBZ）がEU内でも高く評価されていた。AWBZ は、



図3 1574年10月3日のライデン解放により市民が食料にありついた様子の絵画（ライデン市所蔵，観光客には非公開）。当時，スペイン軍に包囲されたライデン市民は，城壁を閉ざして飢えとも戦いながら市を守った。最後は，援軍が運河の堤防を切ってスペイン軍を水攻めし，ライデンは解放された。ライデンには援軍によって，ニシン（ハーリング）と白パンがもたらされた（絵画左の男性はハーリングをほおぼっている）。オラニエ公ウィレムは，その功績を讃えてライデン市に大学を作る権利を与えた。その結果，1575年にオランダで最初の大学として，ライデン大学が設立された。10月3日をライデン解放記念日として，ライデン市民は現在でも盛大に祝っている。原題：De spijziging der verlost Leidenaren（解放されたライデン人への食料給付），作者：Pieter van Veen（1615年）。

所得とは無関係に全ての年齢の全国民と外国人納税者が対象で，ひとつの枠組みの中で医療や介護サービスを保証しており，その財源は保険料と国庫補助及び一部の利用者自己負担金である。AWBZは，日本において2000年度より公的介護保険制度を導入する際に参考にしたドイツの介護保険制度（1995年から）のモデルであり，1967年の開始から適用範囲を拡大してきた。特に1990年代には「治療よりも介護，介護よりも予防，施設介護よりも在宅介護」を方針とした代替政策を行っている。社会保障の充実と共に，人口あたりの病院や薬局は日本の半分以下の施設数で国民医療がまかなわれていた。

オランダにおける薬剤師数も人口比0.02%と極めて少なかった。一方，薬局では薬剤アシスタントやその他のスタッフも従業しており，またオランダにおける薬剤師教育は6年制で病院薬剤師として登録されるには更に3年間の研修が必要であることから，薬剤師には管理職的な側面が強かった。薬剤師はカウンターや営業的な業務とはほぼ同

等の時間を専門的実務や各種研修・教育に費やしていた。オランダの各施設での特色ある点として，見学した調剤薬局では医薬品選択に関するコンサルタント業務を試みていた。

KNMPでは，世界中からの医薬品情報の集積，各種疾患群ごとの薬物治療ガイドラインの作成，オランダ国内各地の薬剤師からの問い合わせへの回答を行っていた。更にKNMP内にWINApという研究組織・設備が設置されており，ここでは各薬局・病院薬剤部が製造している院内製剤のクオリティ・コントロールや物理薬剤学的検討などを実施していた。

見学した病院薬剤部では院内製剤の部門が充実しており，輸液類も院内で製造していた。更に，LUMCの世界的にも優れた試みとして，免疫細胞遺伝子治療のためのGMP基準に準拠した診療科間共用施設を2000年より開始しており，その施設を管理する責任者は薬剤部の薬剤師であった。フロニンゲン大学では，大学院生や社会人研究員として薬剤師がファーマシューティカル・ケアや医薬品

に関する社会薬学研究や薬剤疫学研究を積極的に展開していた。訪問したライデン大学のCHDRやCROの臨床研究施設では国際的な臨床試験の実施を可能にするシステムの概要やその運用の実態を視察し，帰国後はCHDR所長のA. Cohen先生らが執筆された臨床研究ガイドをライデン大学の客員研究者・教授グループで日本に紹介した<sup>5)</sup>。

一方，訪問した大学などでは，日本における薬剤師の活動や医療・医薬品制度についてのプレゼンテーションや意見交換を求められた。それを通じて，世界保健機関（WHO）の保健医療システムの総合評価で一位にランクされる一方，世界第二位の医薬品消費大国である日本の現状に対する興味も伺えた。日本の病院薬剤部における特色ある点として，一回量包装機や鑑査システムなどのオートメーション，処方オーダーリング・システムに代表されるコンピュータ化，病棟活動，相互作用チェックなどの情報提供などは進んでいることが分かった。日本では今後，薬剤師教育研修システムの充実，医薬品使用の効率化，自国に適合し

たファーマシューティカル・ケアの発展などが求められると考えられる<sup>3,4)</sup>。

#### 4. パーソナル・ドラッグ (P-drug) 教育とEBM<sup>6-9)</sup>

P-drugとは、エビデンスに基づいて個々の処方者(医師)が、医薬品を有効性、安全性、適合性およびコストの各基準にしたがって事前に評価しておき、その上で個々の患者の薬物治療を合理的に進めていくプロセスを示している。このP-drugの考え方は、オランダのフロニンゲン大学における臨床薬理学の実践的教育プログラムが発祥であり、現在はWHOの必須医薬品アクション・プログラムの一環として提唱されている医薬品の合理的使用に関する概念である。筆者は、ライデン滞在中にフロニンゲン大学の薬剤疫学や社会薬学の研究グループを訪ねた際にこのP-drug教育に関する情報を収集し、帰国後は日本でP-drugのワークショップや普及を行っているP-NET-J(代表:昭和大学内田英二教授)の活動に参加した。

臨床現場での医学教育においては、従来は検査や診断が重視される傾向があり、薬物治療の根拠を理解して、一から自分で組み立てるような治療学教育はなかなか困難であった。一方、医薬品の不適切な使用や、医薬品による有害反応や医療事故が世界中で後をたたない。そこで、このP-drug教育は、医薬品の適正使用を実践するために必要な薬物治療の論理や手順を学ばせることを目的としている。その教育手法として、教員か

ら学生への知識授与型の講義や演習ではなく、学生自身が講師役(ファシリテーター)を努めて、学生間でディスカッションを行う問題学習型(PBL)や自己認識型の方法が取り入れられている。

P-drugの考えが示す薬物治療の進め方は表1の通りである。それは、薬物治療に限定して、EBMの手順をより具体的に細分化し、実践しやすくした内容となっている。はじめに、表1中央のStep i~vにしたがって、患者を診る前にP-drugを選択するための医薬品評価を行う。一般的な診断を定義して、治療目標を特定した後に、その治療に用いる可能性のある全ての薬剤(群)をリストアップする。そして、クライテリア(有効性、安全性、適合性およびコスト)とそれらのウェイトにしたがって薬剤(群)を評価し、最終的に処方者自身が十分に熟知した基本治療薬であるP-drugセットの処方集(適正使用に必要な医薬品情報も含めたリスト)を作成する。ここで、P-drugのパーソナルとは、個々の患者ではなく処方者一人ひとりを意味しており、P-drugセットは各処方者が使い慣れた手持ちの薬剤-患者宅を往診する医師が持つ自家薬籠中のくすり-のように考えると理解しやすい。また、処方者は、疾患や医薬品の知識や情報を最新化することによって、自身のP-drug処方集を常に見直すことも怠ってはならない。

次に、表1の右側のStep 1~6に示した患者の治療に進む。目の前の患者の問題を定義して、治療目標を特定した後に、どのような治療を行うの

表1 P-drugの選択と患者の治療の手順:EBMとの関係

EBMの手順	P-drugの選択	⇒	P-drugによる患者の治療
ステップ1. 問題の定式化			Step 1. 患者の問題の定義 Step 2. 治療目標の特定
ステップ2. 情報の収集	Step i. 診断の定義		
ステップ3. 批判的吟味	Step ii. 治療目標の特定 Step iii. 目録の作成 Step iv. 薬物群の選択 Step v. P-drugの選択 (自分の処方集の作成)		
ステップ4. 患者への適用			Step 3. P-drugの適合性の確認 Step 4. 処方箋を書く Step 5. 患者へのアドバイス
ステップ5. 評価			Step 6. 治療のモニター





