

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

厚生労働省 エイズ治療薬研究班

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福武 勝幸

平成 16 (2004) 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 α -2b とリバビリン併用投与による治療研究 2004年3月 最終報告書 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	20
3. 血友病患者のC型慢性肝炎に対するインターフェロン自己注射 マニュアル 適応と方法 福武勝幸	32
4. 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 α -2b とリバビリン併用投与による治療研究 2004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	37
5. 新しい抗H I V薬Viread (tenofovir) による治療研究の 経過報告 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、福江英尚、山元泰之、 山中晃、永泉 圭子	48
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	54
IV 資料	55
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いものの、感染者数は今なお増加を続けており、この状況には強い危機意識をもって臨まなければならない。HIV 感染の病態は放置すれば進行性であり、治療が遅れると様々な合併症が出現して予後不良となる。しかし、幸いにも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となった。ただし、治療薬はまだ未成熟なものが多く副作用などの重大な問題も多く残っている。したがって、新たに開発された 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ない。また、その使用は適切でなくてはならない。本研究の根底には、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、わが国では特殊な環境にある疾患であることも重要な問題である。当然のことであるが、疾患に対する社会的受容の困難性も配慮して、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である 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 31 万件を超えている。

本年度(平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日)の申請患者数は延べ 208 例(昨年同期 196 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 740 件(昨年同期 524 件)であった。今年度は年間供給件数が前年比 216 件と急激な増加を示した。昨年度より送付が増加した薬剤は Abercet, Daraprim, Sulfadiazine, Viread であり、重篤なトキソプラズマ感染症の増加、副作用により治療が困難なクリプトコッカス感染症の増加と新薬の抗 HIV 薬の承認の遅れが原因と思われる。昨年増加した Valcyte は昨年同様の動きを示した。

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 α -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 α -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。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 59 例中 27 例(46%)、12 週まで経過した 56 例中 43 例(78%)、24 週まで経過した 49 例中 37 例(76%)、36 週まで経過した 37 例中 27 例(73%)、48 週まで経過した 22 例中 20 例(91%)である。

既承認薬では治療が困難である症例を対象に 1 日 1 回 1 錠の服薬で済み、骨髄抑制などの副作用が少ない核酸誘導体抗 HIV 薬であるテノフォビル(Viread)を用いた多剤併用による HIV 感染症の治療研究を行った。8 施設から他の薬剤では治療が困難な 31 症例が参加した。現時点で治療効果の報告がある 23 症例中では 10 例で CD4 細胞の増加、13 例で HIV-1 RNA の減少が観察されている。

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	

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型慢性肝炎の治療のためのPEG-IFN α -2b とリバビリンなどの臨床研究を実施した。今年度は全体で 21 種類の薬剤を研究対象とした。

①IFN α -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 α -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。

②PEG-IFN α -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型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを併発している症例に対するPEG-IFN α -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 α -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 α -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 α -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新しい抗HIV薬 Viread (tenofovir) による治療研究の経過報告

既承認薬では治療が困難である症例を対象に1日1回1錠の服薬で済み、骨髄抑制などの副作用が少ない核酸誘導体抗HIV薬であるテノフォビル (Viread) を用いた多剤併用によるHIV感染症の治療研究を行った。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と合わせて開始した。

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。

(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、スルフアジ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年は拮抗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年度からは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16年3月末日までに310,000件を超え、この1年間の利用件数は約80,000件となった。

d. 治療研究試験

①IFN α -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。3例に対しIFN α -2bの自己皮下注射をおこなった。

今回我々がおこなった研究結果では32名中19名(59%)でHCVの陰性化を認め、12例(37.5%)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、15名のHIV合併症例に併用療法をおこない、9例でHCVの陰性化を認め、著効例として投与終

了後の 24 週間持続的ウィルス検出陰性化を 6 例 (37.5%) 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 α -2b を自己注射法で投与し、リバピ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 α -2b とリバピリン併用投与による慢性 C 型肝炎の治療研究中間報告

