

厚生労働科学研究費補助金

創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究事業

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

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福武 勝幸

平成 15 (2003) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
国内未承認エイズ治療薬等を用いたH I V感染症治療薬 及びH I V感染症至適治療法の開発に係る応用研究 福武勝幸	1
II. 分担研究報告書	
1. 国内未承認エイズ治療薬等を用いたH I V感染症治療薬及 びH I V感染症至適治療法の開発に係る応用研究 福武勝幸、青木眞、味沢篤、岡慎一、木村哲、白阪琢磨、 高田昇、花房秀次、細田順一、松宮輝彦、三間屋 純一、 山元泰之、永泉 圭子	6
2. 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 $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与による治療研究 2003年3月中間報告書 福武勝幸、青木眞、味沢篤、岡慎一、木村哲、白阪琢磨、 高田昇、花房秀次、三間屋 純一、山元泰之、萩原剛、 川田和秀、山中晃、永泉 圭子	18
3. HCV+HIV あるいはHCV 併発血友病患者に対するPEGイン ターフェロン $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与による治療研究 2003年3月 中間報告書 福武勝幸、青木眞、味沢篤、岡慎一、木村哲、白阪琢磨、 高田昇、花房秀次、三間屋 純一、山元泰之、萩原剛、 川田和秀、山中晃、永泉 圭子	29
4. 抗H I V治療における薬剤耐性発現状況と耐性検査の意義 福武勝幸、青木眞、味沢篤、岡慎一、木村哲、白阪琢磨、 高田昇、花房秀次、三間屋 純一、山元泰之、内田泰斗、 西田恭治、永泉 圭子	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
IV 資料	52
ホームページの基本内容 治療研究プロトコール 研究班各種書式	

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

主任研究者 福武 勝幸 東京医科大学主任教授

研究要旨

日本の HIV 感染者の数は欧米と比較すると非常に少なく、感染者数は増加を続けてはいるが幸いにまだ稀な疾患である。HIV 感染の病態は進行性で治療が遅れると様々な合併症が出現する。近年の治療薬の進歩により適切な治療を行うことにより、予後は劇的に改善する疾患である。HIV 感染症の治療薬のわが国への導入は感染者の生命を守るために迅速でなければならず、また、その使用は適切でなくてはならない。本研究の根本には、日本では未承認であるが治療上欠くことのできない薬剤を迅速に供給する人道的な役割がある。血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めるなど特殊な環境にある疾患であることから、患者の個人情報の保護に万全を期し、また、薬剤の使用に当たっては文書による同意を確認している。この研究は平成8年度に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症及びエイズとその症随伴状の治療を日本の臨床現場に迅速に導入するための一つの方策として開始された。すなわち、日本で未承認の治療薬のうち、分担研究者として参加している専門医が早急に日本で必要と考えた薬剤を医師個人輸入により輸入して、海外の承認条件に基づいて治療に応用し治療成績を収集する形で、薬剤の緊急導入を可能にすると同時に至適治療法の開発を目指している。研究班が採用する薬剤は分担研究者の HIV 感染症診療の専門医の間で適宜協議のうえ決定し、適切な治療プロトコールが必要な薬剤についてはプロトコールのもとに臨床研究を行い薬剤の使用経験を蓄積している。情報公開のためインターネット上に研究班のホームページを有し、薬剤の情報を患者と医療者双方へ迅速に提供すると共に、最新の治療情報の提供や新規導入薬の情報を提供し医療水準の向上に寄与している。ホームページへのアクセスは既に 24 万件を超えている。今年度は 16 種類の HIV 感染症及び関連疾患の治療薬を 196 人へ 524 回送付し、治療経過を収集して解析を行った。抗 HIV 薬への薬剤耐性検査などの治療上重要な問題についても検討を加え有用性を検証した。血友病患者の重大な合併症としての慢性 C 型肝炎は HIV の合併により急速に悪化の傾向を示すことから、IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用療法を承認より先行して C 型慢性肝炎の早期治療が望まれる血液凝固異常症患者を対象に行った。結果は著効 10 例、再燃 6 例、無効 11 例であった。続いて PEG-IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用治療は 72 症例について登録が終了し治療を開始している。2 例の重篤な有害事象が報告され、1 例は急性膵炎で軽快したが、1 例は因果関係は不明であるが敗血症で死亡した。途中経過の報告が集まった 59 症例について解析し、12 週まで達した 29 例で 89% にウイルス RNA の消失を認めている。抗 HIV 治療における薬剤耐性発現状況の調査と、薬剤耐性検査による薬剤選択法を用いた治療についての検討に関する研究を行った。抗 HIV 治療における薬剤耐性検査を、臨床上有用性が高い投薬内容を検討する手段とし、有効な治療薬を選択して適切な治療を行なう指標とする目的で、対象者に対して遺伝子型解析 (Genotype Assay) と表現型解析 (Phenotype Assay) を組み合わせた薬剤耐性の発現状況の調査を開始した。18 施設における HIV 感染患者計 132 症例 (延べ数 229 例)、及び血友病患者 25 症例 (延べ数 43 例) を調査対象とした。また、国内における未治療 (Naive) 症例患者 36 例について、治療開始前の薬剤耐性発現状況を調査した。耐性検査に基づく治療成績は良好であり、Naive 症例の検討では欧米で約 20% 以上に薬剤耐性が検出されたのに対して、我々の検出は 5.6% と欧米の報告に比べて低かった。今後とも HIV 感染症に係る適切な治療の発展のために継続的な活動が必要と考えられる。

分担研究者氏名	所属機関名	職名
青木 眞	感染症コンサルタント	
味沢 篤	東京都立駒込病院感染症科医長	
岡 慎一	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター部長	
木村 哲	東京大学医学部感染制御部教授	
白阪琢磨	国立大阪病院総合内科部長	
高田 昇	広島大学医学部輸血部教授	
花房秀次	荻窪病院血液科部長	
細田順一	東京医科大学病院薬剤部部長	
松宮輝彦	東京医科大学薬理学教授	
三間屋純一	静岡県立こども病院血液腫瘍科医長	
山元泰之	東京医科大学臨床検査医学講師	