図4 国民から愛されるオランダ王室。中央の女性はライデン大学卒業生でもある女王ベアトリクス陛下。

か、薬物治療を行う場合はどの薬剤を用いるのかを考える。すなわち、P-drugの適合性を確認して、治療薬剤を決めるのである。その後は、治療薬剤を処方して、患者への指導と治療のモニターを行うという手順である。先に選択したP-drugの処方集は、80～90%のケースをカバーしてくれる。しかし、残りの10～20%についても、事前に医薬品をクライテリアに基づいて客観的に評価したことにより、P-drug以外の薬剤へ変更が容易になる。このようなP-drugの手順によって最終的に処方される医薬品は一人ひとりの医師や医療施設において異なるのは当然であるが、P-drugの考え方は広く一般に有用である。P-drugの考え方は薬物治療の固定化ではなく、このことはEBMも行動指針であって特定の治療方針の押しつけではないことと同様である。

現在、薬学教育は6ヵ月以上の長期実務実習を含む6年制教育への移行期にある。筆者が勤務する富山医科薬科大学では、既に2000年度より大学院薬学研究科臨床薬学専攻（定員16名）を設置して、4+2年制での臨床薬学教育を実施している。その約6ヵ月の実習期間の途中で、病棟実習で実際の薬物治療を現場で学ぶ直前に、P-drug教育の導入を試みている。本来は、P-drugの概念や教育は、処方医や医学生が主たる対象である。しかし、薬剤師もP-drugに関して学ぶことで、処方医の立場や考え方を理解し、チーム医療における薬剤師の役割を再認識できるようである。薬学生は、調剤実習で処方鑑査や服薬指導を学ぶ際に、

処方内容から疾患を考えるとといった不自然な流れで薬物治療を捉えてしまう。しかし、本来の治療の流れとは、患者がいて、疾患があって、使うべき医薬品を評価・選択してから、薬物治療がなされるのである。オランダ生まれのP-drugの考え方は、薬物治療におけるEBMの実践を学ぶためにも、個々の処方者や病院レベルでの医薬品の合理的使用を考える上でも、有用な概念であると考えられる<sup>6-9)</sup>。

## 5. おわりに

多くの研究者や留学なさる先生方は、主に北米や、西欧でもイギリスへ行かれますが、ヨーロッパ大陸の非英語圏に行って実際に市民として生活するのも良い経験です。我々と同じ様に英語を母国語としない人々が、どのような国際的な協調性、主張性、マナーなどを身に付けているかを学ぶことができます。私自身、今回の経験は帰国後に国際学会へ参加した場合にも役立ちました<sup>10)</sup>。また、ヨーロッパでは、文化・伝統の深さ、街の歴史、国際的多様性などが若いアメリカ社会とは全く異なるので、多くのことを学ぶ機会が得られます。一方、市民登録や住民税の手続きから始まり、マーケットで買物をする、地域広報や製品説明書などを読む、テレビを見る、といった日常生活の大部分が、当然ですが現地の言語になります。そうすると、共通語としての英語のありがたさを痛感します。本稿を読まれた薬剤師の特に私と同じ若手の先生方には、新しい環境へ大いにチャレンジして出ていかれることを期待しております。

## 謝 辞

1998年から2年間の在外研究の機会を与えて下さいました前東京大学医学部附属病院薬剤部長伊賀立二先生と、富山医科薬科大学附属病院薬剤部長足立伊佐雄先生に慎んで深謝致します。また、東京都病院薬剤師会雑誌に海外報告を執筆する機会を頂きました東京都病院薬剤師会広報出版部長渋谷文則先生に心よりお礼申し上げます。本稿の一部は、平成15-17年度厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサ



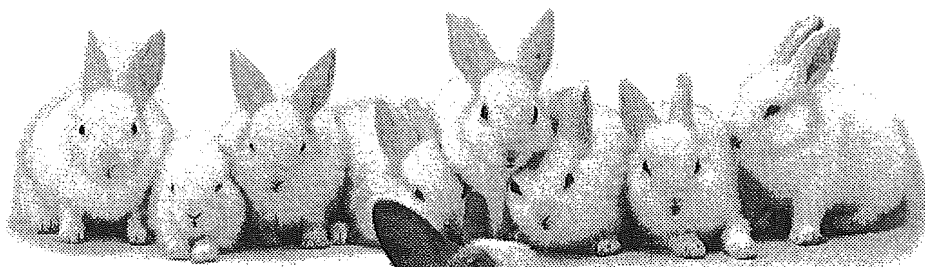
イエンス総合研究事業「包括化・後発品使用・診療ガイドライン使用の中での安全性確保を指向した医薬品実態調査と病院医薬品集選択の方法論のモデル構築」班の分担研究として実施しました。  
引用文献

- 1) 川上純一: Essential Medicine と欧州諸国における医薬品制度の現状, 臨床医薬, 20, 401-412 (2004)
- 2) 川上純一: 我が国における Essential Medicine を考える: Essential Medicine と欧州諸国における医薬品制度の現状, 臨床薬理, 35, 377S-378S (2004)
- 3) J. Kawakami: Pharmacies and Pharmacists in The Netherlands, Symposium on 400-Years Anniversary in Pharmaceutical Sciences between Leiden University and Nagasaki University, Nagasaki, Nov. 2000, pp. 20-21.
- 4) 川上純一: オランダにおけるファーマシューティカルケアの発展, 日本社会薬学会第20年会講演要旨集, 金沢, Doc. 2001, pp. 150-151.
- 5) 内田英二, 内田直樹, 川上純一, 渡辺善照, W.F.J.

Ondracek 翻訳, 永井恒司監修, 臨床試験ガイドブック: 企画から公表まで, A. Cohen and J. Posner ed, A Guide to Clinical Research, second edition, じほう, 東京, 2003.

- 6) 川上純一, 三村泰彦ほか: 大学院臨床薬学教育における Personal Drug (P-drug) セミナーの導入, 薬学雑誌 (Yakugaku Zasshi), 122, 819-829 (2002)
- 7) 川上純一: Personal Drug と EBM: EBM (エビデンスをつくる, つたえる, つかう) と薬剤師の役割, 医薬ジャーナル, 39, 794-799 (2003)
- 8) 川上純一: 薬学における P-drug 教育: エssenシャル・ドラッグとパーソナル・ドラッグ, 薬理と治療, 32: 117-122 (2004)
- 9) 川上純一: 薬剤師にとってのパーソナルドラッグ (P-drug): くすりとエビデンス, EBM ジャーナル, 6, 102-106 (2005)
- 10) 川上純一: 第61回 FIP 国際薬剤師・薬学会議に参加して, 日本病院薬剤師雑誌, 37: 1583-1585 (2001)

**Santen**



**広範囲抗菌点眼剤**

薬価基準収載

指定医薬品、処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**クラビット®点眼液**

**Cravit® ophthalmic solution**

レボフロキサシン点眼液

■ [効能・効果]、[用法・用量]、[禁忌を含む使用上の注意] 等については、添付文書をご参照下さい。

製造販売元  
**参天製薬株式会社**  
大阪市東淀川区下新庄3-9-19  
資料請求先 医薬事業部 医薬情報室  
提携  
**第一製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋3-14-10

