

SERIES ● インフォーミング・ジャッジメント
(6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

VI. 南アフリカ共和国における HIV 母子感染の抑止



Reducing Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in South Africa

Jimmy Volmink¹⁾ Patrice Matchaba²⁾ Merrick Zwarenstein³⁾

訳

川上 純一

富山医科薬科大学附属病院 薬剤部

エグゼクティブ・サマリー (Executive Summary)

南アフリカ政府は、多くの関係者から、HIVに感染またはエイズを発症している妊婦から胎児への感染 (Mother-to-child transmission: MTCT) を減少させるための抗レトロウイルス薬の使用に関する国家が

リシーを考案するように強く要請されていた。政府の考え方として、抗レトロウイルス薬の有効性 (efficacy) が低いことと有害性 (toxicity) に関する懸念があることを繰り返し説明していた。しかし、科

1) Jimmy Volmink: 2001年5月より、Washington, D.C.にある世界保健協議会 (Global Health Council, <http://www.globalhealth.org/>)の研究分析部門長。それ以前には、南アフリカ・コクランセンター (SACC)の所長としてヘルスケア介入の効果に関するシステムティックレビューの実施と普及に携わり、主に結核やHIV/AIDSなど南アフリカにおける保健上の重要な問題に取り組んだ。南アフリカ政府機関である医薬品協議会 (Medicine Control Council: MCC)の臨床試験委員会メンバーを務め、Mbeki大統領のAIDS諮問調査団での活動に参加した。結核に関するWHOアドバイザーも務めた。公衆衛生で修士号、疫学で博士号を取得、内科医。

2) Patrice Matchaba: ノバルティス南アフリカ社取締役。1998年、南アフリカ医学研究協議会 (Medical Research Council: MRC)のSACCに参加し、ヘルスケア介入の効果についてのシステムティックレビューを実施した。1992~1998年、南アフリカ東部のダーバンにて産科医と婦人科医の資格を得るとともに、クワズールーナタール州でのHIVの初期発生状況を観察した。1989~1992年、ボツワナにて鉱山医師としてAIDS治療管理を行った。1986年、ジンバブエにて医学部を卒業。

3) Merrick Zwarenstein: 内科医、疫学者。MRCのヘルスシステム研究ユニット長。複合的ヘルスケア介入の展開研究 (喘息患児ケアのための医師向け健康管理プログラムの企画など)と、それら介入に関するランダム化試験等の定量的研究を行っている。政府関連では、アパルトヘイト後の初代保健相Nkosazana Zumaの下での医療制度の財源と構造に関する諮問委員会や、地域や州レベルでのヘルスマネジメント委員会に参加している。

学的なエビデンスとしては、抗レトロウイルス薬は胎児へのHIV感染の抑止に高い効果があり、少なくとも短期間ではこれらの薬剤の利益 (benefit) はリスクを上回ることが示唆されていた。また、母子感染を抑止するために抗レトロウイルス薬を使用する政策は、医療行政にかかるコストの削減にもつながる費用対効果のよい政策であるという明確なエビデンスも存在している。

1999年11月、医学研究協議会 (Medical Research Council: MRC) に所属する南アフリカ・コクランセンターは、同国保健相Manto Tshabalala-Msimangから、HIV母子感染抑止のための介入に関するリスクと利益のプロファイル (risk-benefit profile) についての調査・報告を委任された。保健相は特に抗レトロウイルス薬の情報を必要としており、中でもジドブジン (zidovudine, AZT, ZDV, Retrovir) には最も関心を寄せていた。

研究者 (著者のJ.V.とP.M.) は報告書の基礎となった文献のレビューを行った。その結果、集中的な治療法であるAIDS Clinical Trial GroupのACTG 076プロトコールとジドブジンの短期間投与の双方とも感染リスクを減らす効果があり、この効果は授乳婦群でも有効であるとの有力なエビデンスが見出された。最も重大な副作用は、特にACTG 076プロトコールの初期において見られる貧血であったが、これは治療中止により回復可能であった。出生前後の時期にジドブジンを投与された子供における長期間での影響に関するエビデンスは見出されなかったが、nevirapine (Viramune) は比較的安価な薬剤であり、有効で安全であるとの限定的なエビデンスが得られた。

この知見は1999年12月に保健相に報告されたが、政府は妊娠期間中に抗レトロウイルス薬を投与する方針をすぐに変更しなかった。研究者は報告書の内容について保健省の職員と議論したいと文書で要求したが、保健相はそれに対して回答しなかった。さらに、この問題に関して研究者らは保健相に何度も電話をかけたが連絡をとることはできなかった。

本研究では、MTCT抑止のための抗レトロウイルス治療に関する研究者とポリシーメーカーとの関わりについて調査し、その背景にある政治的および疫学的な情報を提供するとともに、ポリシーメーカー

と研究者との間でのコミュニケーションについて習得した内容を要約した。妊娠中の抗レトロウイルス薬の投与についての科学的エビデンスは、南アフリカ政府が方針を決定する際の主たる要因ではないようである。それは、政治的な問題や過去の不確かな意見にもとづく固定化した見解によって妨げられているようである。ポリシーメーカーは、自分達の活動を正当化するためには、自分達の公的立場と反するエビデンスを提供する者を無視したり、彼らの公的立場を悪くしなければならないことがある。またエビデンスの作成者は、彼らの結論が既存のポリシーを支持しないことがひとたび明らかになれば、それ以降の政策研究からは外されてしまう。われわれは、エビデンスの詳細な要約を作成する前には、利害関係者 (stakeholder) に関する徹底的な分析を行うことを推奨する。

ある地域レベルのポリシーメーカーは、当初は政策研究の共同事業に参加すると同意したが、後に本報告書の内容に関してコメントせず、研究者による初原稿を読んだ後に理由を述べずに彼の名前を共著者から除外するように要請した。また、彼は多忙を理由に報告内容について討論されるワークショップにも参加しなかった。われわれの推測として、南アフリカのポリシーメーカーは、彼らの上司に批判的であると解釈されることを恐れて、政治的な問題に関わる内容には個人的な意見を述べないようにしていると思われる。したがって、この報告書は研究者のみの意見を反映している。