A. 研究目的

エイズ/HIV 感染者の治療は急速に進歩しており、患者数が多い欧米では新規に開発された様々な薬剤が迅速に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、日本では患者数が非常に少ないために治験そのものが困難で、また、製薬企業にとっては経済的に成り立たないため、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 HIV 感染症治療薬が存在している。とくに、小児感染者に対する抗 HIV 薬をはじめとする各種薬剤は、患者数がさらに少ないためにほとんどの薬剤が未承認のままである。

従来、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。本研究はこれらの薬剤の入手難を解消する一つの方法として、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、外国では有効性が認められて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）エイズ/HIV治療薬について、国内で研究者による臨床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、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。

さらに、HIV感染者にとって重大な合併症として、慢性C型肝炎があり、特に血友病患者においては肝硬変・肝癌への悪化例が目立ち始めている。慢性C型肝炎の治療薬として注目されているリバビリンおよびPEGインターフェロンを用いて、HIVとHCV合併慢性肝炎の治療試験を実施し、随伴症の治療の早期開発に貢献することを目的とする。

## B. 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感染症の治療に関しての情報を、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. 治療研究試験

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Viread (tenofovir)、サイトメガロウイルス感染症治療薬としてValcyte (Valganciclovir)、重篤な合併症であるC型肝炎の治療のためのPEG-IFN $\alpha$ -2bと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。

#### ①IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用投与による慢性C型肝炎の治療研究

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV感染とC型肝炎の両者併発、あるいはC型肝炎のみを合併する症例に対して、IFN $\alpha$ -2b(イントロンA)とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討した。また、副次的に、C型肝炎のみの併発群と、HIV感染とC型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た。更に、海外ではIFNの自己注射での投与が認められているが、国内では未承認である。今回は対象を3症例に限定してIFNの自己注射に関してその安全性を検証した。

#### ②PEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリン併用投与による慢性C型肝炎の治療研究

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV感染とC型肝炎の両者併発、あるいは

はC型慢性肝炎のみを併発している症例に対するPEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンの併用投与の有効性と安全性を検討するために今回の治療研究を計画した。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、HIV感染の影響を検討する。また海外ではPEG-IFN $\alpha$ -2bは自己注射での投与が認められており、本邦でも承認が望まれており、今回の治療研究では当薬剤の自己注射の安全性についても検討する。なお、薬剤(PEG-IFN $\alpha$ -2bおよびリバビリン)は厚生労働省エイズ治療薬研究班がシェリング・プラウ社より提供を受け、治療担当医師に無償供給する。本研究は2002年6月よりPEG-IFN $\alpha$ -2bとリバビリンによる併用療法を国内臨床試験に沿った方法で開始し、投与期間を48週間、投与終了後観察期間を24週間とした。

### ③抗HIV治療における薬剤耐性発現状況の調査と、薬剤耐性検査による薬剤選択法を用いた治療についての検討に関する研究

抗HIV治療における薬剤耐性発現状況の調査と、薬剤耐性検査による薬剤選択法を用いた治療についての検討に関する研究を開始した。

着手後、抗HIV治療における薬剤耐性検査を、臨床上有用性が高い投薬内容を検討する手段とし、有効な治療薬を選択して適切な治療を行なう指標とする目的で、対象者に対して遺伝子型解析(Genotype Assay)と表現型解析(Phenotype Assay)を組み合わせた薬剤耐性の発現状況の調査を開始した。また、国内における未治療(未投薬:Naive)症例における未治療時および治療開始後の薬剤耐性発現状況と薬剤耐性検査の意義の検討を行った。

#### (倫理面への配慮)

研究に導入する治療薬は米国あるいはEUで既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、この研究で行う治療研究についても保証が得られる医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。

研究協力者である医師が治療研究に参加するこ

とは施設長の承認を得ることとし、施設長の承諾書を得る事としている。患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。

特に慎重に治療を行うべき薬剤については、分担研究者によって治療プロトコールを作成し、それに従った治療を行うことに限定し、患者に不利益のない適正な治療が行われるように配慮している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者もパレクセルインターナショナル社というCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。

## C. 研究結果

### a. 研究機構の形成

厚生労働省医政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、薬剤は主任研究者(班長)の医師個人輸入の形で海外から購入・輸入し、東京医科大学病院臨床検査医学科に保管する。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研究協力者(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の班員宛てへ薬剤を配送する。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う。

### 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中で、日本に承認されていない薬について、有用と思われる治療薬を選択した。1996年度の調査では経口摂取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。1997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ての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シロップは日本で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、1997年度は、18種類の薬剤を研究対象にした。1998年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阻止し、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 (Fortvas) も必要とした。1999年度では1998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。2000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、また、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て取り扱い品目は22種類となった。2001年度はカレトラ、ヴァイデックスEC、レベトール、ジスロマックが承認され、新たに抗HIV薬のTenofovir (Viread) と抗サイトメガロウイルス薬のValganciclovir (Valcyte) を、2002年度はPEG-IFNを加えた。

### 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15年3月末日までに246,000件を超え、この1年間の利用件数は約77,000件となり前年の約60000件を大幅に上回った。

### d. 治療研究試験

#### ①IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与による慢性C型肝炎の治療研究

2001年4月1日より患者登録を開始して、13施設から32症例の慢性C型肝炎合併の血友病患者が本研究

に登録された。年齢19歳から64歳、平均年齢35.2歳 $\pm$ 10.3(mean $\pm$ SD)であった。26例が過去においてIFN未治療患者であった。2002年12月31日までに治療終了後の観察期間が終了し、かつ治療経過報告書の提出された29症例について結果を集計した。

