

2000/034 ~ 1050

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究

研究報告書

財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究

研究報告書

目 次

課題番号

第1分野 抗エイズウイルス薬、エイズ不随症状に対する治療薬の開発に関する研究

10101	国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究	福武 勝幸	……	1
10102	エイズ医薬品候補物質のスクリーニング研究	棚元 憲一	……	13
10103	HIV第二受容体拮抗剤を基盤分子とする戦略的抗エイズ剤の創製と実用化	藤井 信孝	……	16
10104	HIVインテグラーゼおよび複製を制御する蛋白質を標的とする抗ウイルス剤の開発	藤原 民雄	……	22
10105	アポトーシス抑制作用を有する新規抗エイズ薬の開発	吉野公一郎	……	28
10106	細胞性因子を標的にした抗HIV薬の開発研究	金岡 昌治	……	35
10107	カリニ肺炎のゲノム創薬研究	西村 暹	……	46
10108	逆転写酵素阻害剤の併用療法に関する研究	湯浅 聡	……	51
10109	難薬剤耐性且つ多機能を指向した抗エイズ薬の開発及び抗CCR5-CXCR4キメラ環状テトラデカペプチド抗体による感染防御	加藤 英夫	……	61
10110	遺伝子発現制御機能を持つ亜鉛サイクレン錯体による抗エイズ薬の研究	山本 直彦	……	72
10111	HIV-1の細胞侵入機構の解析による抗エイズウイルス薬の開発	鈴木 達夫	……	77
10113	新規クロニング翻訳調節蛋白やIL-15、IL-16、CD26阻害剤によるエイズおよびエイズ付随症状の治療・診断研究	岩倉洋一郎	……	88

第2分野 エイズワクチン等エイズ発症防止薬の開発に関する研究

10201	HIV日本人株及び東南アジア株に対するワクチンの開発とAIDS予防法に関する研究	小室 勝利	……	99
10202	HIV-1vpr遺伝子を用いたHIV感染細胞のアポトーシスによる排除技術の開発	森田 裕	……	115
10204	HIVによる免疫機能不全を治療・予防する新規ワクチンの開発	金子有太郎	……	121

第3分野 抗エイズ薬開発のための基盤技術の開発等に関する研究

10301	エイズ治療薬開発のための評価スクリーニング系の開発	永井 美之	……	133
10303	HIVの病原性遺伝子Nefを標的とした抗AIDS薬開発のための基盤研究	松田 道行	……	144

第1分野

抗エイズウイルス薬、エイズ不随症状
に対する治療薬の開発に関する研究

国内未承認エイズ治療薬等を用いたHIV感染症治療薬 及びHIV感染症至適治療法の開発に係る応用研究

所 属 : 東京医科大学 臨床病理学教室
主任研究者 : 主任教授 福武 勝幸

要 旨

エイズ/HIV 感染者の治療は、欧米では新規の薬剤が臨床応用され優れた治療効果を発揮している。これに対して日本では患者数が少ないために治験そのものが困難であるばかりか、市販しても経済的に成り立たないため、重要な薬剤でありながら承認の見通しが全くないままの薬剤が存在している。特に小児感染者に対する抗 HIV 薬をはじめとする各種薬剤はさらに患者数が少なく、承認薬は極めて限られている。これらの薬剤を入手するためには、担当医師の医師個人輸入に頼る以外に方法が無く、臨床現場は多くの問題に直面してきた。本研究は厚生労働省医政局研究開発振興課と協力し、エイズ/HIV 感染者の治療のために有用な薬剤を広く内外に求め、外国では承認されているがわが国において承認されていない（成分だけでなく適応効能又は効果を含む）有効なエイズ/HIV 治療薬について、国内で研究組織を作り臨床試験を実施し、治療成績を収集・解析し、エイズ/HIV 感染症治療薬開発の促進を図ろうとするものである。また、治療薬とその用法について、インターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開し、この研究における治療薬の情報と承認薬を含む最新の治療情報を、可能な限り多くの患者とその担当医師に提供できるシステムづくりを行い、もって各エイズ/HIV 感染症治療薬の開発の促進を図ることを目的とするものである。

国内でエイズ/HIV 感染者の治療実績のある施設の臨床医師 10 名で基本的な研究組織としてプロトコール作成委員会を構成する。また、薬剤の専門家として 2 名の医師と薬剤師を加えて研究班を構成した。熱帯病治療薬研究班の例を参考にして、薬剤の輸入から配布に至る流通経路を確立し、エイズ治療薬研究班の活動として一般にも公開した。抗 HIV 薬として、経口接種が困難な症例の治療や母子感染の予防に必要なジドブジン注射薬、ジドブジンシロップやジダノシンシロップ、エピビルシロップ、プロテアーゼインヒビターのリトナビル液、ネルフィナビルの散剤などを使用した。今年度はさらに最新の抗 HIV 薬であるカレトラ（リトナビル・ロピナビル）、ヴァイデックス EC（ジダノシン腸溶カプセル）、重篤な合併症である C 型慢性肝炎の治療のためのレベトール（リバビリン）などを加えて臨床研究を実施した。今年度は全体で 22 種類の薬剤を研究対象とした。