障害要因 (Barriers)

- ・医療に関する意思決定に影響を与える問題を取り扱う研究者の困難さに対する理解の不足。
- ・研究者によって行われた作業に対して最高レベルの国家のポリシーメーカーがフィードバックを提供しなかったこと。
- ・最高レベルの国家のポリシーメーカーが、彼らの望まない研究結果が発表された後に、研究者との共同事業に意欲を示さなかったこと。
- ・高い次元での政治的なトピックスに対して、中間レベルにある地域のポリシーメーカーが政策研究の共同事業に意欲を示さなかったこと。

推進要因 (Facilitators)

- ・プロジェクトの早期段階における、最高レベルのポリシーメーカーと研究者との間の個人的なコミュニケーション。
- ・特許を取得しているエイズ治療薬のジェネリック製品を南アフリカ政府が輸入することを差し止める訴訟。

学んだレッスン (Lessons Learned)

- ・南アフリカ政府における医療問題への意思決定に対して、エビデンスはまだ強力な要素ではない。エビデンスの重要性は政治的議論や過去の見解によって低く評価されていると考えられる。
- ・根拠のない意見が政府のポリシーと一致し、科学的に強力なエビデンスが政府のポリシーに沿わ

い場合には、前者がより影響力をもつとみられる。

- ・ポリシーメーカーは、彼らが受け取るエビデンスを予測して、コントロールすることは不可能である。また、彼ら自身の活動を正当化するためには、エビデンスを提供する者を無視したり、その公的立場を悪くしなければならないこともある。
- ・科学的エビデンスを作成する者は、彼らの結論が既存のポリシーを支持しないことがひとたび明らかになれば、ポリシーメーカーによってそれ以降の活動からは外されてしまう。
- ・研究者は、エビデンスが使用される可能性に応じて、研究計画を立てることが重要である。当初にエビデンスの評価が望ましくない結果を生む可能性がある場合には、研究が継続される可能性はごくわずかである。
- ・詳細なエビデンスの要約を作成する前に、利害関係者に関する徹底的な分析を行うべきである。

序 論 (Introduction)

南アフリカにおけるヘルスケア (Health Care in South Africa)

南アフリカは、サハラ以南に位置する、経済的には中程度の人口約4,000万人の国である。350年間続いた植民地時代から、世界的にもよく知られた民主主義国家へと変化したが、人種と階級による世界で最も不平等な社会体制が残っている。近年、政府により民間企業や市場経済が強化されたことに伴い、国家のGDPへの寄与は減少し、むしろ利用する立場になってきている。ヘルスシステムでは、支出額に見合う効果が得られておらず、WHOが近年発表した健康状態の評価では191カ国中180位であり、ヘルスシステムの効率性(performance)でも175位である¹⁾。これらのランクは、南アフリカよりも貧しい多くの国よりも下位である。

南アフリカには民間と公共の医療制度がある。民間の医療制度は国内の医療制度全体の支出の約70%を占めている。4,000万の国民のうち、わずか700万人しか民間の健康保険に加入しておらず、残りは政

府の援助に頼っている。1999年まで、民間の健康保険機能者は保険プランへの申込者や加入者を選択することが許可されていた。その結果、彼らは明らかに健康でリスクの低い人々を選び、リスクが認められた際には高額な保険料を請求した。非就労者や病気の人々など、増加する保険料を支払うことができない人は公的健康保険にまわされた。しかし、リスクと医療経費は公平に負担されるべきであるとの政府見解により、この不当な選択制は1999年の議会法令により廃止された。

薬剤の費用は国家の医療予算の大きな割合を占めるため、必須医薬品リストに掲載されている薬剤のみが国により支払われ、コストを下げるためにジェネリック薬の処方が奨励されている。現在の危機的な状況の一例として、抗レトロウイルス薬の安価なジェネリック製品をインドのCipla社から並行輸入する提案と、製薬企業の特許は守られるべきであるとの主張がなされている。ジェネリック薬が入手不可な場合には、政府は薬剤を製薬企業に入札システムを通じてオーダーし、薬価は、通常、民間市場よ

り少なくとも20%低くなる。

国連エイズ合同計画(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: UNAIDS)の資料では、1999年において新たに540万人(うち子供が62万人)がHIVに感染し、HIV/AIDSを有する人の数は3,430万人(うち子供が130万人)である²⁾。また、流行開始時からの累計では、推定で約1,880万人(うち子供が380万人)がエイズによってすでに死亡している。

サハラ以南のアフリカには、世界中の感染者のうち2,450万人(70%以上)が集中しており、HIV/AIDSの患者に関わる不均衡な負担を負っている。UNAIDSの統計では、南アフリカはHIV/AIDSを有する人々が世界で最も多く、この国ではHIVに感染した成人は急激に増加しており、1997年の12.9%から1999年には19.9%に上昇している²⁾。エイズはサハラ以南のアフリカにおいて戦争よりも多くの人命を奪っており、1998年の統計ではエイズと戦争による死亡数はそれぞれ200万人と20万人である²⁾。

本地域におけるエイズ疾患による健康問題や、社会、経済への影響は深刻である。特に懸念されることとして、エイズ孤児の増加とその影響は、単に孤児数が増えたことだけでなく、国家にとって社会的および経済的負担が求められる。さらに、将来エイズを発病する感染乳児の治療は頻繁な入院治療が必要であるため高額となる。

これらの結果、エイズはアフリカにおける安全保

障上の問題であると考えられるようになり、2000年には国連安全保証理事会の議題として取り上げられた(<http://www.hivnet.ch:8000/grobal/intaids/viewR?562>)。アフリカ大陸に著しく集中しているエイズ流行を抑止するための緊急対策が必要であることは万人が認めるところであろう。

HIV 母子感染の抑止 (Reducing Mother-to-Child Transmission of HIV Infection)

