

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	
福江英尚	東京医科大学霞ヶ浦病院 感染症科、助教授	
高田 昇	広島大学医学部附属病院 輸血部助教授	
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検そのものが困難で、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、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①ABELCET、②Aptivus、③Daraprim、④DOXIL、⑤EpivirSyrup、⑥FUZEON、⑦IPOL、⑧ Mepron Suspension (Wellvone)、⑨ Mycobutin、⑩Retrovir I. V.、⑪Retrovir Syr.、⑫SULFADIAZINE、⑬VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution、⑭Viracept Oral Solution、⑮VISTIDE、⑯ZERIT oral solution の 16 品目を延べ 470 回、213 症例へ配布した。これらについて、治療経過を収集して解析を行いながら症例の集積を待っている。Doxil と Viread については早期に症例報告をまとめ公表して、国内での開発に役立てる予定である。新規抗 HIV 薬として Aptivus を導入し、耐性獲得した HIV の治療を行い始めた。HIV 感染母体から誕生した非感染児のために不活化ポリオワクチンの IPOL を導入して、母子に安全な HIV 診療を行ない情報を収集する。

(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。

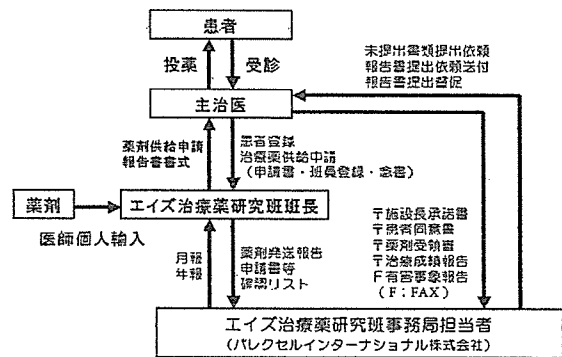


図 1

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。今年度は Aptivus と HIV 感染母体から誕生した非感染児のために不活化ポリオワクチンの IPOL 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(図 2)、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 18 年 3 月末日までに約 490,000 件となり、この 1 年間の利用件数は約 80,000 件となりニーズはかなり高く、活発に利用されている。

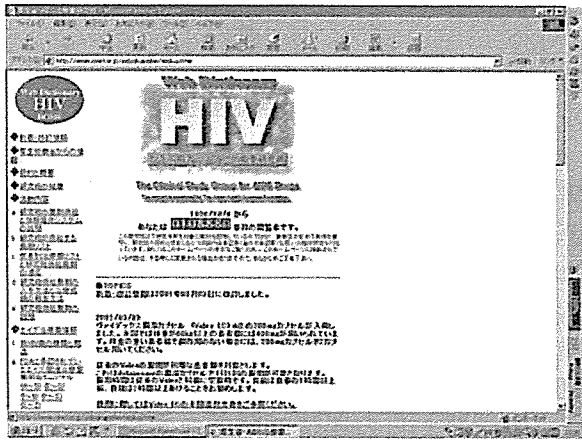


図 2

d. 治療研究試験

本研究でこれまでに取り扱った薬剤は表 1 の通りになっている。平成 17 年度の疾患別の症例数(表 2)は HIV 感染症 28 例、HIV・結核 11 例、MAC 予防 1 例、アスペルギルス 0 例、カポジ肉腫 22 例、カリニ肺炎 53 例、カンジダ症 0 例、クリプトコッカス髄膜炎 1 例、クリプトスポリジウム症 0 例、サイトメガロウイルス感染症 2 例、トキソプラズマ症 26 例、非定型抗酸菌症 9 例、母子感染予防 29 例、ST 合剤アレルギー 0 例であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(9 年間の送付数、9 年間の症例数、H16 の送付数、H16 の症例数)、ABELCET(53, 12, 1, 1)、Aptivus(3, 3, 3, 3)、Daraprim(534, 194, 64, 24)、DOXIL(193, 54, 70, 22)、EpiVir Syrup (389, 57, 39, 6)、FUZEON(4, 3, 3, 2)、FORTVASE(37, 18, 0, 0)、Kaletra Soft Gel Capsules(20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension (Wellvone)(413, 227, 95, 56)、Mycelex Troche(32, 11, 0, 0)、Mycobutin (699, 273, 37, 22)、NORVIR(34, 24, 0, 0)、Retrovir I. V. (190, 178, 25, 25)、Retrovir Syr. (448, 248, 41, 27)、SEPTRIN Pediatric Suspension(24, 24, 0, 0)、Stocrin(59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE(188, 91, 41, 15)、VALCYTE(149, 43, 0, 0)、VIDEX EC (125)(35, 20, 0, 0)、VIDEX EC (200)(20, 11, 0, 0)、VIDEX EC (250)(93, 32, 0, 0)、VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution(78, 16, 2, 1)、Viracept Oral Solution(77, 23, 10, 1)、VIRAMUNE Oral Solution(4, 2, 0, 0)、Viread(293, 88, 0, 0)、VISTIDE(74, 24, 10, 1)、ZERIT(272, 32, 25, 3)、Ziagen(14, 13, 0, 0)、ZITHROMAX(212, 87, 0, 0)、TPOI.(2, 2, 2, 2)となり、全薬剤の合計では 10 年間の送付が 4645 件、1850 症例、今年度の送付は 470 件、213 症例となった。