2005年4月作成  
CV05DB52

## レクチャーノート：EBMと薬物動態(1)

### イントロダクション-EBMの考え方

富山医科薬科大学附属病院薬剤部 川上純一



#### 1. 連載を始めるにあたって

この度、薬物動態と関わるEBM(evidence-based medicine)についてシリーズを組む機会を頂きました。ニュースレター編集委員長の玉井先生にお礼申し上げます。臨床に関連する情報は、基礎研究に携わる先生方にとりましても有用と考えられます。そこで、

少し変わったタイトルですが「EBMと薬物動態」の連載を始めたいと思います。内容としては、エビデンスをしらべる、エビデンスの解析方法、EBMによる患者の治療、エビデンスとしての動態情報、薬物治療のためのエビデンス、エビデンスと動態・薬効評価、エビデンスをつくる、EBMの現状と将来などを予定しています。

毎度が薬物動態と関連した話題ではありませんが、EBMについて分かりやすく紹介することを意図しております。最初の何回かは基本的な解説になりますが、その後はシリーズ全体の中で薬物動態に関する情報も提供したいと考えています。執筆陣については、臨床薬理学の専門家や医師・薬剤師など臨床に近い領域で薬に携わっており、薬物動態領域の研究も十分理解されている方々(私を除いて)にお願いする予定です。

#### 2. EBMの背景

わが国においては、医薬品の適正使用について、個々の医療現場での薬の正しい使い方を積み重ねるような考え方が広く受け入れられてきた。しかし、1990年代後半より、新しい医療技術の開発や人口高齢化などによる医療費の増大により医薬品使用の効率化も必要となった。また、医療や国民生活の水準も向上して、個々の患者の病状や利益に応じた、より質の高い治療内容が求められるようになった。一方、過去の臨床医学教育においては、検査や診断が重視される傾向もあり、薬物治療の根拠を理解して一から自分で組み立てるような治療学教育はなかなか困難であった。そして、不適切・不必要な医薬品使用や、医薬品による有害反応や医療事故が後を立たない。

EBMの背景として、膨大な医学論文と一人ひとりの医師の多忙さ、医学情報の容易な検索を可能としたIT技術の進歩、臨床疫学や研究デザインの発展・確立などがよく言われている。それに加えて、先に挙げた社会的な要因により、

医薬品の合理的使用が必要とされていることも関係が深いと考えられる。

従来の医療では、経験的背景と理論的背景による薬物治療が行われる場合もあった。経験的背景とは、過去に体験した治療結果から漫然と得られた印象であり、医療従事者が持つてしまうことが多い。また、理論的背景とは、病態生理と薬理学的な理論や知識から投与薬物とその用法用量を決定するような演繹的方法が該当する。こちらは医療従事者に限らず、基礎研究者にも当てはまる。良いとはいえませんが、薬理作用を作用部位での遊離型薬物濃度の時間推移と作用点(酵素や受容体など)への親和性で解析する生物薬剤学的な評価法は有力な手法である。しかし、この考え方だけで目の前の患者の治療を行うことは難しい。

#### 3. EBMの概念

EBMとは、一人ひとりの患者に対する診断や治療法の選択などの臨床的な判断を下す際の手引きとして、現時点での研究結果から最善のエビデンス(best research evidence)を適切かつ注意深く用いることにより、患者に質の高い医療を提供することである。その臨床的な判断は、エビデンスだけに基づいて下されるわけではない。EBMの実践には、最善のエビデンスに加えて、臨床的な専門技能や患者の価値観が統合される<sup>1,2)</sup>。

それに続く新しいEBMのモデル(図1)として、臨床的な判断には、患者の病態や状況が最も重要であり、次にエビデンス、そして患者の価値観や行動-どんな治療法が今まで行われてきて今後も可能か-が考慮されなければならない

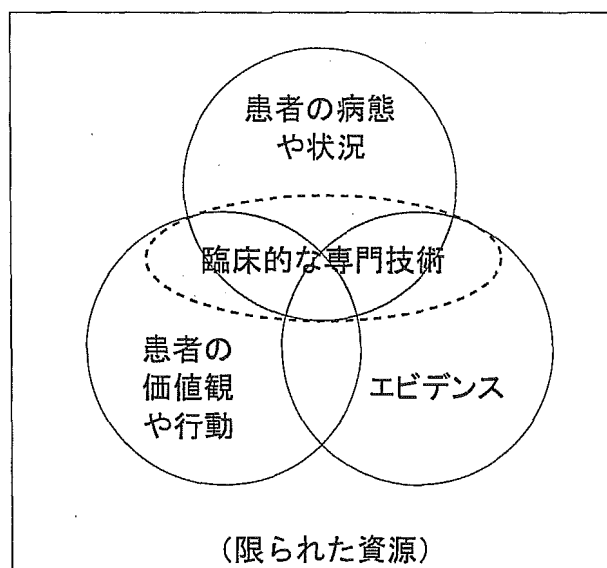


図1. エビデンスに基づいて臨床的な判断を下すための新しいEBMモデル。

い。そして、臨床的な専門技術があって、初めてこれらが統合され、患者が受け入れられる治療法が推奨される。これらの背景として、限られた資源や、患者や医療従事者が属する共同体でのスタンダードや健康保険による償還などの制限がある。その中で最終的な判断がなされる<sup>3,4)</sup>。

#### 4. EBM の手順とエビデンスのレベル

EBM の実践は表 1 に示した 5 つのステップから成り立つ。ステップ 1 では、必要な情報が答えとして得られるように、臨床上の疑問点を解決可能な形にする。ステップ 2 では、その臨床上の疑問に答えるために最善のエビデンスを見つけた。ステップ 3 では、エビデンスを妥当性と関連性の点から批判的に吟味する。ステップ 4 では、吟味したエビデンスに基づいて、医療従事者の臨床的な専門技能や患者の価値観も統合して、臨床的な判断をする。ステップ 5 では、以上の手順を経て行われた治療結果を評価して、次回に向けての改善を探る<sup>5)</sup>。この EBM の基本的な流れは、一人ひとりの患者における具体的な問題点(疑問)から出発して、最終的には個々の患者に戻って臨床的な判断を図るようになっている。また、その概念は、集団に対し

表 1. EBM の 5 つのステップ

ステップ 1	患者の問題点(疑問)の定式化
ステップ 2	情報収集・文献検索
ステップ 3	情報の批判的吟味
ステップ 4	情報の患者への適用
ステップ 5	1-4 のプロセスの評価

ても適用可能であり、集団として健康に関する問題から始まり、その集団や属する個人に対して意思決定をする場合にも使うことができる。

臨床的な判断の指針として、エビデンスには質的なレベルがある(表 2)<sup>1,2)</sup>。今日では基礎・臨床を問わず、多くの研究結果が検索できる。しかし、それらの中で生理学的な実験結果や非系統的な観察研究からの推論には限界がある。そこで、このような研究デザインに基づくレベルが提唱されている。同じような結果でも、レベルの高い研究デザインから導かれた結果はより強固なものとなる。ただし、臨床的な判断は、エビデンスのレベルだけで単純に決まるわけではない。実際にはそれに加えて、エビデンスの数と結果のバラツキ、臨床的有効性の大きさ、臨床上の適用性および害やコストに関するエビデンスなどの要素も勘案して、総合的に判断される。