エイズのMTCTは、主に妊娠後期、分娩時または授乳時に起こる³⁾。アフリカでは、全体のMTCTのリスクは25~35%と推定されている⁴⁾。これは相当高い値であり、出生率が高いことも関与して、小児における感染の90%以上がサハラ以南のアフリカで発生している要因となっている²⁾。したがって、この地域ではMTCTの抑止のために、効果的で費用対効果のよい医療介入を大規模に行おうとしている。逆に、このような対策に失敗した場合は、医療、社会および経済的なコストは莫大なものになる可能性がある。以上のような状況から、本報告書の作成に携わった研究者は、抗レトロウィルス薬の情報に関する南アフリカ政府からの要求には積極的に対応した。

政治的背景 (Political Context)

南アフリカには、現在のところHIV/AIDSに対処するためのエビデンスにもとづく包括的な国家ポリシーは存在しない。どのような介入を行うか否かについての方針決定は、エビデンスにもとづく組織的なアプローチのレベルには達していない。英国の国立最適医療研究所(National Institute for Clinical Excellence: NICE)のようなシステムは南アフリカでは有益であり、特に限られた情報源しかない状況において適していると考えられる。

エイズの流行に対する政府の対応 (Governmental Response to the Epidemic)

以前の国民党(National Party)政権の下では、

HIV/AIDSは主に同性愛者や黒人のみに感染すると考えられて優先事項として考慮されなかったため、その政策に大きな成果はみられなかった。エイズが広まりつつあった1990年代初頭、南アフリカは政治的な転換期にあり、この問題に対処するための効果的な政府が存在しなかった。しかし、1994年にアフリカ民族会議(African National Congress: ANC)が政権の座に就き、HIV/AIDSに対する合理的なアプローチが考案された。

新政府は、HIV/AIDSに対する政府内のタスクフォース(当時副大統領であったThabo Mbeki大統領が初代議長を務めた)を任命し、この問題に対して迅速かつ決断力を伴った活動を行った。広報キャ

ンペーンとHIVワクチンのための政府援助をただちに実施した。しかし不運にも、これらの取り組みは感染制御のための活動を妨げる論争に発展することとなった。このような状況の中で、エイズ感染は急速に広まっていった。以下の内容は、公表されている保健省からの回答である。

Sarafina II

Sarafina II は、アフリカの若者の間での HIV 感染拡大を抑止する教育のために制作された演劇である。作品は、1,400万ランド(約1億6000万円)で契約を結んだ南アフリカの人気劇作家によって制作された。しかし、これは費用対効果のよい対策ではないとの反感が高まり、すぐに世間から強い反発が起こった。また、プロジェクトの資金に対する不正行為も疑われた。寄付金(寄付は欧州連合EUから)を誤用したとの保健省に対する批判の中で、*Sarafina II* は、途中で廃止となった。このスキャンダルは政府やエイズのための活動家、寄付者らの間の援助や信用を失うこととなった。

Virodene

1997年、南アフリカのプレトリア大学の研究チームが、エイズのための薬物治療法を発見したと発表した。Virodeneと名づけられたこの薬剤には、工業用溶媒として使用されたジメチルホルムアミドが含まれていた。何人かの政治家は、科学的なエビデンスによる説明が不足していたにもかかわらず、この薬剤がHIV治療のための安価な代用手段であると発表した。その後、間もなく、有効性に関するエビデンスが不足しており、動物実験とヒトでの初期の研究から毒性(toxicity)も疑われたため、政府は臨床試験を許可しなかった規制当局である医薬品協議会(Medicines Control Council: MCC)との紛糾に巻き込まれることになった。この論争の後にMCCの会長は解雇された。

その後、南アフリカ医学研究協議会(South African Medical Research Council)による独自のレビュー委員団が、Virodeneの有効性を高く評価した予備的試験の結果は明らかな不正であったと発表し、政府の立場は悪くなった。後になって、Virodeneの開発を支援した政府の決定の裏には収賄があったと

反対派は主張した⁵⁾。

SANAC

三度目の論争はエイズ諮問協議会(AIDS Advisory Council)を南アフリカ政府エイズ協議会(South African National AIDS Council: SANAC)に交代させることから起こった。そして、HIV/AIDSに関連する問題について政府に助言を与えるために設立された新体制から、国内の多数のHIV専門家と主な非政府組織(nongovernmental organization: NGO)が除外されることとなった。この動きは政府に批判的な者を除外する試みであると考えられたため、大きな反発が起きたのであった。

AIDSに関する異論者(AIDS Dissidents)

近年、Mbeki大統領が米国のClinton大統領をはじめ各国の代表に対して、アフリカにおけるAIDS問題に関するHIV感染以外の要因の関与とその解決策を求める公開書状を出したことから、国際的な議論が起こった。この問題へのアドバイスを求めて、Mbeki大統領は、カリフォルニア大学バークレー校の分子生物学者のPeter Duesberg教授が率いる多数のAIDSに関する異論者を含め、エイズ専門家の国際委員会を開催した。Duesberg氏のエイズ問題に対する非科学的な考えは以前に科学誌上でも取り上げられたことがある⁶⁾。大統領によるエイズ委員会は2000年5月と7月に開催され、その討論の報告書は大統領に提出された。この報告書には、一般論者と異論者の2つの意見が述べられているだけであり、解決法は示されなかった。

政府と HIV 母子感染の抑止 (Government and the Reduction of Mother-to-Child Transmission of HIV)

南アフリカの保健省は、HIV/AIDSを有する妊婦に対して抗レトロウイルス治療を提供することを国家ポリシーとしてはまだ採用していない。しかし、国内外の研究から、抗レトロウイルス薬はウイルスのMTCTの抑止に有効で費用対効果があるというエビデンスが得られたことから、政府の立場は変わらざるを得なくなってきた。批判的な人々は、こ

の状況を国内に流行しているHIV感染に対して取り組む意欲が政府にないものと一貫して解釈してきた。

Mbeki 大統領がエイズ2000国際学会をダーバンで開催することに同意した時には、多くの人々は、政府委員会が南アフリカにおいて有効で包括的なエイズ抑制計画を実行できているのかという疑問を大統領がこの機会を利用して解決してくれることを期待した。また、その計画の一部として、MTCTを抑止するために抗レトロウイルス薬が導入されることが予想された。しかし、これらの期待は実現されなかった。その代わりとして、保健省は2000~2005年におけるエイズと性感染症への対策計画(HIV/AIDS & STD Strategic Plan)を発表したが、それにもHIVに感染した妊婦に抗レトロウイルス薬を使用することは記載されていなかった⁷⁾。