2003 年 9 月 30 日までに 17 施設から 71 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 39 例、HIV 陰性 32 例。平均年齢はそれぞれ 35.3 歳、39.2 歳。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 59 例中 27 例 (46%) (HIV 陽性群 31 例中 14 例、陰性群 28 例中 13 例)、12 週まで経過した 56 例中 43 例 (78%) (HIV 陽性群 31 例中 24 例、陰性群 25 例中 19 例)、24 週まで経過した 49 例中 37 例 (76%) (HIV 陽性群 27 例中 18 例、陰性群 22 例中 19 例)、36 週まで経過した 37 例中 27 例 (73%) (HIV 陽性群 18 例中 9 例、陰性群 19 例中 18 例)、48 週まで経過した 22 例中 20 例 (91%) (HIV 陽性群 10 例中 8 例、陰性群 12 例中 12 例) である。

③新しい抗 HIV 薬 Viread (tenofovir) による治療研究の経過報告

中間集計を行った 23 例では、CD4 の増加 10 例、HIV-RNA の低下が 13 例となっている。

D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成 16 年 3 月末日までに 310,000 件を超え、この 1 年間の利用件数は約 80,000 件となり前年の約 77,000 件を上回った。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、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。

1996 年より 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、一方では様々な薬剤の副作用も発生しており、服薬の継続が困難となったり、耐性の発現により治療効果が得られない症例も増加している。こうした中で、抗 HIV 薬も新しい世代に入り、副作用の軽減や服薬回数と量の軽減などが実現して、服薬のアドヒアランスが改善されてきた。新薬の迅速な導入が必要であり、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。薬剤の供給件数が急激に増加しており、感染者の増加が大きな原因と考えられる。

中間報告ではあるが PEG イントロンの効果は大きい。また、自己注射により初めてインターフェロン治療に参加できた患者が多いことから、自己注射療法の早期承認が望まれる。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。

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

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 30 万件を超えている。今年度は Retrovir IV、Retrovir Syrup、Videx Pediatric Powder、Epivir Oral Solution、Zerit Oral Solution、Ziagen Oral Solution、Viracept Oral Powder、Agenerase oral solution、Viramune Syrup、Viread、Mepron、Septrin Pediatric Syrup、Daraprim、Sulfadiazin、Mycobutin、Abelcet、Vistide、Valcyte、Doxil の 19 種類の HIV 感染症及び関連疾患の治療薬を 740 回送付し、治療経過を収集して解析を行った。また、最も重大な合併症となっている慢性 C 型肝炎の治療を迅速に行うために、PEG-Intron とリバビリンの併用療法の臨床研究を実施した。

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、薬剤耐性の問題や生命に大きく関わる 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、法律问题など制約が多く、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は引き続き実施した。

（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こ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

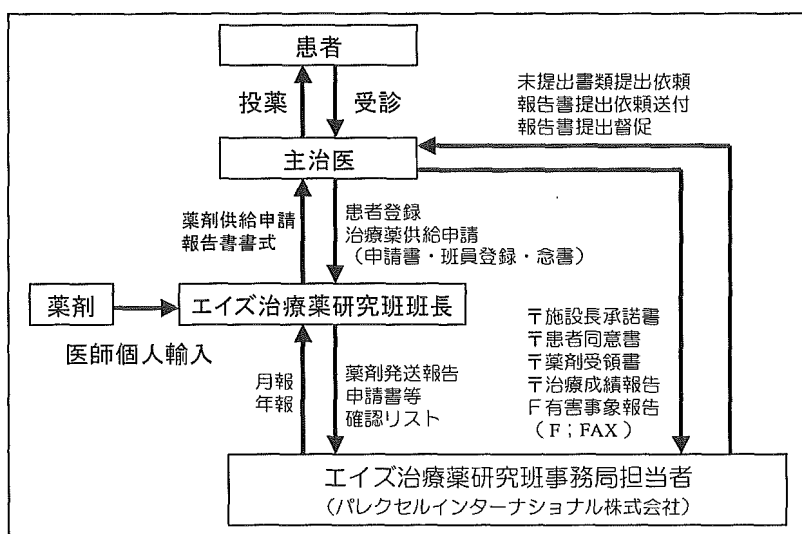


図1 2003年度エイズ治療薬研究班 臨床研究（薬剤供給）フローチャート

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 (Fortase) 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) を加えた。2002年度からは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 16 年 3 月末日までに 320,000 件を超え、この 1 年間の利用件数は約 800,000 件であった。

