

硫酸アトロピン 1318	レバー 1318	ロサルタン 1324-1326
リルゾール 1313,1314	レビパリン 1330,1331	ロペラミド 1328
ル	レフルノミド 1309	ロメフロキサシン 1333
	レボチロキシン 1342	ロラゼパム 1311
	レボドパ 1317	ロルノキシカム
	レボメプロマジン 1311,1312	1309,1315,1324,1328
ループ利尿薬 1317,1319,1324, 1325,1328,1332	ロ	ワ
レ		
	ロイコボリン 1336	ワイン 1318
	ロートエキス 1318	ワルファリン
レセルピン 1327	ロキシスロマイシン 1326	1315,1319,1327,1331

# DPCと薬剤業務

北條 泰輔

HOJO Taisuke

◆国立がんセンター中央病院薬剤部長



## はじめに

わが国の診断群分類別包括評価 (Diagnosis Procedure Combination ; DPC) は、特定機能病院である大学病院、国立循環器病センターおよび国立がんセンター中央病院の82施設を対象として2003年4月に導入された。その後、2004年度からは特定機能病院以外にDPC試行的適用病院62施設 (8国立病院、25社会保険病院、29民間病院等) が追加された。また、DPC調査協力病院として50病院 (2国立病院、13社会保険病院、35民間病院等) を超える施設が参加している。

DPC包括評価においては、手術および麻酔の部で算定する薬剤と特定保険医療材料以外は、すべての診療報酬が包括化されている。したがって、DPCを採用している病院では薬剤費をいかに合理化するかが、経営上極めて重要な課題になる。

本稿では、DPC包括評価診療報酬の基本的事項について解説するとともに、当院における取り組みを具体例として、薬剤業務のあり方について述べる。



## 診断群分類

包括評価の基礎となる診断群分類は、特定機能病院から収集した診療録および診療報酬明細書のデータ (2002年7~10月の退院患者、26.7万人分)

に基づき、専門家による検討を経て開発されたものである。

診断群分類は、16の「主要診断群 (Major Diagnostic Category ; MDC) とよばれる疾患分野ごと (たとえばMDC1: 神経系疾患, MDC2: 眼科疾患, MDC3: 耳鼻咽喉科疾患, MDC4: 呼吸器系疾患等) に大別され、さらに、「傷病名」、「診療行為 (手術, 処置等)」、「副傷病の有無」、「重傷度等」の要素により分類される。

また、一部の疾患については、入院目的による診断群分類 (検査目的の入院, 教育目的の入院) や年齢, 出生時体重, 意識障害レベルの指標であるJCS (Japan Coma Scale) などが設定されている。

14桁の診断群分類番号のうち、最初の2桁の「主要診断群」と4桁の「傷病名」により、医療資源が最も投入された主たる疾患が規定されることになる。

2004年度は、591疾患グループ (DPC 6桁分類)、3,074分類 (DPC 14桁分類) に分類されているが、このなかで包括評価の対象となる診断群分類は1,727分類である。

たとえば、がんを含む分類は、16の主要診断群のうち13の診断群に分類されている。また、DPC 6桁分類では591分類中99分類に、DPC 14桁分類では3,074分類中849分類にがん医療が位置づけられている。このうち、528分類で包括払いが

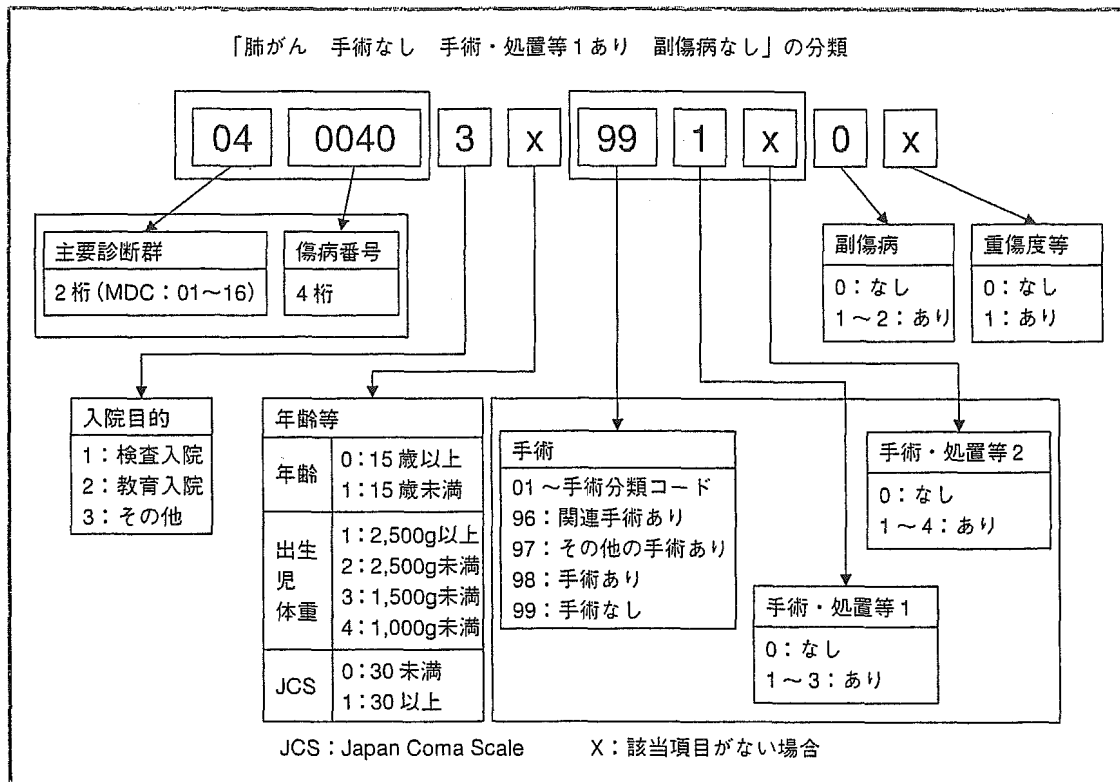


図1 診断群分類の構造

適用されている。図1に、肺がん患者に化学療法（または放射線治療）を施行する場合の診断群分類「肺がん、手術なし、手術・処置等1あり、副傷病なし」を例として示す。

一方、出来高評価の部分は、手術、麻酔、放射線治療、指導管理、1,000点以上の処置、リハビリテーション、精神科専門療法、内視鏡検査などのドクターフィー的な部分に適用される。

## DPC包括評価における診療報酬の支払方法

DPC包括評価が適用される病院の診療報酬は、診断群分類による包括評価と出来高評価の合計額で支払われる（図2）。

### 1. 包括評価と出来高評価の範囲

診断群分類による包括評価は、従来の、①入院基本料、②検査、③投薬、④注射、⑤画像診断、⑥1,000点未満の処置——に適用され、診断群分類ごとに定められた1日当たりの点数と医療機関別係数および入院日数の掛け算で算定する。

### 2. 入院期間と診断群分類点数

診断群分類ごとの1日当たり点数は、入院日数に応じて3段階の点数が設定されている。

第1段階の入院日数の25パーセント値までは、平均点数に15%を加算した点数が設定されている。

第2段階の、25パーセント値から平均在院日数までは、平均在院日数まで入院した場合の1日当たり点数の平均点数が、1日当たり平均点を段階を設けずに設定した場合と等しくなるように設定された点数、すなわち図3でAとBの面積が等しくなるように設定された点数が設定されている。