今回我々がおこなった研究結果では29名中16名(55%)でHCVの陰性化を認め、10例(34%)と高率に持続的なウイルス血症の改善が得られ、混合型HCV-genotypeで高ウイルス量の症例が多い血液凝固障害に合併した慢性C型肝炎でもその有効性が確認された。また、14名のHIV合併症例に併用療法をおこない、8例でHCVの陰性化を認め、著効例として投与終了後の24週間持続的ウイルス検出陰性化を6例(43%)と高率に認めて、その治療効果はHIV感染の合併が存在しても十分に有効的であることを示した。さらに、注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者3症例を対象に、IFN $\alpha$ -2bを自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこなった。3症例とも治療中に自己注射による問題事象の発生もなく経過し、投与スケジュールは終了した。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に実施できるものと思われる。海外ではすでにIFNの自己注射が認められている。自己注射を許可することで週3回の通院が2週に1回程度に減らすことができ、患者にとって便宜上有利なものであり、本邦でも承認が望まれる。

#### ②PEG-IFN $\alpha$ -2b とリバビリン併用投与による慢性C型肝炎の治療研究

2002年12月31日までに13施設から56症例の血友病患者が本研究に登録し経過が報告されている。HIV陽性29例、HIV陰性27例。平均年齢36.3歳 $\pm$ 9.0(mean $\pm$ SD)。34例が過去においてIFN未治療患者であった。治療経過中にHCV-RNA定量が検出感度未満となった症例は、治療開始後4週まで経過した42例中20例(48%)(HIV陽性群22例中10例、HIV陰性群20例中10例)、12週まで経過した症例29例中24例(83%)(HIV陽性群16例中12例、HIV陰性群13例中12例)、24週まで経過した症例5例中5例(100%)(HIV陽性群4例中4例、HIV陰性群1例中1例)である。

#### ③抗HIV治療における薬剤耐性発現状況の調査と、薬剤耐性検査による薬剤選択法を用いた治療についての検討に関する研究

東京医科大学病院臨床検査医学科他18施設に

における HIV 感染患者計 132 症例（延べ数 229 例）、及び当科通院中の血友病患者 25 症例（延べ数 43 例）を調査対象とした。調査対象期間は、2000 年 12 月から 2002 年 12 月までと設定した。また、他施設の研究参加基準は、研究開始時施行している抗 HIV 療法がウイルス学的に失敗したため薬剤の変更が必要と考えられる症例で、血中 HIV-RNA 量が 1000 コピー/ml 以上ある症例とした。

抗 HIV 薬剤のうち薬剤耐性を示した薬剤は、Antivirogram<sup>®</sup> と Virtual Phenotype<sup>™</sup>の両検査において、ともに 3TC に最も多く認められた。これは、RT 領域の M184V は、今までにも数多く報告がされている代表的な 3TC の耐性変異であり、特に単独で 3TC 耐性を獲得してしまう特性を有する。それゆえに最も頻度が高く検出されたと考えられた。また、NVP、DLV、EFV の 3 種類の非核酸誘導体（NNRTI）がほぼ同等の陽性率を示したことは、これらの薬剤が同様の遺伝子変異部位にて、交叉耐性を獲得する特性を有しているためであると考えられた。

Genotype では、HIV 感染患者全体と血友病患者とともに約 90%の陽性率（変異検出率）を有していた。そして、患者全症例と血友病患者症例ともに、同様な傾向で、RT 領域の 71 と 77 番、Protease 領域の 184 と 211 番に、多くの遺伝子変異が検出された。

Naive 症例患者の治療開始前の薬剤耐性発現状況では、Virtual Phenotype<sup>™</sup>においては全く陽性を示すものはなかったが、Antivirogram<sup>®</sup>で 2 症例に NNRTI の薬剤耐性が認められた。欧米では、Naive 症例の約 20%以上に薬剤耐性が検出されたという報告もある。我々の検出した 5.6%は、欧米の報告に比べて低かった。Genotype の陽性率は約 83%と、薬剤耐性獲得率よりも顕著に高率であった。しかしながら、Phenotype に影響を与える変異点は認められず、また、検出された遺伝子変異部位も既治療症例と同様に、Protease 領域の 77 番と、RT 領域の 211 番に多く検出された。

#### D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成 15 年 3 月末日までに 246,000 件を超え、この 1 年

間の利用件数は約 77,000 件となり前年の約 60000 件を大幅に上回った。これは患者数の全国的な増加により、新しい治療薬と正確な使用方法に対する情報へのニーズの高まりを示すものと考えられる。PEG インターフェロン治療では、42 例中 35 例（83%）の患者が自己注射を希望して実施している。担当医師は自己注射の手技、注射剤の保管方法、注射器具の処理方法について患者に、別冊「薬剤投与状況：PEG インターフェロン自己注射方法」と「PEG インターフェロン自己注射写真説明書」を利用して十分に指導した。現在のところ自己注射による問題発生は起きていない。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFN の自己注射は安全に実施できるものと思われる。

耐性検査に基づく治療成績は良好であり、Naive 症例の検討では欧米で約 20%以上に薬剤耐性が検出されたのに対して、我々の検出は 5.6%と欧米の報告に比べて低かった。今後とも HIV 感染症に係る適切な治療の発展のために継続的な活動が必要と考えられる。

#### E. 結論

疾患と薬剤についての情報提供の重要性は増すばかりである。また、随伴症の治療を積極的に行わないと、進行性の疾患の治療の時期を失ってしまうと思われる。12 週の早期ではあるが PEG イントロンの効果は大きい。耐性ウイルスの研究では、今後、我が国においても耐性ウイルスの増加は予想される。したがって、抗 HIV 治療における薬剤耐性発現状況と耐性検査の意義に関する検討を行なうとともに、本研究班から供給した治療薬を使用した個々の各症例についても、治療成績の情報と耐性検査結果の推移と意義について、引き続き調査解析を続けていきたいと考える。

#### F. 健康危険情報

特に無し。

#### G. 研究発表

特に無し。

厚生労働科学研究費補助金（創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業研究事業）  
分担研究報告書

