

厚生労働科学研究費補助金

(政策創薬総合研究事業)

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

平成16年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 福武 勝幸

平成19(2007)年3月

目次

I. 総合報告書

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（H16-創薬-001）	1
--	---

福武勝幸

II. 平成 16 年度 総括報告書	23
--------------------	----

III. 平成 17 年度 総括報告書	39
---------------------	----

IV. 平成 18 年度 総括報告書	55
--------------------	----

資料

2006 年度薬剤供給フローチャート 薬剤申請書式	69
---------------------------	----

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 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ず、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旨としている。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55万件を超えている。平成8年4月1日から平成19年2月28日までに、延べ2,154例(昨年まで1,882症例)へ5,363件(昨年まで4,749件)の薬剤送付(IFNを除く)が行われた。この3年間(平成16年4月1日～平成19年2月28日)の申請は患者数延べ数でそれぞれ235例、245例、272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、各年度の薬剤送付件数は559件、574件、614件であった。各年度の患者数、年間供給件数ともに毎年増加を示した。

平成17年より抗HIV薬Aptivusの供給を少数例に行なった。その他の抗HIV薬は母子感染の予防と小児の治療のために供給した。供給量の多い薬剤はDaraprim、Mepron、Mycobutin、SULFADIAZINEで、トキソプラズマ症の治療に承認薬がないこと、カリニ肺炎、非定型抗酸菌症の治療のために承認済み薬剤では種類が不足となるためである。多くのHIV随伴症の治療薬では症例数が少ない試験となるため治療成績の評価を期間が必要と考えられる。3年間の疾患別の症例数はHIV感染症28,16,15例、HIV・結核20,13,22例、MAC予防3,2,5例、アスペルギルス0,0,0例、カポジ肉腫7,22,17例、カリニ肺炎44,58,74例、カンジダ症0,0,0例、クリプトコッカス髄膜炎2,1,0例、クリプトスポリジウム症0,0,0例、サイトメガロウイルス感染症12,2,1例、トキソプラズマ症31,26,38例、非定型抗酸菌症15,13,17例、母子感染予防42,40,35例、ST合剤アレルギー0,0,0例であった。HIV感染症は薬剤の承認により減少している。結核の治療は抗HIV薬との相互作用の関係で未承認薬が必要なため増加している。

薬剤の送付回数と症例数は、全薬剤の合計では11年間の送付が延べ5363件、2154症例、今年度の送付は614件、272症例となった。今後ともHIV感染症に係る適切な治療の発展のために重要であり、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	
岩本愛吉	東京大学医科学研究所 感染免疫内科	教授
菊地 嘉	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター	
木村 哲	東京通信病院	院長
白阪琢磨	国立大阪病院総合内科部長	
篠澤圭子	東京医科大学臨床検査医学 ポストドクター	
高田 昇	広島大学医学部附属病院 輸血部准教授	
花房秀次	荻窪病院血液科部長	
松宮輝彦	東京医科大学薬理学講座教授	
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。

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のか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、インターネットホームページを利用した。同時に臨床現場での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 相と市販後臨床試験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、理解と同意を得たうえで、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。

今回の研究期間中に Abecet の同種同効薬の承認、Doxil, Aptivus の承認があったが、最

新の抗 HIV 薬である Aptivus の一時導入と Prezista の導入を加えて臨床研究を実施した。今回の研究期間では全体で 23 種類の薬剤を研究対象とした。

(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

この研究は平成 8 年度に当時の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開始した。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な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。

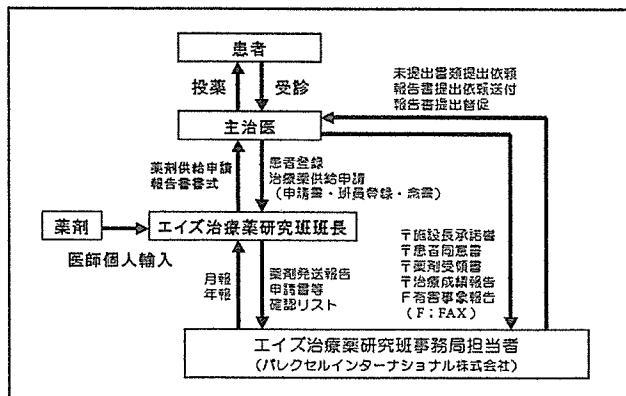


図 1

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。2006年度は Aptivus、2007年度は Prezista 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 19 年 3 月までに 550,000 件を超え、活発に利用されている。