特に需要の多い薬剤は図 3 に示すが、表 3 に示すように引き続きトキソプラズマ症と非定型抗酸菌症であった。薬剤の効果についてはその一部を表 4 に示す。有害事象の報告は 21 件で表 5 に示す通りであり、重篤例が 5 例あり内 1 例は薬剤と「関連あり」2 例が「関連を否定できない」と評価されていた。

平成 17 年度までの参加医療機関(表 6)は 190 施設となり、このうち 13 施設は今年度新規に参加した。

D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成 18 年 3 月までに 490,000 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 10 年間の送付が 4645 件、1850 症例、今年度の送付は 470 件、213 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。

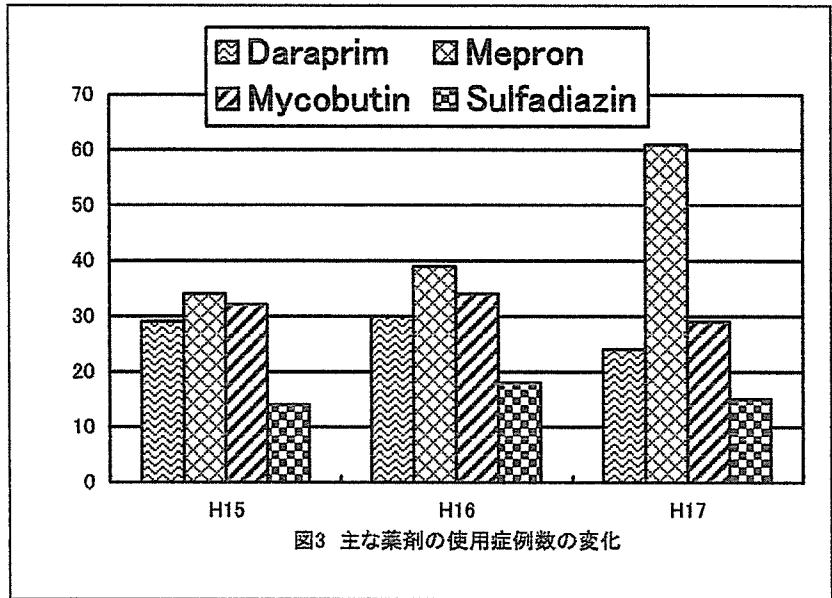


表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤 ('96年~'06年2月末)

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 Epivir
	4 FORTVASE
	5 FUZEON
	6 Kaletra soft gel caps
	7 Mepron Suspension
	8 Mycelex Troche
	9 NORVIR
	10 Retrovir I.V.
	11 Retrovir syr.
	12 Septerin Pediatric Suspension
	13 VFEND
	14 VIDEX EC
	15 VIDEX Pediatric powder for Oral Solution
	16 Viracept Oral Solution
	17 VIRAMUNE Oral Solution
	18 Viread
	19 VISTIDE
	20 ZERIT
	21 Ziagen
	22 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 Epivir
	2 IPOL
	3 Retrovir I.V.
	4 Retrovir syr.
	5 Septerin Pediatric Suspension
	6 Viracept Oral Solution
	7 ZERIT

表2-1 患者の適応疾患 (薬剤申請時の症例数)

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	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)	(2005.4.1～2006.2.28)	
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	28	380
HIV・結核	0	1	12	24	18	15	18	13	20	11	132
MAC予防	0	0	0	5	9	12	7	4	3	1	41
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
カポシ肉腫	0	0	0	0	4	5	9	7	7	22	54
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	23	33	44	53	225
カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	1	0	0	11
クリプトコッカス髄膜炎	0	0	2	0	0	2	0	3	2	1	10
クリプトスポリジウム症	0	0	0	0	0	0	0	1	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	61
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	202
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	9	132
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	29	258
ST合剤アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
未記入	12	2	3	4	0	0	0	0	0	0	21
計(症例数)	36	78	114	183	151	200	175	207	204	182	1,530
10年間の合計症例数 1,018症例 (診断名重複有：1,530症例)											

平成17年度【使用成績調査票】到着→61施設 133症例
 (内2005年11月以前に提出されたのは54施設 92症例)