平成 8 年 10 月 4 日から開始したインターネットホームページの利用件数は平成 13 年 3 月末日までに 110,000 件を超え、この 1 年間の利用件数は約 33,000 件を超えて年々増加している。薬剤の送付は研究班の発足からこれまでの間に、110 施設の 393 症例に対して 1577 件の薬剤送付を行い、このうち平成 12 年度だけで 433 件を占めており、本研究の必要性がますます高まっている。小児の治療薬の要望が増加しており、承認薬が全く増えない中で取り扱い薬剤の種類が増加が続いている。数件の副作用が報告されているが、全て予想された範囲内のものであり、重篤なものはない。多くの治療薬では症例数が少ない試験であるため治療成績の評価を始めるまでには、今後さらに数年以上の期間が必要と考えられる。今年度は、抗 HIV 薬の種類が増加した中で、耐性の獲得により治療薬の選択が難しくなった症例を対象に薬剤耐性検査を行い、検査結果により選択した薬剤の有効性を評価する研究を開始した。また、重篤な合併症として問題になっている C 型慢性肝炎の治療として、リバビリンとインターフェロンによる治療研究を開始した。

エイズ/HIV 感染症治療薬として重要であるが、日本では承認を得ておらず、また、治験開始のめどもついでいない薬剤の日本における開発を促進するシステムの構築を目標として研究班の実際の運用が開始された。また、エイズ/HIV 感染症治療薬についての情報をインターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開した。日本で既に承認されている薬剤だけでは治療が困難な状況の患者を救うには、これらの活動は欠くことができない。薬剤耐性の問題や重篤な合併症への対応も重要であり、今後はこの方面での臨床研究も進めなければならない。しかし、薬剤の供与自体は本来の研究が意味するものとは異なっている。薬剤供与機構としての運営には予算、人的援助、法律問題など制約が多く、特殊な稀用薬剤を取り扱うための理想的な手段とは言い難い。今後、行政当局は早期に特殊な稀用薬剤の取り扱い方法を検討し、理想的な制度を確立していただきたい。

1. 研究組織

(1) 東京医科大学病院	臨床病理科	福武 勝幸
(2) 国立国際医療センター	感染症コンサルタント	青木 眞
(3) 東京都立駒込病院	感染症科	味沢 篤
(4) 国立国際医療センター	エイズ治療研究開発センター	岡 慎一
(5) 東京大学医学部附属病院	第1内科、感染制御部	木村 哲
(6) 国立大阪病院	総合内科・ウイルス研究室	白阪 琢磨
(7) 広島大学医学部	輸血部	高田 昇
(8) 荻窪病院	血液科	花房 秀次
(9) 東京医科大学病院	薬剤部	細田 順一
(10) 東京医科大学	薬理学	松宮 輝彦
(11) 静岡県立こども病院	血液腫瘍科	三間屋 純一
(12) 東京医科大学病院	臨床病理科	山元 泰之

2. 研究目的

エイズ/HIV感染者の治療は急速に進歩しており、患者数の増加が社会的に大きな問題になっている。欧米では、新規に開発された様々な薬剤が臨床応用され優れた治療効果をあげている。これに対して、患者数の少ないために治験そのものが困難であり、また、製薬企業にとっては経済的にも成り立たないため、患者の生命を守る上できわめて重要な薬剤でありながら承認の見通しが全くないままの薬剤が存在している。さらに小児感染者に対する抗 HIV 薬をはじめとする各種薬剤はさらに患者数が少なく、承認薬となる見通しは全く無い状況である。

これらの薬剤を入手するためには、担当医師の医師個人輸入に頼るしか方法が無く、多忙を極める臨床現場では、人的負担、時間的負担、経済的負担など多くの問題に直面してきた。本研究は厚生省健康政策局研究開発振興課と協力し、エイズ/HIV感染者の治療のために有用な薬剤を広く内外に求め、外国では承認されているがわが国において承認されていない（成分だけでなく適応効能又は効果を含む）有効なエイズ/HIV治療薬について、国内で研究組織を作り臨床試験を実施し、治療経験を積み、また成績を収集し解析して、エイズ/HIV感染症治療薬開発の促進を図ろうとするものである。

また、現在、エイズ/HIV感染者の治療は、極めて急速な進歩を続けているため、最良の治療を行うには医師個人の情報収集及び裁量に負うところが大きく、日本中の全ての患者に安定した治療を行うことが困難である。このような状況を打開するために治療薬とその用法について、従来のような特定の研究者だけを対象とした出版物に頼るのだけではなく、インターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開し、この研究における治療薬の情報と承認薬を含む最新の治療情報を、可能な限り多くの患者とその担当医師に提供できるシステムづくりを行い、もって各エイズ/HIV感染症治療薬の開発の促進を図ることを目的とするものである。

3. 研究方法

a. プロトコール作成委員会

国内でエイズ/HIV感染者の治療実績の多数ある施設の専門医師 10 名で基本的な研究組織としてプロトコール作成委員会を構成する。熱帯治療薬研究班の例を参考にして、薬剤の輸入から配布に至る流通経路を確立し、エイズ治療薬研究班として公開する。

b. エイズ/HIV 治療薬の調査

プロトコール作成委員会において、エイズ/HIV感染症とその関連疾患について、現在日本に承認薬が無いが十分に有効な薬剤が無い疾患について、治療薬内外の文献などから有用と思われる治療薬を選択し、必要量を予測する。

c. 情報提供

研究内容の性質上、研究内容のみならずエイズ/HIV感染症の治療に関する情報を、広く臨床の場に情報を提供することが重要である。まず、各地域に情報を伝達するために研究支援医師を依頼する。また、迅速な情報提供方法として、FAX 情報サービスとインターネットホームページを利用した。さ

らに、積極的な方法として e-mail による配信で情報提供を行う計画である。同時に必要性を探って研究組織を充実し、パンフレット、解説書を作成して情報伝達の徹底を図る。

d.臨床試験

HIV 感染症とその合併症について、国内の承認薬では十分な治療ができず、海外には有効な治療薬が存在する場合は当該薬剤を輸入し、海外では承認を得ている方法、用量にしたがって、臨床試験の第3相に相当する治療試験を行う。使用する薬剤は日本での承認を得ていないので、この治療研究の目的と治療について、患者に対して十分な説明を行い同意を得たうえで、担当医師の責任の基に注意深く実施する。治療成績と安全性についての情報を収集し解析する。

今年度はさらに最新の抗 HIV 薬であるカレトラ（リトナビル・ロピナビル）、ヴァイデックス EC（ジダノシン腸溶カプセル）、重篤な合併症である C 型慢性肝炎の治療のためのレボトーラ（リバビリン）などを加えて臨床研究を実施した。今年度は全体で 22 種類の薬剤を研究対象とした。

HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究

厚生労働省エイズ治療薬研究班は、「HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対するインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究」として C 型慢性肝炎の治療研究を開始します。リバビリンはインターフェロンとの併用によって、C 型慢性肝炎の治療率を向上させることが欧米の治療であきらかとなり、既に欧米にて承認されています。HIV と HCV の合併感染により慢性肝炎の進行と肝細胞癌の発生増加が心配されていることから、今回、血友病患者（血友病類縁疾患も含む）のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを発症している症例に対して、リバビリンと IFN α -2b (イントロン A) 併用投与の有効性と安全性を検討する目的にて、治療薬研究班よりリバビリンを無償で供給し治療研究を行います。また、副次的に、C 型慢性肝炎のみの併発群と、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、本併用療法の有効性・安全性に対する HIV 重複感染の影響を検討します。調査方法、投与方法のプロトコールは欧米での投与基準ならびに日本でされている治験の方法を基準にして作成しております。

なお、インターフェロン α -2b (イントロン A) は市販品を使用し、保険診療として投与して下さい。エイズ治療薬研究班からインターフェロン α -2b は供給しません。

治療研究のスケジュール

投与期間を 24 週間、投与終了後観察期間を 24 週間とします。

投与期間のうち、IFN α -2b は投与開始の最初の 2 週間は週 6 回投与とし、その後の 22 週間は週 3 回の間欠投与とします。リバビリンについては 24 週間の投与期間を通して 1 日 2 回の連日投与とします。なお、投与開始 2～4 週間は入院が望ましく、初回 2 週間の IFN α -2b の量は各治療担当医師が症例に応じて選択します。

注意：IFN α -2b の血友病およびその類縁疾患の患者への投与方法は皮下注射とします。

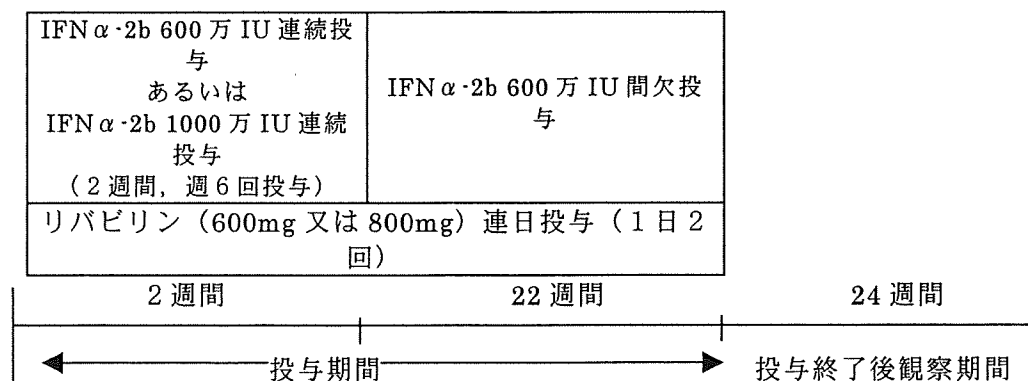


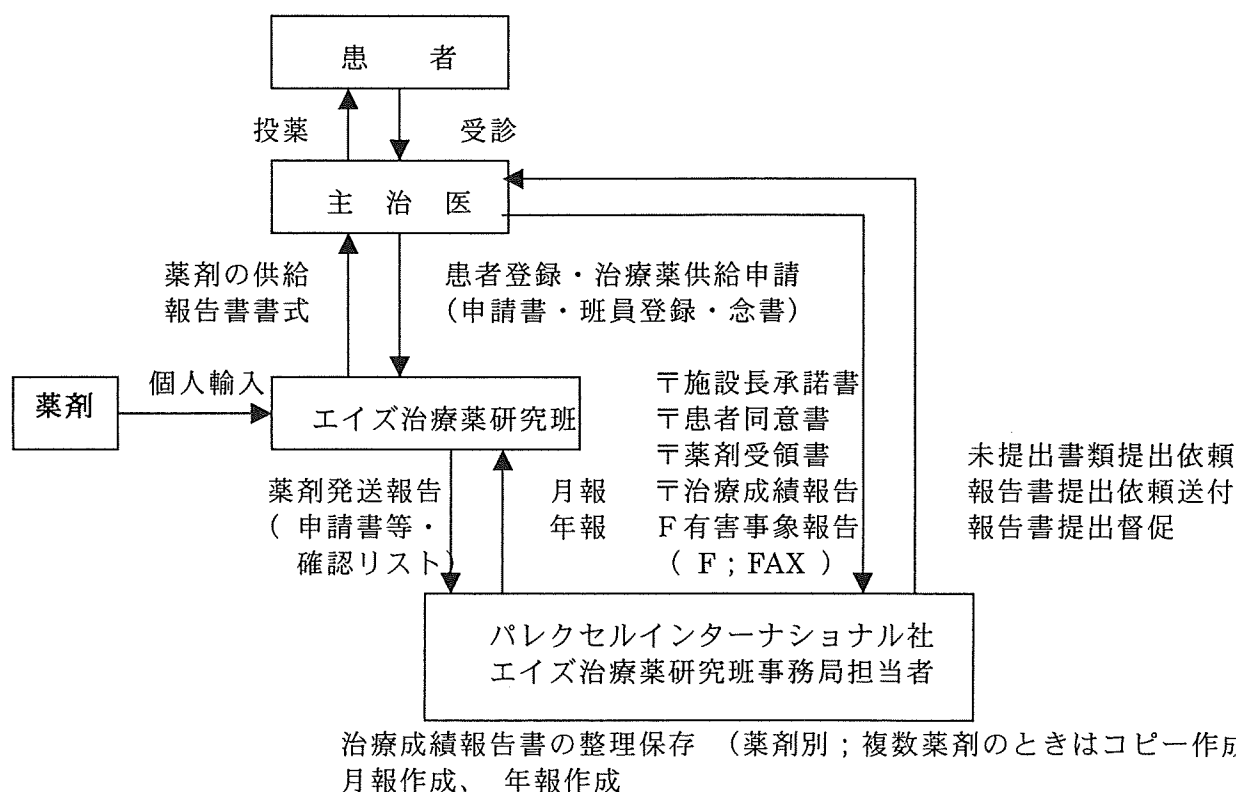
表1 リバビリンの投与量

症例登録時の体重	1日投与量	内訳
60kg 以下	600mg	200mg (朝食後1カプセル) 400mg (夕食後2カプセル)
60kg 超	800mg	400mg (朝食後2カプセル) 400mg (夕食後2カプセル)

4. 研究成果

a. 研究機構の形成

図1 2000年度エイズ治療薬研究班 臨床研究(薬剤供給)フローチャート



厚生省健康政策局研究開発振興課と協力し、熱帯病治療薬研究班を参考に確立した。図1に示すように、薬剤は代表研究者(班長)の医師個人輸入の形で海外から購入・輸入し、研究班事務局(東京医科大学病院臨床病理科)に保管する。拠点病院等において研究班の治療薬を必要とする患者が発生した場合は、主治医からの要請に基づき主治医を班員とし、班員からの念書と患者の同意のもとに必要に応じて宅配便で治療研究実施施設へ薬剤を配送した。また、パレクセルインターナショナル株式会社に事務局業務を一部委託して治療成績報告等の集計を行った。

b. エイズ/HIV 治療薬の調査

海外で承認されているエイズ/HIV治療薬とその関連疾患の治療薬のなかで、現在日本に承認されていない薬について、治療薬内外の文献などから有用と思われる治療薬を選択した。平成8年度の調査では経口接種が困難な症例の治療や母子感染の予防に必要なジドブジン注射薬、乳幼児の治療や母子感染の予防に必要なジドブジンシロップやジダノシンシロップ、エピビルシロップが日本では承認されていないが是非必要な薬剤と考えられた。平成9年度ではプロテアーゼインヒビターのリトナビル、ネルフィナビルのシロップと散剤が必要となった。カリニ肺炎の治療に際し

でのST合剤によるアレルギーの減感作や小児の治療に必要なSeptrinシロップが承認されていないため必要であった。トキソプラズマ症については全く承認薬がなく、ピリメサミン、スルファジアジンが必要であった。非定型抗酸菌症にはアジスロマイシ、マイコブチンが必要と考えられた。また、サイトメガロウイルス感染症治療薬のピスタイドと抗真菌薬としてアンホテリシンBのリポゾーム製剤が必要な薬品と考えられた。その結果、平成9年度は、18種類の薬剤を研究対象にした。平成10年度では、拡酸系逆転写酵素阻害剤のゼリットシロップとアバカビルが必要となった。細胞内でリン酸化という代謝を経ることなく逆転写酵素の働きそのものを直接止めることから、非常に強力な抗HIV活性をもつ非核酸誘導体系逆転写酵素阻害剤で承認されていない、ネビラピン液、デラビルジン、エファビレンツが必要と考えられた。そして、プロテアーゼインヒビターとして、サキナビルのハードカプセルよりも血液中への移行率が高くなるように開発され米国では広く使用されているサキナビルソフトジェルカプセル (Fortvase) も全く導入の見通しが立たないため必要とした。平成11年度では平成10年度に引き続き未承認抗HIV薬の試験研究を続けるとともに、近年増加傾向に有るカポジ肉腫の治療薬のうち副作用の少ないリポゾーム製剤 Doxorubicin Liposomal (Doxil)や小児用プロテアーゼインヒビター製剤である Amprenavir (Agenerase) oral solutionを加えることにした。平成12年度は新しい抗HIV薬のプロテアーゼインヒビターとしてロピナビルとリトナビルの合剤であるカレトラとジダノシンの腸溶カプセルのヴァイデックスECを加え、C型慢性肝炎のためにリバビリンのカプセル剤であるレベトールを加えた。これらの調査の結果、平成12年度の取り扱い品目は22種類となった。

c. 情報提供

エイズ治療薬研究班の手引書と厚生省薬務局研究開発振興課と協力して作成したエイズ治療薬の情報を、平成8年10月よりFAX情報サービスおよびインターネットホームページとして作成し公開し、研究班のもつ情報を直接必要な人が容易に入手出来る環境を整えた。平成8年10月4日から開始したインターネットホームページの利用件数は平成13年3月末日までに110,000件を超え、この1年間の利用件数は約33,000件を超えて年々増加している。

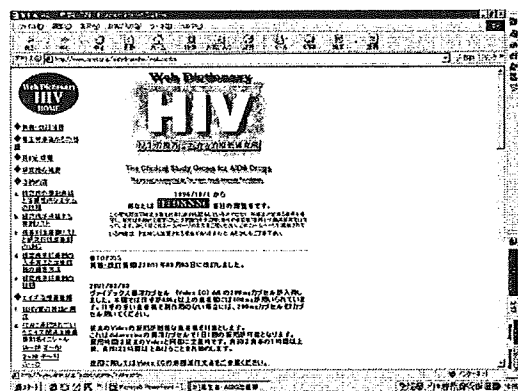


図2 ホームページの表紙



図3 ホームページの情報例

エイズ治療薬研究班ホームページへの
累積アクセス件数

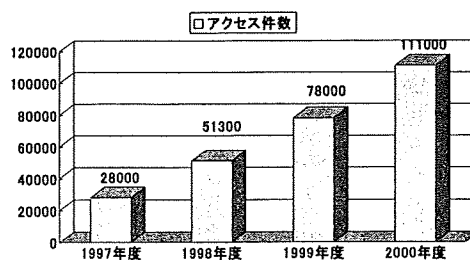


図4 ホームページへのアクセス件数の推移

d.臨床試験

(1)対象薬剤の種類

表2 本研究で取り扱った診断名別薬剤（5ヵ年）

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名(商標名)
非定型抗酸菌症	Mycobutin ZITHROMAX Daraprim
HIV感染症	Daraprim Eпивir FORTVASE Kaletra soft gel caps Meproп Suspension Mycobutin NORVIR Retrovir I. V. Retrovir syr. SEPTRIN Pediatric Suspension Stocrin VIDEX EC (125), VIDEX EC (200), VIDEX EC (250) VIDEX Pediatric Powder Viracept Oral Solution VIRAMUNE Oral Solution ZERIT Ziagen ZITHROMAX
HIV・結核 カリニ肺炎	Mycobutin
	Daraprim Meproп Suspension SEPTRIN Pediatric Suspension VIDEX Pediatric Powder ZITHROMAX
トキノプラズマ症	Daraprim Mycobutin Meproп Suspension Mycelex Troche SULFADIAZINE NORVIR ZITHROMAX
サイトメガロウイルス感染症	Eпивir Retrovir I. V. Viracept Oral Solution VISTIDE
非定型抗酸菌症	Mycobutin ZITHROMAX Daraprim
母子感染予防	Retrovir syr. Retrovir I. V. Eпивir Viracept Oral Solution
口腔カンジダ症	Mycelex Troche
カポジ肉腫	DOXIL
クリプトコッカス髄膜炎	ABELCET
ST合剤アレルギー	SEPTRIN Pediatric Suspension
MAC予防	Mycobutin ZITHROMAX
慢性C型肝炎	Rebetol

(2)薬剤供給の状況

平成8年度から平成12年度までの薬剤供給件数を表3に示した。今年度は日和見感染症の治療薬の供給量はMycobutinとWellvoneを除いて全般的に減少したのに対して、従来からの抗HIV薬は同程度であったが、抗HIV薬は新薬の導入に伴い抗HIV薬全体では著しく増加した。

表3 年度別薬剤供給件数

薬剤名(商標名)	送付件数	患者数	平成8年度		平成9年度		平成10年度		平成11年度		平成12年度	
	5年間	5年間	送付件数	患者数	送付件数	患者数	送付件数	患者数	送付件数	患者数	送付件数	患者数
ABELCET	4	1					4	1				
Daraprim	207	52	18	6	46	22	55	21	43	17	45	13
DOXIL	5	4									5	4
Epivir	117	13			14	4	41	10	38	5	24	4
FORTVASE	37	17					1	1	35	16	1	1
Kaletra Soft Gel Capsules	4	3									4	3
Mepron Suspension (Wellvone)	94	22	2	2	16	8	15	8	33	11	28	14
Mycelex Troche	31	8	8	2	14	2	4	2	3	2	2	2
Mycobutin	363	94	10	8	16	9	67	26	141	40	129	34
NORVIR	34	21			1	1	9	6	24	17		
Retrovir l.v.	69	56	1	1	5	5	19	15	23	20	21	19
Retrovir Syr.	201	87	9	3	33	20	49	25	64	32	46	22
SEPTRIN Pediatric Suspension	13	13			3	3	4	4	1	1	5	5
Stocrin	59	27							59	27		
SULFADIAZINE	58	26	3	3	16	8	13	8	11	6	15	6
VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution	33	6	5	2	9	4			3	2	16	2
VIDEX EC (125)	8	8									8	7
VIDEX EC (200)	2	2									2	2
VIDEX EC (250)	14	14									14	12
Viracept Oral Solution	24	11			5	2	15	8	1	1	3	2
VIRAMUNE Oral Solution	4	2							4	2		
VISTIDE	12	8					4	4	4	2	4	3
ZERIT	21	2							2	1	19	2
Ziagen	14	13							14	13		
ZITHROMAX	173	46	1	1	34	16	50	17	40	15	48	19
計	1601	556	57	28	212	104	350	156	543	230	439	176

平成8年4月1日から平成13年2月末日までに、110施設(表4)の272症例へ1577件の薬剤送付が行われた。そのうち、本年度(平成12年4月1日～平成13年2月28日)の申請患者数は延べ176例で、ほとんどの症例で薬剤供給の継続申請があり、薬剤送付件数は、433件であった。

薬剤の送付件数

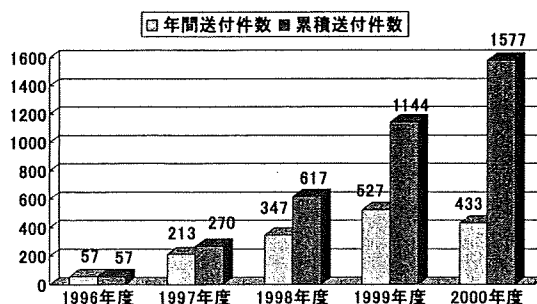


図5 薬剤送付件数の推移

(3) 適応疾患

今年度までに送付した適応疾患の内訳を表4に示した。昨年度と比較してトキソプラズマ以外は同等か増加した。カリニ肺炎、非定型抗酸菌症、カポジ肉腫が増加した。母子感染の予防が平成11年以降増加しているのが特徴的である。また、昨年度は抗HIV薬の未承認薬を取り扱ったため、HIV感染症の適応が79件と目立って多かったが、今年度はカレトラとヴァイデックスECのみで短期間であったことから減少した。

表4 適応疾患の推移

診 断 名	平成8年度 (1996.4.1～ 1997.3.31)	平成9年度 (1997.4.1～ 1998.3.31)	平成10年度 (1998.4.1～ 1999.3.31)	平成11年度 (1999.4.1～ 2000.3.31)	平成12年度 (2000.4.1～ 2001.2.28)	計
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	14	65
HIV感染症	4	19	31	79	39	172
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	80
母子感染予防	2	13	10	28	25	78
カリニ肺炎	0	7	9	9	15	40
口腔カンジダ症	2	2	2	2	1	9
CMV感染症	0	0	4	2	3	9
クリプトコッカス髄膜炎	0	0	2	0	0	2
HIV・結核	0	1	12	24	18	55
非定型抗酸菌症予防	0	0	0	5	9	14
カポジ肉腫	0	0	0	0	4	4
ST合剤アレルギー	0	0	1	0	0	1
その他	12	2	3	5	0	22
計	36	78	114	183	140	551
合計 551 (重複有; 患者数 375名)						

(3) 効果と有害事象の報告

使用症例の多い薬剤について使用効果と有害事象について表にまとめた。日和見感染症の予防的投与画多いため効果としては不変が多いが、予防的には有効であることを示しているものとする。これまでに数件の有害事象が報告されているが、予想されたものである。重篤例、死亡例の報告があるが、2例とも複雑な症例である。

重篤と報告された有害事象のうちMycobutinの1例は前胸部痛・足先のしびれ・貧血が有害事象。患者は47歳男性、非定型抗酸菌症。合併症として高血圧、気管支喘息があり、本剤投与8ヶ月後に職場トイレで突然死。10種類の薬剤を併用していたが本剤との因果関係は否定できないとの見解。

Zithromaxの1例は急性腎不全が有害事象。患者は34歳男性、非定型抗酸菌症。合併症としてCMV脳炎、CMV網膜炎、MRSA敗血症、MRSA肺炎があり、本剤投与4ヶ月半後に死亡。死因は急性腎不全と尿毒性肺。併用薬剤のジドフォビルに腎障害をきたすことが明らかであるが本剤との因果関係は関連ありとの見解。

症例数の少ない試験であるため治療成績の評価を始めるまでには長期間が必要であると考えられる。

表5 主な薬剤の効果及び有害事象—2000/4/1～2001/2/28までの集計—

	Mycobutin	Zithromax	Daraprim	Sulfadiazine
使用患者数	34	19	13※2	6※2
成績表回収患者数	22	12	9	4
症状の程度※1				
著効	3	2	2	1
有効	4	2	1	0
不変	10	5	5	2
無効	0	0	0	0
不明&未記入	5	3	1	1
有害事象報告				
不明&未記入	10	5	5	1
なし	2	4	1	0
あり	10	3	3	3
軽症	5	1	1	1
中等度	4	1	1	1
重篤	1	1	0	0
不明	0	0	1	1
転帰				
回復	6	2	2	2
軽快	2	0	1	1
死亡	1	1	0	0
不明&未記入	1	0	0	0
因果関係				
関連あり	5	3	1	1
否定できない	3	0	1	1
関連なし	2	0	0	0
不明&未記入	0	0	1	1
有害事象内容その1	肝障害(5例) 皮膚疹(3) 皮膚色素沈着(1) 顆粒球減少(1) 骨髄抑制(1) 前胸部痛・足先のしびれ・貧血(1)	急性腎不全(1) 皮膚疹(2)	肝機能障害(1) 汎血球減少(1) 皮膚疹(1)	肝機能障害(1) 汎血球減少(1) 皮膚疹(1)

1：症状の程度は[3+, 2+, 1+, -]に区分されているが、判定は以下で行った。2ランク以上改善：著効、1ランク改善：有効、変化なし：不変、1ランク以上悪化：無効
2：Sulfadiazineは全てDaraprimとの併用

(4) 薬剤供給申請のあった施設

薬剤の送付施設数

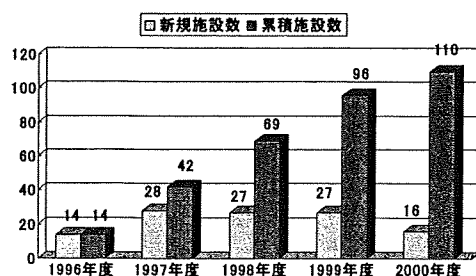


図6 薬剤送付施設数

表4 薬剤供給申請のあった施設

★=2000年度

1	相原内科小児科医院	56	国立療養所西群馬病院★
2	青森県立中央病院	57	国立療養所東宇都宮病院
3	石井記念愛染園附属愛染橋病院	58	国立療養所東名古屋病院★
4	石川県立中央病院	59	国立療養所南岡山病院
5	岩手医科大学	60	埼玉医科大学附属病院
6	岩手医科大学附属循環器医療器センター	61	佐久総合病院★
7	青梅市立総合病院★	62	産業医科大学病院★
8	大阪市立十三市民病院	63	静岡県立総合病院
9	大阪市立総合医療センター	64	自治医科大学病院★
10	大阪府立羽曳野病院	65	島根医科大学医学部附属病院
11	大田病院付属うの木診療所	66	社会保険中央総合病院
12	大田原赤十字病院★	67	順天堂大学附属順天堂医院★
13	大宮赤十字病院★	68	昭和大学病院
14	荻窪病院★	69	市立堺病院
15	沖縄県立中部病院★	70	市立静岡病院
16	沖縄県立那覇病院	71	市立函館病院
17	鹿児島市立病院★	72	信州大学医学部附属病院★
18	葛飾赤十字産院	73	聖マリアンナ医科大学病院
19	神奈川県立こども医療センター	74	千葉県立東金病院★
20	神奈川県立循環器呼吸器病センター★	75	筑波大学附属病院
21	亀田総合病院	76	土浦協同病院
22	川崎市立川崎病院	77	帝京大学医学部附属病院
23	北里大学病院★	78	東葛病院
24	岐阜大学附属病院	79	東京医科歯科大学医学部附属病院★
25	君津中央病院★	80	東京医科大学病院★
26	九州大学医学部附属病院	81	東京医科大学霞ヶ浦病院★
27	京都市立病院★	82	東京女子医科大学★
28	京都第一赤十字病院★	83	東京大学医科学研究所★
29	京都府立医科大学附属病院	84	東京大学医学部附属病院
30	杏林大学病院	85	東邦大学医学部附属大森病院★
31	近畿大学附属病院★	86	独協医科大学病院
32	熊本市市民病院	87	富山医科薬科大学附属病院
33	熊本大学医学部附属病院	88	都立荏原病院
34	久留米大学病院	89	都立大塚病院
35	群馬県立ガンセンター東元病院	90	都立駒込病院★
36	群馬県立ガンセンター	91	都立広尾病院
37	群馬大学医学部附属病院	92	都立墨東病院★
38	県立厚木病院	93	長岡赤十字病院★
39	県立浜松医療センター	94	長野赤十字病院★
40	神戸市立中央市民病院★	95	名古屋第一病院
41	国保旭中央病院★	96	名古屋大学医学部附属病院
42	国立大阪病院★	97	奈良県立医科大学附属病院
43	国立霞ヶ浦病院	98	新潟大学医学部附属病院★
44	国立京都病院	99	日本医科大学附属病院
45	国立国際医療センター★	100	芳賀赤十字病院
46	国立仙台病院	101	兵庫医科大学病院
47	国立千葉病院★	102	広島大学医学部附属病院★
48	国立東京災害医療センター★	103	藤枝市立総合病院★
49	国立栃木病院	104	船橋市立医療センター
50	国立長野病院	105	北海道大学医学部附属病院★
51	国立名古屋病院★	106	松戸市立病院
52	国立療養所晴嵐荘病院	107	山形大学医学部附属病院★
53	国立療養所中信松本病院★	108	山梨県立中央病院★
54	国立療養所東京病院★	109	横浜市立市民病院★
55	国立療養所刀根山病院	110	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター★

5. 考察

HIV 感染症の治療は急速に進歩し、米国では 1996 年以降は死亡数が減少に転じたが、日本では以前に診断を受け治療を続けていた血友病の HIV 感染者においても、死亡数の減少は米国に 1 年遅れており、それ以外の感染者の死亡数はさらに 1 年遅れて減少に転じた。HIV 感染症のように治療方法が急速に進歩する場合、患者数の少ない我が国の治療水準を欧米並みに保ち、新しい治療の流れに乗り遅れないためには、時間のかかる臨床試験と審議という従来の薬剤の承認制度では対応できないのである。

HIV 感染症のような特殊な疾患に対しては新薬承認の制度を見直す必要がある。この HIV 感染症の問題を契機に日本では臨床治験の迅速審査の方針や拡大治験の制度が打ち出され、従来に比べて、特殊な薬剤でも比較的需要の多い薬剤についてはある程度は改善された。しかし、迅速審査とは言ってもあくまでも現行の制度を迅速に運用するということであり、審査の在り方について新たなガイドラインが示されたわけではなく、その迅速さには限界を感じざるを得なかった。

このような欧米と日本の状況の相違を踏まえて、平成 10 年 11 月 12 日に発令された厚生省医薬安全課長による「HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取り扱いについて」の通知は、海外での未承認薬においても事前評価を外国データにより英文のまま行うという画期的なものであり、薬剤の開発国との承認時期の差を大幅に短縮することができた。

ただし、まだ同一の薬剤でも剤形ごとに承認が必要なため剤形変更に際して困難が生じていたり、小児感染者に対する抗 HIV 薬、日和見感染症の治療薬においては、患者数が極めて少ないために治験そのものが困難なばかりでなく、開発経費を投じるには製薬企業として経済的に成り立たないため、重要な薬剤でありながら現在の制度では製薬会社の負担が大きすぎて承認申請の見通しが全くたたない。母子感染の予防も重要な課題であるが、これらの薬剤も日本では小児治療薬と同様な理由で承認を得て発売することが困難である。日本にもエイズ/HIV 感染者は少なからず存在し、これらの患者にとって最新の医療は生命の維持に直結する緊急の問題である。

この研究の最も重要な役割は、HIV 感染者の治療に重要であるにも関わらず、日本における承認の予定が立たない薬剤や前述の迅速な承認制度においても埋めることが出来ない承認の遅れを待てない薬剤を輸入し、他に治療法の無い患者の主治医に供給することにより患者の救済を図ることにある。次に治療成績を解析し、有効性と安全性を確認しながら適正な治療法を開発し、エイズ/HIV 治療薬開発の促進を図ろうとするものである。平成 8 年 4 月 1 日から平成 13 年 2 月 28 日までに、110 施設へ 1577 件の薬剤送付が行われた。そのうち、本年度の送付は、433 件であり、施設数では昨年より 16 施設が増加し、供給件数は抗 HIV 薬の承認により昨年度より減少した。今年度は抗 HIV 薬の耐性検査についての検討も実用化に向けてはじめており、重要な合併症としての C 型肝炎の治療にも取り組み始めた。現時点では患者数の極端に少ない薬剤について、日本での承認を得て健保適応医薬品として発売するための具体的方法は製薬会社の社会的責任の行使以外に存在しないが、いずれは研究班の成績を基にして関係機関との協議のもとに何らかの薬剤供給システムの構築が必要である。

エイズ/HIV 感染者の治療の急速な進歩は、医師個人の情報収集を難しくしている。このような状況を打開するために、従来のように特定の研究者を対象とした出版物だけに頼るのではなく、インターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて情報を公開した。この部分には準備段階から多くの期待が寄せられ、計画以上の労力と費用を要すことになったが、反響も大きく新聞や雑誌へも紹介されて利用件数も年間 33000 件を越える程にまで大きく伸び続けて、累積アクセス数は 110000 件を越えている。最新の治療情報を患者とその担当医師に提供できるシステムを通して、情報がより円滑に利用され、エイズ関連治療薬の開発の健全な促進につながることを期待している。

6. 結論

エイズ/HIV 感染症治療薬として重要であるが、日本では承認を得ておらず、また、承認・発売の目途もついていない薬剤の日本における開発を促進するシステムの構築を目標として研究班の実際の運用が開始された。また、エイズ/HIV 感染症治療薬についての情報をインターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開した。日本で既に承認されている薬剤だけでは治療が困難な状況の患者を救うには、これらの活動は欠くことができない。しかし、この研究の運営には予算、人的援助、法律問題など制約が多く、特殊な稀用薬剤を取り扱うための理想的な手段とは言い難い。今後、行政当局として早期に特殊な稀用薬剤の取り扱い方法を検討し、理想的な制度を確立していただきたい。

謝辞

本研究の実施に当たり事務局として薬剤の管理、申請の受理、治療薬の相談、薬剤の発送等に連日協力いただいた東京医科大学臨床病理学教室の永泉圭子氏、天野景裕氏、新井盛夫氏、稲葉浩氏、香川和彦氏、川田和秀氏、腰原公人氏、佐々木昭二氏、高橋陽子氏、西田恭治氏、萩原剛氏、藤田進氏、守谷研二氏、門馬たま子氏、山中晃氏に深謝する。

7.研究発表

学会発表

山元泰之、永泉圭子、福武 勝幸：非核酸系逆転写酵素阻害剤 Efavirenz (Stocrin) を含む多剤併用療法の成績

第14回日本エイズ学会総会 2000年11月28日～30日

平成12年度

エイズ医薬品等開発研究
研究報告書

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社