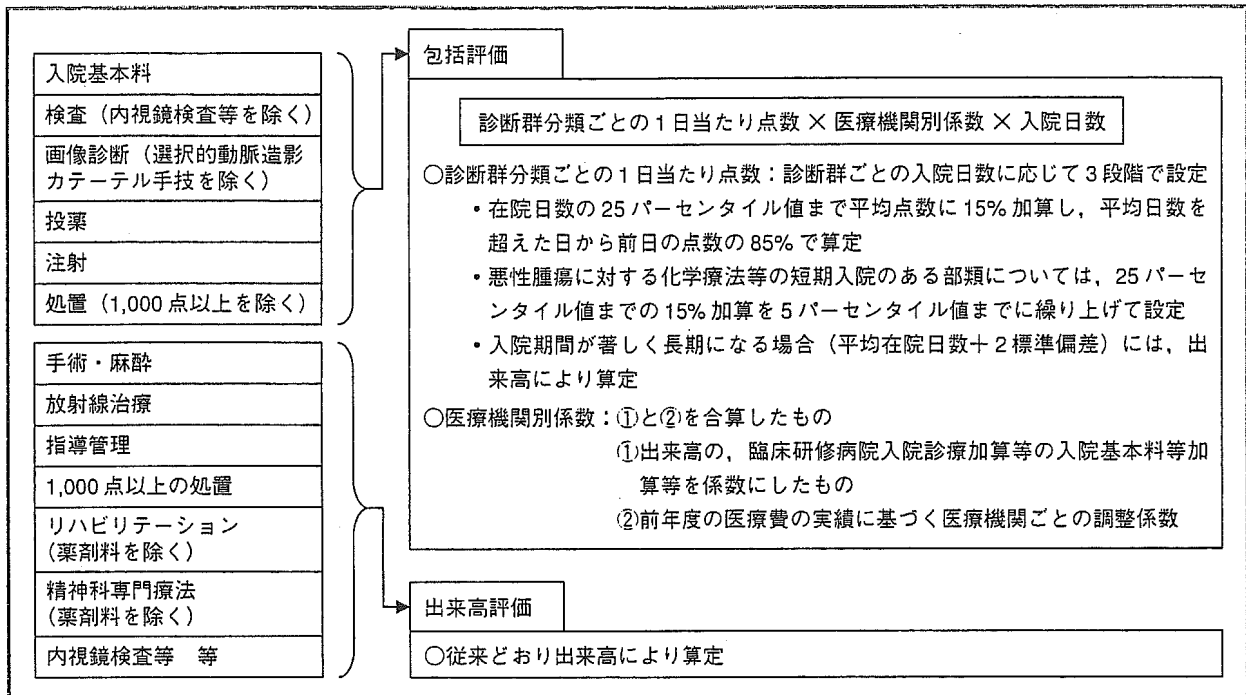


図2 DPCにおける包括評価の算定

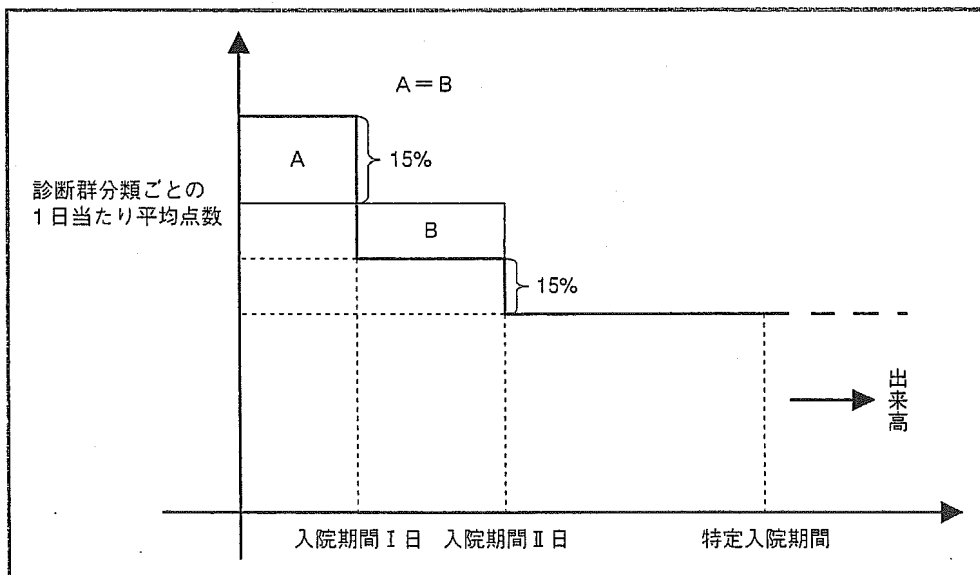


図3 在院日数に応じた評価

第3段階の平均在院日数を超えた日からは前日の点数の85%で算定を行う。

さらに、入院期間が平均在院日数から標準偏差の2倍を超えると、超えた日以降は出来高により算定することとされている。

このように、DPC包括評価による診療報酬は

在院日数に応じた通減制が採られている。

なお、2004年度から、悪性腫瘍に対する化学療法などの短期入院の診断群分類については、25パーセンタイル値を5パーセンタイル値に繰り上げて、15%加算するよう改定された(図4)。

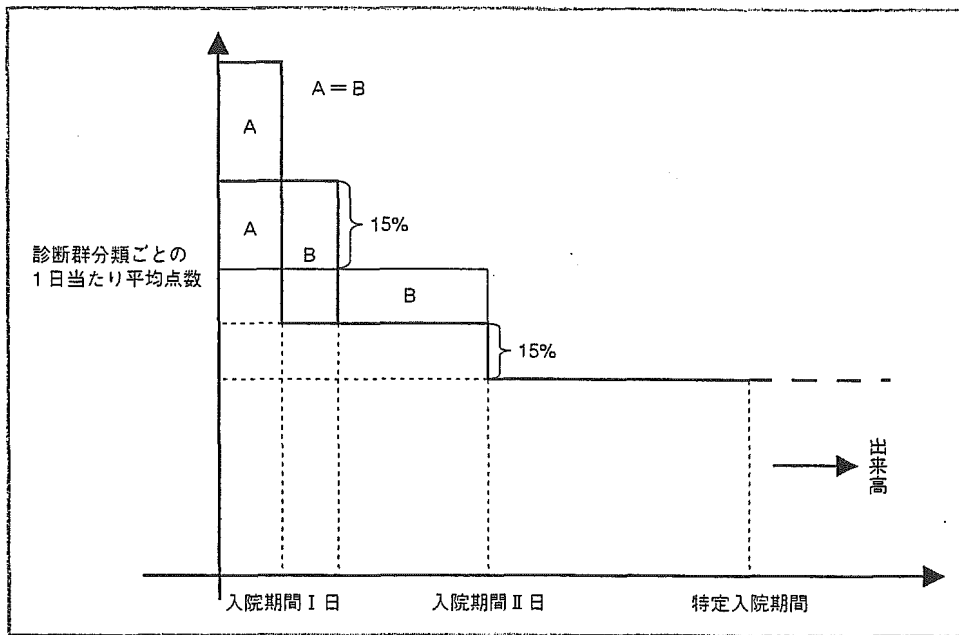


図4 短期入院の分類に関する設定方法 (2004年度改定)

### がん治療からみたDPC包括評価 制度の課題

現行の包括払い制度ははまだ完全な制度ではない。

2003年にDPCによる包括払い制度がスタートしたものの、翌2004年には悪性腫瘍に対する化学療法などの短期入院のあるものについて、25パーセント値までの15%加算を5パーセント値までに繰り上げて設定するという見直しが早々に行われている。

また、現行の制度についてはいくつかの問題が指摘されている。たとえば、化学療法を伴う超短期入院や、肝がん検査入院のように侵襲性の高い画像診断検査を伴う短期検査入院の場合は、2～3日の入院期間では抗がん剤や造影剤など高額な薬剤の費用の回収ができないという問題がある<sup>1)</sup>。また、「手術・処置等1」の分類において、化学療法と放射線治療が混在し、同一の評価となっているという問題があり、両者を分離してDPCを精緻化する必要性が指摘されている。

また、現在、中医協診療報酬調査専門組織DPC分科会において、DPC導入医療機関のデータ収集と解析が行われている。今春、中医協診療報酬調査専門組織DPC評価分科会から、「DPC導入の影響評価に関する平成16年度調査」の中間報告が行われた<sup>2)</sup>。MDCごとの作業班からは診断群分類の妥当性に関する調査結果が発表されたが、分科会は、脳悪性リンパ腫に対するメトトレキサート大量療法の評価や、非ホジキンリンパ腫に対するリツキシマブ療法の評価など、悪性腫瘍における化学療法の評価の見直しの必要性を指摘している。この他に、脳神経系疾患におけるSPECT・PETなど高額な医療機器を用いる検査の評価や早期退院の評価なども診断群分類の見直しを可能な限り速やかに行うことが必要と指摘された。

同分科会では、2005年度も引き続きデータ収集と解析が行われることになっているが、これらに基づいて、2006年4月に予定されている診療報酬改定においては、改善が図られると期待している。

## DPCと薬剤業務

国立がんセンター中央病院（以下、当院）は、がん医療を専門とする厚生労働省直轄のナショナルセンターであり、病床数は600床、外来患者数は1日1,000人を超える規模になっている。また、当院は、大学病院と同様に特定機能病院であることから、2003年4月からDPCが導入されている。

国立がんセンター中央病院の年間薬剤費は約50億円に達している。診療に占める薬剤比率は約3割を占めており、他の医療機関と比較して高い比率を占めている。これはがん医療における薬剤使用の特徴のためと考えられる。すなわち、