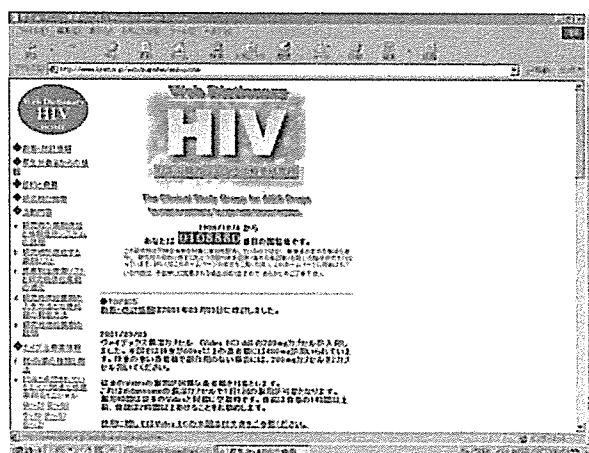


図 2

d. 治療研究試験

平成 17 年より抗 HIV 薬 Aptivus の供給を少数例に行なった。その他の抗 HIV 薬は母子感染の予防と小児の治療のために供給した。供給量の多い薬剤は Daraprim、Mepron、Mycobutin、

SULFADIAZINE で、トキソプラズマ症の治療に承認薬がないこと、カリニ肺炎、非定型抗酸菌症の治療のために承認済み薬剤では種類が不足となるためである。多くの HIV 随伴症の治療薬では症例数が少ない試験となるため治療成績の評価を期間が必要と考えられる。3年間の疾患別の症例数は HIV 感染症 28, 16, 15 例、HIV・結核 20, 13, 22 例、MAC 予防 3, 2, 5 例、アスペルギルス 0, 0, 0 例、カポジ肉腫 7, 22, 17 例、カリニ肺炎 44, 58, 74 例、カンジダ症 0, 0, 0 例、クリプトコッカス髄膜炎 2, 1, 0 例、クリプトスポリジウム症 0, 0, 0 例、サイトメガロウイルス感染症 12, 2, 1 例、トキソプラズマ症 31, 26, 38 例、非定型抗酸菌症 15, 13, 17 例、母子感染予防 42, 40, 35 例、ST 合剤アレルギー 0, 0, 0 例であった。HIV 感染症は薬剤の承認により減少している。結核の治療は抗 HIV 薬との相互作用の関係で未承認薬が必要のため増加している。

薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(11年間の送付数、11年間の症例数) ABELCET(53, 12)、Aptivus (24, 10)、Daraprim(630, 230)、DOXIL (276, 72)、Epivir Syrup(433, 62)、FUZEON (17, 6)、FORTVASE (37, 18)、Kaletra Soft Gel Capsules (20, 11)、Mepron Suspension (Wellvone) (600, 309)、Mycelex Troche (32, 11)、Mycobutin (771, 326)、NORVIR (34, 24)、Prezista (11, 3)、Retrovir I. V. (219, 207)、Retrovir Syr. (498, 282)、SEPTRIN Pediatric Suspension (26, 26)、Stocrin (59, 27)、SULFADIAZINE (245, 115)、VFEND (2, 1)、VALCYTE (149, 43)、VIDEX EC (125) (35, 20)、VIDEX EC (200) (20, 11)、VIDEX EC (250) (93, 32)、VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution (78, 16)、Viracept Oral Solution (77, 23)、VIRAMUNE Oral Solution (4, 2)、Viread (293, 88)、VISTIDE (84, 25)、ZERIT (297, 34)、Ziagen (14, 13)、ZITHROMAX (212, 87)、IPOL (2, 2)となり、全薬剤の合計では11年間の送付が延べ5363件、2154症例、今年度の送付は614件、272症例となった。

需要の多い薬剤は、引き続きトキソプラズマ症と非定型抗酸菌症であった(表3)。今回の研究期間中の有害事象報告は65件(関係薬剤供給症例数513例)であり、DaraprimとSulfadiazineが22件(68例)、Mepronが23件(169例)、Mycobutinが15件(96例)、Doxilが4件(56例)、Retrovir Syrupが4件(91例)、Vireadが2件(16例)、Valcyteが1件(11例)、Aptivusが1件(6例)であり、詳細は表4から9に示すが、軽症33件、中等度24件、重篤12件であった。これらの症例のうち11例が死亡しているが、1例のみ

薬剤との因果関係が否定できないと考えられた。

平成18年度までの参加医療機関(表10)は203施設となり、このうち42施設は今回の研究期間から新規に参加した。

D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成19年3月までに550,000件を超え、治療薬についての情報はニーズが多いことを示した。