保健省(Department of Health: DOH)の対策計画では、HIVのMTCTの抑止は優先領域1(予防)の中のゴール3として挙げられている。このゴールの目的は、(1)カウンセリングガイドラインを作成して、カウンセラーを訓練することにより、胎児ケアクリニックにおいてHIVの感染チェックとカウンセリングを受けやすく改善すること、(2)HIV/AIDSカウンセリングに携わる産科医療従事者に対して訓練を行い、HIV陽性女性が包括的な産科医療サービスを受けやすくすることにより、HIV陽性女性のための家族計画サービスを改善すること、(3)関係するすべての医師と助産婦を訓練することにより、出産・分娩時の感染減少のためのガイドラインを実行することである。

政府と多国籍製薬企業 (Government and Multinational Drug Companies)

民間の製薬会社は、世界貿易機関(World Trade Organization: WTO)によって管理されている知的財産権で保護されたHIV治療薬の特許をもっている。この特許は、国家がこれらの薬剤を製造し、安価なジェネリック薬を輸入することを禁止している。製薬業界の見解として、高い薬価は研究と開発のコストを取り戻すために必要であるとしている。

南アフリカの政権に就いたANCは、必須医薬品

(essential drugs)について価格を下げたより入手しやすいようにした。このことは製薬企業の利害と衝突し、米国やヨーロッパの国々との貿易上の論争を長引かせることとなった(<http://www.cptech.org/ip/health/sa/>)。特に、南アフリカにおける医薬品とその関連物質の管理修正法(Medicines and Related Substance Control Amendment Act)と、薬剤の早急な強制実施権(compulsory licensing)と並行輸入(parallel import)を当局に認めた法令の新セクション15cは、この論争の的となった。

南アフリカ政府は、この措置はWTOの知的財産権の貿易関連の側面に関する協定(Trade-Related Intellectual Property Rights agreement: TRIPS協定)には反していないと主張した。その協定では、通常は厳格な商業知的財産権に、例外として、医療の緊急対策が必要な貧しい国々が、国内において必要なジェネリック薬を安価に製造するために特許法をさまざまな方法で回避することを認めている。強制実施権により国家は、緊急事態においては利害に関わる企業に「適切な報酬」(adequate remuneration)を保証している特許の保有者から許可を得なくても医薬品を製造することが認められる。並行輸入では、国家は特許所有者の同意を得なくて医薬品を最低価格での提供者から購入することが認められている。

これらが認められているにもかかわらず、上記の措置を導入することに対しては大きな障害が存在する。多くの国々は、これまで自国の医薬品産業を守ろうとする米国による貿易制裁におどされてきた。南アフリカは、米国政府から知的財産権を犯す可能性のある国として数年前には特別301条にもとづく監視リスト(301 Watch List)に挙げられていた。これは現在では廃止されたが、米国は南アフリカのポリシーを継続して監視することを言明した。

さらに最近まで、製薬会社自体も南アフリカ政府に対して直接的な圧力をかけていた。南アフリカ製薬業協会(Pharmaceutical Manufacturers' Association of South Africa)に加盟している39社が医薬品法(Medicines Act)の制定を阻止するために南アフリカの裁判所に告訴していた。しかし、世界全体からの圧力もあり、近年になって企業側は被告側の費用を支払い、告訴を取り下げた。zidovudineを製造していたグラクソ・ウェルカム社(現在はグラクソ・スミ

スクライン社)は、Mbeki 大統領と反対派のリーダー Tony Leon 氏との間での交換書状にも記されていたように、厳しい批判的になっていた。

抗レトロウイルス薬が高価であることはエイズ流行の抑制に対する主たる障害になっていると広く認識されており、UNAIDSを含む多数のグループは貧困者がエイズ治療薬を入手することを妨げている法律を批判してきた。国境なき医師団 (Médecins sans Frontières: MSF)の発表では、公的研究機関は抗レトロウイルス薬の開発に多額の資金援助を行っており、またエイズ治療薬の承認期間は通常の医薬品業界全体の平均である87カ月の半分である⁸⁾。このふたつの要因によって、製薬企業が負担する研究開発のコストは減少し、そして抗レトロウイルス薬の場合はコストが高くなるという企業側の主張は弱くなった。さらにMSFは、抗レトロウイルス薬 (zidovudine)は1964年に初めて合成されたものであり、そのHIVに対する効果を評価した研究は主に米国国立衛生研究所 (NIH) から資金援助を受けていたことを指摘した⁸⁾。しかしグラクソ・ウェルカム社は、HIV/AIDS治療薬としてジドブジンの特許を取得したうえで、1987年に過去に市販された中で最高ランクの高額な医薬品として販売を始めた⁸⁾。

近年、幸いにも抗レトロウイルス薬のコストに関する重要な展開があった。2000年に、米国政府はエイズを国家の安全に対する脅威と位置づけ、Clinton 大統領はサハラ以南のアフリカ諸国がエイズ関連の医薬品を容易に入手できるようにするための法的手段を取ることを政府として認める内容の大統領命令を発した。この告知は、国際連合 (United Nations: UN) が発展途上国におけるHIV治療薬の価格を下げるために多国籍製薬企業5社と行った交渉が成立したことを発表したのと同時期に出された (<http://www.hivnet.ch:8000/africa/af-aids/viewR?783> 参照)。しかし、これらの発表に対する南アフリカ政府の反応は積極的なものではなかった。その理由として、南アフリカ政府は、製薬企業との交渉による価格の引き下げは永続的な措置や薬価問題に関する抜本的な解決ではなく、もし、南アフリカ国内のジェネリックメーカーから購入できる、あるいはブランド医薬品よりもはるかに低い価格でジェネリック医薬品を製造することに成功しているブラジル、タイ、インドなどから並行輸入できれば、価格をより低くかつ継続的に引き下げることが可能になると考えたからである。

ポリシーの論拠 (Rationale for the Policy)