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

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座
分担研究者	青木 眞	感染症コンサルタント
分担研究者	味沢 篤	東京都立駒込病院 感染症科
分担研究者	岡 慎一	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター
分担研究者	木村 哲	東京大学医学部附属病院 第1内科、感染制御部
分担研究者	白阪 琢磨	国立大阪病院 総合内科・ウイルス研究室
分担研究者	高田 昇	広島大学医学部 輸血部
分担研究者	花房 秀次	荻窪病院 血液科
分担研究者	細田 順一	東京医科大学病院 薬剤部
分担研究者	松宮 輝彦	東京医科大学 薬理学講座
分担研究者	三間屋 純一	静岡県立こども病院 血液腫瘍科
分担研究者	山元 泰之	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	永泉 圭子	東京医科大学 臨床検査医学講座

## 要 旨

日本の HIV 感染者の数は欧米と比較すると非常に少なく、感染者数は増加を続けてはいるが幸い  
にまだ稀な疾患である。しかし、HIV 感染の病態は進行性で治療が遅れると様々な合併症が出現し  
予後が悪い疾患である。近年の治療薬の進歩により適切な治療を行うと予後は劇的に改善する疾患  
である。新しい HIV 感染症の治療薬のわが国への導入は一人でも多くの感染者の生命を守るために  
迅速でなければならず、また、その使用は適切でなくてはならない。この研究は平成 8 年度に当時  
の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、HIV 感染症及びエイズとその症随伴状の治療を日  
本の臨床現場に迅速に導入するための一つの方策として開始された。すなわち、日本で未承認の治  
療薬のうち、分担研究者として参加している専門医が早急に日本で必要と考えた薬剤を医師個人輸  
入により輸入して、海外の承認条件に基づいて治療に応用し治療成績を収集する形で、薬剤の緊急  
導入と同時に至適治療法の開発を行うものである。研究班が採用する薬剤は分担研究者の HIV 感染  
症診療の専門医の間で適宜協議のうえ決定し、適切な治療プロトコルが必要な薬剤についてはプ  
ロトコルのもとに臨床研究を行い薬剤の使用経験を蓄積する。薬剤耐性検査などの治療上重要な  
問題についても検討を加え普及をはかる。本研究の根本には、日本では未承認であるが治療上欠く  
ことのできない薬剤を迅速に供給する人道的な役割がある。血液凝固因子製剤による感染者が多数  
を占めるなど特殊な環境にある疾患であることから、患者の個人情報の保護に万全を期している。  
また、薬剤の使用に当たっては文書による同意を確認している。情報公開のためインターネット上  
に研究班のホームページを有し、薬剤の情報を患者と医療者双方へ迅速に提供すると共に、最新  
の治療情報の提供や新規導入薬の情報を提供し医療水準の向上に寄与している。また、臨床試験が困  
難な薬剤について、迅速に使用経験を収集し日本人特有の問題の有無を探る役割を果たすことがで  
きる。ホームページへのアクセスは既に 24 万件を超えている。今年度は ABELCET、Daraprim、DOXIL、  
Epivir Oral Suspension、Mepron Suspension、Mycobutin、Retrovir I. V.、Retrovir Syr.、SEPTRIN  
Pediatric Suspension、SULFADIAZINE、VALCYTE、VIDEX EC、VIDEX Pediatric Powder for Oral  
Solution、Viracept Oral Solution、Viracid tablets、VISTIDE、ZERIT Powder for Oral Sol.、  
ZITHROMAX の 18 種類の HIV 感染症及び関連疾患の治療薬を 196 人へ 524 回送付し、治療経過を収  
集して解析を行った。

### A. 研究目的

エイズ/HIV 感染者の治療は急速に進歩しており、患者数が多い欧米では新規に開発された様々な  
薬剤が迅速に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、日本では患者数が非常に



少ないために、本格的な治験そのものが困難であり、また、製薬企業にとっては市販しても経済的に成り立たないため、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 HIV 感染症治療薬が存在している。とくに、小児感染者に対する抗 HIV 薬をはじめとする各種エイズ随伴症の治療薬剤は、患者数がさらに少ないためにほとんどの薬剤が未承認のままである。

従来、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。本研究はこれらの薬剤の入手難を解消する一つの方法として、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、外国では有効性が認められて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）エイズ/HIV 治療薬について、国内で研究者による臨床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。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にある患者の生命を救うには、これらの活動は欠くことができない。

また、薬剤耐性の問題や将来的に生命に関わるであろう C 型慢性肝炎などの重篤な合併症への対応も重要であり、これらの方面での臨床研究もさらに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おり、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、現在の研究班組織は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。今後とも行政当局と協力して特殊な稀用薬剤の取り扱い方法を検討し早期に理想的な制度を確立したい。近年、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最新の知識に基づく治療を行うことは容易ではない。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、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を作り、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。

## B. 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ている。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たうえで研究組織を充実し、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 Viread (tenofovir)、サイトメガロウイルス感染症治療薬として Valcyte (Valganciclovir)、重篤な合併症である C 型慢性肝炎の治療のための PEG インターフェロンとリバビリン (レボトール) などを加えて臨床研究を実施した。また、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。

(倫理面への配慮)

研究に導入する治療薬は米国あるいはE.U.で既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、この研究で行う治療研究についても保証が得られる医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。

研究協力者である医師が治療研究に参加することは施設長の承認を得ることとし、施設長の承諾書を得る事としている。患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。

特に慎重に治療を行うべき薬剤については、分担研究者によって治療プロトコルを作成し、それに従った治療を行うことに限定し、患者に不利益のない適正な治療が行われるように配慮している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者もパレクセルインターナショナル社というCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。