薬剤の使用状況は、全薬剤の合計では11年間の送付が延べ5363件、2154症例、今年度の送付は614件、272症例となった。今年、需要の多い薬剤は、引き続きニューモシスチス肺炎、トキソプラズマ症と非定型抗酸菌症の治療薬であった。治療上、必須の薬剤でありながら日本では未承認の状況が続いており、患者数の増加に伴い送付が多い。本研究は今後ともHIV感染症に係る適切な治療の発展のために重要であり、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。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。

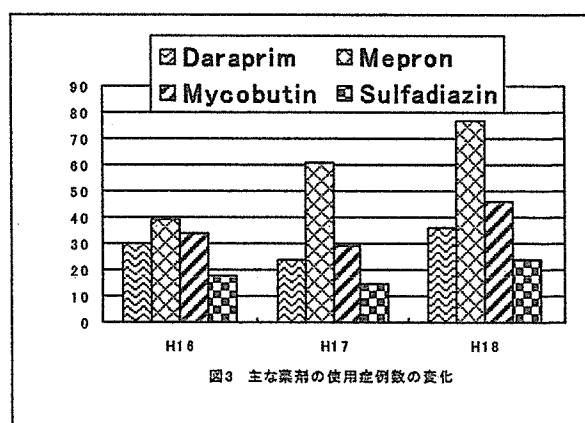


図3

表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤 ('96年~'07年2月末)

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)
HIV感染症	1 Aptivus
	2 Daraprim
	3 Eпивir
	4 FORTVASE
	5 FUZEON
	6 Kaletra soft gel caps
	7 Mepron Suspension
	8 Mycelex Troche
	9 NORVIR
	10 PREZISTA
	11 Retrovir I.V.
	12 Retrovir syr.
	13 Septerin Pediatric Suspension
	14 VFEND
	15 VIDEX EC
	16 VIDEX Pediatric powder for Oral Solution
	17 Viracept Oral Solution
	18 VIRAMUNE Oral Solution
	19 Viread
	20 VISTIDE
	21 ZERIT
	22 Ziagen
	23 ZITHROMAX
HIV・結核	2 Mycobutin、 Septerin Pediatric Suspension
MAC予防	3 Mycobutin、 VALCYTE、 ZITHROMAX
アスペルギルス	1 ABELCET
カポジ肉腫	1 DOXIL
カリニ肺炎	1 Daraprim
	2 Hi Tech
	3 Mepron Suspension
	4 Mycobutin
	5 Septerin Pediatric Suspension
	6 Viread
	7 ZITHROMAX
カンジダ症	2 ABELCET、 Mycelex Troche
クリプトコッカス髄膜炎	1 ABELCET
クリプトスポリジウム症	1 Mepron Suspension
サイトメガロウイルス感染症	1 Daraprim
	2 Mycobutin
	3 SULFADIAZINE
	4 VALCYTE
	5 VISTIDE
トキソプラズマ症	1 Daraprim
	2 Mepron Suspension
	3 Mycelex Troche
	4 NORVIR
	5 SULFADIAZINE
	6 VISTIDE
	7 ZITHROMAX
非定型抗酸菌症	1 Daraprim
	2 Mycobutin
	3 VISTIDE
	4 ZITHROMAX
母子感染予防	1 Eпивir
	2 IPOL
	3 Retrovir I.V.
	4 Retrovir syr.
	5 Septerin Pediatric Suspension
	6 Viracept Oral Solution
	7 ZERIT

表2 患者の適応疾患 (薬剤申請時の診断名)

単位：症例

診断名	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	平成16年度	平成17年度	平成18年度	計
	(1996.4.1~1997.3.31)	(1997.4.1~1998.3.31)	(1998.4.1~1999.3.31)	(1999.4.1~2000.3.31)	(2000.4.1~2001.3.31)	(2001.4.1~2002.3.31)	(2002.4.1~2003.3.31)	(2003.4.1~2004.3.31)	(2004.4.1~2005.3.31)	(2005.4.1~2006.3.31)	(2006.4.1~2007.2.28)	
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	15	383
HIV・結核	0	1	12	24	18	15	18	13	20	13	22	156
MAC予防	0	0	0	5	9	12	7	4	3	2	5	47
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
カポシ肉腫	0	0	0	0	4	5	9	7	7	22	17	71
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	23	33	44	58	74	304
カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	1	0	0	0	11
クリプトコッカス髄膜炎	0	0	2	0	0	2	0	3	2	1	0	10
クリプトスポリジウム症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
サイトメガロウイルス感染症	0	0	4	2	3	4	12	22	12	2	1	62
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	38	240
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13	17	153
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	35	304
ST合剤アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
未記入	12	2	3	4	0	0	0	0	0	0	0	21
計(症例数)	36	78	114	183	151	200	175	207	204	193	224	1,765
11年間の合計症例数 1,187症例 (診断名重複有：1,765症例)												