※平成17年度は 2005.4.1～2006.2.28

表3 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	送付回数 10年間	症例数 10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	平成16年度	平成17年度
			(1996.4.1~ 1997.3.31) (送付回数)(症例数)	(1997.4.1~ 1998.3.31) (送付回数)(症例数)	(1998.4.1~ 1999.3.31) (送付回数)(症例数)	(1999.4.1~ 2000.3.31) (送付回数)(症例数)	(2000.4.1~ 2001.3.31) (送付回数)(症例数)	(2001.4.1~ 2002.3.31) (送付回数)(症例数)	(2002.4.1~ 2003.3.31) (送付回数)(症例数)	(2003.4.1~ 2004.3.31) (送付回数)(症例数)	(2004.4.1~ 2005.3.31) (送付回数)(症例数)	(2005.4.1~ 2006.2.28) (送付回数)(症例数)
ABELCET	53	12			4			15	2	25	6	1
Aptivus	3	3										3
Daraprim	534	194	18	46	55	43	49	40	59	81	79	64
DOXIL	193	54					6	12	33	37	35	70
Epivir	389	57		14	41	38	25	43	61	62	66	39
FUZEON	4	3									1	3
Hi Tech	3	3								2		1
FORTIVASE	37	18			1	35	16					
IPOL	2	2										
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11						10				
Mepron Suspension (Wellvone)	413	227	2	16	8	33	11	56	39	67	59	95
Mycellex-Troche	32	11	8	14	4	3	2	1				
Mycobutin	699	273	10	16	67	141	40	88	79	70	58	37
NORVIR	34	24		1	9	24	17					
Retrovir I.V.	190	178	1	5	19	23	20	31	20	20	26	25
Retrovir Syr.	448	248	9	33	49	64	32	55	44	44	61	41
SEPTIN Pediatric Suspension	22	22		3	3	1	1	8	1			
Stocrin	59	27				59	27					
SULFADIAZINE	188	91	3	16	13	11	6	8	17	32	31	41
VALCYTE	149	43						2	35	81	31	11
VFEND	1	1										1
VIDEX EC (125)	35	20							4			
VIDEX EC (200)	20	11										
VIDEX EC (250)	93	32							2			
Viracept Pediatric Powder for Oral Solution	78	16	5	9	4	3	2	8	11	12	11	2
Viracept Oral Solution	77	23		5	2	1	1	7	14	11	11	10
VIRAMUNE Oral Solution	4	2				4	2					
Virad	293	88			4	4	2	5	88	173	27	18
VISTIDE	74	24										
ZERIT	272	32										
Ziagen	14	13										
ZITHROMAX	212	87	1	34	16	40	15	48	58	68	51	25
計	4645 回	1850 (多剤併用含む)	57	212	350	543	491	568	590	805	559	470
			28	104	156	230	190	240	210	244	235	213

【10年間で計 1,018 症例】

1 部分:本年度は未使用薬剤

※平成17年度は 2005.4.1~
2006.2.28

表4 主な薬剤の効果 (2005/4/1~2006/2/28 回収分)

	Daraprim		DOXIL	Mepron	Mycobutin	VALCYTE	Retrovir syr. & I.V.	Viread
	単剤	合計						
使用患者数※1	38	60	98	193	174	27	261	49
成績表回収患者数	28	34	62	106	112	21	147	41
成績表未提出患者数	10	26	36	87	62	6	114	8
今回成績表回収患者数	8	10	18	33	27	6	26	8
データ採用患者数	7	9	16	29	27	6	24	8
症状の程度※2								
著効	3	2	5	6	3	0	0	0
有効	1	2	3	3	8	3	0	2
不変	2	4	6	12	10	3	18	2
無効	0	1	1	4	0	0	0	0
不明&未記入	1	0	1	4	6	0	6	4
CD4細胞数								
増加	5	6	11	14	19	5	8	6
不変	1	0	1	5	4	0	2	1
減少	0	2	2	5	1	1	6	0
不明&未記入	1	1	2	5	3	0	8	1
HIV-RNA量								
減少	3	8	11	14	16	5	3	6
不変	3	0	3	2	5	1	8	0
増加	0	0	0	7	2	0	4	1
不明&未記入	1	1	2	6	4	0	9	1

※1 中止、死亡、終了も含む1999/4/1~現在まで

※2 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

表5 報告された有害事象 (2005/4/1~2006/2/28) ①

平成18年2月28現在

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
-結核	1000853	37	男	■ Mycobutin	ゼリット、エビビル、カトラ	発熱、免疫再構築症候群	重篤	関連無し	コ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遷延し、大量ステロイド、大量γ-GI製剤を投与するも症状悪化し、多臓器障害にて同年1/25死亡された。	★ゼリット★エビビル★カトラ ★抗HIV剤投与によりCD4=19から102へ上昇し、免疫再構築症候群が発症した。	死亡
-粟粒結核	1000746	42	男	■ Mycobutin	レトロビル、ザイアシエン、カトラ	発疹、咳、肝機能障害	軽症	関連有り	PZAおよびBBを中止 マイコブチン中止として経過観察	★PZA 中止後に改善	回復
-非定型抗酸菌症	1000901	34	男	■ Mycobutin	クラリス、エサンブトール、セレスタミン、ゼリット、エビビル、レクジウア、ノービアソフトカプセル、ハナシハックス	側頭部痛、39.4℃の発熱	軽症	関連が否定できない	下肢から全身に発疹・拡大し、掻痒強いため、コンビビル+ネルフイナイ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。	★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、IRSと思われる所見なし。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が認められる(薬剤性のもの)。	軽快
-結核性リンパ管炎	1000937	38	女	■ Mycobutin	コンビビル、ピラセプト、イスコチン、ピラマイド、エフトール、ピトキサル、アロトール	発疹	軽症	関連有り	内服開始約2weeksで生じ、中止した。その後改善したため、そ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。	★イスコチン★マイコブチン ★エフトール★ピラマイド★ピトキサル★アロトール 内服開始約2weeksで生じ、中止した。その後改善したため、そ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
-非定型抗酸菌症	1000950	58	男	■ Mycobutin	クラリス、エサンブトール、ハクダ、シフルカン、イスコチン、ピラマイド、ピトキサル、エサンブトール、ハリキサ、オメガラール	発熱	中等度	関連無し	イスコチン、マイコブチン、エサンブトール、ピラマイドで結核治療中に熱発あり。薬剤中止にすぎみややかに解熱。マイコブチン、エサンブトール再開。イスコチン減感作にて再開開始は問題なし。 ブレドニン内服開始よりすみやかに消退。	★イスコチン もしくは ★イスコチン ★ピラマイド ★イスコチン減感作、ピラマイド中止にて解熱。現在、イスコチン常用量使用しているが、問題なし。	軽快
-粟粒結核	1000956	27	男	■ Mycobutin	レトロビル、エビビル、レイアタツ、イスコチン、エサンブトール、ピトキサル、ブレドニン、サイトテック	側頭リンパ節腫脹	中等度	関連無し	免疫再構築症候群による症状と思われる。 2005/8/11:PVL 390000 CD4 53 2005/9/12:PVL 8500 CD4 94	★レトロビル★エビビル★レイアタツ 免疫再構築症候群による症状と思われる。 2005/8/11:PVL 390000 CD4 53 2005/9/12:PVL 8500 CD4 94	軽快