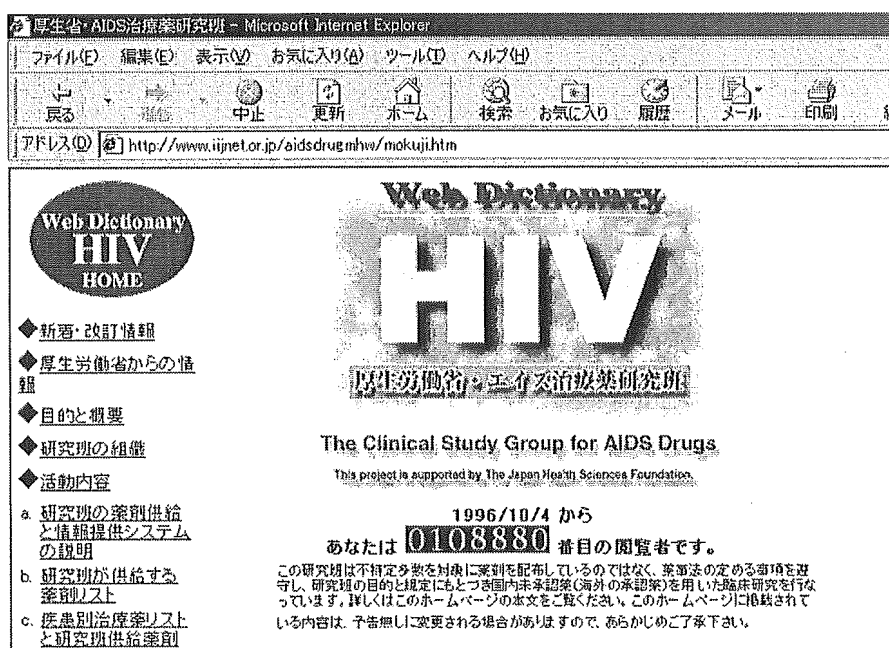


図 2 ホームページの表紙

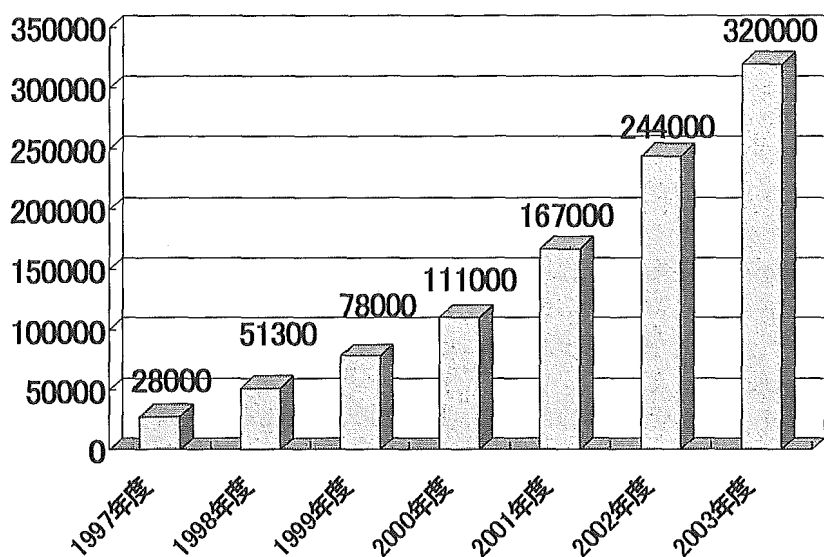


図3 ホームページへの累積アクセス件数の推移

(2) 薬剤供給の状況

平成8年度から平成15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1,255例（昨年まで1,145症例）へ3,145件（昨年まで2,173件）の薬剤送付（IFNを除く）が行われた。そのうち、本年度（平成15年4月1日～平成16年3月31日）の申請患者数は延べ208例（昨年同期196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740件（昨年同期524件）であった。今年度は年間供給件数が昨年比216件と急激な増加を示した。昨年度より送付が増加した薬剤はAbercet, Daraprim, Sulfadiazine, Vireadであり、重篤なトキソプラズマ感染症の増加、副作用により治療が困難なクリプトコッカス感染症の増加と新薬の抗HIV薬の承認の遅れが原因と思われる。昨年増加したValcyteは昨年同様の動きを示した。Zithromax, Videx ECは国内での承認のため需要が無くなった。