利害関係者のプロセスへの関与 (Stakeholders and Their Involvement in the Process)

1999年11月21日、保健省長官 (director-general for health: DG) との電話での予備的な打ち合わせの後に、われわれのメンバーの一人 (J.V.) は保健相から、HIVのMTCT抑止のための介入に関する「リスクと利益のプロファイル」(risk-benefit profile) についての「徹底した評価と分析」を提出するように要請された (南アフリカは連邦制ではなく単一国家であり、国全体のためのヘルスケアポリシーを決定する保健省がある。しかし、これらの決定は各州の保健省により実行され、貧困者のために税収入で賄われている医療ケアを提供している。それぞれの州ごとに保健大臣があり、国家の決定に係る彼らの自

治権の制限に関してはまだ試験段階である)。DGは、政府が抗レトロウイルス薬に関するポリシーの導入に失敗した場合には裁判に持ち込まれる危険があるため、この情報は緊急に必要であることを強調した。

研究者 (J.V. と P.M.) らは、レビューを完了して報告書を作成し、保健相と DG へ 1999年12月24日にファックスで送付し、2000年1月4日には郵送した。その報告書に添付されたカバーレターで、エビデンスの内容について保健相と DG および彼らが参加させたいと希望する他の人々と討論会を行うように要請した。この要請には返事がなかった。

しかし、報告書の提出の後に、研究者らは2回にわたり連絡を受けた。電話と2000年2月8日付のDGからの手紙で「nevirapineに関する他の研究」の情報提出を要請された。すでに報告書にも記述したウガ

ンダで行われた治験と現在進行中のSouth African Intrapartum Nevirapine Trial (SAINT)以外の情報は見出せなかった。われわれが報告をDGに送付した時点以降では、ウガンダでのnevirapineの治験における耐性パターンの予備分析が入手可能になっていた。その後、研究者の一人(J.V.)は2000年2月29日に保健相から「*zidovudine*(イタリック付き)に関する報告について感謝したい。われわれは現在審査を進めているところである。あなたには通常のコースに戻ってほしい」との手紙を受け取った。保健相は現在までにそうしたことを行っていない。

なぜポリシーが開始されたか (Why the Policy Has Initiated)

南アフリカ政府は、当初からHIV感染のための抗レトロウイルス薬に関する詳細なポリシーを作成しないと決めており、また一般的にMTCT予防には抗レトロウイルス薬を用いないポリシーをもっていた。この背景にある理由は明らかではなく、またさまざまな理論にもとづいている。薬剤の安全性とコストに対して関心が払われたようであるが、正式な費用対効果研究が実施されず、また保健省からの照会もなかった。

批判者はエイズ流行に対するマネジメントが非常に困難であるために政府は否定的な立場にあるのだと結論付けた。一部の人々は、これは政府のエイズに対する異論者(dissidents)と偽科学(pseudoscience)に対する気まぐれによるものかもしれないと考えた⁹⁾。

政府への批判者は、エイズによって死亡する成人の急激な増加がもたらす孤児の数を考慮する必要があることからポリシーが開始されたと述べた。また、エイズ遺児のケアは国家の経済的負担となるため、HIVのMTCTを防ぐことが最善であるとする政治家の意見も紹介された(<http://www.hivnet.ch:8000/africa/af-aids>)。

政府はマンパワー、社会基盤の建設、検査業務、カウンセリング、社会サービスの支援などの間接的な経費については述べていないが、これらは現在の難局の大部分を占めている可能性がある。他のアフリカ諸国と同様に、南アフリカは世界銀行(World

Bank: WB)と国際通貨基金(International Monetary Fund: IMF)から奨励された経済政策を進めている。その政策は、コスト削減の手段として、保健や教育部門の求人を凍結する結果となった。エイズ問題に正面から取り組むということは、保健や社会サービスに関わるより多くのスタッフを雇用することを意味している。残念ながら政府はこの問題に対して公に説明していないが、それは現在の政権の支持者に歓迎されないであろうと考えられる。

政府の立場についてのもう一つの理由は、強制実施権、ジェネリック医薬品の製造、特許医薬品の輸入を認める新しい法案の可決を妨げることになった製薬企業との論争である。この法律はHIVの治療と予防に関する医薬品だけでなく、すべての薬剤に影響を及ぼすと考えられる。現在、製薬企業は告訴を取り下げたため、この法案は立法化される予定である。

論争はNkosazana Zuma氏が保健相に就任した頃に始まり、彼女が1998年に周産期に使用する*zidovudine*のための国家予算はないことを言明(とその後大統領も同様に発言)したことの背景的理由であろう。グラクソ・ウェルカム社からの南アフリカでの*zidovudine*価格を世界平均価格の30%に引き下げる申し出や、ベーリンガー・インゲルハイム社からのnevirapineを期間限定で無料にする申し出は、政府に対して抗レトロウイルス薬に関するポリシーを変更するように説得するには十分ではなかった。この理由は、政府がHIV治療の問題を、すべての医薬品費用を削減させるための多くの課題の最初の一つにすぎないと、たんに考えたためと、最初の問題解決の失敗によりキャンペーン全体を危うくすることを望まなかったのかもしれない。

ポリシーへの反対意見 (Opposition to the Policy)

政府は、妊娠期間における抗レトロウイルス薬の使用に関するポリシーについて反対派から激しい抗議を受けた。保健相Manto Tshabalala-Msimang氏がHIV陽性の女性に*zidovudine*を提供しないと決定したことに対して、汎アフリカ人会議政党(Pan Africanist Congress Party)のスポークスマンCosta

Gazi氏は、南アフリカ人権委員会(South Africa's Human Rights Commission)に人権侵害罪であると告訴した。これに対して、政府はGazi氏(東ケープ州保健省の首席保健官でもあった)が公に政府を非難したことは公職法(Public Service Act)に違反しており、保健省の名誉を棄損したとして5つの不正行為を告訴した。

その他の反対意見は、HIV感染の妊婦に無料の抗レトロウイルス薬を配布しないと決定した政府に抗議するために、2000年の議会開始時期から監視を行っていたエイズ活動家たちから起きた。そのグループである治療活動キャンペーン(Treatment Action Campaign)は、これ以上準備を遅延させることは「不道徳、不経済、法律違反」(immoral, uneconomical and unlawful)であるとし、政府にこの問題に対して行動を求める裁判を起こした。