- ①がん薬物療法は複数の抗がん剤を組み合わせた多剤併用療法が多い
- ②抗がん剤の副作用を軽減するため、G-CSF、血小板製剤、制吐剤などの支持療法が併用されることが多い
- ③疼痛緩和に用いられる麻薬が多い
- ④これらががん医療に特徴的な薬剤が他の薬剤と比較して高額である

という理由による。このようなことから、使用量の多い薬剤について合理化・効率化を検討することが必要となる。

薬剤費を合理化する方法としては、①後発品の使用を促進すること、②院内における医薬品使用の適正化および標準化を図ること——があげられる。

### 1. 後発品の使用促進

前述のDPC評価分科会からも、DPC対象病院において後発品導入が漸増傾向にあることが報告された。

しかしながら、必ずしも欧米なみに後発品の使用が拡大しているわけではない。すなわち、先発品と比較した場合、第1に品質面で劣っているのではないかという不安、第2に企業が有する情報

量の不足と提供体制の不備、第3に継続して購入が可能なのかといった安定供給の問題があり、医療機関としては採用するインセンティブが低いのが実状である<sup>3)</sup>。

当院では、使用量の多い上位品目で、適切な後発品があるものについて、段階的に後発品を導入している。具体的には、購入額の多い上位品日の中から切り替え可能なものを選定し、順次切り替えを行っている。この結果、2003年度は金額ベースで4%であった後発品消費額が、2004年度は7%を超える比率に上昇している。

後発品を採用する場合は、新薬がその有効性や安全性を基準として採用するのと異なり、「品質」、「情報」、「供給」の3つの基準により選定を行う必要がある。平成14年度国立病院・療養所共同基盤研究「後発医薬品の使用選択基準に関する研究」班により後発品選定のための「チェックリスト」が作成されているが、当院でもこれを参考に院内基準を定め、選定作業を行っている（図5）。

### 2. 薬剤使用の適正化・合理化の推進

当院では、1999年に新棟に移転した際、オーダーリングシステム導入とともに抗がん剤レジメン入力システムを構築し、抗がん剤投与を管理している。レジメンとは、抗がん剤、輸液、支持療法に用いる薬剤の投与計画であり、抗がん剤の投与量、投与時間、投与間隔（インターバル）が設定されている。当院では、295のレジメンがオーダーリングシステムに登録されている（2004年12月31日現在）。

レジメンに登録されている抗がん剤や支持療法に用いられている薬剤の使用合理化を検討するため、まずこれら薬剤の使用実態調査を行い、診療グループごとの使用状況や米国臨床腫瘍学会などの薬剤使用ガイドラインからの逸脱の状況を調査することに着手している。たとえば、制吐剤につ

後発医薬品チェックリスト						
【西薬品概要】		記入年月日 年 月 日				
薬名		規格	製造会社名 (発売会社名)	発売日	希釈 (調)	包装
後発医薬品名						
先発医薬品名						
【添付項目】						
項目	中項目	小項目	確認チェック			
品質	目次情報 (内部審査資料)	安定性データ (長期保存、加速、荷重試験) 規格試験データ (溶出試験、崩壊試験等) 生物学的同等性 溶出比較試験、血中濃度試験、AUC、C <sub>max</sub> 、T <sub>1/2</sub> 等) 追加的データ (安全性、追加目的) 包装・容器の安全性データ (容器からの溶出等、 キレンジック/クイック 注射用データ (pH、浸透圧等) バイアル型同時投与用データ 同一組成の使用法別添)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
		その他	GMHにかかる添付詳細資料 調製上の目加減等 (使用感の同等性または向上性)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有
情報	情報収集・提供	学術部門 OAS部門 厚生労働省への有害事象報告 各MR投 MR投 (エリア内) MR教育 (MR認定試験合格者) 主要MR定期回収 緊急連絡体制 ホームページ (アドレス) 適応症の同一性 (付先発医薬品) 先発品との相溶性 (併用時等) インジビュールフォーム (半錠) 添付文書集 (半錠) 製品概要 (半錠) 配合情報等 (注射剤、内・外用剤等) (半錠)	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
		品質	品質	供給	安全	経済

供給	企業対応	1年以上の製品在庫 製造ラインのトラブルに対する回避対応 先発品と同一規格の先発品 小包装 (10、100包装) 社外にかかるトラブル 不適合品回収対応 製造中取組、6ヶ月以前の逸品	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	流通対応	1ヶ月以上の流通在庫 流通ラインのトラブルに対する回避対応 時間外対応 (緊急発注等) 納入時、製造番号の統一化 納入時、残在庫 (使用) 期間が1年以上 国内市場占有率 海外市場占有率 納入形態 (問合・直販) 主な取引業者	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
医療安全	製品情報	名称の先発品との類似性 製品本体の色調、デザイン、形状の先発品との相溶性 包装の色調、デザイン、形状の先発品との相溶性	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	企業情報	株式会社名 販売中止品目 (前年度からの現在まで) 日産増加率 乳業別加入者名	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
その他	医療機関	病院経営への寄与 患者負担軽減	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
	提出資料等	インフラビューフォーム 製品情報収集 添付文書 有効成分含有量確認試験データ 患者向け服薬指導用資料 (要のしおり等) 他施設での採用状況情報 説明書	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 無
【評価】						
評価判定						
コメント						

図5 国立がんセンター中央病院で採用している後発医薬品チェックリスト

いては、診療グループ間やレジメン間で、用いている制吐剤の種類、投与方法にかなりのばらつきがあり問題があることがわかった。

第1の問題は、投与方法のばらつきである。グラニセトロン注射剤単剤の場合、希釈液の量(50mL, 100mL)と点滴時間(15分, 30分, 60分)の組み合わせが、5種類存在している。また、グラニセトロン注射剤とステロイド剤との併用の場合も、同様に5種類の組み合わせがある。このため、レジメンごとに制吐剤の投与方法を確認しなければならず、調製を行う薬剤師にとっても、点滴を実施する医師または看護師にとっても、業務上煩雑である。また、点滴時間についても、15分から60分まで広い幅があるが、その根拠は明確ではない。点滴時間は、可能であればできる限り短縮化することが、業務を効率化することもなる。

第2の問題は、国際標準との乖離である。グラニセトロン注射剤は日本では1回40μg/kg投与で承認されているが、米国では1回10μg/kg投与で承認されている。また、米国臨床腫瘍学会(ASCO)や欧州臨床腫瘍学会(ESMO)はがん化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐剤に関するガイドラインを発表しているが、ASCOおよびESMOの推奨投与量は、それぞれ、1回10μg/kg<sup>4)</sup>および1回1mg<sup>5)</sup>である。このように、海外や国際的ガイドラインで推奨されている用量と日本で承認された用量には大きな相違がある。ASCOやESMOのガイドラインで推奨されている低用量で十分な制吐効果が得られるのであれば、薬剤コストを考えれば、当然のことながらこれらのガイドラインによるべきであろう。現在、当院でも、ASCOやESMOガイドラインで推奨されている投与方法への変更

の可能性について検討を進めている。

このように、薬剤使用の合理化・標準化を進めることは、薬剤費等のコスト軽減だけでなく、業務効率を向上することにもなるのである。

抗がん剤や支持療法に用いられる薬剤以外にも、抗生物質については、院内感染防止対策の一環としてその適正使用を図るため、同様の取り組みを進めている。また、血液製剤についても、院内にワーキンググループを設け、適正使用に向け議論を開始している。

## おわりに

DPCは、現在のところ、特定機能病院など少数の病院しか導入されていない。また、診断群分類の見直しを含め、まだまだ改良しなければならない点が多い。しかし、2003年3月に閣議決定された「医療保険制度体系及び診療報酬体系に関する基本方針」の「診療報酬体系の見直し」においては、入院医療については包括払いとすることが

示されており、今後、その拡大が予想される。

一方、DPC採用病院では、多くの薬剤が包括されているため、薬剤使用の合理化が求められる。しかし、単に価格の安い薬剤を採用するのではなく、医療の質を維持、もしくは今より向上させるという視点で薬剤使用の合理化を図ることが肝要である。

## 【引用文献】

- 1) 石川ベンジャミン光一：「DPCと癌診療」, 癌と化学療法, 31 (8) : 1169-1173, 2004
- 2) 第58回中医協診療報酬基本問題小委員会 (平成17年4月27日) 資料 (<http://www.mhlw.go.jp/shing-i/2005/04/s0427-7.html>参照)
- 3) 矢崎義雄：平成14年度国立病院・療養所共同基盤研究「後発医薬品の使用選択基準に関する研究」報告書
- 4) Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al : Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol, 17 : 2971-2994, 1999
- 5) <http://www.esmo.org/reference/referenceGuidelines/html/MCR13.htm>