#### 5. 臨床における疑問

医療現場では 2 種類の疑問が存在する。ひとつは、一般的な医学・治療学的な知識である「背景的な疑問」である。もう一方は、患者の予後における特定の知識について尋ねる「前景的な疑問」である。医療従事者には、両方に関する知識が必要であるが、経験を積む中で両疑問の比率は変わってくる(図 2)<sup>1,2,5)</sup>。ただし、新しい検査や治療が次々と日常診療に取り入れられるため、専門家になっても背景的な知識のアップデートは必須である。

背景的な疑問には比較的簡単に情報は得られるが、前景的な疑問に関しては情報を得るのが難しく、その探し方、

表 2. エビデンス・レベルのタイプ分類(質の高いものから)

Level (レベル)	Type of Evidence (エビデンスの種類)
Ia	Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials (ランダム化比較試験のメタ・アナリシスにより得られたエビデンス)
Ib	Evidence obtained from at least one randomized controlled trial (少なくとも一つのランダム化比較試験により得られたエビデンス)
IIa	Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization (少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験により得られたエビデンス)
IIb	Evidence obtained from at least one other type of well designed quasi-experimental study (少なくとも一つのほかのタイプのよくデザインされた準実験的研究により得られたエビデンス)
III	Evidence obtained from well designed non experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies (よくデザインされた非実験的記述的研究である比較研究, 相関研究および症例対象研究により得られたエビデンス)
IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities (専門家委員会のレポートや意見あるいは権威者の臨床試験により得られたエビデンス)

AHCPR(現 AHRQ), USA, 1993.

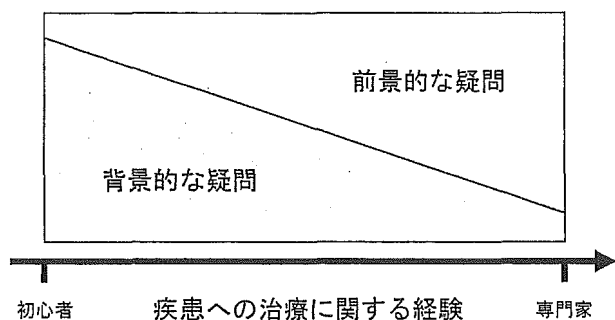


図2. 背景と前景に関する疑問の割合の経験による変化.

読み方、患者への適用などを考えなければならない。そこで、この前景的な疑問を解決するためにEBMはある。EBMの手順とは、前景的な疑問を明確にして、系統的に効率良く調べるための方法論である。

臨床上の疑問は、「患者(patient)または問題(problem)」、「曝露(exposure)または介入(intervention)」、「比較(comparison)または対照(control)」、「アウトカム(outcome)」によって定式化できる<sup>1,2)</sup>。簡単に言うと「どんな患者に」「何をすると」「何と比べて」「どうなるか」という疑問文になる。これら4つの頭文字からなるPECOまたはPICOによる定式化は、次回の連載で解説するエビデンスをしらべる際の有効な手順になる。

## 6. EBMを誤解しないために

EBMは、その表現から誤解を受けることもあった。例えば「科学である医療がエビデンスに基づくのは当然ではないか」との疑問である。しかし、ここでは「エビデンス」の意味が異なる。基礎研究で「エビデンス」という言葉は、ある現象が起こる機序を証明する根拠という微視的・分析的な意味で用いられることが多い。「薬物動態の変動がトランスポーターや代謝酵素の誘導によるという仮説のエビデンスは、それらのタンパク質の発現を制御しているメカニズムを細胞・分子生物学的に実証した実験結果」と考えると分かりやすい。

一方、臨床において、治療に関する「エビデンス」とは、ある治療法と別の方法との比較結果である。例えば、「新薬による薬物治療が、既存の治療法よりも有益であることを、患者を対象とした比較試験で実証した臨床成績」は、

臨床でのエビデンス(clinical evidence)である。

また「特定のエビデンスに基づく」ということは、患者全員に同じ治療をするのか?と誤解されることもあった。しかし、同じエビデンスでもどう受け入れるのか、それを踏まえて何を実行するのか、結果として同じアウトカムが得られるかなどは、各々の患者、医療従事者、医療機関、地域や国などによって異なる。すなわち、EBMとは行動指針や哲学であって、特定の治療方針の押しつけではない。

同様に「EBMは集団に対する治療で、テーラーメイド医療は個人に対する医療」という誤解もある。元来、EBMとは目の前の一人ひとりの患者の治療に臨むための考え方である。テーラーメイド医療の説明として、個々の患者におけるバイオマーカーの測定や遺伝子診断が挙げられる。これらの手法も、治療に関する場合には、今日まで実績を挙げてきた現在の治療法よりも、診断の正確性・迅速性・コストで勝り、結果としてその手法を用いた方が治療上の有益性が高いことが、例えばランダム化比較試験(RCT)によって実証されれば、EBMの中に取り入れられるであろう。逆に、単なる作用発現のプロセスを説明する研究データであれば、日常診療へのインパクトは低いかもしれない。ただし、副作用に関しては治療の場合とアプローチが異なる。新たな副作用に関する症例報告や、特定の遺伝子欠損が重大な薬物有害反応を説明できる場合などは十分に考慮されるべきである。

## 引用文献

- 1) 開原成允, 浅井泰博: JAMA 医学文献の読み方. 東京: 中山書店; 2001.
- 2) 古川壽亮, 山崎力: 臨床のためのEBM入門: 決定版 JAMA ユーザーズガイド. 東京: 医学書院; 2003.
- 3) Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH: Physicians' and patients' choices in evidence based practice: Evidence dose not make decisions, people do. BMJ 2002; 324: 1350.
- 4) Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH: Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. ACP Journal Club 2002; 136: A11-14.
- 5) Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB: Evidence-based Medicine: EBMの実践と教育. 東京: エルゼビア・サイエンス; 2003.

## エッセンシャル・メディスン(WHO)

東京大学大学院薬学系研究科  
医薬経済学講座客員教授

つたにきいちろう  
津谷喜一郎

### I. 定義

WHOによるエッセンシャル・メディスンの定義は、時代と共に変わってきている。現在の定義は2002年の第12版モデルリスト作成に使われたもので、「人口の優先度の高いヘルス・ケア・ニーズを満たすもの」(Essential medicines are those that satisfy the priority health care needs of the population.)である。当初は essential drugs と呼ばれていたものが、“drugs”には特にヨーロッパでは麻薬系のニュアンスが含まれるところから、2002年版から“medicines”の表記に変わっている。日本語では「必須医薬品」と称される。2005年の第14版では312種である。

### II. 背景と歴史

医薬品を一定数に限定し、それを末端まで行き渡らせようというコンセプトは、19世紀から中央集権的な組織にみられる。供給側での「医薬品選択」(drug selection)が中心的要素である。陸軍薬局方や海軍薬局方はその先駆けともいえる。途上国としてはパプアニューギニアがオーストラリアの植民地であったころ、各村の保健相談所(health post)に薬箱を置き、その中の薬の種類を中央で管理して原住民の健康管理にあたるシステムがとられた。