抗レトロウイルス治療の有効性に関するエビデンスが蓄積すると、医療専門家や製薬産業界なども含

めたさまざまな関係者からの批判も増加した。政府は、政策支持者を科学分野から探すことで批判に対処しようと試みた。

最初に、政府は医薬品規制当局であるMCCに頼り、zidovudineに関するエビデンスを要請した。1999年10月に提出されたMCCの報告書ではzidovudineの使用が支持されたが、レビュープロセスの厳格さに欠けているとの理由で保健省に否認された。つぎに、南アフリカ・コクランセンター(SACC)に助力を求めた。この内容は本報告書で証明されている(SACCは、ヘルスケアの介入に関する既存のエビデンスに対するシステマティックレビューを行う個人と団体のグローバルネットワークの一部門であり、MRCによって資金提供を受けて管理されている)。最後に、大統領によるエイズ委員会が召集され、他の問題とともに、抗レトロウイルス治療の役割に関して助言を与えるよう要求された。

われわれからの報告書(Our Report)

政府に提出したわれわれの報告書の目的は、HIVのMTCTを防ぐための抗レトロウイルス治療の効果に関して、最も信頼性のある情報を要約することである。費用対効果、実施可能性(feasibility)、受容性(acceptability)に関する問題はわれわれの権限とされていない。下記はわれわれの知見を短くまとめたものである。

ジドブジン(zidovudine)

最も広く研究が行われている抗レトロウイルス薬zidovudine(azido-deoxythymidine, AZT)は、自然界に存在するヌクレオシドであるthymidineの合成誘導体である。zidovudineはHIV-1ウイルスがRNAを鋳型として二重螺旋のDNAを合成するために必要な逆転写酵素(reverse transcriptase)を抑制することで作用する。zidovudineによる治療は血漿におけるウイルス量を減少させるが、リンパ球や組織におけるウイルス量は減少させない。zidovudineは胎盤を透過して臍帯血中で治療濃度に達し、また母乳中にも分泌される。

有効性(Efficacy)

1994年に公表されたThe AIDS Clinical Trials Group (ACTG 076)のレポートは、zidovudineがHIVのMTCTの抑止に有効であることを報告した最初の信頼性のあるエビデンスである¹⁰⁾。

ACTG 076の治療方法は複雑でコストも要したため、妊娠後期と分娩時に投与する短期コースでのzidovudineが、タイのバンコク¹¹⁾、コートディヴォアール¹²⁾、コートディヴォアールとブルキナファソ¹³⁾においてプラセボ対照のランダム化比較試験により評価された。これら3つの「短期コース」での治験において報告された感染リスクの減少率は、それぞれ50, 37, 38%であった。

上記の4つの治験結果にもとづいたメタアナリシスは、ジドブジン単独での治療がHIV感染リスクを半減(相対リスク減少率RRR 0.47, 95%信頼区間0.32-0.59)させ、HIVのMTCTの抑止に極めて有効な手段であると報告した¹⁴⁾。

妊娠への安全性(Safety in Pregnancy)

ACTG076での被験者であった子供達のフォロー

アップにより、感染のなかった子供において4歳までの期間中に重大な有害作用(adverse effect)はなかったことが再確認された¹⁵⁾。さらに、製薬業界のサポートを受けているAntiretroviral Pregnancy Registryは、妊娠中にzidovudineを投与された子供300人において先天性障害の割合は増加しなかったと報告しており、この中には妊娠初期の3ヵ月間に投薬を受けた89人の子供も含まれている。

妊娠期間におけるジドブジン使用の効果のまとめ (Summary of Effects of Zidovudine Use in Pregnancy)

これまでのエビデンスから、zidovudineはHIVのMTCTの抑止に有効な薬剤であることが示唆された。現在までに報告されている最も重大な副作用は貧血であるが、これは一時的な症状であり、生後12週までに回復する。得られたランダム化試験において評価された感染率にもとづくわれわれの算出では、ACTG 076の方法によって治療を受けた1,000症例において乳児のHIV感染の抑止が167名、貧血を発症する乳児が91名であり、そのベネフィット-リスク比(benefit-risk ratio)は1.8である。それと比較して、短期コースでのジドブジン治療による1,000症例では感染の抑止が100名、貧血の発症が11名であり、そのベネフィット-リスク比は9である。

ネビラピン (nevirapine)

nevirapineは、非ヌクレオシド型で強力な抗ウイルス活性を有する逆転写酵素阻害剤である。経口投与によりすみやかに吸収され、胎盤透過性も高い。これらの特性に加えて妊婦や乳幼児において消失半減期が長いことにより、分娩時における本剤の投与は有効性が高い。

有効性 (Efficacy)

短期コースでのnevirapineの有効性と安全性は、HIVNET 012試験においてzidovudineを対照として分娩時の女性と生後1週間までの乳児への投与によりに評価された¹⁶⁾。本試験は、ウガンダにおいて授乳婦を主な対象として行われたオープンラベル(非盲検)ランダム化比較試験である。zidovudineと比較して、nevirapineは生後14週から16週の乳児への

HIV感染率を48%(95%信頼区間17-60%)減少させた。これらの結果は有望と思われるが、採用されたzidovudineでの治療法については以前の臨床試験でテストされておらず、またzidovudine投与群における感染率が高かったことは留意すべきである。したがって、nevirapineの有効性を、すでに確立されている短期コースでのzidovudineと比較することは不可能である。

安全性 (Safety)

nevirapineの安全性に関するデータはほとんど得られなかった。慢性投与時の主な副作用は、服用した人々の0.3%にみられるスティーブンス・ジョンソン症候群である。その他の副作用は、発疹、顆粒球減少症および肝機能障害である。HIVNET 012試験では、nevirapineとzidovudineとの間で、母子における血液学的毒性、新生児死亡率および母親死亡率に差は認められなかった。1999年12月までに全世界で700人以上の女性にMTCTの抑止のためにnevirapineが投与されたが、安全性に関する問題は報告されていない。