## Column

### 国民医療費と総医療費

「国民医療費」は、医療機関等における傷病の治療に要する費用を推計したものです。この額には診療費・調剤費・入院時食事療養費・老人訪問看護療養費・訪問看護療養費の他に、健康保険等で支給される移送費等を含んでいます。国民医療費の範囲を傷病の治療費に限っているため、①正常な妊娠や分娩等に要する費用、②健康の維持・増進を目的とした健康診断・予防接種等に要する費用、③固定した身体障害のために必要とする義眼や義肢等の費用——は含んでいません。また、患者が負担する入院時室料差額分、歯科差額分等の費用は計上していません。

一方、「総医療費」は、OECDの手法に基づき算出した保健医療支出であり、国民医療費に加え、介護費用の一部、予防・公衆衛生、運営コスト、正常分娩費および一般薬の費用等を含んでいます。将来推計はOECD Health Dataによる推計値をもとに、一定の前提により試算を行っています。国際的にみると、わが国の1人当たり医療費は世界第5位と比較的高水準にあるものの、総医療費の対GDP比は世界第17位であり、高水準ではありません(表)。

しかしながら、わが国の国民医療費は国民所得を上回る伸びを示しており、特に老人医療費の伸びが著しいことがわかります。もし、これまでの制度改正等がなければ、毎年約1兆円ずつ伸び続けていたこととなります(図)。また、今後、経済成長を上回る3~4%程度の伸びで増加し続け、このまま推移すれ



ば、国民医療費の対国民所得比は現在の8.8%（給付費ベース7%）から2025年には13.2%（給付費ベース11%）に上昇すると推計されています。

このようなことから、2003年3月、政府は「医療保険制度体系及び診療報酬体系に関する基本方針」をとりまとめました。基本方針では、「安定的で持続可能な医療保険制度の構築」、「給付の平等・負担の公平」、「良質かつ効率的な医療の確保」という基本的考え方のもと、①保険者の統合および再編、②新しい高齢者医療制度の創設、③診療報酬の体系の見直し——の3項目について基本的な改革の方向性を示しており、この基本方針に基づいて、医療保険制度体系に関する改革については、2008年度に向けて実現を目指すこととされています。また、診療報酬体系に関する改革については、次期診療報酬改定より、逐次、実施を図ることとされています。

表 OECD加盟国の医療費の状況

国名	一人当たり医療費(円)		総医療費の対GDP比(%)		国名	一人当たり医療費(円)		総医療費の対GDP比(%)	
	金額	順位	金額	順位		金額	順位	金額	順位
アメリカ	591,730	1	13.9	1	スウェーデン	263,963	9	8.8	11
スイス	458,654	2	10.9	2	カナダ	258,130	10	9.4	4
ノルウェー	368,357	3	8.1	15	フランス	255,578	11	9.4	4
デンマーク	312,089	4	8.6	12	オランダ	247,800	12	8.5	13
日本	310,874	5	7.8	17	ベルギー	240,994	13	9.0	10
アイスランド	301,151	6	9.2	8	アイルランド	223,494	14	6.9	24
ドイツ	293,860	7	10.8	3	イギリス	223,251	15	7.5	19
ルクセンブルク	281,819	8	5.9	27					

(出典：OECD「HEALTH DATA 2004」)

注1) 上記各項目の順位は、OECD加盟国間におけるもの

注2) 医療費については、現地通貨で発表の統計数値を該当する年の年間平均為替レートで換算

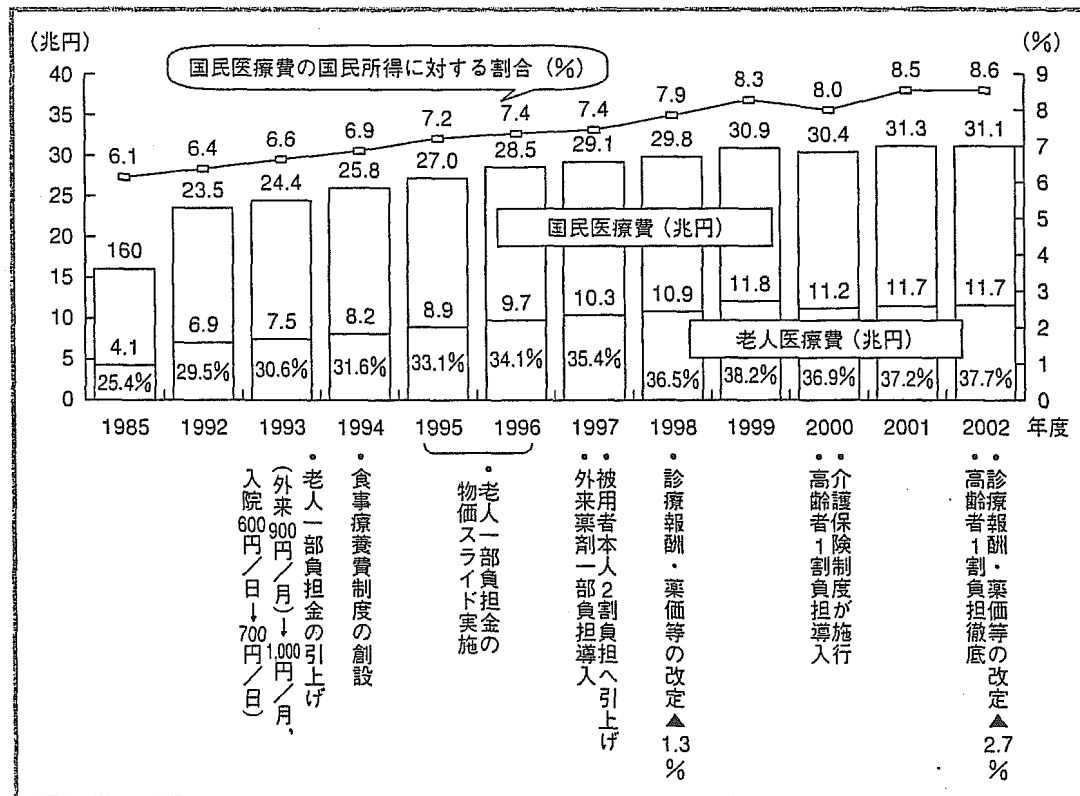


図 国民医療費の動向

(出典：社会保障審議会医療保険部会資料)

(国立がんセンター中央病院薬剤部長 北條 泰輔)

## グローバル化と健康①

# グローバル化と薬

## 薬におけるもうひとつの「開発」

●白岩 健<sup>1)</sup> 川島今日子<sup>2)</sup> 津谷喜一郎<sup>1)</sup>

日本で医薬品分野のグローバル化と言くと、新薬の世界同時開発を思い起こすことが多いだろう。いまや製薬企業は世界レベルで統合され、医薬品に国境はなくなりつつある。海外データのブリッジングによる医薬品承認も増加してきた。

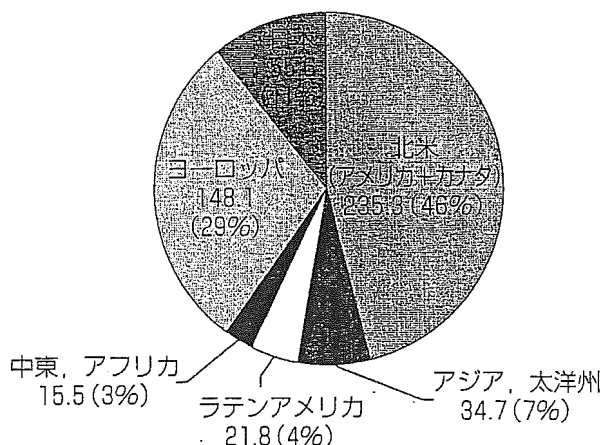
このような同時開発を可能にした一因は、1990年からスタートした日米EU医薬品規制調和会議 (the international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: ICH) である。ICHは、日米欧三極における新薬開発の規制要件を統合化することでデータの相互受け入を容易にするとともに、審査を迅速化することを目的としており、「医薬品の臨床試験実施に関する基準」

(good clinical practice: GCP)」の標準化など、様々なガイドラインが作成されてきた。このような医薬品規制の統合化は、医薬品という「もの」(化合物)の開発におけるグローバル化を促進してきた。

規制のハーモナイゼーションにより、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届ける。そのような「輝かしい」ゴールは、しかし医薬品をめぐるグローバル化の一面でしかない。現在新薬開発能力のある国は日米英仏独スイスのわずか6か国だけとされており、また、日米欧の三極で世界の医薬品市場の8割以上を占めている(図1)。「輝かしい」医薬品のグローバル化の恩恵に預かれるのは、先進国を中心とする一部の国々でしかない。