1970年代は途上国を中心とした国際保健のなかで、保健における平等と基本的ヘルスニーズ(basic health needs)についての議論が盛んとなった時代である。そのなかでエッセンシャル・ドラッグの考えが形成された。世界保健総

会(WHA)決議に基づき専門家委員会が設置され、最初のモデルリストが1977年に作成された。また、1978年のWHOとUnicefによるアルマ・アータ宣言ではプライマリ・ヘルス・ケアを構成する8つの柱の1つとして取り入れられた。

初期には、スリランカやバングラデシュが成功例として挙げられることが多いが、双方とも軍事政権下であり、先に述べたように、その普及には国家体制が関係する。ヘルスシステムのなかで、プライベートセクターが強いところでは、政府主導型の医薬品選択は困難である。

### III. 実践

医薬品選択はそのクライテリアと方法が常に問題となる。薬の基本的3要素である、品質、安全性、有効性は当然そのクライテリアに入るが、途上国をターゲットとしたモデルリストであるため、経済性が初期から考慮されていた。

選択方法としては、初期は各国からの臨床薬理学の専門家が集まり、議論に基づき決めていた。現在でいうエキスパート・オピニオンである。1990年代末からは世界的な「エビデンスに基づく医学」(evidence-based medicine)の影響を受け、エビデンスを重要視するようになった。

医薬品選択に基づく「数の限定」は当初からさまざまな反論を引き起こしてきた。まず、そのような限定されたリストは医師の「自由な処方」(freedom to prescribe)を脅かす。また、医薬品産業の利益を減じたり新医薬品の研究開発を困難にする。しかし、強力な再反論がなされた。すなわち、真の保健ニーズを満たし、適切なヘルス・ケアへの平等なアクセスを保とうとすれば、大多数の人々にとってのニーズを満たさないものや高価な薬には、乏しい資源を浪費することはできない。

また、「処方の自由」とはいっても、医師が何

千もある薬それぞれを評価するのは不可能である。したがって、そのようなときには「処方自由」とはいえない。「処方自由」が大多数の人々にとってのヘルス・ケアのニーズへのアクセスを危うくするようなときにも「真の自由」とはいえない。つまり「大多数の人々の健康」という観点からは、エッセンシャル・メディスン・リストのコンセプトは正しいということになったのである。

ニーズは当初、「人口の大多数のヘルス・ケア・ニーズ」であったものが、定義で述べたように「人口の優先度の高いヘルス・ケア・ニーズ」へと変わった。これは1990年代中ごろに開発された“global burden of disease”で用いられた、QOLと生存年を組み合わせた「障害調整生存年」(disability adjusted life years; DALYs)の考えが取り入れられたものである。つまり、エッセンシャル・メディスンが対象とするものは、「大多数の人数」ではなく解決すべき「疾病負担」であり、そのうち優先度の高いものとなった。

このようにエッセンシャル・メディスンは一定の思想に基づくものでもあり、その実施には、各国政府の明確な国家医薬品政策(national drug policy; NDP)が必要になる。そこでは、先の医薬品の古典的な3大要素のみならず、「コスト」と「情報」を含んだ「医薬品の合理的使用」(rational use of drugs; RUD)が述べられるべきである。

#### IV. 海外での趨勢と日本の現状

WHOが作成するものはモデルリストであり、各国はニーズに合わせたリストを作成することが期待される。リストを持つ国は1999年末で156か国である。先進国の多くはリストを持っていない。日本にも存在しない。

では、リストが主たるターゲットとした途上国の現状はどうであろう。エッセンシャル・メディスンにアクセスできない人の世界的な割合は37% (1987年) から30% (1999年) に減少

してきたにもかかわらず、その数はなお13億~21億人と推計されている。1990年代からの経済のグローバル化が進むなかで、医薬品支出における家計の割合が増え、政府の割合が減ってきている。世界の医薬品シェアは、アメリカが18.4% (1976年)→52% (2000年)と大きく増加したのに対し、低所得国では0.98% (1990年)→0.64% (2000年)と減少している。高所得国における1人当たりの医薬品支出(約400ドル)は、低所得国(4ドル強)のほぼ100倍である。WHO加盟国192のうち、1/4は1人当たりの医薬品支出が5ドル以下である(2000年)。

途上国の医薬品問題のみがそれだけ解決されることはありえない。根本的解決には、途上国の経済水準が上がり南北問題の解決が必要であるが、リストやNDPが存在しなければ状況はもっと悪くなっていたであろう。

#### V. 今後

日本への影響は2つある。第1は、途上国の医薬品問題解決支援への関与である。途上国支援は医薬品のgood manufacturing practice (GMP)などのように「もの」の生産関連が主であった。今後、エッセンシャル・メディスンのようなコンセプトを基礎とした活動への支援が望まれる。

第2に、エッセンシャル・メディスンの作成方法の日本への導入である。医療資源の限界性は、その程度の高低はあるが世界共通の問題である。臨床的エビデンスと経済的エビデンスに基づき、ニーズを見極めたうえで医薬品選択を合理的に行う局面は、国レベルの保険給付リスト、病院のフォーミュラリー、P-drug(パーソナルドラッグ)と、各レベルに存在する。日本を含めた先進国ではWHOのモデルリストそのものに基づきリストを作成する状況は少ないと思われるが、そのプロセスとこれまで議論されてきた内容には学ぶことが多いと考えられる。



## 臨床薬理のトピックス—③

シルデナフィルと  
肺高血圧症

浜松医科大学臨床薬理学

助教授

渡

邊

裕

司

## ◆キーワード

シルデナフィル (バイアグラ®)  
 ホスホジエステラーゼ5型阻害薬  
 肺高血圧症  
 サイクリックGMP (cGMP)  
 プロスタサイクリン

はじめに

肺高血圧症は、未だに原因不明の原発性肺高血圧症と、先天性心疾患、弁膜症、膠原病あるいは肺血栓塞栓症などの疾患に伴う二次性肺高血圧症に大別される。いずれの場合にも、労作時の息切れや動悸、突然の失神発作、右心不全の徴候である顔面や下腿の浮腫などの症状により、患者の生活の質は著しく低下し、特に原発性肺高血圧症では、確定診断後の平均生存期間は約三年と生命予後がきわめて不良な疾患である。このような背景から、長期予後を改善する

肺血管選択性の高い薬が待ち望まれている。

今回は、勃起不全治療薬として知られるシルデナフィル(バイアグラ®)が、新たに肺高血圧症治療薬として有望視されていることを紹介する。

## 一、シルデナフィル

シルデナフィルは勃起不全の治療薬として知られているが、その作用はホスホジエステラーゼ5型と呼ばれる酵素の阻害に基づく。ホスホジエステラーゼ5型の阻害により、血管拡張物質であるcGMPの分解が抑制され、その結

果、血管弛緩反応が増強する(図1)。ホスホジエステラーゼ5型

は陰茎海绵体ばかりでなく肺血管にも豊富に存在することが明らかとなり、シルデナフィルの肺高血圧症に対する有用性が期待されるようになった。

われわれは二〇〇一年二月より、浜松医科大学倫理委員会の承認の下、肺高血圧症に対するシルデナフィル治療試験を開始し、きわめて有効な結果を得ている。以下、その代表的症例を紹介する。