平成18年度【使用成績調査票】到着→55施設 136症例

※平成18年度は 2006.4.1~2006.4.1~2007.2.28

表3 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	症例数		平成8年度 (1996.4.1~1997.3.31) (送付回数)(症例数)		平成9年度 (1997.4.1~1998.3.31) (送付回数)(症例数)		平成10年度 (1998.4.1~1999.3.31) (送付回数)(症例数)		平成11年度 (1999.4.1~2000.3.31) (送付回数)(症例数)		平成12年度 (2000.4.1~2001.3.31) (送付回数)(症例数)		平成13年度 (2001.4.1~2002.3.31) (送付回数)(症例数)		平成14年度 (2002.4.1~2003.3.31) (送付回数)(症例数)		平成15年度 (2003.4.1~2004.3.31) (送付回数)(症例数)		平成16年度 (2004.4.1~2005.3.31) (送付回数)(症例数)		平成17年度 (2005.4.1~2006.3.31) (送付回数)(症例数)		平成18年度 (2006.4.1~2007.2.28) (送付回数)(症例数)						
	送付回数 11年間	11年間																											
ABELCET	53	12					4	1																					
Aptivus		24																											
Daraprim	630	230	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	59	20	81	28	79	30	75	24	85	36					
DOXIL	276	72									6	4	12	5	33	9	37	7	35	7	81	22	72	18					
Eplivir	433	62			14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	62	6	66	8	44	6	39	5					
FUZEON	17	6																	1	1	1	5	3	11	2				
Hi Tech	3	3															2	2				1	1						
FORTIVASE	37	18					1	1	35	16	1	1																	
IPOL	2	2																											
Kaletra Tablets	1	1																										1	
Kaletra Soft-Gel Capsules	20	11									10	6	10	5														1	
Mepron Suspension (Wellvone)	600	309	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	39	24	67	34	59	39	118	61	164	77					
Mycobex Topche	32	11	8	2	14	2	4	2	3	2	2	2	1	1															
Mycobutin	771	326	10	8	16	9	67	26	141	40	133	35	88	30	79	37	70	32	58	34	49	29	60	46					
NORVIR	34	24					1	1	9	6	24	17																	
PREZISTA	11	3																										11	
Retrovir I.V.	219	207	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	19	26	26	32	32	22	22					
Retrovir Syr.	498	282	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	44	26	44	23	61	30	53	36	38	25					
SEPTIN Pediatric Suspension	26	26					3	3	4	4	1	1	5	5	1	1												3	
Stocrin	59	27							59	27																			
SULFADIAZINE	245	115	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	17	10	32	14	31	16	47	15	51	24					
SULCIVITE	149	43													2	1	35	10	81	21	31	11							
VFEND	2	1																											
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 Pediatric Powder for Oral Solution	78	16	5	2	9	4			3	2	17	2	8	2	11	1	12	1	11	1	2	1							
Viracept Oral Solution	91	25			5	2	15	8	1	1	3	2	7	2	14	3	11	1	11	3	12	1	12	2					
VIRAMUNE Oral Solution	4	2							4	2																			
Viread	293	88													5	4	88	24	173	42	27	18							
VISTIDE	84	25					4	4	4	2	4	3	5	4	21	5	20	4	6	1	11	1	9	1					
ZERIT	297	34							2	1	20	2	48	7	58	7	68	6	51	6	29	3	21	2					
Ziagen	14	13							14	13																			
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1													
計	5363	2154	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	240	590	210	805	244	559	235	574	245	614	272					
		(送付回数)																											