逆に言えば、世界では医薬品開発の主体にもなれず、市場としての規模も不十分な国々がほとんどを占めている。それらの国々では、「もの」としての薬が存在しない、または「もの」としての薬は存在しても高価であるためそれにアクセスできないなど、医薬品をめぐる多くの問題が起こっている。また、たとえ薬にアクセスできても、その使用が不適切なことも少なくない。

1990年代はグローバル化の流れが加速した10年だった。2001年にノーベル経済学賞を受賞したJ.スティグリッツは「グローバル経済の中で“開発”を進めようとする途上国は、荒波の中に救命胴衣も持たずにこぎ出す小さなボ-



出典: GlaxoSmithKline. New challenges New thinking Annual Review 2004

http://www.gsk.com/financial/rep04/annual-review-2004.pdf

図1 医薬品市場の地域別割合(単位10億ドル)

1) しろいわ たける, つたに きいちろう: 東京大学大学院薬学系研究科 連絡先: ☎ 110-0033 東京都文京区本郷 7-3-1  
2) かわしま きょうこ: 東京大学薬学部

トのようなもの」と警告していた。そのようなグローバル化の荒波の中で、世界の医薬品状況はどうなっているのだろうか？ また、医薬品は「もの」としての化合物を開発すれば終わりではない。開発した医薬品が人々の健康を改善してこそ、その目的が達成される。世界の健康問題を解決するための「開発」は、今どのような状況にあるのであろうか？

本稿は2004年にWHO本部が発行した“The world medicines situation”とWHOヨーロッパ事務局発行の“Priority medicines for Europe and the world”を基礎資料とし、グローバル化と医薬品の視点から、主に「医薬品アクセス問題」と「見捨てられた疾患」について論ずる。

## 薬の南北問題

1990年代以降、経済のグローバル化は急速に進展した。貿易は1950年代以降約20倍以上に拡大し、海外直接投資の総量は80年代以降10倍弱に増加した。このような経済のグローバル化の進展は、医薬品産業や医薬品消費者にも少なからぬ影響を与えた。新自由主義に基づく経済のグローバル化は、市場メカニズムを重視し、「小さな政府」や「規制緩和」「自由化」を指向するが、それらの政策は一方では独占や集中を引き起こし、世界レベルで貧富の格差を拡大する傾向がある。具体例を挙げてみよう。

例えば、医薬品産業では企業合併に伴う独占化・集中化が進んでいる。少数の多国籍企業が、世界の医薬品生産・貿易・販売を支配している。今や、上位10社の多国籍企業は、販売額でほぼ半分を占めるようになった。この集中は1987年以来かなり増加してきた。医薬品産業は、工業国に集中している。アメリカ、日本、ドイツ、フランス、イギリスの5か国で、医薬品生産額の3分の2を占めている。

また、医薬品販売と消費においては、南北格差の拡大が顕著になっている。高所得国に住む世界人口15%の人間が、全医薬品の90%を購入、消

費している(1999年)。低所得国のシェアが落ち込み、高所得国のシェアが増加したので、世界の医薬品の販売、消費は、過去15年間にますます高所得国に集中した。1976年には18.4%に過ぎなかったアメリカの世界市場シェアは、2000年には52%以上に上昇した。低所得国の医薬品消費のシェアは、3.5%(1985年)から2.9%(1999年)に減少した。販売シェアも0.98%(1990年)から0.64%(2000年)に減少した。

## 医薬品アクセス問題

上述のように医薬品をめぐる南北間の格差は縮小するよりも、むしろ拡大する傾向が見てとれる。そのような状況の中で注目されてきたのが、WTO(世界貿易機関)で話題になった医薬品アクセス問題である。HIV治療薬のように、優れた医薬品が開発されても、高価であるため、貧しい開発途上国の患者は購入することができない。

この医薬品アクセスの問題は、開発途上国の貧困問題に起因する。しかしそれだけではなく、経済のグローバル化に伴い、TRIPS (trade-related aspects of intellectual property rights)協定など知的所有権重視の傾向が強まり、結果として途上国の医薬品アクセスを阻害しているのではないかと考えられる。これについては後述する。

医薬品アクセスが「高くて買えない」という問題であるならば、「買いたくても薬がない」という課題も深刻である。開発途上国の疾病構造と先進国の疾病構造は異なっている。先進国では高血圧や高脂血症など、代謝性疾患治療薬が売り上げの上位を占めるが、開発途上国では感染症(しかもマラリアなど熱帯地方に特有の疾病)が健康に対する大きな脅威となっている。これら熱帯特有の疾病に対する治療薬はあまり開発が進んでいない。なぜなら、購買力のない開発途上国向けの薬を開発するインセンティブが製薬企業には働かないし、ほとんどすべての開発途上国は、自力で医薬品開発を行う能力をもっていないからである。例えば、世界の疾病の90%を占める健康の問題

表1 経済のグローバル化が進んだ90年代に1日1ドル以下で生活している人の数はほとんど変わらなかった(中国を除くとむしろ増加している)

	割合(%)		人数(100万人)	
	1990	1999	1990	1999
サハラ以南アフリカ	47.7	46.7	242	300
東アジア・太平洋諸国 (中国を除く)	27.6	14.2	452	260
南アジア	18.5	7.9	92	46
南アジア	44.0	36.9	495	490
ラテンアメリカ・ カリブ海諸国	16.8	15.1	74	77
東欧・中央アジア	1.6	3.6	6	17
中東・北アフリカ	2.4	2.3	6	7
合計	29.0	22.7	1,276	1151
(中国を除く)	28.1	24.5	916	936

国連開発計画 (UNDP) 著・横田洋三, 秋月弘子(訳): UNDP 人間開発報告書—ガバナンスと人間開発. 国際協力出版会, 2002

に対して, あてられている研究開発費は, わずか10%に過ぎない(「10/90 ギャップ」). たとえ医薬品の候補化合物が発見されても, 臨床試験には莫大な費用がかかるため, 投資資金を回収できないおそれのある化合物の開発には二の足を踏んでしまう. これらの問題についても後述する.

### 強制実施権とジェネリック薬輸入

1999年にシアトルで開催されたWTO第3回閣僚会議は, 南北間の対立があらわになり, 新ラウンド立ち上げに失敗, 閣僚宣言すらまとめることができないという異例の結果となった. このような開発途上国側の不満は「経済のグローバル化によって利益を得ているのはわずかな先進国だけであり, 負担を強いられるだけで開発途上国は利益を得ていない」ということに集約される(表1). WTOはそのような不公正な社会を作り出す「推進役」であるとされ, その中でも医薬品アクセス問題は, 先進国の利益のために途上国が犠牲を強いられるという象徴的テーマであった.

WTOはGATT(the general agreement on tariffs and trade)の後継として1995年に設立された国際機関であり, 自由貿易の推進を目的としている. 加盟国はWTO協定を批准しなくてはならず, その付属書に知的所有権について定めた

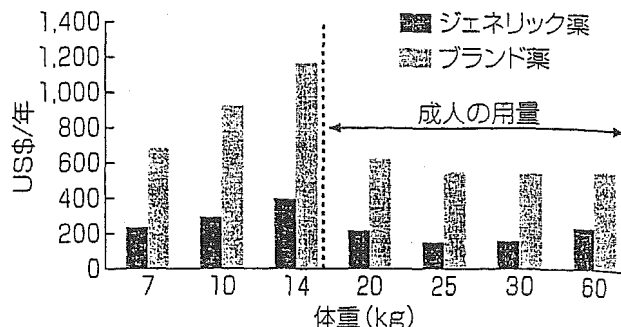


図2 HIV 三剤併用 (d4T+3TC+NVP) 療法の値段

出典: Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS, WHO, 2005

TRIPS協定が含まれている. TRIPS協定では特許の対象として「すべての技術分野の発明」(27条)が認められることになった. もちろん医薬品もその対象に含まれるが, 多くの途上国では特許制度自体が未整備であったり, 化合物に関する特許は認められていなかった. よって, ある製薬会社が先進国では物質特許により市場を独占していても, 途上国では別の会社が同じ化学構造の医薬品を生産することができた. このような医薬品を「ジェネリック薬」(ここでいう「ジェネリック薬」は日本で一般に使われる特許切れした医薬品という意味ではない)という.

確かにジェネリック薬によって医薬品開発企業の知的財産権が侵害される側面はあるとしても, 安価なジェネリック薬が途上国の公衆衛生の向上に寄与している面も無視できない(図2). しかし, HIV/AIDS, 結核, マラリアなど途上国では脅威となっているような疾病に対して, ジェネリック薬を製造することは, TRIPS協定により困難になるおそれがある.