表5 報告された有言事象 (2005/4/1~2006/2/...) ②

平成18年2月28現在

診断名	ID	年齢 (誕生日時)	性別	研究班供給薬	主な併用薬	有言事象の内容	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
・カリニ肺炎	1000722	64	女	■ Mepron	バクタ、リスパダール、アキネトン、ワイハックス、アキサルミン、ジフルカン、セリット、エビヒル、カトラ、ヒラセプト、ソヒラック入	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	薬剤投与やベネズメドールの内服を中止し、ヒラセプトに薬更。 2003/12/21 朝までカトラの内服を中止し、ヒラセプトに薬更。	★カレトラ カレトラの最終内服後14時間のNSRとなったため。	回復
・カリニ肺炎	1000886	30	男	■ Mepron	シスロマック、フラジール、フレドニン	発熱、全身の発赤、頭痛	軽症	不明	メプロン内服開始1日後に41℃の熱発と、全身の発赤。翌日には軽快。その後、頭痛はつづき、2005/7/22でメプロン中止。	★フラジール アメーバ赤痢に対し、フラジール投与されているが、内服自己中断すると40℃程度の発熱と腹部症状等が出ている。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、関連は不明。	回復
・カリニ肺炎				■ Mepron	ガスター D 錠、ロワック、ナミン、クアヒット、リスパダール錠、ファンカト	発赤、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℃)、全身(上半身)低位の 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。ポラミン内服。補液にて経過をみる。(Mepron 中止)	★メプロン 2005/4/6より抗生剤 CZOP を開始しており、その影響も否定できないが、CZOP は以前使用歴あり、問題なかった。	未記入
・結核	1000895	39	男	■ Mycobutin	イソコチン、エサンブトール、ピトキサル、ヒラマド、セリット、エビヒル、レイタック、バクタ、シフルカン、ガスター D、ホララミン、ガスモチン	肝障害	中等度	関連が否定できない	リファブチン中止 強ミ/柱、ウルソ内服開始	★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
・カリニ肺炎	1000904	45	男	■ Mepron	フレドニン、ツルバダ、カレトラ	好酸球増加	軽症	関連なし	2005/4/6~カリニ肺炎治療のためバクタ内服。4/11~薬剤(バクタ)のため好酸球増加した。	★バクタ バクタ中止により葉疹軽快。	回復
・カリニ肺炎	1000920	24	女	■ Mepron	ツルバダ、レクシヴァ、ワイスター、ジフルカン、ベリアクチン、ジスロマック、レントルミン、アレック	顔面紅斑・発熱(メプロン内服によると思われる)	中等度	関連有り	2005/7/13よりメプロン内服し、以後4日目に全身発疹・発熱あり、この時は外食した後ということ、何らかのウイルス感染を疑っていた。念のため7/19でメプロン中止し様子を見ていた。8/1よりメプロン再開したところ、再び粒石紅斑、発熱を認めため、メプロンは中止し、PSL5mg 内服、アレック内服で様子を見る。	★メプロン メプロン内服後110日に発熱、全身発疹ありメプロン中止にて軽快。その後再開したところ、再び粒石紅斑、発熱を認めため、メプロン中止したところ、発熱は軽快したことから。	軽快
・カリニ肺炎	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	★メプロン 他に使用薬剤なし。その他の原因も考えづらい。	回復