C. 研究結果

a. 研究機構の形成

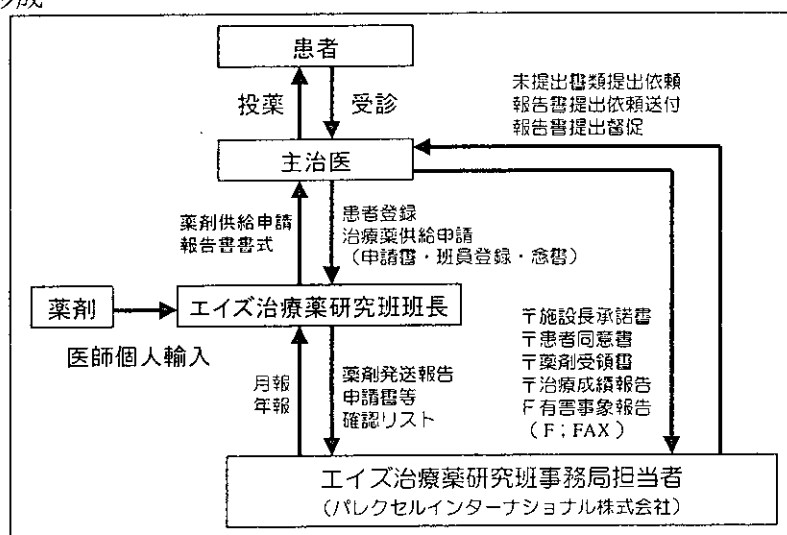


図1 2002年度エイズ治療薬研究班 臨床研究（薬剤供給）フローチャート

平成8年10月から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エイズ治療薬研究班を確立した。図1に示すように、薬剤は主任研究者（班長）の医師個人輸入の形で海外から購入・輸入し、東京医科大学病院臨床検査医学科に保管する。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研究協力者（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の班員宛てへ薬剤を配送する。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う。

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中で、日本に承認されていない薬について、有用と思われる治療薬を選択した。1996年度の調査では経口摂取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、エビ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。1997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ての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シロップは日本で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、1997年度は、18種類の薬剤を研究対象にした。1998年は抗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阻止し、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) も必要とした。1999年度では1998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。2000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、また、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ボトールを加えて取り扱い品目は22種類となった。2001年度はカレトラ、ヴァイデックスEC、レボトール、ジスロマックが承認され、新たに抗HIV薬のTenofovir (Viread) と抗サイトメガロウイルス薬のValganciclovir (Valcyte) を加えた。2002年度はC型慢性肝炎の新しい治療薬として、PEGインターフェロンによる治療試験を開始した。

### c. 情報提供

エイズ治療薬研究班は平成8年10月より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、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15年3月末日までに244,000件を超え、この1年間の利用件数は約75,000件となり前年を大きく超えている。

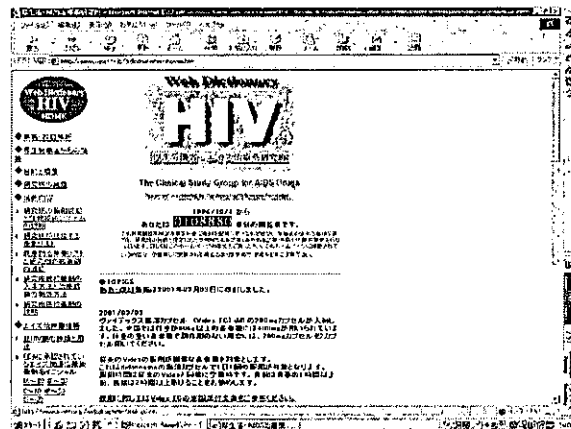


図2 ホームページの表紙

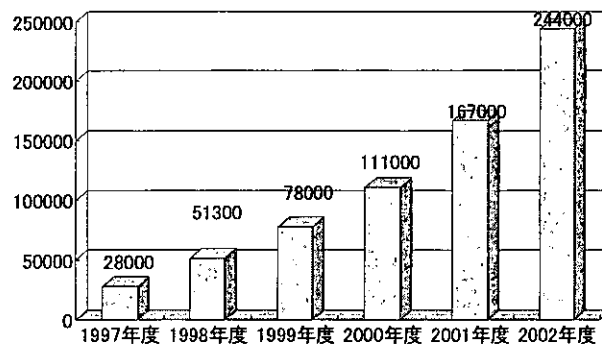


図3 ホームページへの累積アクセス件数の推移

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（6 ヶ年）

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

(2) 薬剤供給の状況

平成 8 年度から平成 14 年度までの薬剤供給件数を延べ送付件数と延べ患者数として表 3 に示した。平成 8 年 4 月 1 日から平成 15 年 3 月 10 日までに、延べ 1145 例（昨年同期 927 症例）へ 2745 件（昨年同期 2173 件）の薬剤送付が行われた。そのうち、本年度（平成 14 年 3 月 11 日～平成 15 年 3 月 10 日）の申請患者数は延べ 218 例（昨年同期 219 例）であった。ほとんどの症例で薬剤供給の継続申請があり、今年度の薬剤送付件数は 572 件（昨年同期 520 件）であった。

表3 年度別薬剤供給件数

薬剤名(商標名)	送付件数 7年間	患者数 7年間	平成8年度 (送付) (患者)	平成9年度 (送付) (患者)	平成10年度 (送付) (患者)	平成11年度 (送付) (患者)	平成12年度 (送付) (患者)	平成13年度 (送付) (患者)	平成14年度 (送付) (患者)
ABELCET	21	5			4	1		15	3
Daraprim	296	111	18	6	55	21	43	17	49
DOXIL	48	17					6	4	12
Epivir	216	37		14	4	41	10	38	5
FORTVASE	37	18			1	1	35	16	1
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11					10	6	10
Mepron Suspension	189	96	2	2	15	8	33	11	31
Mycellex Troche	32	11	8	2	4	2	3	2	2
Mycobutin	529	185	10	8	67	26	141	40	133
NORVIR	34	24		1	1	9	6	24	17
Retrovir I.V.	119	108	1	1	19	15	23	20	20
Retrovir Syr.	297	165	9	3	49	25	64	32	48
SEPTRIN Pediatric Suspension	22	22		3	3	4	1	1	5
Stocrin	59	27					59	27	
SULFADIAZINE	80	43	3	3	13	8	11	6	16
VALCYTE	29	10							
VIDEX EC (125)	35	20						13	10
VIDEX EC (200)	20	11						4	3
VIDEX EC (250)	93	32						31	17
VIDEX Pediatric Powder	53	13	5	2			3	2	17
Viracept Oral Solution	44	18		5	2	15	8	1	3
VIRAMUNE Oral Solution	4	2					4	2	
Viread tablets	80	25							
VISTIDE	37	17			4	4	4	2	4
ZERIT Powder for Oral Sol.	125	17					2	1	20
Ziagen oral solutions	14	13					14	13	
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	40	15	53
計	2745	1145 (患者数627名)	57	28	350	156	543	230	491
			212	104	350	156	543	230	491
			28	28	350	156	543	230	491
			57	28	350	156	543	230	491
			1145	627	1145	627	1145	627	1145
			524	196	524	196	524	196	524
			568	241	568	241	568	241	568
			524	196	524	196	524	196	524