このような事態を防ぐために, TRIPS協定では「強制実施権(compulsory license)」が認められている(31条). 強制実施権とは, 特許権者の許諾を得ることができなかった場合に, 特許権者の許諾を得ずに特許物を使用する権利である. 医薬品であれば, 製薬企業の許可がなくても, 同じ化学構造の物質を製造・供給することができる.

しかし実際には、WTO への提訴や対抗的な経済措置をおそれて、強制実施権の実施は困難が伴うことは多かったし、何より強制実施権はあくまで「加盟国の国内市場への供給のため」の措置であるため、強制実施権に基づく輸出・輸入はできなかった。もし厳密に TRIPS 協定に基づけば、途上国で医薬品を製造する能力がある国はごくわずかであり、それ以外の国は安価なジェネリック薬を利用できなくなってしまう可能性もあった。

2001年にドーハで開かれた第4回WTO閣僚会議では、「TRIPS協定と公衆衛生に関する宣言」が採択され、公衆衛生のための強制実施権使用を妨げないことなど、途上国側に有利な宣言がなされた。しかし、医薬品の製造能力のない加盟国のジェネリック薬の輸入問題は合意に至らず、2002年末までに先送りされた。対立点は輸入を認めるジェネリック薬の範囲だった。すなわち、多くの製薬企業を国内に抱え、その意向を無視できないアメリカは、対象となる疾病を「HIV/AIDS、結核、マラリア」に限定しようとしたのに対して、途上国はがんや糖尿病なども含めたすべての疾病を対象とすることを要求した。

この対立は容易には解決されず、結局合意がまとまったのは交渉期限を半年以上過ぎた、カンクンでの第5回閣僚会議の直前の2003年8月であった。ジュネーブ合意によれば、途上国の意向に配慮して対象となる医薬品は限定しないものの、先進国に流れないように薬の色や包装を変えることが条件となった。また、ジェネリック薬を輸入する際には、WTOへの報告が義務づけられた(報告義務づけが並行輸入の障害になるのではないかという意見もある)。

TRIPS協定では、途上国のために経過措置が認められている。その期限は開発途上国では2005年1月1日まで(後発途上国では2016年1月1日まで)であった。それまではTRIPS協定の猶予期間だったため、医薬品に物質特許を認めなければ、ジェネリック薬の製造・輸出入は問題がなかった。TRIPS協定の経過措置終了後は途上国内でも物質特許を認めざるを得なくな

り、ジェネリック薬の製造は難しくなるかもしれない。途上国における医薬品価格が今後どのような動向を示すか、注目していく必要があるだろう。

## 見捨てられた疾患のための医薬品開発

医薬品をめぐる南北問題は、このような「医薬品アクセス」だけではない。そもそも、必要とされる薬が存在しないという問題も深刻である。社会的な利益と製薬企業の経営的利益が一致しないために、医薬品の候補化合物があるのに臨床開発がなされない、または候補物質のスクリーニングさえなされていない。

治療対象となりづらい疾患としては、患者が5万人以下の「希少疾病」(orphan disease)や患者が開発途上国のような医療費を払えない貧しい国々にほぼ限定されている「見捨てられた疾患」(neglected disease)が挙げられる。

見捨てられた疾患を対象とした医薬品の研究開発を行う活動としては、一部の官民パートナーシップ(public-private partnerships: PPPs)や、DNDi(Drugs for Neglected Diseases Initiative)がある。

官民パートナーシップでは、官と民間の営利企業が共同事業を行い、基礎的な新薬の研究開発と、臨床試験との間に存在するギャップを橋渡しする。見捨てられた疾患の中でも「HIV感染とエイズ(HIV/AIDS)、結核(tuberculosis)、マラリア(malaria)」などの先進国にも存在する、または旅行者市場のある疾患が主な対象で、新薬の市場性に基づく活動である。

一方、DNDiは2003年にスイスで設立された非政府組織(NGO)である。こちらは、主に睡眠病(sleeping sickness)、シャーガス病(Chagas disease)、リーシュマニア症(leishmaniasis)などの、開発途上国で深刻な負担となっているが市場性の乏しい疾患を対象として、非営利で医薬品の研究開発を進めること、そのために公共医療(public sector)が重要な責任を果たすよう促すことを目的としている。

DNDiの活動は、それ自体が多くの研究者や研

最貧国向けの援助は減少し、債務はほとんど変化なし

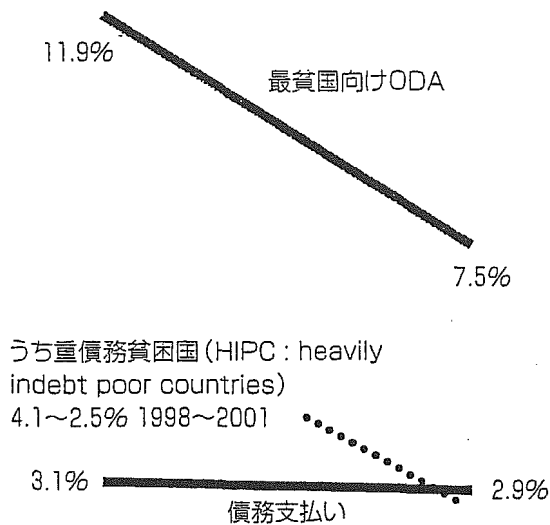


図3 最貧国の GDP に占める割合 (%)

出典：human development report 2003. UNDP, 2003

究施設を持つのではない。少人数のプロジェクトマネージャーを中心に世界中の研究者の協力を得て、既存の施設や人材を利用し、世界各地で医薬品研究開発を行う。同時に、これらの疾患が問題となっている地域の医薬品研究開発能力を強化する活動にも力を入れている。

開発途上国が独自に医薬品開発を行うことは容易でない。見捨てられた疾患のための医薬品開発は、豊富な資金と高い技術水準を持つ先進国の協力なしには不可能である。見捨てられた疾患に苦しむ開発途上国の人々の存在に目を向け、臨床上の必要性に気づくことから、医薬品開発が始まるのである。

これまで述べてきたように、開発途上国における医薬品開発には、3つの課題があると言われている<sup>1)</sup>。①「見捨てられた疾患」の問題に象徴的だが、そもそも開発途上国に特有の病気に対して、基礎研究はなされても前臨床には入っていない。②たとえ候補化合物があったとしても、製薬企業は莫大な資金の必要な臨床試験を行うインセンティブを持たない。なぜなら、市場が小さく利益も見込めない薬では、開発費用を回収できないと考えているからである。③抗 HIV 治療薬のように、優れた医薬品が開発されても、高価であり貧しい開発途上国の患者は購入することがで

政府支出のGDPに占める割合 (2002年)

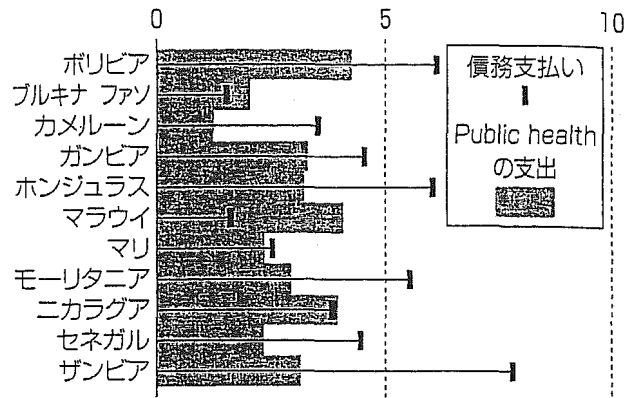


図4 債務返済額と公衆衛生支出額

出典：human development report, 2005. UNDP, 2005

きない。

今のところ医薬品の開発能力があるのは先進国、しかも公的研究機関ではなく、大規模な製薬企業に限られている。特に①②のような課題の解決を目指すには、製薬会社の協力が不可欠であるだろう。

### おわりに

本稿で述べたような医薬品問題の根源にあるのは、開発途上国の貧困問題である。開発途上国の貧困問題を解決しない限り、このような医薬品問題の究極的な解決は難しいだろう。国連のミレニアム開発目標 (millennium development goals: MDGs) でも、2010年までに貧困層を半減させることを目指している。しかし、後発途上国向けの援助は大きく減少し、累積債務もほとんど変化していない(図3)など、現状としては先進国の不十分な対応も目立つ。サハラ以南のアフリカ諸国では、公衆衛生の支出よりも債務返済のための支出が多い国もある(図4)。先進国に返す債務のために貧しい国の公衆衛生予算が削られているような状況は改善されなければならない。

90年代は経済のグローバル化が世界を席卷した。TRIPS協定をめぐるWTOの状況はその象徴と言えよう。経済グローバル化によって、世界の貧富の格差は拡大し、富める者と貧しい者の二極分化が進んでいる。2005年9月に