表5 報告された有害事象 (2005/4/1~2006/2/28) ③

平成18年2月28現在

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
・カリニ肺炎	1000922	35	男	Mepron	アルタット、ケリス、サイロリック、ハリソンロップ	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。	★メプロロン 新規に使用しはじめた薬がこれのみであるため、可能性が高い。 ★クラリス★ザイロリック7/8から内服しており、可能性は低い。 当院内服薬全て	軽快
・カリニ肺炎	1000943	55	男	Mepron	ウルリ、シスロマック、セルベックス、ピオフェルミン、タケプロン、酸化マグネシウム、ツルハダ、ストックリン、コンビヒル、カルトラ、エブシコム、ケリシット、エプトル、ピオフェルミンR、マルファ、トロベン、ロセフィン、レミナロン、アミガジン、カルベニオン、ロキソニン、ブルセルニト、ラキリハロン	病状悪化	重篤	関連が否定できない	原因検索と疾患加療(LDH上昇、発熱、血小板減少等)		さらなる症状悪化
・カリニ肺炎	1000986	27	女	Mepron	カロナル細粒、ロキソニン、タケプロン、マグミット、フレトニソロン	肝障害(12/14 AST 237 ACT 59 ACP 1782 T-bil 2.2 12/19(MAX) AST 4345 ALT 508 ALP 1967 T-bil 7.5)	重篤	関連が否定できない	2005/12/14の夕方よりMepronを中止。 強ミノ2A 連日投与。 安静を維持。	★Mepron 新たに開始した薬剤が他になく、ウイルス肝炎、自己免疫性肝炎なども否定されたため。	回復
・トキソプラズマ症	1000995	62	男	Daraprim SULFADIAZINE	アソガード、タラジン、カルバニオン、ガスター、グリセオール、ヒダントール	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FCT8.1万と減少。薬剤性を考え、2剤とも同日中止し、アミノアミン投与開始。2003/10/7PCT1.9万まで低下したが、10/14には30.7万と回復した。	★ダラプリム★スルファジアジン 薬物の併用をしなければならぬため、血小板減少をまねいた。	死亡
・トキソプラズマ症	1000949	46	女	Daraprim (今回成績票未着)	クレビット、ダラジン S、チエナム、ハンゴマイシン、水溶性アミノニン、アロピラチン、フルタル、オメプラー、ランツカス、メチロン	ピリメサミン 100mg/日投与して11日後に死亡	重篤	不明	2003/10月より発熱を呈するトキソプラズマ肺炎、悪性リンパ腫の女性。2004/10月よりピリメサミン100mg/日投与。その後一時中止しましたが、同年12/10より意識障害が出現し、トキソプラズマ肺炎増悪と判断し、12/15よりピリメサミンmg/日内服再投与。12/3よりCHOP療法開始し、12/9より心不全徴候が出現してしまいました。	★ピリメサミン 12/15日よりピリメサミン100mg/日内服再投与してました。 ★エンドキサン 2004/12/3よりCHOP療法開始し、1070mg/日投与開始してました。 ★アドリアシン 2004/12/3よりCHOP療法として、7トリプソ 30mg/日開始してました。 ★オンゴボン 2004/12/3よりCHOP療法として、オンゴン 1.4mg/日開始してました。	死亡
・トキソプラズマ症	1000959	44	男	Daraprim	イソハイト、ロイコロリン、ハイレニン、レントルミン、コンビヒル、ストック	尿路結石	未記入	関連有り	水分摂取を促すと同時に補液を行った。2005/1/19に排石を確認。以降は認めず。	★スルファジアジン 薬剤結晶を尿中に認められた。	死亡

表5 報告された有害事象 (2005/4/1~2006/2/...) ④

平成18年2月28現在

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
・トキンブラズマ症	1000918	47	男	■ Daraprim ■ SULFADIAZINE	ロイホリン、ミノマイシン、 バクタ、イリゾール、シ スロマック、ガスター-D、フ アーストン注、タソシン 注、ツイハル	急性腎障害	中等度	関連有り	補液と利尿剤	★スルファジアジン 尿路結石の排石により速や かに改善した。 Sulfadiazine の添付文書に 結石形成の記載があった。	回復
・カポジ肉腫	1000846	63	男	■ DOXIL	ペナハックス、ユナシン S、フエジン、ビクロック ス、モダシン、カルヘニン	貧血	軽症	関連有り	経過観察	★ドキシル 04/11/23DOXIL 投与後貧 血となる。 ★ドキシル 04/12/11DOXIL 投与後貧 血となる。	回復

表6 主な薬剤の有害事象〔臨床検査値異常〕 (2005/4/1~2006/2/28 回収分)

	Daraprim		DOXIL	Mepron	Mycobutin	VALCYTE	Retrovir syr. & I.V.	Viread
	単剤	+SULFADIAZINE 合計						
白血球数 (3000~10000/ μ l)	2	6	2	9	10	0	2	1
赤血球数 (300~600万/ μ l)	1	5	2	8	6	0	2	0
Hb (11~18 g/dl)	1	5	2	7	4	0	2	0
Htc (33~52%)	1	4	2	7	3	0	2	0
血小板数 (10~40万/ μ l)	1	5	1	7	5	0	5	0
好中球 (10~40%)	0	3	2	9	13	4	2	3
好酸球 (0~14%)	0	0	1	1	1	0	0	0
好塩基球 (0~10%)	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球 (20~50%)	2	3	1	0	5	0	6	0
単球 (1~12%)	3	5	3	10	8	0	2	0
TP (6~9 g/dl)	0	2	0	1	0	0	0	0
T-Bil (0.1~1.2 mg/dl)	1	1	0	3	4	0	6	4
GOT (< 40 IU/L)	1	3	2	9	9	0	1	2
GPT (< 45 IU/L)	1	4	2	8	13	0	1	2
γ -GTP (2~70 IU/L)	3	6	2	9	14	1	3	4
BUN (< 30 mg/dl)	1	4	1	2	2	0	0	0
クレアチニン (0.3~1.1 mg/dl)	4	4	0	4	2	1	0	0
尿酸 (2~8.5 mg/dl)	1	2	0	3	2	0	0	0
総胆汁酸 (110~260 mg/dl)	1	0	1	0	3	2	2	1
中性脂肪 (50~150 mg/dl)	4	3	4	8	11	5	2	3
グルコース (60~120 mg/dl)	0	1	1	4	3	0	0	1
尿蛋白 (-)	3	3	3	6	5	1	1	0
尿糖 (-)	1	0	1	1	0	1	0	0
尿潜血反応 (-)	4	2	3	3	3	1	1	0
尿沈渣異常	3	1	2	1	1	2	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、及び異常→異常(悪化)をカウント。