昨年度より送付が増加した薬剤は Daraprim、Sulfadiazine、Valcyte、Viread、epivir oral solution であり、重篤なトキソプラズマ感染症の増加、サイトメガロウイルス感染症の増加や新薬の抗 HIV 薬開発の遅れが原因と思われる。また、感染者からの分娩の増加および小児感染者の治療例の増加もしくは児の成長が主な理由と考えられる。

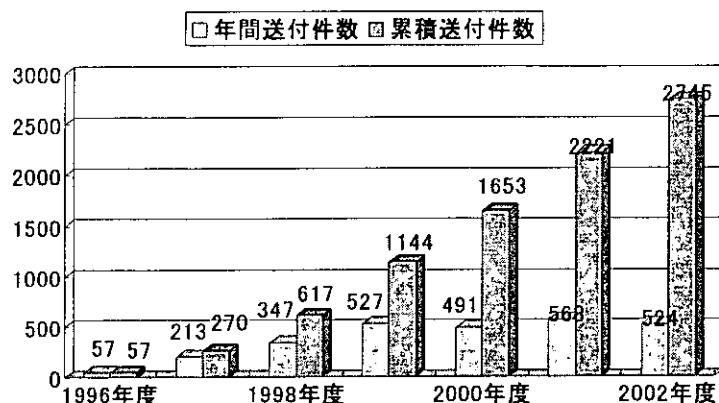


図4 薬剤送付件数の推移

### (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 HIV・結核とカポジ肉腫が増加し、昨年増加した、カリニ肺炎は減少した。母子感染の予防が1999年度以降増加しているのが特徴的である。また、昨年度は抗 HIV 薬の未承認薬が減り HIV 感染症の治療例が減少したが、新しい抗 HIV 薬である tenofovir は国内での開発ルートが形成されておらず、今後の需要の増加に対応できなくなる可能性が懸念される状況である。

表4 適応疾患の推移

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	計
HIV 感染症	4	19	31	79	45	56	33	267
HIV・結核	0	1	12	24	18	13	18	86
MAC 予防	0	0	0	5	9	12	6	32
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	1
カポジ肉腫	0	0	0	0	4	4	8	16
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	21	93
口腔カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	10
クリプトコッカス髄膜炎	0	0	2	0	0	2	0	4
サイトメガロウイルス感染症	0	0	4	2	3	3	11	23
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	12	20	112
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	12	14	92
母子感染予防	2	13	10	28	27	32	31	143
ST 合剤アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	1
そのほか	12	2	3	5	0	0	0	22
計	36	78	114	183	150	178	163	902

2002年度は3月10日までの集計。

(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について表5にまとめた。Retrovir, Mycobutin, Viread, Videx, Zerit, Epivir は予防的投与が目的のため効果としては不変が多いものとする。

表5 主要薬剤の効果

	Retrovir syr. & I.V.	Mycobutin	Mepron	Viread tablets	Daraprim	VIDEX	ZERIT	DOXIL	Epivir	VALCYTE
使用患者数	33	36	22	21	19	3	7	8	8	9
成績表回収 患者数	35	26	20	13	12	5	5	5	5	4
症状の程度*										
著効	0	6	6	1	4	0	0	3	0	1
有効	1	3	3	0	1	0	0	1	1	1
不変	24	14	2	4	1	6	5	0	3	1
無効	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
不明 & 未記入	10	4	9	8	7	2	1	1	1	1
CD4 細胞数										
増加	16	19	12	7	8	5	5	4	5	3
不変	2	5	0	1	0	1	0	0	0	1
減少	0	2	1	2	0	0	0	1	0	0
不明 & 未記入	17	1	9	4	6	2	1	0	0	0
HIV-RNA 量										
減少	10	19	9	8	5	6	5	4	5	4
不変	14	2	2	2	0	2	1	1	0	0
増加	3	4	2	2	2	0	0	0	0	0
不明 & 未記入	9	2	9	2	7	0	0	0	0	0

※ VIDEX は EC125、250 及び Pediatric powder を含む。

※ 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

主な有害事象の報告 (2002/4/1~2003/3/10 までの集計) は、検査値の異常変動を示した症例数として表6に示した。どの症例も併用薬が多く原因の特定は難しい。