ネオリベリズムの本場アメリカのニューオリンズを襲ったハリケーン被害は、奇しくもそのことを露呈した。医療の世界もその例外ではない。不幸な境遇の人々を少しでも減らし、世界の二極化をこれ以上進めないためには、DNDiのような漸進的な改良への取り組みが求められている。

## 文 献

- 1) WHO: The world medicines situation. Geneva, 2004 [抄訳は薬理と治療 33(9): 797-802, 2005]
- 2) WHO regional office for Europe: Priority medicines for Europe and the world 2004 [抄訳は薬理と治療 33(9): 803-813, 2005]

## FETP 室から愛をこめて・17

### MR と最後の一句

山口 亮 国立感染症研究所派遣(FETP 6 期生), 北海道保健福祉部医療参事

エノケン、キムタクなど時代の人気者は名前を省略して呼ばれることが多い。英語では頭文字を取っていろいろな略語が作られているようであるが、TPO[時(time)と場所(place)と場合(occasion)]を間違えるととんでもない誤解を生むこともあるようである。今回は「MR」について考えてみた。

「MR」と言われたら、ある人は「知的障害(Mental Retardation)」を思い浮かべるかもしれないし、循環器の専門医なら「僧帽弁閉鎖不全症(Mitral valve Regurgitation)」が頭に浮かぶかもしれない。さらには、プロ野球の長島茂雄のファンならば、MRは「ミスター(Mister=Mr.)」と答えるかもしれないし、薬関係の仕事の方なら「医薬情報担当者(Medical Representative)」を思い浮かべるであろう。他にも、マーケットリサーチや自動小銃、死亡指数を考える人もいるかもしれない。ただ、私が今「MR」と問われたら、頭に浮かぶのは「麻疹(Measles)風しん(Rubella)混合ワクチン(以下、MRワクチン)」である。

公衆衛生の読者の皆様ならすでにご存知の通り、予防接種法に関連した政令省令の改正が公布され、平成 18 年 4 月 1 日から MR ワクチンが 2 回接種制で定期予防接種として導入される。麻疹の排除や先天性風しん症候群を起さないための 2 回接種制の政策を断行することは、実に喜ばしい限りである。

ただし、2 回目の MR ワクチンを打つことができるのは、原則、1 回目(1 期)の MR ワクチンを受けた者のみである。「麻疹ワクチン、風しんワクチンのどちらも未接種」かつ「麻疹、風しんのどちらも未罹患」の者も 2 期の対象年齢時(5 歳以上 7 歳未満の者)であって、小学校就学の始期に達する日の 1 年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者に MR ワクチン接種を受けることができる。一方、予防接種法施行令にある「当該疾病にかかっている者又はかかったことのある者(インフルエンザを除

く)は定期接種の対象にならない」とあり、「麻疹または風疹ワクチンのどちらかを接種した者」は、定期接種として MR ワクチンを受けることができない経過措置が設けられているので、結果的に一定の集団では定期接種では麻疹または風しんのワクチンが接種されないという状況を招く。こうした児に対しては任意接種で、自治体の公費負担で受けられるようにとの自治体への要請(通知)が厚生労働省より出されている。

このような状況なので、「今、単独の麻疹や風しんのワクチンの接種を受けてしまうと 2 期の MR ワクチンが定期で受けられなくなる可能性があり、MR ワクチンが実施になる平成 18 年 4 月まで麻疹と風しん接種を控えてはどうか」という意見があるようである。しかし、現時点で麻疹や風しんのワクチンの接種を控えることは、疾病予防の観点からお勧めできない。平成 18 年 3 月に入った時点で、生ワクチンが 1 か月の間をおいて接種することになるので、その場合は MR ワクチン接種を待つほうがよい場合が生ずるかもしれない。

麻疹の排除に成功した米国からは「日本ははしかの最大輸出国」との批判があり、沖縄県では 1998 年から 1999 年にかけて大きな麻疹の流行があり、8 名の乳幼児が死亡している。平成 16 年は、その前 5 年間で、年間に 0~1 の発生件数であった先天性風しん症候群が感染症発生動向調査に複数報告される等、今、麻疹、風しん対策は大変重要な政策である。今後のワクチン政策が柔軟に、かつ、科学的に、そして国民のために行われることを期待している。

森鷗外の小説「最後の一句」では、白州に呼ばれた 16 歳の少女「いち」が父親の身代わりに死罪になることを了解した後に「お上の事には間違はございませんから」と述べている。公的責任を果たすため、私たち公衆衛生行政の従事者は、副反応や接種被害を考慮した上での、よりよい予防接種サービス提供を考え、実行する責任があると思っている。

## PDE-5阻害薬(シルデナフィルなど)

渡邊裕司(浜松医科大学臨床薬理学)

### はじめに

ホスホジエステラーゼ5型(PDE-5)阻害薬であるシルデナフィルは、当初、抗狭心症薬として開発されたが臨床試験の段階で勃起症状が副作用として認められ、最終的には勃起不全治療薬(商品名バイアグラ®)として認可された。しかし、シルデナフィルのターゲットとなるPDE-5は陰茎血管以外に肺血管にも多く分布しており<sup>1)</sup>、シルデナフィル投与が勃起不全のみでなく肺高血圧症にも極めて有効であることが近年注目されるようになった<sup>2)3)</sup>。既に米国FDAでは2005年6月より、欧州諸国でも2005年11月からシルデナフィルを肺高血圧症治療薬として認可している。わが国では、2001年より臨床研究としてシルデナフィルを用いた肺高血圧症治療が試みられ<sup>4)</sup>、すでに5年近い長期投与例が存在する。PDE-5阻害薬にはシルデナフィルのほかにバルデナフィル、タダラフィルがあり、これらPDE-5阻害薬の効果を比較した臨床試験も実施されている。本稿では、肺高血圧症に対するPDE-5阻害薬の有効性について、これまでの臨床試験結果を中心に紹介したい。

### PDE-5阻害薬の作用機序

血管拡張反応に一酸化窒素(NO)が極めて重要であることはよく知られている。NOはブラジキニン、アセチルコリンなどの化学的刺激や、伸展刺激やずり応力といった物理的な刺激に応じて主に血管内皮細胞で産生され、血管平滑筋細胞に作用し可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化してGTPよりcGMPを生成する(図1)。cGMPは細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を低下させることにより平滑筋細胞を弛緩させ、血管拡張をもたらすが、ホスホジエステラーゼ(PDE)により5'GMP

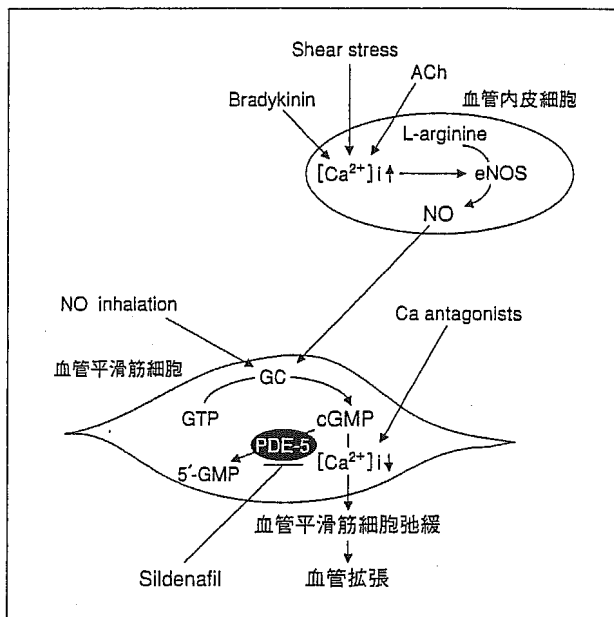


図1 シルデナフィルの作用機序

へと速やかに分解されてしまうためにその効果は持続しない。PDEはcGMPあるいはcAMPを加水分解し不活性化する感受性や組織分布などから分類され、これまでにPDE-1~PDE-11まで少なくとも11種類以上のアイソザイムが存在することが知られている。この中で、cGMPを選択的に基質とするのはPDE-5とPDE-6、PDE-9とされ、PDE-5は肺組織や陰茎海綿体に豊富に存在し、PDE-6は網膜に、PDE-9は脾臓や小腸、脳組織に存在する。

シルデナフィルはPDE-5への選択性の高い阻害薬であり、またPDE-5が肺組織に高密度に分布することから、全身への投与によっても肺血管選択性が得られ、cGMPの分解を抑制することにより血管平滑筋細胞内cGMP濃度を上昇させ、肺血管拡張をもたらすことが期待された。