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（8 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 Syr. Fortvase Kaletra soft gel caps Norvir cap Norvir Syr. Retrovir I. V. Retrovir syr. Stocrin Videx EC (125), (200), (250) Videx Pediatric Powder Viracept Oral Solution Viramune Oral Solution Viread Zerit Powder for Oral Sol. Ziagen oral solutions	トキソプラズマ症	Daraprim Mepron Suspension Sulfadiazine		
		サイトメガロウイルス感染症	Vistide Valcyte		
		非定型抗酸菌症	Mycobutin Zithromax		
		母子感染予防	Retrovir syr. Retrovir I. V. Epivir Syr. 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		
		HIV・結核	Mycobutin		
		カリニ肺炎	Mepron Suspension Septrin Pediatric Suspension	慢性C型肝炎	Rebetol PEG Intron

表 3 年度別薬剤供給件数

薬剤名 (商標名)	送付件数 8 年間		患者数 8 年間		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		平成 13 年度		平成 14 年度		平成 15 年度		
	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	送付	患者	
ABELCET	21	5							4	1											
Daraprim	296	111	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	45	19	80	26			
DOXIL	48	17									6	4	12	5	30	8	37	5			
Epiriv Syr.	216	37			14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	55	8	62	6			
FORTVASE	37	18					1	1	35	16	1	1									
Kaletra Soft Gel Cap.	20	11									10	6	10	5							
Mepron Suspension	189	96	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	36	22	67	29			
Mycellex Troche	32	11	8	2	14	2	4	2	3	2	2	2	1	1							
Mycobutin	529	185	10	8	16	9	67	26	141	40	133	35	88	31	74	36	69	28			
NORVIR	34	24			1	1	9	6	24	17											
Retrovir I.V.	139	126	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	18			
Retrovir Syr.	341	187	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	39	23	44	22			
SEPTRIN Ped. Susp.	24	24			3	3	4	4	1	1	5	5	8	8	1	1	2	2			
Stocrin	59	27							59	27											
SULFADIAZINE	111	57	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	13	9	31	14			
VALCYTE	56	19													2	1	27	9	27	9	
VIDEX EC (125)	35	20									13	10	18	8	4	2					
VIDEX EC (200)	20	11									4	3	16	8							
VIDEX EC (250)	93	32									31	17	60	14	2	1					
VIDEX Ped. Powder	65	14							3	2	17	2	8	2	11	1	12	1			
Viracept Oral Solution	55	19			5	2	15	8	1	1	3	2	7	2	13	3	11	1			
VIRAMUNE Oral Sol.	4	2							4	2											
Vir ead tablets	245	58													5	4	75	21	165	33	
VISTIDE	57	21					4	4	4	2	4	3	5	4	20	4	20	4			
ZERIT Powder Oral Sol.	193	23							2	1	20	2	48	7	55	7	68	6			
Ziagen oral solutions	14	13							14	13											
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1					
計	3485	1353	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	241	524	196	740	208			

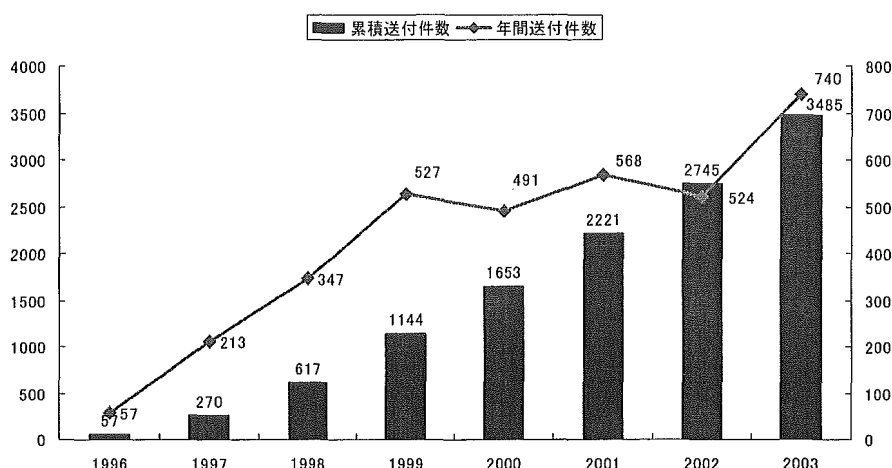


図4 薬剤送付件数の推移

(3) 適応疾患

今年度までに送付した適応疾患別の症例数内訳を表4に示した。昨年度と比較して HIV 感染症、カリニ肺炎とトキソプラズマ症が増加した。母子感染の予防が1999年度以降増加し、毎年30症例程度で推移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、供給が大幅に増加した。

表4 適応疾患別の症例数内訳の推移

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	計
HIV 感染症	4	19	31	79	45	56	33	38	305
HIV・結核	0	1	12	24	18	13	18	12	98
MAC 予防	0	0	0	5	9	12	6	4	36
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	0	1
カポジ肉腫	0	0	0	0	4	4	8	5	21
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	21	28	121
口腔カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	0	10
難治性カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1	1
クリプトコッカス髄膜炎	0	0	2	0	0	2	0	3	7
サイトメガロウイルス感染症	0	0	4	2	3	3	11	21	44
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	12	20	29	141
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	12	14	15	107
母子感染予防	2	13	10	28	27	32	31	31	174
ST 合剤アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	2	3
クリプトスポリジウム症	0	0	0	0	0	0	0	1	1
その他	12	2	3	5	0	0	0	0	22
計	36	78	114	183	150	178	163	190	1092

2003年度は3月31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。主な有害事象の報告(2003/4/1~2003/10/31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5 主要薬剤の効果

	Retrovir syr. & I.V.	Epivir	Mycobutin	Mepron	Viread tab	Daraprim	Sulfadiazine	ZERIT	DOXIL	VISTIDE	VALCYTE
使用患者数	22	6	23	19	27	17	6	6	7	3	17
成績表回収患者数	16	4	18	6	21	12	4	3	6	3	13
症状の程度※											
有効	0	0	2	2	0	3	1	0	3	1	0
有効	1	1	3	1	2	0	0	0	1	1	3
不変	5	2	7	1	10	6	1	3	1	1	6
無効	0	0	3	0	2	1	1	0	0	0	0
不明&未記入	10	1	3	2	7	2	1	0	1	0	4
CD4 細胞数											
増加	9	3	7	4	10	7	2	1	3	3	9
不変	0	1	5	1	2	1	0	2	2	0	0
減少	1	0	2	0	8	2	1	0	1	0	1
不明&未記入	6	0	4	1	1	2	1	0	0	0	3
HIV-RNA量											
減少	8	3	11	3	13	5	3	1	4	1	8
不変	3	0	4	0	2	2	0	0	2	2	0
増加	2	0	0	1	4	1	0	0	0	0	1
不明&未記入	3	1	3	2	2	4	1	2	0	0	4

(2003/4/1～2003/10/31までの集計)

※ 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：有効、1 ランク改善：有効、変化なし：不変、1 ランク以上悪化：無効

表 6 主な有害事象の報告 (2003/4/1~2003/10/31 までの集計)

	Retrovir	Epivir	Mycobutin	Mepron	Viread	Daraprim	Sulfadiazine	Zerit	Doxil	Vistide	Valcyte
成績表回収患者数	16	4	18	6	21	12	4	3	6	3	13
臨床検査値記載【有】	11	4	16	6	17	11	3	3	6	3	11
臨床検査値記載【無】	5	0	2	0	4	1	1	0	0	0	2
白血球数 (3000~10000/ μ l)	3	2	4	2	4	3	1	0	0	1	1
赤白血球数 (300~600万/ μ l)	1	0	5	0	1	1	1	0	0	0	0
Hb (11~18 g/dl)	1	1	2	1	2	2	1	0	0	0	0
Htc% (33~52)	1	1	2	1	2	2	0	0	0	0	0
血小板数 (10~40万/ μ l)	2	1	4	0	0	0	0	0	0	0	1
好中球% (10~40)	1	1	3	1	8	3	1	0	0	0	2
好酸球% (0~14)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
好塩基球% (0~10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球% (20~50)	4	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
単球% (1~12)	2	0	1	2	4	0	0	0	1	1	2
TP (6~9 g/dl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T-Bil (0.1~1.2 mg/dl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GOT (<40 IU/L)	0	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
GPT (<45 IU/L)	0	0	2	1	1	2	1	0	0	1	0
γ -GTP (2~70 IU/L)	1	0	6	1	4	2	2	0	2	1	0
BUN (<30 mg/dl)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレアチニン (0.3~1.1 mg/dl)	2	0	1	0	1	2	1	0	0	0	1
尿酸 (2~8.5 mg/dl)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
総コレステロール (110~260 mg/dl)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
中性脂肪 (50~150 mg/dl)	0	0	4	0	4	2	1	0	0	1	3
グルコース (60~120 mg/dl)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
尿蛋白 (-)	0	0	2	0	2	1	1	0	0	0	2
尿糖 (-)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿潜血反応 (-)	0	0	3	1	0	1	1	0	0	0	0
尿沈渣異常	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2

※ () 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、及び異常→異常(悪化)をカウント。

(4) 薬剤供給申請のあった施設

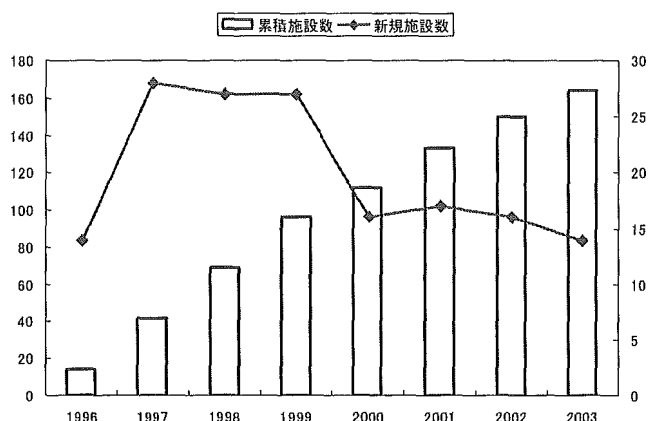


図5 薬剤送付施設数

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 16 年 3 月 31 日までに、延べ 1145 症例へ 3485 件の薬剤送付が行われた。そのうち、本年度（平成 15 年 4 月 1 日～平成 16 年 3 月 31 日）の薬剤送付件数は 740 件であった。