【11年間で計 1,187 症例】

1 部分：本年度は未使用薬剤

※平成18年度は 2006.4.1~2007.2.28

表4 有害事象 Daraprim/Sulfadiazine

200410	トキノソプラズマ症	1000842	30	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	①顔面、手の発赤、痺痺感 ②両足の足底のしびれ感	中等度	関連が否定できない	G-CSF使用(11/17~)した が、改善せず。その後顆粒 球減少著明となった為、 11/19 Sulfadiazineを中止 した。その後11/24にはWBC 顆粒球とも回復。	★スルファジアジン 同剤に 無顆粒球症という副作用あ り。同剤中止後回復し、再発 が認められない為。	軽快
200411	トキノソプラズマ症	1000862	44	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	肺炎(増悪)	中等度	関連無し	酸素療法と抗生剤(メロペ ン)投与開始。	該当なし	死亡
200412	トキノソプラズマ症	1000795	54	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	顔面、手の発赤、痺痺感	重篤	関連無し	積極的な救命措置は家人は 希望されず、自然経過をみ ることとした。昇圧剤を用 いたが常用量の範囲にとど めて経過を追った。	未記入	死亡
200413	トキノソプラズマ症	1000531	61	男	■ Daraprim	①顔面、手の発赤、痺痺感 ②両足の足底のしびれ感	軽症	関連が否定できない	平成14年10月頃より顔面や や紅潮あるも赤味は継続。そ の後顔面の赤味が少しずつ 増してきた。平18年3月10 日頃より両手も赤くなり痒 痒感出現。ダラプリム、ダ ラシン、ロイコホリンをま ず中止とした。	★ダラプリム 過去にST合剤 でもアレルギーあり ★ダ ラシン ★ロイコホリン ★スルファジアジン 長期投与中 日光過敏症の報告あり	軽快
200413	トキノソプラズマ症	1000531	61	男	■ Daraprim	①顔面、手の発赤、痺痺感 ②両足の足底のしびれ感	軽症	関連が否定できない	2004年10月頃より、両足底 のしびれ感出現	★ダラプリム★ダラシン長期 投与に関連した有害事象が否記 定できない ★コンビピル★ カレトラ HARTIに伴う、ミ トコンドリア機能障害時に 現する四肢のしびれに似る	未 記入
200414	トキノソプラズマ症	1000787	53	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	死亡	重篤	関連無し	未記入	未記入	死亡
200516	トキノソプラズマ症	1000695	62	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	血小板減少	重篤	関連有り	ダラプリム、スルファジア ジン内服12日目の血算で PGT8.1万と減少。薬剤性を 考え、2剤とも同日中止	★ダラプリム★スルファジア ジン 葉酸の併用をしないかっ たため、血小板減少をまねい た。	死亡

表4 有害事象 Daraprim/Sulfadiazine

200604	・トキノソプラズマ症	1001106	43	男	■ Daraprim ■ SULTADIAZINE		薬疹	軽症	関連が否定できない	ダラシン及びDaraprimを9月4日より再投与したところ出現。ダラシン、Daraprimを中止したところ、軽快した。	★Daraprim★ダラシン★ダラシン★Daraprim以外に薬疹の原因になるような薬剤投与なく、中止にて軽快しているため。	回復
200605	・トキノソプラズマ症	1001122	31	男	■ Daraprim ■ SULTADIAZINE	リファン、イソニアジド、ピリファン、イソニアジド、ピリファン、イソニアジド、ピリファン	倦怠感、食欲低下、嘔気、嘔吐	中等度	関連有り	2006年9月29日より下記二剤を内服したところ、翌日より倦怠感、食欲低下が出現。10月4日には嘔気、嘔吐により食事が採取できなくなった。	★Daraprim ★Sulfadiazine 内服中止により症状軽快。	回復

表5 有言事象 Mepron

#	診断名	ID	年齢 (発生時)	性別	研究班供給薬	主な併用薬	有害事象の内容	程度 (主治医判断)	薬剤との因果関係	経過と処置	関連有ると思われる薬剤	転帰
200401	・カリ三肺炎	1000721	59	男	Mepron	セパリック、エースコル、ジスロキサ、エビピル、ゼリット、スタロリク	皮疹	軽症	関連が否定できない	中止	★メプロン 使用開始後出現し、中止後軽快。	回復
200402	・カリ三肺炎	1000843	33	男	Mepron	不明	発熱、白血球減少、肝機能障害	中等度	関連が否定できない	11月12日右記薬剤服用直後より発熱出現。当初はバクタ減感作療法中であつたため、バクタアレルギートと考へ、バクタを中止した。しかし中止後1週間以上経過しても発熱軽快せず、また白血球・肝障害出現したため右記薬剤中止した。	★メプロン 使用開始後出現し、中止後軽快。	軽快
200403	・カリ三肺炎	1000822	37	男	Mepron	不明	内服後の発疹	軽症	関連有り	Atovaquone 750mg包を午前8時頃に内服。その後症状出現し、中止。	★メプロン 内服開始後より症状出現(他の薬剤に変更なし)	回復
200404	・カリ三肺炎	1000756	31	男	Mepron	ジフルカン	全身のeruption	軽症	関連有り	3月20日を最後にメプロン中止	★メプロン ★ジフルカン 中止により、速やかに症状改善。	回復
200405	・カリ三肺炎	1000550	35	男	Mepron	ゾロロン、アロプリル、バンバンタリク、ダラック、S、A、ナバ、カス、アトニ、ン、ア、味、カ、ル、バ、カ、ト、ル、加、ハ、ス、加、ハ、ン、コ、イ、ン	MRSA肺炎	重篤	関連無し	バンコマイシン点滴などを行つて対処したが、肺炎を改善させられず臓器不全に陥つた。	★メプロン 未記入	死亡
200406	・カリ三肺炎	1000834	33	男	Mepron	ゼソク、カト、ロ、ル、ア、リ、ド、コ、ロ、カ、ハ、ラ、エ、ド、ル、ド、リ、ア、ト、シ、ア、ロ、ワ、ク、エ、ウ、ア、ト、ル、サ、イ、ト、ワ、ク、NaCl	発熱	軽症	不明	発熱が38.0℃から39.6℃となつたため、メプロンの投与を中止した。	カリ三肺炎治療中であつた。発熱そのものは合併していた人工呼吸器関連肺炎のためか不明なかつたが、念のためメプロンも中止したものである。	回復
200507	・カリ三肺炎	1000722	64	女	Mepron	バカ、リ、バ、ダ、ラ、7、キ、ト、ン、カ、カ、カ、ス、ア、カ、カ、シ、ン、ジ、カ、カ、シ、ウ、ト、エ、ピ、ル、カ、カ、ラ、エ、ラ、カ、ト、リ、ビ、ラ、カ、ス、	血圧低下を伴う徐脈性不整脈(徐脈・頻脈症候群)	重篤	関連無し	薬剤投与やバニル酸は行わなかつた。2003/12/21朝までカレトラの内服を中止し、ヒラセプトに変更。	★カレトラ カレトラの最終内服後14時間でNSRとなつたため。	回復

表5 有害事象 Mepron

200508	・カリ二肺炎	1000886	30	男	Mepron	ジズマワカ、フジニ、ム、ア、レ、ド、ン	発熱、全身の発赤、頭痛	軽症	不明	メブロン内服開始1日後に41°Cの熱発と、全身の発赤。翌日には軽快。その後、頭痛はつづき、2005/2/22でメブロン中止。	★メブロン アメーハ赤痢に対し、メブロン投与されているが、内服自己中断症状と40°C程度の発熱と胸部症状等が出現というエピソードを繰返している。内服開始直後の症状を事後報告で確認はできていない。頭痛に関しては不明。	回復
200509	・カリ二肺炎	1000895	39	男	Mepron	ガス、D錠、D、F、E、M、I、N、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、血、圧、低、下、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、フ、ラ、ン、コ、ー、ド	発熱、CRP上昇、血圧低下、クレアチニン上昇	中等度	関連が否定できない	2005/4/7より発熱(38°C)、全身(上半身健位)のrash、CRP 0.9→8.7mg/dlと上昇。血圧SBP 60mmHg台へ低下。Cr 0.9→3.1mg/dlと上昇。ポララミン内服。補液にて経過をみている。(Mepron中止)	★メブロン 2005/4/6より抗生剤OZOPを開始しており、その影響も否定できないが、OZOPは以前使用歴あり、問題なかった。	未記入
200510	・カリ二肺炎	1000904	45	男	Mepron	ア、ド、ニ、ツ、カ、バ、ダ、カ、ハ、ラ	好酸球増加	軽症	関連なし	2005/4/6〜カリ二肺炎治療のためバクタ内服。4/11〜薬剤(バクタ)のための好酸球増加した。	★バクタ バクタ中止により薬疹軽快。	回復
200511	・カリ二肺炎	1000920	24	女	Mepron	カ、バ、ダ、カ、バ、ダ、カ、ハ、ラ、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、血、圧、低、下、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、フ、ラ、ン、コ、ー、ド	顔面紅斑・発熱(メブロン内服によると思われる)	中等度	関連有り	2005/7/13よりメブロン内服し、以後4日目に全身発疹・発熱あるも、この時は外食した後ということ、何らかのVMA感染を疑っていた。念のため7/19でメブロン中止し様子を見ていた。8/1よりメブロン再開したところ8/5より顔石紅斑・発熱認め、メブロンによる副作用と判断。メブロンは中止し、PSL5mg内服、アレロクック内服で様子をみる。	★メブロン メブロン内服後110日に発熱、全身発疹ありメブロン中止にて軽快。その後再開したところ、再び顔石紅斑、発熱を認めたため、メブロンを中止したところ症状は軽快したことから。	軽快
200512	・カリ二肺炎	1000921	43	男	Mepron	未記入	発疹、白血球減少	中等度	関連有り	中止、抗ヒスタミン剤	★メブロン 他に使用薬剤なし。その他の原因も考えづらい。	回復
200513	・カリ二肺炎	1000922	35	男	Mepron	ア、ド、ニ、ツ、カ、バ、ダ、カ、ハ、ラ、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、血、圧、低、下、ク、レ、ア、チ、ア、ニ、ン、上、昇、フ、ラ、ン、コ、ー、ド	肝障害	軽症	関連有り	軽症であり、予定どおり2005/8/8までMepron継続し、中止した。	★メブロン 新規に使用したため、可能性が高い。★クラリスチンザイロリック7/8から内服しており、可能性は低い。	軽快

表5 有害事象 Mepron

200614	・カリ二肺炎	1001157	26	男	<input checked="" type="checkbox"/> Mepron	未記入	血小版減少	中等度	関連が否定 できない	中止	★Mepron なかった	他剤を服用してい ない	回復
--------	--------	---------	----	---	--	-----	-------	-----	---------------	----	-----------------	----------------	----

表6 有言事象 Mycobutin

症例番号	診断名	年齢 (発生時)	性別	研究班供給薬	主な併用薬	有害事象の内容	程度 (主治医判断)	薬剤との因果関係	経過と処置	関連有ると思われる薬剤	転帰
200419	・非定型抗酸菌症	47	男	■Mycobutin	バク、エカア、トム、ケリ、ス、アジカ、味リン	11月初めより風疹様の皮疹が出現。11月12日RFB、EB開始増悪。	重篤	関連が否定できない	直接の原因ではないが、副作用を加速したため11/19午後よりすべての服薬中止。症状改善せず23日ステロイドパルス。	★エサンブトール 12月27日発熱、肝臓機能障害。★クラリス、★ロキソニン、全ての内服薬にMφが励起されているようである。	軽快
200420	・粟粒結核	54	男	■Mycobutin	不明	急性腎不全	重篤	関連が否定できない	2004年5月16日より全身倦怠、食思不振出現。5月17日呼吸状態の急性変化出現。ABGにて代謝性アシトシスを認め、採決上Cr↑BUN↑K↑を認め急性腎不全を呈した。5/18~6/2血液透析を行い改善傾向を認めた。	★イソコチン★エサンブトール★ピラマイド★マイコブチン★キノロン★アロプリム★ピロリアード 腎臓薬を生じる可能性のある薬剤のため。	死亡
200501	・結核	37	男	■Mycobutin	ゼリット、エビビル、カルト	発熱、免疫再構築症候群	重篤	関連無し	カロナール投与で解熱を図り、2005/1/11より抗ウイルス剤を中止するも高熱が寛延し、大蓋ステロイド、大量γ-Globulin投与による免疫再構築症候群が発症した。	★ゼリット★エビビル★カルト 抗HIV剤投与によりCD4=19から102へ上昇しそれに伴い、発熱、免疫再構築症候群が発症した。	死亡
200502	・粟粒結核	42	男	■Mycobutin	リト、ル、ス、イ、ン、カ、ル	発疹、咳、肝機能障害	軽症	関連有り	PZAおよびEBを中止	★PZA 中止後に改善	回復
200503	・非定型抗酸菌症	34	男	■Mycobutin	ケリス、エカア、トム、ケリ、シ、ゼリット、エビビル、リシ、リト、エビビル、カ、ル、ス、イ、ン、カ、ル	関節痛、39.4℃の発熱	軽症	関連が否定できない	マイコブチン中止として経過観察	★マイコブチン 2005/5/13よりART開始しCD4上昇にともない症状出現したが、IRISと疑われる所見なし。併用薬はマイコブチンのみであり、Eos. 1.9%(6/2)→8.0(6/6)→14.6(7/19)→2.7(8/16)と推移。マイコブチン中止により、すみやかに症状消失。免疫再構築に伴うマイコブチンに関連したものである症状の可能性もある(薬剤性のものである)。	軽快