## 二、症例

患者：四〇歳、女性。原発性

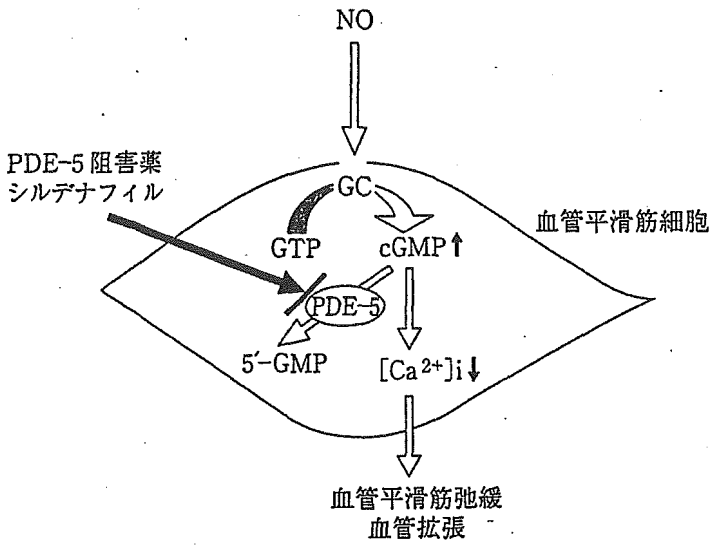
肺高血圧症。

経過：二年前に原発性肺高血圧症と診断され、経口プロスタサイクリン製剤であるベラプロストを投与されていたが、労作時の息切れと動悸が増悪した。

「肺高血圧症に対するシルデナフィル治療試験」に対する文書同意を得た後に、心臓カテーテル検査によりシルデナフィル(五〇mg)投与前後の肺動脈圧、大動脈圧、心拍出量、肺血管抵抗などの血行動態的变化を観察した。シルデナフィル経口投与三〇分後より肺動脈圧は低下し始め、投与九〇分後には肺動脈収縮期圧は $80\text{ mmHg}$ から $57\text{ mmHg}$ へ、拡張期圧は $38\text{ mmHg}$ から $31\text{ mmHg}$ へ、平均圧は $54\text{ mmHg}$ から $40\text{ mmHg}$ へと低下した(図2)。大動脈圧には有意な変化を認めず、心拍出量は一五%増加し、肺血管抵抗は最終的に三九%低下した。

本症例ではその後シルデナフィルの長期投与を開始し、短期間のうちに自覚症状は著明に改善した。三カ月後の心臓カテーテル検

図1 シルденаフィルの作用機序



PDE-5：ホスホジエステラーゼ5型  
 NO：一酸化窒素  
 GC：グアニレートシクラーゼ  
 cGMP：サイクリックGMP

査により、初回検査時と同様の急性効果が保たれていることが確認され、その後も三年間以上にわたりシルденаフィルの継続投与を続けている。

われわれの検討では、シルденаフィンは原発性肺高血圧症のみならず、膠原病に合併した二次性肺高血圧症の治療薬としてもきわめて有効であり、シルденаフィンを

経口投与することにより、七症例の平均では肺動脈平均圧は二七%低下し、心拍出量は一六%増加した。その結果、肺血管抵抗は四〇%低下したが、体血圧には変化を認めず、きわめて肺選択性の高い薬であることが示された。長期間投与しても軽度の顔のほてり以外には副作用を認めず、臨床検査値の異常も認めなかった。

### 三、肺高血圧症治療薬としてのシルденаフィルの位置づけ

近年、肺高血圧症に対するシルденаフィルの有効性を示唆する報告が急激に増加している。原発性肺高血圧症ばかりでなく慢性血栓性肺高血圧症や肺線維症に伴う肺高血圧症にも有効であることが報告され、肺線維症に伴う二次性肺高血圧症を対象にしたランダム化比較臨床試験によって、シルденаフィルが肺内シヤントを増大させずに動脈血酸素分圧を上昇させることや、肺血管選択的に作用することにより肺/体血管抵抗比を低下させることが明らかにされた。

また、L-アラギニン、NO吸入療法、プロスタサイクリン製剤など他の肺高血圧症治療薬との併用療法も興味深い。その作用機序を考慮すると、cGMPの産生を刺激するL-アラギニンやNO吸入療法と、cGMPの分解を阻害するシルденаフィルの併用はcGMP量をさらに増加させ、血管拡張反