表7 薬剤供給申請のあった施設

1	とちぎりハビリテーションセンター	86	新潟県立中央病院
2	愛媛県立中央病院	87	新潟市民病院
3	愛媛大学医学部附属病院	88	新潟大学医歯学総合病院
4	杏林大学医学部付属病院	89	神戸市立中央市民病院
5	茨城西南医療センター病院	90	神奈川県立こども医療センター
6	横浜市民病院	91	神奈川県立循環器呼吸器病センター
7	横浜国立大学医学部附属市民総合医療センター	92	諏訪赤十字病院
8	横浜国立大学医学部附属病院	93	成田赤十字病院
9	沖縄県立中部病院	94	聖マリアンナ医科大学病院
10	沖縄県立那覇病院	95	聖隷三方原病院
11	荻窪病院	96	西神戸医療センター
12	葛飾赤十字産院	97	青森県立中央病院
13	岩手医科大学附属循環器医療器センター	98	青梅市立総合病院
14	岩手医科大学附属病院	99	静岡県立こども病院
15	岩手県立中央病院	100	静岡県立総合病院
16	岐阜大学附属病院	101	静岡済生会総合病院
17	亀田総合病院	102	石井記念愛染園附属愛染橋病院
18	久留米大学病院	103	石川県立中央病院
19	京都市立病院	104	千葉県立東金病院
20	京都第一赤十字病院	105	千葉大学医学部附属病院
21	京都府立医科大学附属病院	106	川崎市立川崎病院
22	近畿大学医学部附属病院	107	船橋市立医療センター
23	近畿中央病院	108	相原内科小児科医院
24	九州大学医学部附属病院	109	帯広厚生病院
25	熊本市立病院	110	大垣市民病院
26	熊本大学医学部附属病院	111	大久保クリニック
27	君津中央病院	112	大宮赤十字病院
28	群馬県立ガンセンター	113	大阪市立十三市民病院
29	群馬県立ガンセンター東元病院	114	大阪市立総合医療センター
30	群馬大学医学部附属病院	115	大阪赤十字病院
31	慶応義塾大学病院	116	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
32	県西部浜松医療センター	117	大田原赤十字病院
33	原町赤十字病院	118	大田病院付属うの木診療所
34	公立八女総合病院	119	筑波大学附属病院
35	厚木市立病院	120	筑波大学臨床医学系
36	広島市立広島市民病院	121	長岡赤十字病院
37	広島大学医学部附属病院	122	長野県立須坂病院
38	国保旭中央病院	123	長野赤十字病院
39	国立霞ヶ浦病院	124	帝京大学医学部附属病院
40	国立京都病院	125	都立荏原病院
41	国立国際医療センター	126	都立駒込病院
42	国立渋谷病院	127	都立広尾病院
43	国立松本病院	128	都立大久保病院
44	国立西埼玉中央病院	129	都立大塚病院
45	国立仙台病院	130	都立豊島病院
46	国立千葉病院	131	都立墨東病院
47	国立長野病院	132	土浦協同病院
48	国立栃木病院	133	島根医科大学医学部附属病院
49	国立病院機構九州医療センター	134	東葛病院
50	国立病院機構大阪医療センター	135	東京医科歯科大学医学部附属病院
51	国立病院機構名古屋医療センター	136	東京医科大学霞ヶ浦病院
52	国立療養所札幌南病院	137	東京医科大学病院
53	国立療養所晴嵐荘病院	138	東京慈恵会医科大学附属病院

54	国立療養所西群馬病院	139	東京女子医科大学病院
55	国立療養所西多賀病院	140	東京大学医科学研究所
56	国立療養所中信松本病院	141	東京大学医学部附属病院
57	国立療養所刀根山病院	142	東京都済生会中央病院
58	国立療養所東宇都宮病院	143	東邦大学医学部附属大森病院
59	国立療養所東京病院	144	藤枝市立総合病院
60	国立療養所東埼玉病院	145	徳島県立中央病院
61	国立療養所東名古屋病院	146	徳島大学医学部附属病院
62	国立療養所南岡山病院	147	奈良県立医科大学附属病院
63	佐久総合病院	148	日大板橋病院
64	済生会宇都宮病院	149	日本医科大学附属病院
65	埼玉医科大学附属病院	150	日本赤十字社医療センター
66	札幌医科大学医学部附属	151	富山医科薬科大学附属病院
67	山形市立病院済生館	152	富山県立中央病院
68	山形大学医学部附属病院	153	福島県立医科大学附属病院
69	山梨県立中央病院	154	兵庫医科大学病院
70	山梨大学医学部附属病院	155	兵庫県立尼崎病院
71	産業医科大学病院	156	芳賀赤十字病院
72	市立堺病院	157	防衛医科大学校病院
73	市立静岡病院	158	北海道大学医学部附属病院
74	市立函館病院	159	北里大学病院
75	自治医科大学病院	160	名古屋大学医学部附属病院
76	鹿児島市立病院	161	名古屋第一病院
77	社会保険広島市民病院	162	立川相互病院
78	社会保険中央総合病院	163	琉球大学医学部附属病院
79	秋田大学医学部附属病院	164	獨協医科大学病院
80	順天堂伊豆長岡病院		
81	順天堂大学医学部附属順天堂医院		
82	昭和大学病院		
83	松戸市立病院		
84	沼津市立病院		
85	信州大学医学部附属病院		

今年度は HIV 感染者にとって重要な合併症である C 型肝炎の治療にも継続的に取り組み、イントロン A とリバビリンの治療研究は良好な結果を示したことを報告するとともに、Peg イントロンとリバビリンの併用療法は中間成績を見る限り多くの症例でウイルス量の低下を認め良好な成績が得られている。また、新規の抗 HIV 薬であるテノフォビル Viread の臨床研究を行い副作用の少ない抗 HIV 療法が視野に入りつつある。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 320,000 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