表6 有言事象 Mycobutin

症例番号	病名	年齢	性別	投薬	軽症	関連有り	下投から全身に発疹・拡大し、痒疹強いため、コンピルナネフルフィナビル以外の内服を全て中止し、アレロックを投与したところ、2005/8/8には改善した。	経過	回復
200504	・結核性リンパ節炎	38	女	コピビル、エソアトール、イコクシ、エソアトール、イコクシ、エソアトール	薬疹			★イスコチン★マイコブチン★エドキサル★ピラマイド★内服開始約2weeksで生じ、中止した。その後改善したため。どれが原因薬剤なのかを特定できないが、DLSTではイスコチンが陽性であり、その可能性は高い。	回復
200505	・非定型抗酸菌症	58	男	クラリス、エソアトール、ピラマイド、イコクシ、エソアトール、イコクシ、エソアトール	熱発	関連無し	イスコチン、マイコブチン、エドキサル、ピラマイドで結核治療中に熱発あり。薬剤中止にてすみやかに解散。マイコブチン、エソアトール再開。イスコチン減感作にて再開は問題なし。	★イスコチン もしくは★ピラマイドイスコチン減感作、ピラマイド中止にて熱発。現在、イスコチン常用量使用しているが、問題なし。	軽快
200506	・粟粒結核	27	男	イコクシ、エソアトール、ピラマイド、イコクシ、エソアトール、イコクシ、エソアトール	頭部リンパ節腫脹	関連無し	ブレドニン内服開始よりすみやかに消退。	★レトロビル★エドキサル★イコクシ 免疫再構築症候群による症状と推測される。 2005/8/11 : PVL 390000 GD4 53 2005/9/12 : PVL 8500 GD4 94	軽快
200509	・結核	39	男	イコクシ、エソアトール、ピラマイド、イコクシ、エソアトール、イコクシ、エソアトール	肝障害	関連が否定できない	リファブチン中止 強ミノ注、ウルソノ内服開始	★マイコブチン ★マイコブチン中止にて肝障害改善傾向を示したため。	回復
200615	・非定型抗酸菌症	47	男	クラリス、エソアトール、ピラマイド、イコクシ、エソアトール	GGT、GPTの上昇	関連が否定できない	放置	★Mycobutin ★マイコブチン 扱与中に上昇しているため。	回復
200616	・結核性リンパ節炎	39	女	イコクシ、エソアトール、ピラマイド、イコクシ、エソアトール、イコクシ、エソアトール	腹部燥痒感	関連が否定できない	2005年9月25日から上記症状が出現。9/29～アレックク処方で一時的改善したが、2006年1月から再度増強したため、2/2～ネオマレルミンTR処方したところ軽快した。	★Mycobutin★イソニアジド 症状発現時に内服にいたものであり、関連がある可能性がある。2006年6月に両薬剤とも中止後は症状消失していることから、両者のどちらかが原因と考えられる。	回復

表6 有害事象 Mycobutin

200617	・非定型抗酸菌症	1001004	26	男	■Mycobutin	エプガトール、ジブチカ、リリス、ロキニ、ムコタ、リアジン	白血球減少、口腔カンジダ症	軽症	関連有り	マイコブチン中止。ジフルカン投与(100mg/day)×14day	★Mycobutin リファジンをマイコブチンに変更して出現。中止後、リファジン再投与改善。腹部、頸部リガ節腫脹増悪にて一時的に使用していません。	
200618	・非定型抗酸菌症	1001073	68	男	■Mycobutin	バク、ジブチカ、バリエト、エビル、セルク、ストウリ、ビウエド、R、R、R、エプガトール、クレタ、テノシ、ストリトイタ	全身倦怠感	軽症	関連が否定できない	リファジン内服開始3日目あたりから全身のたるみ、食欲不振が出現。前回ダラブリンでも同様の症状あり。11月21日で投与中止とした。	★Mycobutin 同剤開始後より症状出現したため	回復
200619	・非定型抗酸菌症	1001123	36	男	■Mycobutin	カト、コト、ビル、ケリ、スジ、味カ、アト、ニコ、カトリ	発熱	軽症	関連が否定できない	2006.9.28～マイコブチン内服開始。10/3～頃より熱発みられ患者自己判断で中止。以後解熱。	★Mycobutin	回復
200620	・非定型抗酸菌症	1001127	47	男	■Mycobutin		12月はじめより徐々に全身に皮疹のみに→1月11日には全身に日疹となる。	軽症	関連が否定できない	19年1月12日よりマイコブチン中止。1月25日少しかゆみ、皮疹なし。	★Mycobutin 発生頻度高く、中止にて改善。	軽快