表7 薬剤供給申請のあった施設 (1996年～2006年2月末)

=2005年度の新規

1	相原内科小児科医院	64	国立病院機構大阪医療センター	127	東邦大学医療センター大森病院
2	青森県立中央病院	65	国立病院機構関門医療センター	128	東北大学病院
3	秋田大学医学部附属病院	66	国立病院機構九州医療センター	129	徳島県立中央病院
4	足利赤十字病院	67	国立病院機構札幌南病院	130	徳島大学病院
5	厚木市立病院	68	国立病院機構晴嵐荘病院	131	とちぎリハビリテーションセンター
6	石井記念愛染園附属愛染橋病院	69	国立病院機構仙台医療センター	132	獨協医科大学病院
7	石川県立中央病院	70	国立病院機構千葉医療センター	133	鳥取大学医学部附属病院
8	一宮市立市民病院	71	国立病院機構中信松本病院	134	富山医科薬科大学附属病院
9	茨城西南医療センター病院	72	国立病院機構東京病院	135	富山県立中央病院
10	いわき市立総合磐城共立病院	73	国立病院機構刀根山病院	136	豊橋市民病院
11	岩手県立中央病院	74	国立病院機構名古屋医療センター	137	都立荏原病院
12	岩手医科大学附属病院	75	国立病院機構西群馬病院	138	(財)東京都保健医療公社 大久保病院
13	岩手医科大学附属循環器医療器センター	76	国立病院機構西多賀病院	139	都立大塚病院
14	NTT東日本札幌病院	77	国立病院機構東宇都宮病院	140	都立駒込病院
15	愛媛県立中央病院	78	国立病院機構東埼玉病院	141	都立豊島病院
16	愛媛大学医学部附属病院	79	国立病院機構東名古屋病院	142	都立広尾病院
17	青梅市立総合病院	80	国立病院機構南岡山病院	143	都立府中病院
18	大垣市民病院	81	国立松本病院	144	都立墨東病院
19	大久保クリニック	82	済生会宇都宮病院	145	長岡赤十字病院
20	大阪市立十三市民病院	83	埼玉医科大学附属病院	146	長崎大学医学部・歯学部附属病院
21	大阪市立総合医療センター	84	さいたま赤十字病院	147	長野県立須坂病院
22	大阪赤十字病院	85	佐久総合病院	148	長野赤十字病院
23	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	86	札幌医科大学医学部附属	149	名古屋市立東市民病院
24	大田病院付属うの木診療所	87	産業医科大学病院	150	名古屋第一病院
25	大田原赤十字病院	88	静岡県立こども病院	151	名古屋大学医学部附属病院
26	大宮赤十字病院	89	静岡県立総合病院	152	奈良県立医科大学附属病院
27	荻窪病院	90	静岡済生会総合病院	153	成田赤十字病院
28	沖縄県立中部病院	91	自治医科大学病院	154	新潟県立中央病院
29	沖縄県立那覇病院	92	島根医科大学医学部附属病院	155	新潟市民病院
30	帯広厚生病院	93	社会保険中央総合病院	156	新潟大学医歯学総合病院
31	鹿児島市立病院	94	社会保険広島市民病院	157	西神戸医療センター
32	葛飾赤十字産院	95	順天堂伊豆長岡病院	158	日大板橋病院
33	神奈川県立こども医療センター	96	順天堂大学医学部附属順天堂医院	159	日本医科大学附属病院
34	神奈川県立循環器呼吸器病センター	97	昭和大学病院	160	日本赤十字社医療センター
35	亀田総合病院	98	市立堺病院	161	沼津市立病院
36	川崎市立川崎病院	99	市立静岡病院	162	芳賀赤十字病院
37	北里大学病院	100	市立函館病院	163	秦野赤十字病院
38	岐阜大学医学部附属病院	101	信州大学医学部附属病院	164	八王子医療刑務所病院
39	君津中央病院	102	新宿東口クリニック	165	浜松医科大学医学部附属病院
40	九州大学病院	103	諏訪赤十字病院	166	原町赤十字病院
41	京都市立病院	104	聖マリアンナ医科大学病院	167	兵庫医科大学病院
42	京都第一赤十字病院	105	聖隷三方原病院	168	兵庫県立尼崎病院
43	京都府立医科大学附属病院	106	聖路加国際病院	169	広島市立広島市民病院
44	杏林大学医学部付属病院	107	仙北組合総合病院	170	広島大学医学部附属病院
45	近畿大学医学部附属病院	108	立川相互病院	171	深谷赤十字病院
46	近畿中央病院	109	千葉県立東金病院	172	福島県立医科大学附属病院
47	熊本市民病院	110	千葉大学医学部附属病院	173	藤枝市立総合病院
48	熊本大学医学部附属病院	111	千葉労災病院	174	富士宮市立病院
49	久留米大学病院	112	筑波大学附属病院	175	船橋市立医療センター
50	群馬県立ガンセンター	113	筑波大学臨床医学系	176	防衛医科大学校病院
51	群馬大学医学部附属病院	114	土浦協同病院	177	北海道がんセンター
52	慶応義塾大学病院	115	帝京大学医学部附属病院	178	北海道大学病院
53	県西部浜松医療センター	116	東海大学医学部附属病院	179	松戸市立病院
54	神戸市立中央市民病院	117	東葛病院	180	三重大学医学部附属病院
55	公立八女総合病院	118	東京医科歯科大学医学部附属病院	181	武蔵野赤十字病院
56	国保旭中央病院	119	東京医科大学病院	182	名城病院
57	国立霞ヶ浦病院	120	東京医科大学霞ヶ浦病院	183	山形市立病院済生館
58	国立京都病院	121	東京警察病院	184	山形大学医学部附属病院
59	国立国際医療センター	122	東京慈恵会医科大学附属病院	185	山梨県立中央病院
60	国立渋川病院	123	東京女子医科大学病院	186	山梨大学医学部附属病院
61	国立栃木病院	124	東京大学医科学研究所	187	横浜市立市民病院
62	国立長野病院	125	東京大学医学部附属病院	188	横浜市立大学医学部附属病院
63	国立西埼玉中央病院	126	東京都済生会中央病院	189	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
				190	琉球大学医学部附属病院