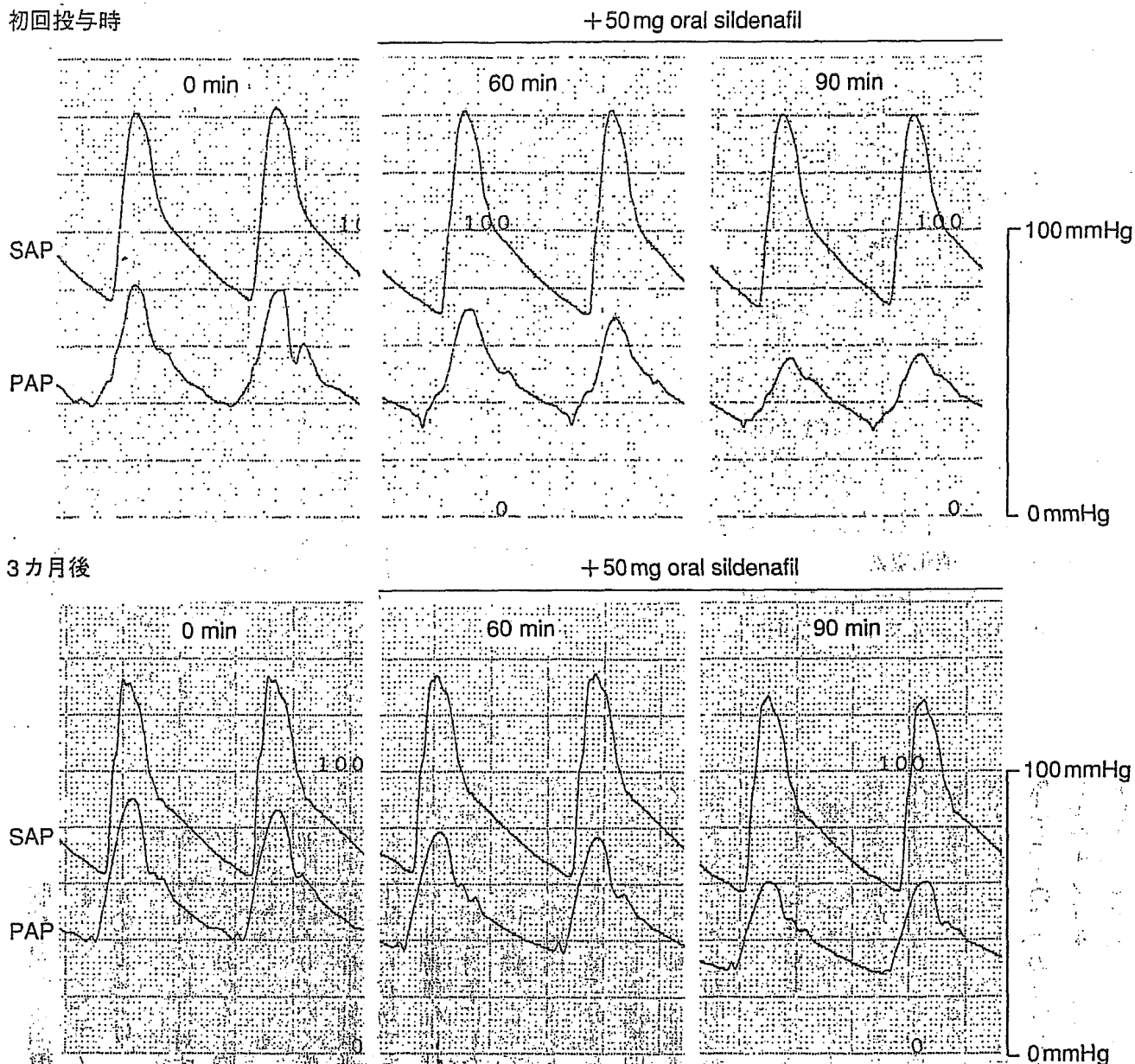
応を増強するものと思われる。

また、プロスタサイクリン製剤はcAMP産生を刺激して血管拡張をもたらすが、両者の併用ではcGMPがcAMPの分解酵素であるPDE-3を阻害するためcAMPを有効に蓄積する。その結果、プロスタサイクリン製剤では十分な臨床効果の得られない症例でも、cAMPとcGMP両シグナル経路からの血管拡張促進が期待できる。

肺高血圧症を治療するための理想的な薬としてRichは、体血圧を低下させずに肺動脈圧を二五%以上低下させ、肺血管抵抗を三三%以上低下させることを挙げているが、シルденаフィルはこの条件を満たす肺高血圧症治療薬であるものと考えられる。

これまでの肺高血圧症治療薬と比較しても、カルシウム拮抗薬よりは肺血管選択性に関してはおそらく優り、またプロスタサイクリン持続静注やNO吸入療法に比べて経口薬である点で使用しやすく、さらに管理も容易であることから、患者のQOL改善にもつながるものと期待される。

図2 原発性肺高血圧症に対するシルденаフィルの急性効果



上段に初回投与時、下段に長期(3カ月)投与後の結果を示す。

SAP: 大動脈圧, PAP: 肺動脈圧。

(文献<sup>3)</sup>より引用)

#### 四、今後の課題

シルденаフィルは勃起不全治療薬として認可された薬であり、肺高血圧症患者への使用は現時点では認められていない。しかし、これまで急性効果が認められる薬によって肺高血圧症患者の長期予後は改善することが示されており、シルденаフィルに対する期待は大きい。欧米では、すでに適応拡大に向けた臨床試験が開始されている。

わが国でも、難治性の肺高血圧症患者に対して一刻も早く有効な治療薬を届けるために、適応拡大を目指したシルденаフィルの臨床試験が開始されることを望みた

#### 【文献】

- 1) Rich S: Heart Disease (6th ed), Braunwald E, et al ed, 2001, p1908.
- 2) Rabe KF, et al: Am J Physiol 266: L536, 1994.
- 3) Watanabe H, et al: Clin Pharmacol Ther 71: 398, 2002.
- 4) Ghofrani HA, et al: Lancet 360: 895, 2002.
- 5) Murthy KS, et al: Am J Physiol Cell Physiol 282: C508, 2002.

臨床薬理のトピックス—⑩

イチヨウ葉エキスと薬の相互作用

浜松医科大学臨床薬理学講座



助手 内田 信也  
 助教授 渡邊 裕司

◆キーワード

イチヨウ葉 (エキス)  
 薬物相互作用  
 サプリメント  
 薬物代謝酵素  
 チトクローム P450 (CYP)

認知機能を改善し、忍容性にも優れることが示されている。一方で、六〇歳以上の健常高齢者の記憶や認知機能を増強させることはないと報告もあり、イチヨウ葉エキスの有用性を証明するためにはさらに大規模な臨床試験が必要と思われる。

二、薬物代謝酵素 CYP を介する薬物動態学的相互作用

CYPは数多くの医薬品の代謝に関与することから、CYPを介する相互作用は臨床上重要である。動物実験においては、イチヨウ葉エキスが各種のCYPやグルタチオンS-トランスフェラーゼの活性を上昇させることが示されている<sup>3)</sup>。一方、Gurley<sup>4)</sup>は二名の健常者に対してイチヨウ葉エキスを四週間投与し、CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4の活性に及ぼす影響を検討し、いずれのCYPに対しても有意な変化を及ぼさないことを報告している。また、古郡<sup>5)</sup>はアルツハイマー病患者一四名を対象として、

はじめに

薬物相互作用は、ソリブジン事件をはじめとし、医療現場では看過できない事象となっている。

臨床の場では、単一の薬物で治療される場合よりも多剤が併用される頻度が高く、薬物相互作用は常に起こりうるものと認識しなければならぬ。

また、薬物相互作用は医薬品同士の併用だけでなく、食品や嗜好品、あるいはサプリメントとの間に生じることも注目されている。例えば、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)は薬物

代謝酵素であるチトクロームP450 (CYP)を誘導し、本酵素で代謝される薬物の血中濃度を低下させ、一方、グレープフルーツジュースはCYP3A4を阻害することにより、それらの薬物の血中濃度を上昇させることが知られている。

本稿では、記憶や注意・集中などの認知機能を改善させる栄養補助食品として、近年その使用が増加しているイチヨウ葉エキスと医薬品との相互作用について紹介する(表一)。

一、イチヨウ葉エキス

イチヨウ(Ginkgo biloba L.)は中

国原産の落葉高木であり、中国や日本では古来その種子や葉は喘息や気管支炎の治療に使用されてきた。近年、欧米においてイチヨウ葉の抽出物(イチヨウ葉エキス、Ginkgo Biloba Extract: GBE)の有用性に関する臨床試験が行われ、ドイツやフランスでは記憶障害、耳鳴り、めまいの改善に対する適用のもと、医薬品として承認されている。わが国では機能性食品、米国では一般用医薬品として入手可能である。

複数のランダム比較試験を統合したシステマティック・レビューによると、イチヨウ葉エキスが

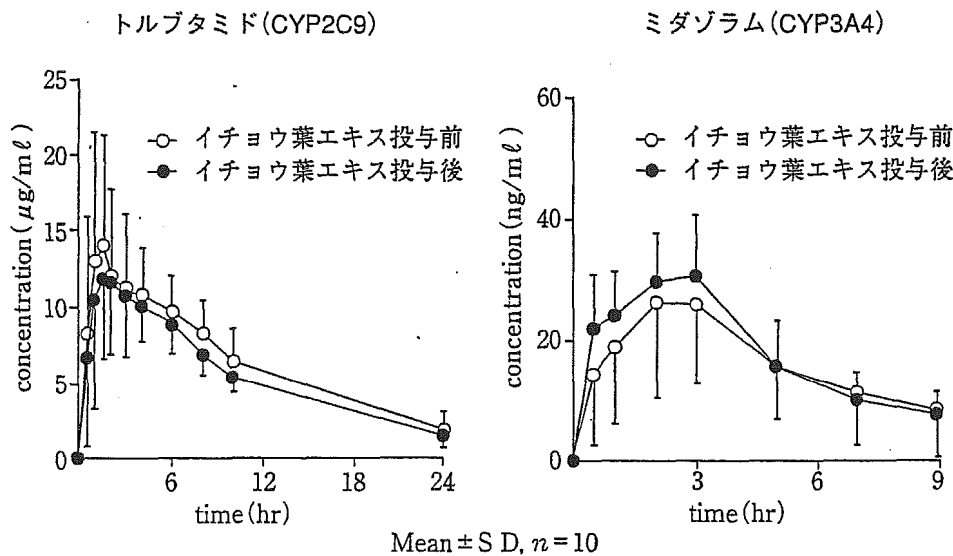
表1 イチョウ葉エキスと医薬品の相互作用

- ・抗血小板薬・抗血液凝固薬を服用中の人は注意が必要
- ・インスリンの作用に影響を与えることがある
- ・チアジド系利尿薬と併用すると、血圧を上昇させることがある
- ・肝のチトクロームP450に影響する可能性が示唆されている
- ・抗けいれん薬の作用に影響を与えることがある