抗レトロウイルス治療の併用療法 (Combination Antiretroviral Therapy)

2種のヌクレオシド型逆転写酵素阻害剤であるzidovudineとlamivudine(3TC)の定量併用療法の効果は1つの臨床試験(Clinical Studies on Prevention of Perinatal HIV, PETRAとして知られている)により評価されている¹⁴⁾。本報告を作成した時点において、生後6週までの感染リスクに関する予備的な知見のみが得られている。

有効性 (Efficacy)

PETRA試験における予備的な結果として、zidovudineとlamivudineを妊娠36週から出産まで投与した場合(リスクは半減, RRR = 0.48, 95%信頼区間:0.24-0.65)と、分娩時から産後1週間まで母親と乳児に投与した場合(リスクは1/3に減少, RRR = 0.34, 95%信頼区間:0.06-0.54)に、感染リスクが減少することがプラセボを対照とした比較試験により示された。分娩時のみにこれら薬剤の併用療法を行っ

た場合には、感染リスクが減少するエビデンスはない(効果はプラセボと同等, RRR = 1.01, 95%信頼区間: 0.74-1.38)。併用療法と zidovudine 単独との比較が行われていないため, lamivudine (3TC) の追加によるベネフィットを評価することはできない。

安全性 (Safety)

WHOの最近の未発表報告書は, zidovudine と 3TC が投与されていた女性が出産した非感染の子供2名が神経学的疾患に至るまれなミトコンドリア障害が原因で死亡したことに関するフランスの研究に言及している¹⁷⁾。その後, 米国の疾病管理・予防センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) と NIH は, 非感染の子供14,000名を対象に各症例のレビューを行った。33名の死亡例において, ミトコンドリアが原因とされるケースはなかった。PETRA 試験のオーガナイザーが確認した内容として, ミトコンドリア障害が原因である可能性のある神経学的症状やその徴候が5名においてみられ, 1名はプラセボ群であった。

費用対効果 (Cost-effectiveness)

本報告書では費用対効果について記述していないが, MTCTの抑止を目的とした抗レトロウイルス薬使用に関する経済評価は多数報告されている。これらの研究は, 薬剤のコストだけでなく, 出生前のサービス, カウンセリング, 検査およびトレーニングなどのコストも計算に入れている。本報告書を作

成した時点において, 南アフリカのデータを用いた研究では, zidovudine は年間数千名の命を救うとともに医療サービス全体のコストを減少させるとしている¹⁸⁾。これは主に, zidovudine を投与しなければ HIV陽性で出生してその後のケアに大きく依存する子供達が利用することになる医療サービスを減少することができることによる。医療コストは, より安価で有効性が高く, 特に製薬企業が無償提供の意向を打ち出している観点から, nevirapine の使用によりさらに削減できるであろう。

実施に関する問題点 (Implementation Issues)

南アフリカ全体でHIV感染のある妊婦に対してひとつの抗レトロウイルス治療法を用いるというポリシーの変更には, 政治的な決断が要求される。実現の可能性に関するいくつかの問題点についても注意を払う必要がある。出生前サービスへのアクセスも均一ではなく, この問題にも着手しなければならない。また, カウンセリング施設や検査キットが不足することもしばしば見受けられ, これらの提供も不足している。多くの場合, 女性達は羞恥心や不安からHIV検査を受けることを拒んでおり, そのため妊婦にとって必要な社会的・医療サービスを受けていない。検査を受けた女性がその結果を受け取りに来ない場合もしばしばある。したがって, 最適条件で実行するためには, 薬剤コストとは別にさまざまな要因を考慮する必要がある。

反映と一般化 (Reflection and Generalization)

他の国々と同様に南アフリカでは, 医療政策のポリシーは, 信頼性があり医療活動の方針形成に必要な組織に所属するポリシー提案者と, 提案されたポリシーを審議・決断しようとする推進力によって形成される。ポリシー提案者は, 政権与党や国会での野党連合, または営利団体, 環境団体, 特別利益団体および労働者団体などの影響力のある市民社会団体である。ポリシーは, 同盟関係, 求められる支援そして妥協などの政治的な闘争の結果として決定されることもある。科学的なエビデンスについては,

その治療が臨床的に無効であることを示すエビデンスの場合は実行に反対するために用いられるが, 一般的には大きな影響力を有していない。すべての要因の中で最も影響力があるのは, 治療効果ではなく, 納税者への経済的負担である。

われわれは, 妊娠期間中の抗レトロウイルス治療に関するベネフィットとリスクのレビューへの要請に対応する際に, 保健省は医学的效果と費用対効果が認められれば介入を行うと考えていた。しかし, 後からわかったのだが, この考えは甘かった。われ

われは一連の過程の中で、この問題は極めて高いレベルのポリシーメーカーと政治家によって取り扱われており、彼らの意志決定は主として政治的な枠組みでなされていて、治療の有効性や費用対効果は重要とはされていないことを認識した。われわれがエイズに関連する政治的、社会経済的要因のインパクトをもっと重視するべきであったことは明白である。

科学的なエビデンスは合理的なポリシーを形成するために必要な一つの要因でしかなく、政府には特定の立場をとる理由があることは理解しているが、もし保健省が研究者に研究結果についてディスカッションする機会を与えればそれは大きな力となるであろう。

学んだレッスン (Lessons Learned)

周産期の抗レトロウイルス治療のケースでは、エビデンスは政府のポリシーを変更させるには十分な原動力にはならなかった。この理由として、現在の状況における研究者と政治家との協力関係は満足できるものではないことが挙げられる。ポリシーメーカーは、彼らが受け取るエビデンスを予測したりコントロールしたりすることはできず、エビデンスがポリシーを決定する社会的、政治的な要因に反する場合には無視しなければならないこともある。しかし、これに挑戦することによって、研究者と南アフリカのポリシーメーカーが医療問題に関する意見交換を継続するための道を見出すことができる。研究者の側としては、ポリシーメーカーが受けている制約を認識することは、そのような意見交換を推進する手助けになるであろう。一方、ポリシーメーカーが彼らの意見をより率直に述べることは、研究者の助けとなるであろう。