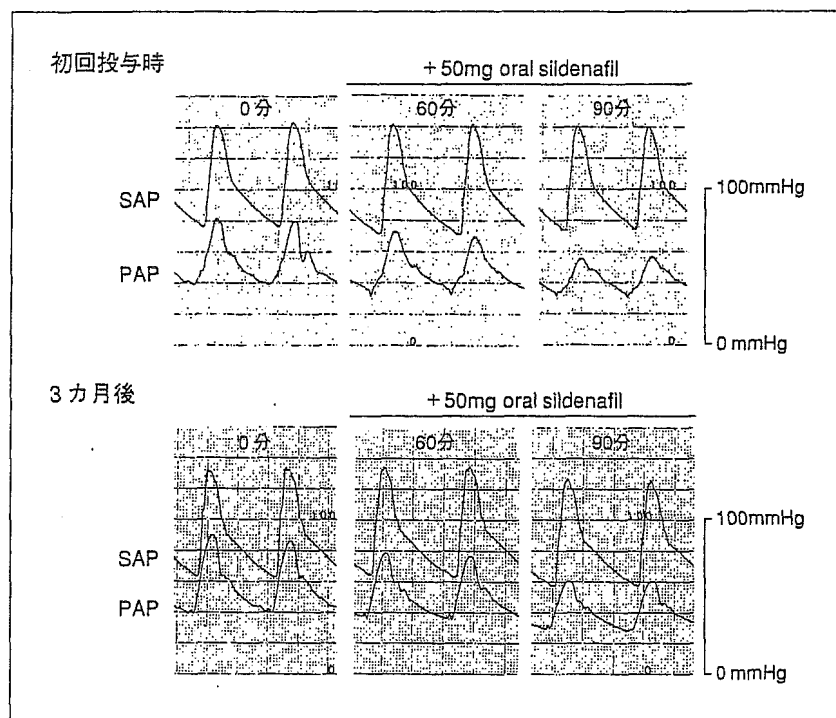


図2  
 原発性肺高血圧症に対するシルデナフィルの急性効果(文献<sup>4)</sup>より引用)  
 上段に初回投与时, 下段に3カ月投与後の結果を示す。  
 SAP: 大動脈圧, PAP: 肺動脈圧

### ● 肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床的効果

1999年にAtzらによりシルデナフィルがNO吸入治療の中断時に生じる肺動脈圧上昇を抑制することが臨床例ではじめて報告され<sup>5)</sup>, さらに翌年, 21歳の原発性肺高血圧症患者に対し, シルデナフィルが自覚症状と運動耐容能を著明に改善したことが報告<sup>6)</sup>されて以来, 肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床的有用性を示唆する報告が増加している。

われわれも, 2001年2月より浜松医科大学倫理委員会の承認の下, 文書同意が得られた原発性および二次性肺高血圧症の16例に対し, シルデナフィル投与試験を行い, 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心臓カテーテル検査にて観察した。急性効果として肺血管抵抗が20%以上低下した反応例に対しては, その後シルデナフィル25mgを1日2回, 1日量50mgを投与し, 長期有効性を検討している。その結果, 原発性肺高血圧症および膠原病に合併する肺高血圧症の

11例中10例では, 有意な急性効果を認め, 反応例の多くが長期投与に移行している。

図2は, 40歳の女性原発性肺高血圧症例における初回投与时と3カ月間の長期投与後のシルデナフィルの急性効果を示したものである。初回投与时, 肺動脈圧は80/38(mean 54)mmHgからシルデナフィル投与90分後に57/31(mean 40)mmHgへと低下したが, 大動脈圧には有意な変化を認めず, 極めて肺選択性が高い薬物であることが示されている。また, シルデナフィル投与により心拍出量は15%増加し, 肺血管抵抗は39%低下している<sup>4)</sup>。本症例ではシルデナフィルの長期投与に移行し, 短期間のうちに自覚症状は著明に改善した。3カ月後の心臓カテーテル検査では, 最終のシルデナフィル投与後15時間経過した状態での肺動脈圧は下段左に示す通り86/39(mean 57)mmHgと治療前と有意な変化を認めなかったが, シルデナフィル投与により肺動脈圧は59/28(mean 37)mmHgへと低下し, 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た。その際, 心拍出量は11%増加し, 肺血管抵抗は45%低下して

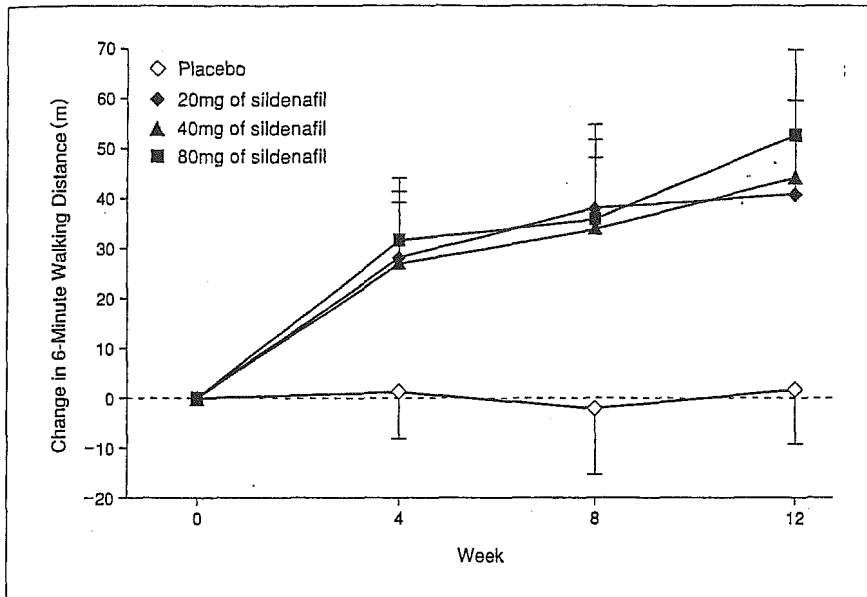



図3  
プラセボおよびシルデナフィル投与群  
における6分間歩行距離の変化  
(文献<sup>3)</sup>より引用)

いる。シルデナフィルは、半減期が数時間の短時間作用型の薬剤であることを考慮すると、最終のシルデナフィル内服から15時間以上経過した時点ではすでに効果が消失していたものと思われる。また、このような効果消失時間が存在するためか、1日2回の投与では耐性は生じないことが示唆された。

一方、先天性心疾患に合併した肺高血圧症5例については急性効果が認められなかった。この原因として、肺高血圧症を発症してからの期間が原発性肺高血圧症や膠原病合併例では2～3年であるのに対し、先天性心疾患合併例は10年以上経過していることなどの罹病期間の差や、先天性心疾患合併例では肺動脈平均圧がいずれも70mmHg以上と反応例に比べ高値であったこと、さらにシャント性疾患が多いという病態の違いなどが挙げられ、これらによって肺血管にシルデナフィル不応性の変化が生じていることが示唆された。

海外では、症候性の肺高血圧症患者278例(原発性肺高血圧症、また膠原病ないし修復されたシャント性先天性心疾患に関連する肺高血圧症)を対象にした二重盲検プラセボ対照試験の成績が報告されている<sup>3)</sup>。症候性の肺高血圧症患者をプラセボまたはシルデナフィル(20, 40, 80mg)を1日3回連日12週

間経口投与する4群に無作為に割付け、主要エンドポイントである運動耐容能は投与前のベースラインから12週までの6分間歩行距離の変化を指標とし、さらに、平均肺動脈圧、WHO機能分類、臨床的悪化に至るまでの時間なども評価された。その結果、6分間歩行距離はすべての用量のシルデナフィル群でベースライン値から増加し( $p < 0.001$ )、プラセボ効果を補正した治療効果の平均は、シルデナフィル20mg群で45m(+13.0%)、40mg群で46m(+13.3%)、80mg群で50m(+14.7%)であった(図3)。さらにシルデナフィル投与により、すべての用量群で肺動脈圧の平均値が低下し、WHO機能分類の改善が認められた。一方、シルデナフィル投与は紅潮、消化不良、下痢などの副作用を伴った。臨床的悪化に至るまでの時間や発生率には、シルデナフィル群とプラセボ群の間に有意差を認めなかった。本試験は、観察期間が12週間と短く、生命予後の延長を評価することはできなかったが、シルデナフィルの臨床的有用性を二重盲検プラセボ対照試験で明らかにしたものであり、シャント性先天性心疾患に関連する肺高血圧症に対する有効性も示している。また本試験では、プラセボ群とシルデナフィル群では極めて有意な変化が認められたが、20, 40, 80mgの各用量群間ではそ



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

のみも必要であろう。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