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も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。本年度(平成18年4月1日～平成19年2月28日)の申請は患者数延べ272例(昨年同期245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614件(昨年同期571件、昨年同期559件)であった。今年度の患者数、年間供給件数ともに昨年比で増加を示した。しかし、昨年度より送付が増加した薬剤はDaraprim、Mepron、Mycobutinで、カリニ肺炎、非定型抗酸菌症が増加し承認済み薬剤の不足となったためである。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。平成18年度の疾患別の症例数はHIV感染症15例、HIV・結核22例、MAC予防5例、アスペルギルス0例、カポジ肉腫17例、カリニ肺炎71例、カンジダ症0例、クリプトコッカス髄膜炎0例、クリプトスポリジウム症0例、サイトメガロウイルス感染症1例、トキソプラズマ症38例、非定型抗酸菌症17例、母子感染予防35例、ST合剤アレルギー0例であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(過去の送付数、過去の症例数、H18の送付数、H18の症例数)ABELCET(53, 12, 0, 0)、Aptivus(24, 10, 15, 5)、Daraprim(630, 230, 85, 36)、DOXIL(276, 72, 72, 18)、Epivir Syrup(433, 62, 39, 5)、FUZEON(17, 6, 11, 2)、FORTVASE(37, 18, 0, 0)、KaletraSoft Gel Capsules(20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension (Wellvone)(600, 309, 164, 77)、Mycelextroche(32, 11, 0, 0)、Mycobutin(771, 326, 60, 46)、NORVIR(34, 24, 0, 0)、Prezista(11, 3, 11, 3)、Retrovir I.V.(219, 207, 22, 22)、Retrovir Syr.(498, 282, 38, 25)、SEPTRIN Pediatric Suspension(26, 26, 3, 3)、Stocrin(59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE(245, 115, 51, 24)、VFEND(2, 1, 0, 0)、VALCYTE(149, 43, 0, 0)、VIDEX EC(125)(35, 20, 0, 0)、VIDEX EC(200)(20, 11, 0, 0)、VIDEX EC(250)(93, 32, 0, 0)、VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution(78, 16, 2, 1)、Viracept Oral Solution(77, 23, 10, 1)、VIRAMUNE Oral Solution(4, 2, 0, 0)、Viread(293, 88, 0, 0)、VISTIDE(84, 25, 9, 1)、ZERIT(297, 34, 21, 2)、Ziagen(14, 13, 0, 0)、ZITHROMAX(212, 87, 0, 0)、IPOL(2, 2, 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。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
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。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 Abelcet 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。今年度は全体で 17 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。

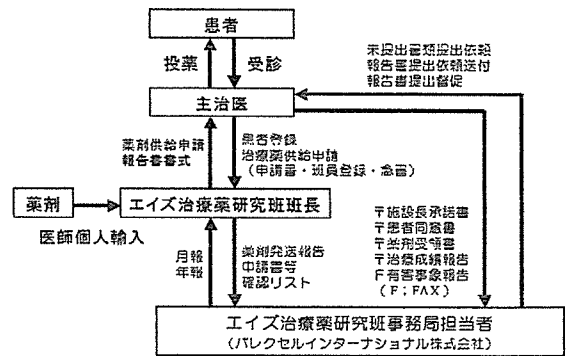


図 1

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 と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(図 2)、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。

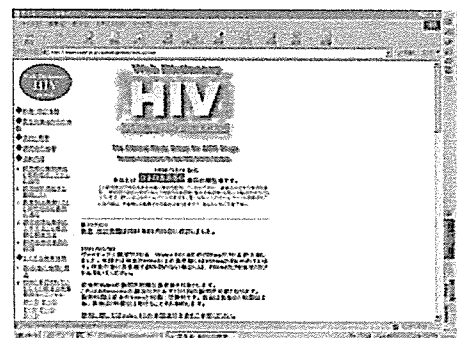


図 2

d. 治療研究試験

本研究でこれまでに取り扱った薬剤は表 1 の通りになっている。疾患別の症例数(表 2)は HIV 感染症 15 例、HIV・結核 22 例、MAC 予防 5 例、アスペルギルス 0 例、カボジ肉腫 17 例、カリニ肺炎 74 例、カンジダ症 0 例、クリプトコッカス髄膜炎 0 例、クリプトスポリジウム症 0 例、サイトメガロウイルス感染症 1 例、トキソプラズマ

症 38 例、非定型抗酸菌症 17 例、母子感染予防 35 例、ST 合剤アレルギー 0 例であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名（過去の送付数、過去の症例数、H18 の送付数、H18 の症例数）ABELCET (53, 12, 0, 0)、Aptivus (24, 10, 15, 5)、Daraprim (630, 230, 85, 36)、DOXIL (276, 72, 72, 18)、Epivir Syrup (433, 62, 39, 5)、FUZEON (17, 6, 11, 2)、FORTVASE (37, 18, 0, 0)、Kaletra Soft Gel Capsules (20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension (Wellvone) (600, 309, 164, 77)、Mycelex Troche (32, 11, 0, 0)、Mycobutin (771, 326, 60, 46)、NORVIR (34, 24, 0, 0)、Prezista (11, 3, 11, 3)、Retrovir I.V. (219, 207, 22, 22)、Retrovir Syr. (498, 282, 38, 25)、SEPTRIN Pediatric Suspension (26, 26, 3, 3)、Stocrin (59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE (245, 115, 51, 24)、VFEND (2, 1, 0, 0)、VALCYTE (149, 43, 0, 0)、VIDEX EC (125) (35, 20, 0, 0)、VIDEX EC (200) (20, 11, 0, 0)、VIDEX EC (250) (93, 32, 0, 0)、VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution (78, 16, 2, 1)、Viracept Oral Solution (77, 23, 10, 1)、VIRAMUNE Oral Solution (4, 2, 0, 0)、Viread (293, 88, 0, 0)、VISTIDE (84, 25, 9, 1)、ZERIT (297, 34, 21, 2)、Ziagen (14, 13, 0, 0)、ZITHROMAX (212, 87, 0, 0)、IPOL (2, 2, 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。特に需要の多い薬剤は図 3 に示すが、表 3 に示すように引き続きトキソプラズマ症と非定型抗酸菌症であった。薬剤の効果は表 4 に有害事象の報告は 23 件で表 5 に示す通りであり、中等症と軽症であった。

平成 18 年度までの参加医療機関(表 6)は 203 施設となり、このうち 13 施設は今年度新規に参加した。

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。

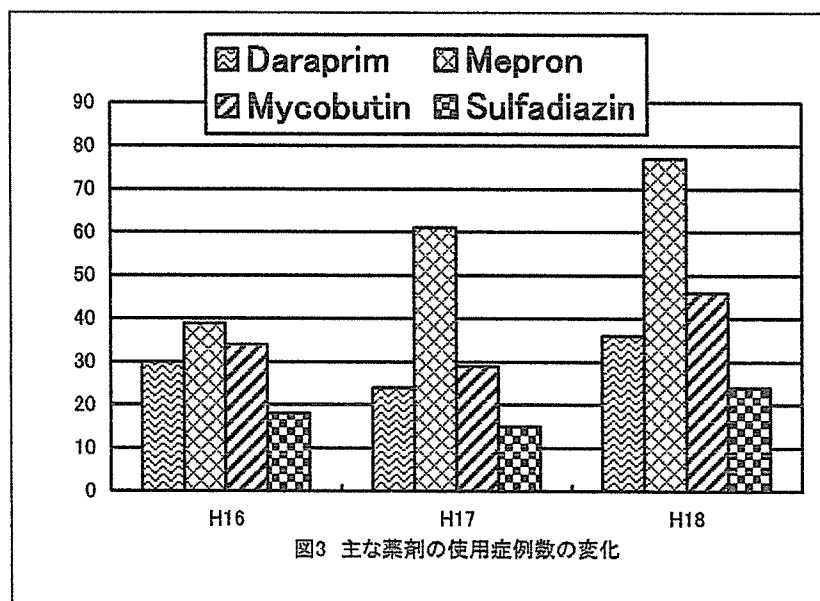


表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤 ('96年~'07年2月末)

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 Epivir
	4 FORTVASE
	5 FUZEON
	6 Kaletra soft gel caps
	7 Mepron Suspension
	8 Mycelex Troche
	9 NORVIR
	10 PRFZISTA
	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 Epivir
	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 (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~ 2001.3.31)	平成13年度 (2001.4.1~ 2002.3.31)	平成14年度 (2002.4.1~ 2003.3.31)	平成15年度 (2003.4.1~ 2004.3.31)	平成16年度 (2004.4.1~ 2005.3.31)	平成17年度 (2005.4.1~ 2006.3.31)	平成18年度 (2006.4.1~ 2007.2.28)	計
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