独立行政法人国立健康栄養研究所ホームページ (<http://hfnet.nih.go.jp/main.php>) より引用 (一部改変)

アルツハイマー病治療薬であり CYP2D6 の基質となるドネペジルの薬物動態や薬力学的作用に、イチョウ葉エキスが有意な変化を及ぼさないことを報告している。われわれは最近、健康人にイチョウ葉エキスを四週間投与し、CYP2C9 で代謝されるトルブタミドと CYP3A4 で代謝されるミダゾラムの薬物動態を、イチョウ葉エキス投与前後で比較検討し(図

図1 イチョウ葉エキス28日間投与後におけるトルブタミドおよびミダゾラムの血漿中濃度推移



イチョウ葉エキスの投与により、トルブタミド (CYP2C9 で代謝を受ける) の血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は 17% 減少した。一方、ミダゾラム (CYP3A4 で代謝を受ける) の AUC は 25% 増加した。

1)、イチョウ葉エキス投与によりトルブタミドの血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) は一七%減少し、ミダゾラムの AUC は二五%増加することを認めた。

これらの結果は、イチョウ葉エキスが CYP2C9 に対しては誘導作用を、CYP3A4 に対しては阻害作用を有する可能性を示すものであり、イチョウ葉エキスが

CYP3A4 の基質となるニフェジピンの血中濃度を五三%上昇させたとする Smithらの報告<sup>1)</sup>とも一致する。

CYP2C9 はスルホニルウレア薬、ワーファリン、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬などの代謝に関与し、CYP3A4 はベンゾジアゼピン系薬物、カルシウム拮抗薬など数多くの薬物を代謝することが知られており、これらの代謝酵素の基質となる薬物とイチョウ葉エキスの併用は薬物動態上の相互作用を惹起し、薬物作用を変化させる可能性が示唆される。

### 三、薬力学的相互作用

イチョウ葉エキス中に含有されるフラボノイド類やギンコライドは、末梢循環改善作用、冠動脈拡張作用や血小板活性化因子抑制作用を有することが知られている。イチョウ葉エキスは、酸化ストレス下での血小板凝集を特異的に抑制し、また、その併用によりチクロピジンの作用を増強することが報告されている。

健康な三三歳、女性における両

側性くも膜下出血<sup>3)</sup>や70歳のアスピリン併用者での眼底出血<sup>4)</sup>、七八歳のワーファリン併用者での脳出血<sup>5)</sup>と、イチョウ葉エキス摂取との関連を示唆する症例が報告されており、抗血小板薬や抗凝固薬との併用時には、出血傾向を上昇させる可能性がある。

一方、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験では、イチョウ葉エキスの併用が至適効果を保つワーファリンの維持量を変化させなかったことが報告されている<sup>10)</sup>。

### おわりに

近年の代替医療やサプリメントへの関心の高まりから、医薬品間の相互作用だけではなく、健康食品やサプリメントと医薬品との相互作用にも注意する必要がある。しかし、サプリメントと医薬品との臨床的な相互作用に関するエビデンスは決して十分とはいえず、イチョウ葉エキスについても症例報告によるものが多く、真にイチョウ葉エキスの併用に関連して生じた事象であるのかを評価することは困難である。今後、イチ

ョウ葉エキスのCYP<sub>2</sub>C<sub>9</sub>に対する影響や、抗血小板薬・抗凝固薬との相互作用などについて、そのメカニズムを含めたより詳細な科学的検証が望まれる。

サプリメントの摂取は患者の判断に任せられ、医師や薬剤師が医薬品との併用を知らないでいることも多く、薬物相互作用を惹起する潜在的な可能性について、患者への情報提供も必要であろう。

### 〔文 献〕

- 1) 日本クニニカルエビデンス編集委員会, クニニカルエビデンス日本語版, 日経BP社, 東京, 2004.
  - 2) Solomon PR, et al: JAMA 288: 835, 2002.
  - 3) Sugiyama T, et al: Food Chem Toxicol 42: 953, 2004.
  - 4) Gurley BJ, et al: Clin Pharmacol Ther 72: 276, 2002.
  - 5) Yasui-Furukori N, et al: J Clin Pharmacol 44: 538, 2004.
  - 6) Smith M, et al: Clin Pharmacol Ther 69: P3-89, 2001.
  - 7) Rowin J, et al: Neurology 46: 1775, 1996.
  - 8) Rosenblatt M, et al: N Eng J Med 336: 1108, 1997.
  - 9) Matthews MK Jr: Neurology 50: 1933, 1998.
  - 10) Engelsen J, et al: Thromb Haemost 87: 1075, 2002.
- 11) 独立行政法人国立健康栄養研究所ホームページ (http://hinet.nih.go.jp/main.php)

## 検査値ミニレッスン

### 白血球の話—5

いつもうまくいったお話ばかりでしたが、今日は、そうではなかったお話です。ある週末の夕方、13歳の女の子が急に意識障害を来し、消防庁のホットラインにより救急車で来院しました。すでに昏睡です。早速採血をして点滴をしながら頭部CTを撮りました。何と、脳室内の大出血です。これは大変だと思わずに検査室から電話があり、飛んで行きました。末梢白血球の大部分は細胞質にたくさんの顆粒を有する骨髓球で、束状のAuer小体を有するFagott細胞もみられます。Fagottとは「束」のことです。ちなみにファゴット(バスーン)という木管楽器は、2本の管が束状に合わさっています。

「Fagott細胞があれば急性前骨髄性白血病で、播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こしやすく、染色体はt(15;17)でPMLとRAR $\alpha$ の融合遺伝子を有する。15年前まではDICで命を失うこと

もありましたが、all-trans retinoic acidが使われ出してから、逆に治りやすい白血病と考えられている」などという知識が一筆書きのようにできてきます。まさにその通りで、この患者さんでも大部分は当てはまりましたが、最後の「治りやすい」というところが合いませんでした。白血球数は17万/ $\mu$ lと著増し、血小板は逆に5,000/ $\mu$ lと著減。白血病に対する治療、DICに対する治療、脳浮腫に対する治療、呼吸不全に対する治療、不整脈に対する治療、そして腎不全に対する治療を行いました。うまくいきませんでした。

現在では、多くの白血病は治るようになり、治らなくても一度は寛解に入ってQOLの高い生活ができます。また、白血病は初期から白血病細胞が血液に乗って全身を回る病気ですので、たとえ発見が遅れても手遅れということはほとんどありません。しかし、現在でも早期発見が重要な白血病があることを再認識しました。