われわれの経験により、エビデンスがどのように利用されるかに応じて、エビデンスの評価に要する作業量を調整することが重要であると示唆された。もし、エビデンスに対する最初の評価が望ましくない結果を生むことが予測されるならば、深い探求は行わない。予測が可能であればエビデンスの詳細なサマリーを作成する前に、利害関係者の徹底的な分析が行われなければならない。州のポリシーメーカーがわれわれとの政策研究の共同作業に意欲的

はないという事実は、上司に批判的であると解釈されることを恐れて、政治的な問題に関わる内容には個人的な意見を述べたがらないことを示唆しているであろう。

失敗の理由 (Reasons for Failure)

なぜ南アフリカ政府は、エビデンスに対して応じることなく、MTCTの抑止のための抗レトロウイルス薬の使用を支持するポリシーを採択しなかったのであろうか。これにはいまだに政府から明確に回答されていない。活動家やメディアの推測はさまざまであるが、下記の理由が考えられる。

- ・ 各州には孤児を援助する経済力がない。
- ・ 南アフリカには抗レトロウイルス薬を効果的に普及させるプログラムを構築する経済力がない。
- ・ 政府は、すべての必須医薬品のコストを下げるという最終的なゴールを達成するためには、製薬業界との闘争に勝たなければならない。

政府内には、いくら薬剤費を費やしても南アフリカの黒人がエイズや他の感染症への感染率が高いことの根本原因は変わらないであろうという「語られない懸念があった。恐らく長期的な展望としては、職業や教育の機会を増加して貧困や栄養失調をなくすことで、財源はより有効に利用されるであろうと示唆される。

この複雑で衝突による問題の多い状況を理解するためには、南アフリカは長く困難な奮闘が続いた後に民主的に勝ち得た権力と政治的責任を有した新政府をもちながら、いわば毒が入った自由の盃をたずさえているという状況を認識すべきである。過去に起きたホロコースト、飢饉、戦争よりもはるかに多くの人口が失われるという予測に直面して、政府の否認は理解できる対応であろうか。この困難な状況に対して建設的に対処する手段を見つけるためには、大いなる知恵と今後のさらなる研究が必要なのである。

あとがき (Afterword)

最近になって、政府の一部には抗レトロウイルス薬に関連して積極的な動きがあった。一部の地域で

行われたnevirapineを評価するSAINT試験で有効な結果が公表されたことにもとづいて、保健省は国内の9つの州において試験的な研究を行うことを指示した。この試験研究の正確な目的や、ポリシーを修正するために結果がどのように利用されるかは明確ではないが、HIVのMTCTを抑止するための国家対策の一つとして抗レトロウィルス薬を考慮する価値があるとした初めての政府見解である。

文 献

- 1) WHO. World Health Report. Geneva. 2000a.
- 2) UNAIDS. Report of the Global HIV/AIDS Epidemic. Geneva. 2000 (June).
- 3) John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiology Review* 1996;18:149-57.
- 4) Working Group on MTCT of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results of 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8:506-10.
- 5) Gazi C. Letter to the editor. Sowetan (Johannesburg): 2000, July 7.
- 6) Maclure M. Inventing the AIDS virus hypothesis: an illustration of scientific vs unscientific induction. *Epidemiology* 1998;9:467-73.
- 7) Department of Health. Strategic Plan for HIV/AIDS and STDs, 2001-5. Pretoria. 2000.
- 8) Chirac P, von Schoen-Angerer KT, Ford N. AIDS: patent rights versus patient's rights. *Lancet* 2000;356:502-3.
- 9) Makgoba MW. HIV/AIDS: the peril of pseudoscience. *Science* 2000;288:1171.
- 10) Connor EM, Sperling RS, Gelber RD, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;311:1173-80.
- 11) Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA, et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *Lancet* 1999;353:773-80.
- 12) Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:781-5.
- 13) Dabis F, Msellati P, Meda N, et al. Six-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in

- breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. DITRAME (Diminution de la Transmission Mère-Enfant) Study Group. *Lancet* 1999;353:786-92.
- 14) Brocklehurst P. Interventions aimed at decreasing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In *The Cochrane Library* (electronic publications), issue 3. Oxford: Update Software. 2000.
 - 15) Culnane M, Fowler MG, Lee S, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *J Am Med Assoc* 1999;281:151-7.
 - 16) Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999;354:795-802.
 - 17) WHO. New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications: conclusions and recommendations. Technical Consultation on Behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV, October 11-13, Geneva. 2000b.
 - 18) Soderlund N, Zwi K, Kinghorn A, Gray G. Prevention of vertical transmission of HIV: analysis of cost effectiveness of options available in south africa. *Br Med J* 1999;318:1650-6.

用語集 (Glossary)

ACTG 076

AIDS Clinical Trials Group 076

AIDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome: エイズ

ANC

African National Congress: アフリカ民族会議

CDC

Centers for Disease Control and Prevention: 米国疾病管理・予防センター

DG

Director-General for Health: 保健省長官

DOH

Department of Health: 保健省

GDP

Gross Domestic Product: 国内総生産

HIV

Human Immunodeficiency Virus: ヒト免疫不全ウイルス

MCC

Medicines Control Council: 医薬品協議会

MRC

Medical Research Council: 医学研究協議会

MSF

Médecins sans Frontières: 国境なき医師団

MTCT

Mother-to-child Transmission: 母子感染

NICE

National Institute for Clinical Evidence: 英国国立最適医療研究所

NIH

National Institutes of Health: 米国国立衛生研究所

PETRA

Clinical Studies on Prevention of Perinatal HIV Infection

RRR

Relative Risk Reduction: 相対リスク減少

SACC

South African Cochrane Center: 南アフリカ・コクランセンター

SAINT

South African Intrapartum Nevirapine Trial

SANAC

South African National AIDS Council: 南アフリカ政府エイズ協議会

TRIPS

Trade-Related Intellectual Property Rights: 貿易関連の知的所有権

UNAIDS

Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: 国連エイズ合同計画

WHO

World Health Organization: 世界保健機関

WTO

World Trade Organization: 世界貿易機関