表 6 主な薬剤の有害事象—2002/4/1~2003/3/10 までの集計—

	Retrovir syr. & l.v.	Mycobutin	Mepron	Viread tablets	Daraprim	VIDEX	ZERIT	DOXIL	EpiVir	VALCYTE
成績表回収患者数	35	28	22	14	14	9	6	5	5	4
臨床検査値記載【有】	29	27	21	11	12	8	6	5	5	4
臨床検査値記載【無】	6	1	1	3	2	1	0	0	0	0
白血球数 (3000~10000/ $\mu$ l)	5	8	6	3	3	2	2	1	1	2
赤白血球数 (300~600万/ $\mu$ l)	6	11	6	2	4	1	0	1	0	0
Hb (11~18 g/dl)	13	8	7	3	5	2	1	1	0	0
Htc% (33~52)	3	9	7	2	1	1	0	1	0	0
血小板数 (10~40万/ $\mu$ l)	12	8	2	1	1	4	4	0	2	0
好中球% (10~40)	2	11	1	5	5	3	4	1	2	0
好酸球% (0~14)	0	3	1	0	1	0	1	2	1	0
好塩基球% (0~10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球% (20~50)	16	5	2	1	4	3	3	3	3	0
単球% (1~12)	3	8	5	0	2	0	1	1	1	0
T.P (6~9 g/dl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T-Bil (0.1~1.2 mg/dl)	1	1	1	1	1	1	0	2	0	0
GOT (<40 IU/L)	0	10	4	3	2	1	3	2	2	0
GPT (<45 IU/L)	0	7	6	1	2	2	1	2	0	0
$\gamma$ -GTP (2~70 IU/L)	1	11	5	0	2	3	1	2	0	2
BUN (<30 mg/dl)	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
クレアチニン (0.3~1.1 mg/dl)	0	1	4	0	5	0	0	0	0	0
尿酸 (2~8.5 mg/dl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総コレステロール (110~260 mg/dl)	2	3	0	0	3	0	0	2	0	1
中性脂肪 (50~150 mg/dl)	3	10	7	1	5	3	3	2	1	1
グルコース (60~120 mg/dl)	0	0	2	1	1	0	0	1	0	0
尿蛋白 (-)	1	3	1	0	2	1	1	0	0	0
尿糖 (-)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
尿潜血反応 (-)	3	3	1	0	3	0	1	0	1	0
尿沈渣異常	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0

※ ( ) の値は正常域。

※ 臨床検査値異常件数は正常→異常、正常→異常、正常→異常(悪化)をカウント。



(4) 薬剤供給申請のあった施設

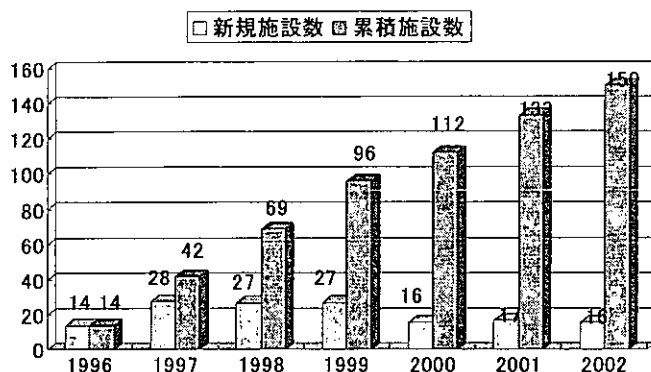


図5 薬剤送付施設数

表7 薬剤供給申請のあった施設

\* =2002年度の新規

1	相原内科小児科医院	51	国保旭中央病院	101	帝京大学医学部附属病院
2	青森県立中央病院	52	国立大阪病院	102	東葛病院
3	秋田大学医学部附属病院*	53	国立霞ヶ浦病院	103	東京医科歯科大学医学部附属病院
4	石井記念愛染園附属愛染橋病院	54	国立京都病院	104	東京医科大学病院
5	石川県立中央病院	55	国立国際医療センター	105	東京医科大学霞ヶ浦病院
6	茨城西南医療センター病院	56	国立洪川病院	106	東京慈恵会医科大学附属病院
7	岩手県立中央病院	57	国立仙台病院	107	東京女子医科大学病院
8	岩手医科大学附属病院	58	国立千葉病院	108	東京大学医学研究所
9	岩手医科大学附属循環器医療器センター	59	国立栃木病院	109	東京大学医学部附属病院
10	愛媛県立中央病院*	60	国立長野病院	110	東京経済生会中央病院
11	愛媛大学医学部附属病院*	61	国立名古屋病院	111	東邦大学医学部附属大森病院
12	青梅市立総合病院	62	国立西埼玉中央病院	112	徳島大学医学部附属病院
13	大久保クリニック	63	国立病院九州医療センター*	113	獨協医科大学病院
14	大阪市立十三市民病院	64	国立松本病院*	114	富山医科薬科大学附属病院
15	大阪市立総合医療センター	65	国立療養所札幌南病院	115	富山県立中央病院
16	大阪赤十字病院*	66	国立療養所晴嵐荘病院	116	都立荏原病院
17	大阪府立羽曳野病院	67	国立療養所中信松本病院	117	都立大塚病院*
18	大田病院付属うの木診療所	68	国立療養所東京病院	118	都立大塚病院
19	大田原赤十字病院	69	国立療養所刀根山病院	119	都立駒込病院
20	大宮赤十字病院	70	国立療養所西群馬病院	120	都立豊島病院
21	荻窪病院	71	国立療養所西多賀病院	121	都立広尾病院
22	沖縄県立中部病院	72	国立療養所東宇都宮病院	122	都立墨東病院
23	沖縄県立那覇病院	73	国立療養所東名古屋病院	123	長岡赤十字病院
24	帯広厚生病院	74	国立療養所南岡山病院	124	長野県立須坂病院*
25	鹿児島市立病院	75	埼玉医科大学附属病院	125	長野赤十字病院
26	葛飾赤十字産院	76	佐久総合病院	126	名古屋第一病院
27	神奈川県立厚木病院	77	札幌医科大学医学部附属	127	名古屋大学医学部附属病院
28	神奈川県立こども医療センター	78	産業医科大学病院	128	奈良県立医科大学附属病院
29	神奈川県立循環器呼吸器病センター	79	静岡県立こども病院	129	新潟大学医学部附属病院
30	亀田総合病院	80	静岡県立総合病院	130	西神戸医療センター
31	川崎市立川崎病院	81	静岡済生会総合病院*	131	日本大学医学部附属橋板橋病院
32	北里大学病院	82	自治医科大学病院	132	日本医科大学附属病院
33	岐阜大学附属病院	83	鳥取医科大学医学部附属病院	133	日本赤十字社医療センター*
34	君津中央病院	84	社会保険中央総合病院	134	沼津市立病院
35	九州大学医学部附属病院	85	社会保険広島市民病院*	135	芳賀赤十字病院
36	京都市立病院	86	順天堂伊豆長岡病院*	136	原町赤十字病院
37	京都第一赤十字病院	87	順天堂大学附属順天堂医院	137	兵庫医科大学病院
38	京都府立医科大学附属病院	88	昭和大学病院	138	兵庫県立尼崎病院
39	香林大学医学部付属病院	89	市立堺病院	139	広島大学医学部附属病院
40	近畿大学附属病院	90	市立静岡病院	140	福島県立医科大学附属病院*
41	近畿中央病院	91	市立因館病院	141	藤枝市立総合病院
42	熊本市民病院	92	信州大学医学部附属病院	142	船橋市立医療センター
43	熊本大学医学部附属病院	93	諏訪赤十字病院*	143	北海道大学医学部附属病院
44	久留米大学病院	94	聖マリアンナ医科大学病院	144	松戸市立病院
45	群馬県立ガンセンター	95	立川相互病院*	145	山形大学医学部附属病院
46	群馬大学医学部附属病院	96	千葉県立東金病院	146	山梨県立中央病院
47	慶応義塾大学病院*	97	千葉大学医学部附属病院	147	横浜市立市民病院
48	県西部浜松医療センター	98	筑波大学附属病院	148	横浜国立大学医学部附属病院
49	神戸市立中央市民病院	99	筑波大学臨床医学系	149	横浜国立大学医学部附属市民総合医療センター
50	公立八女総合病院	100	土浦協同病院	150	琉球大学医学部附属病院

## D. 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。しかし、日本では以前から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の減少はさらに 1 年遅れた。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。

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とはこのことから明らかである。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、この迅速審査は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、現場の担当者の判断次第であり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であり、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負担が大きすぎて、重要な薬剤でありながら現在の制度では製薬会社の承認申請の見通しが全くたたないものも多い。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。日本のエイズ/HIV 感染者は少ないながらも存在しているのであり、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。

本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 15 年 3 月 10 日までに、延べ 1145 症例へ 2745 件の薬剤送付が行われた。そのうち、本年度（平成 14 年 4 月 1 日～平成 15 年 3 月 10 日）の薬剤送付件数は 524 件であった。

今年度は HIV 感染者にとって重要な合併症である C 型肝炎の治療にも取り組み始め、中間成績を見る限り多くの症例でウイルス量の低下が認められている。また、抗 HIV 薬の耐性検査についての検討を始め、長期間の治療を続けてきた血友病患者の耐性獲得頻度が高いことが示されると共に、治療薬の選択に有用であると考えられた。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てきた。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大きく伸び続けて、これまでの累積アクセス数は約 240,000 件となっている。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。

## E. 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続けられている。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ている。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ず、需要は伸びつづけている。

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、行政当局と協力して早期に特殊な稀用薬剤の臨床使用を可能とする方法を検討し、理想的な制度を確立していきたい。

## F. 謝辞

本研究班の活動にご助言とご協力をいただきました厚生労働省医政局研究振興開発課の各氏に深謝する。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検査医学講座の永泉圭子氏、天野景裕氏、新井盛夫氏、稲葉浩氏、内田泰斗氏、大瀧学氏、香川和彦氏、川田和秀氏、腰原公人氏、佐々木昭二氏、周明志氏、鈴木隆史、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。また、PEG インターフェロンとリバビリンの供与と情報の提供をいただいたシェリング・プラウ株式会社に対して深謝する。

## G. 研究発表

福武勝幸.厚生労働省エイズ治療薬研究班.モダンフィジシャン 22.374-377(2002)

## H. 知的所有権の取得状況

特になし。

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 $\alpha$ -2bとリバビリン併用投与による治療研究  
2003年3月 中間報告書

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座 教授
分担研究者	青木 眞	感染症コンサルタント
分担研究者	味沢 篤	東京都立駒込病院 感染症科
分担研究者	岡 慎一	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター
分担研究者	木村 哲	東京大学医学部附属病院 第1内科、感染制御部
分担研究者	白阪 琢磨	国立大阪病院 総合内科・ウイルス研究室
分担研究者	高田 昇	広島大学医学部 輸血部
分担研究者	花房 秀次	荻窪病院 血液科
分担研究者	三間屋純一	静岡県立こども病院 血液腫瘍科
分担研究者	山元 泰之	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	萩原 剛	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	川田 和秀	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	山中 晃	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	永泉 圭子	東京医科大学 臨床検査医学講座

## 要 旨

HAARTがHIV治療の主流となって以来、感染者の予後が大きく改善されてきた。しかし、非加熱製剤によりHIV感染をおこした多くの血友病を含む血液凝固異常症患者は、HCVにも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝癌、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。また、HAART開始に伴う免疫再構築による肝障害の増強や、抗HIV剤および日和見感染治療薬の薬剤性肝障害などが加わり、HIV感染者にとってHCV感染合併は、HIV診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを合併する症例に対して、IFN $\alpha$ -2b（イントロンA）とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討した。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た。更に、海外ではIFNの自己注射での投与が認められているが、国内では未承認である。今回は対象を3症例に限定してIFNの自己注射に関してその安全性を検証した。

2001年4月1日より患者登録を開始して、13施設から32症例の慢性C型肝炎合併の血友病患者が本研究に登録された。年齢19歳から64歳、平均年齢35.2歳 $\pm$ 10.3（mean $\pm$ SD）であった。26例が過去においてIFN未治療患者であった。2002年12月31日までに治療終了後の観察期間が終了し、かつ治療経過報告書の提出された29症例について結果を集計した。

今回我々がおこなった研究結果では29名中16名（55%）でHCVの陰性化を認め、10例（34%）と高率に持続的なウイルス血症の改善が得られ、混合型HCV-genotypeで高ウイルス量の症例が多い血液凝固障害に合併した慢性C型肝炎でもその有効性が確認された。また、14名のHIV合併症例に併用療法をおこない、8例でHCVの陰性化を認め、著効例として投与終了後の24週間持続的ウイルス検出陰性化を6例（43%）と高率に認めて、その治療効果はHIV感染の合併が存在しても十分に有効であることを示した。さらに、注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者3症例を対象に、IFN $\alpha$ -2bを自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこ