

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
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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福武 勝幸

平成20(2008)年3月

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

(厚生労働省エイズ治療薬研究班)

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 福武 勝幸

平成20(2008)年3月

目次

I. 総括研究報告書 (兼分担研究報告書)

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(H19-政策創薬-一般-002)

研究代表者 東京医科大学 福武勝幸 1

日本での市販に先行した Prezista による治療試験 14

資料 60

1. 薬剤供給フローチャート
2. 薬剤供給書式
3. 新規採用薬 Panretin®(alitretinoin)gel 0.1% 説明書

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 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60万件を超えている。

平成8年4月1日から平成20年2月28日までに、延べ2,455例(昨年まで2,154症例)へ6,160件(昨年まで5,363件)の薬剤送付(IFNを除く)が行われた。本年度(平成19年4月1日～平成20年2月28日)の申請は患者数延べ271例(昨年同期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、今年度の薬剤送付件数は682件(昨年同期618件、昨年同期574件)であった。今年度の患者数、年間供給件数ともに昨年度より増加を示した。しかし、昨年度より送付が増加した薬剤はDaraprim, Mepron, Mycobutinで、ニューモシスチス肺炎、非定型抗酸菌症が増加し、承認済み薬剤のみでは種類が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19年度の疾患別の症例数はHIV感染症自体19例、HIV・結核22例、MAC予防9例、アスペルギルス0例、カポジ肉腫6例、ニューモシスチス(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2例、トキソプラズマ症33例、非定型抗酸菌症17例、母子感染予防50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、H19の送付数、H19の症例数)ABELCET(53, 12, 0, 0)、Aptivus(32, 12, 6, 2)、Daraprim(724, 264, 78, 31)、DOXIL(295, 76, 6, 4)、Epivir Syrup(476, 69, 37, 7)、FUZEON(30, 7, 11, 1)、FORTVASE(37, 18, 0, 0)、Kaletra Soft Gel Capsules(20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension(Wellvone)(853, 396, 219, 77)、Mycelex Troche(32, 11, 0, 0)、Mycobutin(887, 380, 106, 49)、NORVIR(34, 24, 0, 0)、Prezista(83, 17, 66, 12)、Retrovir I.V.(249, 237, 26, 26)、Retrovir Syr.(540, 314, 36, 28)、ST Pediatric Suspension(30, 30, 0, 0)、Stocrin(59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE(302, 138, 47, 22)、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, 0, 0)、Viracept Oral Solution(104, 28, 12, 3)、VIRAMUNE Oral Solution(4, 2, 0, 0)、Viread(293, 88, 0, 0)、VISTIDE(91, 28, 6, 3)、ZERIT(318, 36, 18, 2)、Ziagen(20, 15, 6, 2)、ZITHROMAX(212, 87, 0, 0)、IPOL(2, 2, 0, 0)となり、全薬剤の合計では11年間の送付が延べ6160件、2455症例、今年度の送付は682件、271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。また、今年度は抗HIV薬の新薬Prezistaが66回12例に送付されたのが特徴であった。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。

分担研究者氏名	所属機関名	職名
青木 眞	東京医科大学臨床検査医学 兼任講師	
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	東京医科大学血液凝固異常症 遺伝子研究寄附講座 講師	
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	

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。今年度は全体で 17 種類の薬剤を研究対象とした。平成 19 年 4 月 1 日より平成 20 年 2 月

29日までに延べ271症例に682回薬剤を送付した。

(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。

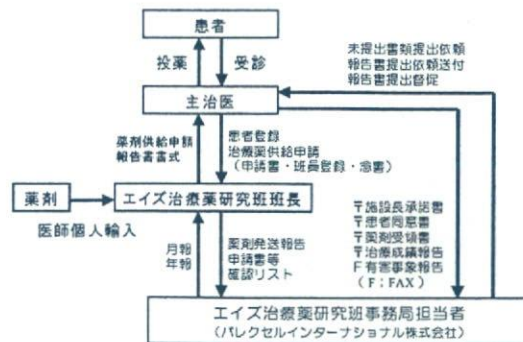


図1

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。2008年度はカボジ肉腫の治療薬としてPanretin Gel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600,000件を超え、活発に利用されている。

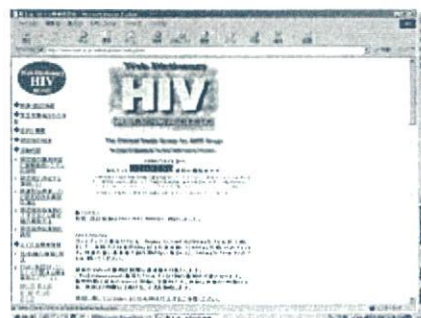


図2

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感染症自体19例、HIV・結核22例、MAC予防9例、アスペルギルス0例、カボジ肉腫6例、ニューモシスチス(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2例、トキソプラズマ症33例、非定型抗酸菌

症 17 例、母子感染予防 50 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、H19 の送付数、H19 の症例数）ABELCET (53, 12, 0, 0)、Aptivus (32, 12, 6, 2)、Daraprim (724, 264, 78, 31)、DOXIL (295, 76, 6, 4)、Epivir Syrup (476, 69, 37, 7)、FUZEON (30, 7, 11, 1)、FORTVASE (37, 18, 0, 0)、Kaletra Soft Gel Capsules (20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension (Wellvone) (853, 396, 219, 77)、Mycelex Troche (32, 11, 0, 0)、Mycobutin (887, 380, 106, 49)、NORVIR (34, 24, 0, 0)、Prezista (83, 17, 66, 12)、Retrovir I. V. (249, 237, 26, 26)、Retrovir Syr. (540, 314, 36, 28)、ST Pediatric Suspension (30, 30, 0, 0)、Stocrin (59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE (302, 138, 47, 22)、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, 0, 0)、Viracept Oral Solution (104, 28, 12, 3)、VIRAMUNE Oral Solution (4, 2, 0, 0)、Viread (293, 88, 0, 0)、VISTIDE (91, 28, 6, 3)、ZERIT (318, 36, 18, 2)、Ziagen (20, 15, 6, 2)、ZITHROMAX (212, 87, 0, 0)、IPOL (2, 2, 0, 0) となり、全薬剤の合計では 11 年間の送付が延べ 6160 件、2455 症例、今年度の送付は 682 件、271 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ニューモシスチス肺炎、トキソプラズマ症と非定形抗酸菌症の治療薬であった。また、今年度は抗 HIV 薬の新薬 Prezista が 66 回 12 例に送付されたのが特徴であった。薬剤の効果は表 4 に示すが、Prezista は 9 例中 7 例で有効であった。有害事象の報告は 18 件で表 5 に示す通りであり、重篤例が 2 例含まれた。

平成 19 年度までの参加医療機関(表 6)は 213 施

設となり、このうち 10 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 600,000 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 12 年間の送付が延べ 6160 件、2455 症例、今年度の送付は 682 件、271 症例 (H20.2.29.現在) 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形抗酸菌症の治療薬であった。また、今年度は抗 HIV 薬の新薬 Prezista が 66 回 12 例に送付されたのが特徴であった。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。

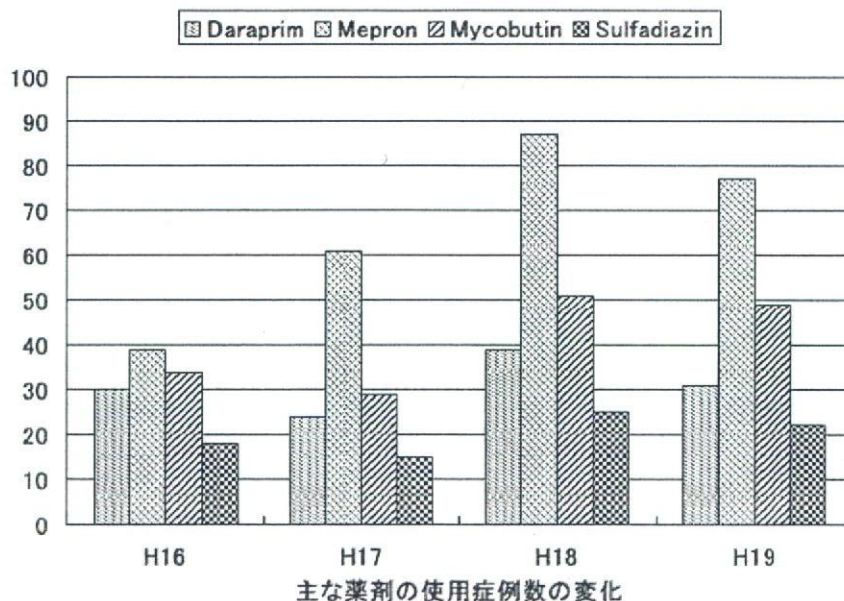


表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤 ('96年~'08年2月末)

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 PREZISTA 11 Retrovir I.V. 12 Retrovir syr. 13 Septerin Pediatric Suspension 14 Stocrin 15 VFEND 16 VIDEX 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	2 DOXIL、Panretin gel
カリニ肺炎	1 Daraprim 2 Hi Tech 3 Kaletra 4 Mepron Suspension 5 Mycobutin 6 Septerin Pediatric Suspension 7 Viread 8 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 Kaletra 3 Mepron Suspension 4 Mycobutin 5 VISTIDE 6 ZITHROMAX
母子感染予防	1 Epivir 2 Retrovir I.V. 3 Retrovir syr. 4 Septerin Pediatric Suspension 5 Viracept Oral Solution 6 ZERIT
ポリオ不活化ワクチン	1 IPOL

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 (1998.4.1~ 1999.3.31)	平成11年 (1999.4.1~ 2000.3.31)	平成12年 (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~ 2007.3.31)	平成19年度 (2007.4.1~ 2008.2.29)	計
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	17	19	404
HIV・結核	0	1	12	24	18	15	18	13	20	13	23	22	179
MAC予防	0	0	0	5	9	12	7	4	3	2	6	9	57
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
カポシ肉腫	0	0	0	0	4	5	9	7	7	22	17	6	77
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	23	33	44	58	84	71	385
カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	1	0	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	0	10
クリプトスポリウム症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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	2	64
トキノプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	39	33	274
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13	19	17	172
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	46	50	365
ST合剤アレルギー	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
未記入	12	2	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	21
計(症例数)	36	78	114	183	151	200	175	207	204	193	252	229	2,022

12年間の合計症例数 1,376症例 (診断名重複有：2,022症例)

平成19年度【使用成績調査票】到着→59施設 152症例

※平成19年度は2007.4.1~2008.2.29

表3 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	送付回数		症例数		平成8年度 (1997.3.31~1998.4.1)		平成9年度 (1998.3.31~1999.4.1)		平成10年度 (1999.3.31~2000.4.1)		平成11年度 (2000.3.31~2001.4.1)		平成12年度 (2001.3.31~2002.4.1)		平成13年度 (2002.3.31~2003.4.1)		平成14年度 (2003.3.31~2004.4.1)		平成15年度 (2004.3.31~2005.4.1)		平成16年度 (2005.3.31~2006.4.1)		平成17年度 (2006.3.31~2007.4.1)		平成18年度 (2007.3.31~2008.4.1)		平成19年度 (2008.2.29)			
	12年間	12年間	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例	送付	症例
ABELCET	53	12			4	1																								
Aptivus	32	12																												
Daraprim	724	264	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	59	20	81	28	79	30	75	24	101	39	78	31				
DOXIL	295	76					14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	66	8	44	6	45	5	37	4				
Epiriv	476	69																												
FUZEON	30	7																												
Hi Tech	7	7																												
FORTVASE	37	18					1	1	35	16	1	1																		
IPOL	2	2																												
Kaletra Tablets	2	2																												
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11																												
Meproton Suspension (Wellvone)	853	396	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	39	24	67	34	59	39	118	61	198	87	219	77				
Mycelx Troche	32	11	8	2	14	2	4	2	3	2	2	2	1	1																
Mycobutin	887	380	10	8	16	9	67	26	141	40	133	35	88	30	79	37	70	32	58	34	49	29	70	51	106	49				
NORVIR	34	24					1	1	9	6	24	17																		
Panretin gel	1	1																												
PREZISTA	83	17																												
Retrovir I.V.	249	237	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	19	26	26	32	32	26	26	26	26				
Retrovir Syr.	540	314	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	44	26	44	23	61	30	53	36	44	29	36	28				
SEPTIN Pediatric Suspension	23	23					3	3	4	4	1	1	5	5	8	8	1	1												
Stocrin	59	27																												
SULFADIAZINE	302	138	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	17	10	32	14	31	18	47	15	61	25	47	22				
VALCYTE	149	43																												
VFEND	2	1																												
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	104	28					5	2	15	8	1	1	3	2	7	2	14	3	11	1	11	3	12	1	13	2	12	3		
VIRAMUNE Oral Solution	4	2																												
Viread	293	88																												
VISTIDE	91	28					4	4	4	2	4	3	5	4	21	5	20	4	6	1	11	1	10	1	6	3				
ZERIT	318	36																												
Ziagen	20	15																												
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1														
計	6160	2455	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	240	590	210	805	244	559	235	575	245	728	302	682	271				

【12年間で計 1,376 症例】

1 部分・本年度は未使用薬剤

※平成19年度は 2007.4.1~2008.2.29

表4 主な薬剤の効果 (2007/3/1~2008/2/28)

	Daraprim		DOXIL	Mepron	Mycobutin	PREZISTA	Retrovir		
	単剤	+ Sulfadiazine 合計					Syr.	I.V.	合計
成績表回収対象患者数	12	25	4	84	50	12	30	28	58
成績表回収患者数(今回)	3	18	7	42	29	9	16	25	41
テータ採用患者数	4	17	5	49	29	9	16	25	41
症状の程度*									
著効	0	3	1	9	6	0	0	0	0
有効	0	1	2	9	5	1	0	1	1
不変	2	4	2	13	2	4	7	16	23
無効	0	3	0	2	2	0	0	0	0
不明&未記入	2	6	0	16	14	4	9	8	17
CD4細胞数									
増加	0	7	3	32	20	8	3	14	17
不変	1	0	0	1	2	0	0	1	1
減少	0	2	0	7	3	1	1	2	3
不明&未記入	3	8	2	9	4	0	12	8	20
HIV-RNA量									
減少	0	7	3	34	18	7	1	4	5
不変	1	0	0	1	5	0	7	10	17
増加	0	2	0	6	1	2	3	4	7
不明&未記入	3	8	2	8	5	0	5	7	12

* 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 (2007/4/1~2008/2/28) ①

平成20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	発生日時	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
・HIV 感染症	1000116	42	男	■ PREZISTA	ツルハダ、ロヘミン、ビオア エルミン、ジスロマック、イフ ジコム、ニゾラールクリーム、 ダラシン T ゲル、キンダベ ート軟膏、MK-0518、ノ ビアアフト、サイアジエン、 フローゼ、ハクタ、シフルカ ン、スロー-K、リハンチル	皮疹	2007年 8月18日 午前0時	軽症	関連が否定出来ない	無処置。経過観察にて消 (2007.9.27には消失)	★PREZISTA 内服開始後に生じているか ら。 ★MK-0518 同上	回復
・HIV 感染症	1000514	40	男	■ PREZISTA	MK-0158、RTV、ゼオオ ツクス、d4T	腹痛	2007年 12月19日	軽症	関連が否定出来ない	12月に入って腹痛を再度認めるよ うになった。	★MK-0518 ★PREZISTA ★d4T ★3TC 以上からしばしば腹痛を訴えて いたが、関連は否定出来ない。	未 記 入
・HIV 感染症	1000981	40	男	■ PREZISTA	ザイゾン、ノビアアフト カブセル、ハクタ、アモバン、 ツルハダ、レトピル、カレト ラリアトカブセル	発疹	2007年 11月12日	中等度	関連が否定出来ない	痒みのある発疹が全身に拡大(発 熱はなし)、ジフルマック処方し、内服薬 は継続したところ軽快した。	★TMC125 発疹が最も多い有害事象 の報告あり、内服継続して2 週間目から4週目までに自 然軽快すると知られている。 ★PREZISTA 7%に発疹を認める報告あ り、重症化は<0.3%と記載さ れている。	回復
・HIV 感染症	1001288	31	男	■ PREZISTA	MK-0158、RTV、ツル ハダ	軟便	2007年 12月3日	軽症	関連有り	MK-0518と Aptivus 開始後軟便と なった。1日1回で問題ない。	★MK-0518 ★PREZISTA この2剤開始後軟便となっ た。	未 記 入
・カリニ肺炎	1001014	40	男	■ Mepron	ツルハダ、ストックリン、ジ スロマック	白血球(好中球)減少	2006年 2月9日 午前9時	未記入	未記入	被疑薬としてメプロンが上がり中 止。その後改善した。	★Mepron 2/3~開始。2/4~白血球(好 中球)↓ 未記入	回復
・カリニ肺炎	1001327	76	男	■ Mepron ■ Mycobutin	カレトラ、ツルハダ、イスコチ ン、リアゾン、エフトール、 ヒトキサル、アモキシシ ン	未記入		未記入	未記入			死亡
・非定型抗酸菌症	1001020	34	男	■ Mycobutin	ハキシル、トグマチール、テ ハス、レントルミン、セハソ ン、レクダグア、コンヒセル、 ハクタ、エソニアトール、ジ スロマック、シルテック	嘔吐	2006年 2月	軽症	不明	対症療法行ったが、症状軽快せ ず、最終的には自己休薬(中断)と なった。	★ジスロマック ★エソニアトール ★マイコブチン 同時に自己中断し症状消 失。	回復
・結核	1001164	73	男	■ Mycobutin		黄疸出現(TBil>3.0)	2006年 12月25日	未記入	関連が否定できない	TBil 上昇あり(カレトラと Mycobutin の併用)。Mycobutin の投与量を減 らして改善した。 (max TBil7.5mg/dl(1/12)) Mycobutin 中止。	★Mycobutin ★カレトラ 相互作用が知られている	回復
・非定型抗酸菌症	1001208	34	男	■ Mycobutin	クラリス、エソニアトール、カ レトラ、ツルハダ、ハリキサ、 ハクタ	肝機能障害	未記入	軽症	関連が否定できない		★Mycobutin 中止にて改善(1週間後)	回復

表5 報告された有害事象 (2007/4/1~2008/2/28) ②

平成20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	発生日時	程度 (主治医判断)	薬利との因果関係	経過と処置	関連有ると思われる薬剤	転帰
・MAC予防	1001237	67	男	■ Mycobutin	ゼリット、エビヒル、カトラ、レブリゾール、ハリス、イソニアジド、ゾラフィド、オキサリジン、イソニアジド、トールピラード、エムリバ、バクタレリアクツ、ノビア、フレトニ	白血球減少	2007年9月	軽症	関連が否定出来ない	マイコブチン中止、ニューキノロン剤へ変更。 ※多くの合併日和見感染症治療のために使用した抗菌剤による骨髄抑制の影響も否定できない。	★マイコブチン 中止後、検査所見改善。 治療のために使用した抗菌剤による骨髄抑制の影響も否定できない。	回復
・非定型抗酸菌症	1001258	36	女	■ Mycobutin	レイタツツ、ノビアソフ、ツルハダ、ガスター-D、カリス、バクタ、シロキサン、イスコチン、イソゾール	発熱(37~38℃)	2007年7月28日	軽症	関連が否定出来ない	解熱剤で対処し、1ヶ月後受診時と同様。この間 CRP 陰性にて薬剤投与を疑い、8/29 休薬する。	★Mycobutin 投与開始より発熱あり、休薬後解熱した。	軽快
・播種性 MAC 症	1001285	48	男	■ Mycobutin	ガスター-D、シフルカン、クラリス、イソゾール	白血球減少 悪心、嘔吐	2007年10月17日 2007年12月頃	重篤 重篤	関連無し 関連無し	薬剤(ガスター、パルクイサ、ジフルカン、ゼリット)を中止し、G-CSFを投与した。10月24日には改善した。 補液、安静で軽快、増悪を繰り返していた。2008年1月に入り、マイコブチンを含め内服を中止。現在も内服していない。	★ガスター★パルクイサ ★ジフルカン★ゼリット 中止により改善したため 未記入	回復 回復
・トキノプラズマ症	1001068	27	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine		皮疹(薬疹 s/o)	2006年6月29日午後0時	中等度	関連が否定できない	被疑薬一時中止し、PSL内服加療	★Sulfadiazine 薬疹 s/o 以前より開始した 為 ★Daraprim 薬疹 s/o 以前より開始した 為(ただし、こちらは再開した 問題なかった)	回復
・トキノプラズマ症	1001183	30	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	イソゾール、ロイコホリン、タラシ、サジテン、ウレシト	皮疹/落屑	2007年2月20日	中等度	関連が否定できない	2007年2月20日頃より、体幹・四肢に皮疹出現。ステロイド外用行うも2/23には上肢の皮疹は紅皮症様となり、Sulfadiazineを中止。	★Sulfadiazine 中止にて皮疹軽快のため	回復
・トキノプラズマ症	1001355	27	女	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	イスコチン、イソゾール、アラマト、イマクダ、ホベシ、タリオン、アラゾール、アムピシリン、チノロン、ガスター、オメガラール、ハリエト、チカト、フレトニ	汎血球減少症	2008年1月	中等度	関連が否定できない	白血球、ヘモグロビン、血小板の減少を認めため、トキノプラズマに対する治療をアラゾール、スルファジアジンからバクタ(内服)へ変更。(白血球:1/5:3500→1/30:1600 Hb:1/5:11.7→1/17:8.0 Plt:1/5:17.3→1/17:12.5)	★Daraprim★オメガラール 白血球減少の原因の可能性を否定出来ないため。	軽快
・トキノプラズマ症	1001271	38	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	ロイコホリン、ガスター、ビオフルミン R、ユサン、セフォクサス、アゼチシ/アエン、グリンセオール、セルシン、ブリンヘラン、セフタゾール	血、血小板減少症 2007.8.20 白血球減少症 2007.8.29	2007年8月20日	重篤	関連が否定できない	8/22、Daraprim、Sulfadiazine 中止。	★Sulfadiazine 当時敗血症も合併しており因果関係がわかりにくかった。Daraprim、Sulfadiazine 中止したが血小板減少は遷延し、8/29 には WBC 1000、plt7000に1。 8/29-9/3 ノイロロジン使用。 9/7 バクトラミン開始。9/14 WBC 1000となりバクトラミン中止。10/10 Daraprim、ロイコホリン再開するも血小板減少(一)、白血球減少(一)。 (8/23より、AZT、3TC、カルトラ開始)	回復

表5 報告された有害事象 (2007/4/1~2008/2/28) ③

平成20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	発生日時	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
・トキソプラズマ症	1001336	33	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	ロイコリン錠、カスター錠、アモキシシリン錠、インテハン坐剤、ナセリン坐剤、ブリンパラン注、グリセオール、テカトロン、T3、ウイーン D、小半翼加苾希湯、ツルハダ、ストリグリン	白血球減少 1800 ↓ 血小板減少 13.2 万 ↓ creatinine 2.1 ↑ (これは尿管結石も考えられます)	2008年1月4日午前10時	中等度	関連が否定できない	経過観察(及び点滴増量)	★ Daraprim ★ Sulfadiazine ★ ロイコリン H19.12.26 投与後に発生	軽快
					嘔気 (H19.12.27)、嘔吐 (H19.12.28) 発熱 (H20.1.3) 当初からあったが次第に食欲低下し、H20.1.4より点滴開始。頭痛も当初からあったが次第に増強	未記入	中等度	不明	嘔気と嘔吐に対してブリンパラン 10mg iv 効果なく、ナウゼリン坐剤 30mg 使用。発熱に対してはクローリングとインテハン坐剤 50mg 使用。食欲低下に対しては点滴治療。頭痛に対してはインテハン坐剤 50mg とグリセオール 200ml × 2 回/日点滴。	★ Daraprim ★ Sulfadiazine ★ ロイコリン H19.12.26 投与後に発生	軽快	
・母子感染予防	1001250	0	男	■ Retrovir syr.	エナジ S、ラッカ B R、インクレミン	構音障害 左上下肢のしびれ～動き slow～力が入らない	2008年1月7日午後11時	中等度	関連無し 頭部病変周囲の浮腫が原因	グリセオール、ステロイド投与。1月7日よりダラプリム、スルファジアジン、ロイコリンは中止しました。前記尿管結石発症状態で点滴増量が脳浮腫の増強につながったかも判明しません。1/8(火)CTでは H19.12.12 の CT とあまり変わりない印象です。	★ Daraprim ★ Sulfadiazine ★ ロイコリン 原病の悪化と思われる。この前記尿管結石発症状態で点滴増量が脳浮腫の増強につながったかも判明しません。1/8(火)CTでは H19.12.12 の CT とあまり変わりない印象です。	回復
					エナジ S、ラッカ B R、インクレミン	HIV 陽性妊婦よりの pt. 2007年9月25日の採血で Hb8.2g/dl と貧血あり。出生時よりトピロシロップを感染予防に内服中	2007年9月22日	中等度	関連無し	ユナシン点滴静注にて軽快した。	ユナシン点滴静注にて軽快した。	★ Retrovir syr. 貧血は頻度の高い副作用なので

表6 主な薬剤の有害事象〔臨床検査値異常〕 (2007/3/1~2008/2/28 回収分)

	Daraprim		DOXIL	Mepron	Mycobutin	PREZISTA	Retrovir		
	単剤	+ Sulfadiazine 合計					Syr.	I.V.	合計
白血球数 (3000~10000/ μ l)	1	8	4	16	9	3	4	5	9
赤血球数 (300~600万/ μ l)	1	6	0	8	6	2	7	10	17
Hb (11~18 g/dl)	1	5	0	10	4	3	10	14	24
Htc (33~52%)	1	8	0	11	3	2	11	13	24
血小板数 (10~40万/ μ l)	0	5	1	5	1	0	10	7	17
好中球 (10~40%)	0	9	2	19	6	6	0	10	10
好酸球 (0~14%)	1	1	3	9	3	0	1	1	2
好塩基球 (0~10%)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球 (20~50%)	0	9	1	20	5	3	8	7	15
単球 (1~12%)	0	4	3	16	9	4	2	3	5
TP (6~9 g/dl)	0	1	0	3	0	2	0	1	1
T-Bil (0.1~1.2 mg/dl)	0	4	1	16	7	2	4	1	5
GOT (<40 IU/L)	1	5	1	11	8	1	0	2	2
GPT (<45 IU/L)	1	8	0	14	4	1	0	1	1
γ -GTP (2~70 IU/L)	2	9	0	14	7	3	1	0	1
BUN (<30 mg/dl)	0	2	0	2	0	1	0	0	0
クレアチニン (0.3~1.1 mg/dl)	0	2	0	5	2	0	0	0	0
尿酸 (2~8.5 mg/dl)	0	1	0	4	1	1	0	0	0
総リステロール (110~260 mg/dl)	0	1	0	2	1	0	0	5	5
中性脂肪 (50~150 mg/dl)	0	7	1	13	11	4	0	3	3
グルコース (60~120 mg/dl)	0	4	1	8	5	2	0	1	1
尿蛋白 (-)	0	6	1	6	5	2	0	3	3
尿糖 (-)	0	0	0	0	2	1	0	0	0
尿潜血反応 (-)	0	4	0	0	2	0	0	6	6
尿沈渣異常	0	4	1	0	1	0	0	3	3

※ () 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～2008年2月末)

＝2007年度の新規

1	相原内科小児科医院	72	国立病院機構大阪医療センター	143	東北大学病院
2	青森県立中央病院	73	国立病院機構岡山医療センター	144	徳島県立中央病院
3	秋田大学医学部附属病院	74	国立病院機構専門医療センター	145	徳島大学病院
4	足利赤十字病院	75	国立病院機構九州医療センター	146	戸田中央病院
5	厚木市立病院	76	国立病院機構札幌南病院	147	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	77	国立病院機構晴嵐荘病院	148	獨協医科大学病院
7	石川県立中央病院	78	国立病院機構仙台医療センター	149	鳥取大学医学部附属病院
8	一宮市立市民病院	79	国立病院機構千葉医療センター	150	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	80	国立病院機構中信松本病院	151	富山県立中央病院
10	いわき市立総合磐城共立病院	81	国立病院機構東京病院	152	富山大学附属病院
11	岩手県立中央病院	82	国立病院機構刀根山病院	153	豊橋市民病院
12	岩手医科大学附属病院	83	国立病院機構名古屋医療センター	154	都立荏原病院
13	岩手医科大学附属循環器医療センター	84	国立病院機構西群馬病院	155	(財)東京都保健医療公社 大久保病院
14	NTT東日本札幌病院	85	国立病院機構西多賀病院	156	都立大塚病院
15	愛媛県立中央病院	86	国立病院機構東宇都宮病院	157	都立駒込病院
16	愛媛大学医学部附属病院	87	国立病院機構東埼玉病院	158	都立豊島病院
17	青梅市立総合病院	88	国立病院機構名古屋病院	159	都立広尾病院
18	大分県立病院	89	国立病院機構福岡東医療センター	160	都立府中病院
19	大垣市民病院	90	国立病院機構南岡山病院	161	都立墨東病院
20	大久保クリニック	91	国立松本病院	162	長岡赤十字病院
21	大阪市立十三市民病院	92	済生会宇都宮病院	163	長崎大学医学部・歯学部附属病院
22	大阪市立総合医療センター	93	埼玉医科大学附属病院	164	長野県立須坂病院
23	大阪赤十字病院	94	さいたま赤十字病院	165	長野赤十字病院
24	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	95	佐久総合病院	166	名古屋市立東市民病院
25	大田病院付属うの木診療所	96	札幌医科大学医学部附属	167	名古屋第一病院
26	大田原赤十字病院	97	産業医科大学病院	168	名古屋大学医学部附属病院
27	大宮赤十字病院	98	自衛隊中央病院	169	奈良県立医科大学附属病院
28	荻窪病院	99	滋賀医科大学医学部附属病院	170	成田赤十字病院
29	沖縄県立中部病院	100	静岡県立こども病院	171	新潟県立中央病院
30	沖縄県立那覇病院	101	静岡県立総合病院	172	新潟市民病院
31	沖縄県立那覇医療センター・こども医療センター	102	静岡済生会総合病院	173	新潟大学医学部総合病院
32	帯広厚生病院	103	自治医科大学病院	174	西神戸医療センター
33	鹿児島市立病院	104	島根医科大学医学部附属病院	175	日大板橋病院
34	鹿児島大学病院	105	社会保険中央総合病院	176	日本医科大学附属病院
35	葛飾赤十字産院	106	社会保険広島市民病院	177	日本赤十字社医療センター
36	神奈川県立こども医療センター	107	順天堂伊豆長岡病院	178	沼津市立病院
37	神奈川県立循環器呼吸器病センター	108	順天堂大学医学部附属順天堂医院	179	芳賀赤十字病院
38	亀田総合病院	109	昭和大学病院	180	秦野赤十字病院
39	川崎市立川崎病院	110	市立甲府病院	181	八王子医療刑務所病院
40	北里研究所メディカルセンター病院	111	市立堺病院	182	八戸市立市民病院
41	北里大学病院	112	市立静岡病院	183	浜松医科大学医学部附属病院
42	岐阜大学医学部附属病院	113	市立豊田市民病院	184	原町赤十字病院
43	君津中央病院	114	市立函館病院	185	兵庫医科大学病院
44	九州大学病院	115	信州大学医学部附属病院	186	兵庫県立尼崎病院
45	京都市立病院	116	新宿東ロクリニック	187	広島市立広島市民病院
46	京都第一赤十字病院	117	諏訪赤十字病院	188	広島大学医学部附属病院
47	京都大学医学部附属病院	118	聖マリアンナ医科大学病院	189	深谷赤十字病院
48	京都府立医科大学附属病院	119	聖隷浜松病院	190	福井大学医学部附属病院
49	協立総合病院	120	聖隷三方原病院	191	福島県立医科大学附属病院
50	杏林大学医学部附属病院	121	聖路加国際病院	192	藤枝市立総合病院
51	近畿大学医学部附属病院	122	仙北組合総合病院	193	富士宮市立病院
52	近畿中央病院	123	立川相互病院	194	船橋市立医療センター
53	熊本市市民病院	124	千葉県立東金病院	195	防衛医科大学校病院
54	熊本大学医学部附属病院	125	千葉大学医学部附属病院	196	北海道がんセンター
55	久留米大学病院	126	千葉労災病院	197	北海道大学病院
56	群馬県立ガンセンター	127	筑波大学附属病院	198	松戸市立病院
57	群馬大学医学部附属病院	128	筑波大学臨床医学系	199	三重県立総合医療センター
58	慶応義塾大学病院	129	土浦協同病院	200	三重大学医学部附属病院
59	県西部浜松医療センター	130	帝京大学医学部附属病院	201	水戸赤十字病院
60	神戸市立中央市民病院	131	東海大学医学部附属病院	202	武蔵野赤十字病院
61	神戸大学医学部附属病院	132	東葛病院	203	名城病院
62	公立八女総合病院	133	東京医科歯科大学医学部附属病院	204	徳津市立総合病院
63	国保旭中央病院	134	東京医科大学病院	205	山形市立病院済生館
64	国立露ヶ浦病院	135	東京医科大学露ヶ浦病院	206	山形大学医学部附属病院
65	国立京都病院	136	東京警察病院	207	山田赤十字病院
66	国立国際医療センター	137	東京慈恵会医科大学附属病院	208	山梨県立中央病院
67	国立渋川病院	138	東京女子医科大学病院	209	山梨大学医学部附属病院
68	国立高崎病院	139	東京大学医科学研究所	210	横浜市立市民病院
69	国立栃木病院	140	東京大学医学部附属病院	211	横浜市立大学医学部附属病院
70	国立長野病院	141	東京都済生会中央病院	212	横浜国立大学医学部附属市民総合医療センター
71	国立西埼玉中央病院	142	東邦大学医療センター大森病院	213	琉球大学医学部附属病院

日本での市販に先行した Prezista による治療試験

目的：

Prezista (ダルナビル) は HIV-1 プロテアーゼ阻害剤である。本剤は HIV-1 感染細胞においてウイルスのコードする Gag-Pol ポリ蛋白質の切断を選択的に阻害し、その結果、感染性を有する成熟ウイルスの形成を抑制する。耐性の発現や認容性の問題から他の抗 HIV 薬では治療が困難となった症例に対して、早期に治療的救済を行い、かつ、日本人の治療経験を収集することを目的に日本での市販に先行して治療試験を実施した。

方法：

当研究班の薬剤供給についてのフローチャートに従い、班員である担当医師から説明を行い同意を受けた症例について、研究班から薬剤が供給された。研究班臨床研究使用成績調査票(成績表)9 症例に基づき、治療経過をまとめた。

症例：

9 症例の内訳は①投与時期及び期間は 1 例のみが 2007 年 3 月から 10 月までの終了症例で、残りの 8 症例は 2007 年 8 月～12 月に投与が開始されており、全症例継続中であった。②9 症例の施設は東京医科大学、北海道大学、荻窪病院、東京大学、横浜市立大学、聖マリアンナ医科大学の 6 施設 (8 名の主治医) であった。

結果：

9 症例全例が他の抗 HIV 薬を併用していた。3～4 剤の併用が多く、核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTs) 併用が 8 症例、他のプロテアーゼ阻害剤 (PIs) が 7 症例であった。プロテアーゼ阻害剤を併用した 7 症例は、全例リトナビルを使用していた。新規の作用機序 (インテグラーゼ阻害薬) を持つ MK0518 の併用は 6 症例あった。(PREZ 表 1)

PREZ表1：PREZISTAの併用薬剤使用状況

ID	年齢	性別	PREZISTA 投与期間	併用薬剤(表2から)				
				【1】	【2】	【3】	【4】	【5】
1000116	42	男	5ヶ月継続	2		1	1	
1000232	50	男	14ヶ月継続	1		1	1	
1000514	40	男	4ヶ月継続	3			1	
1000981	40	男	3ヶ月継続	1	1	1	1	
1001033	38	男	7ヶ月使用	1	1	2		1
1001275	31	男	4ヶ月継続	2		1	1	
1001288	31	男	2ヶ月継続	2			1	
1001303	61	男	3ヶ月継続	1		1		
1001323	61	男	2ヶ月継続			1		

PREZ 表 2 に作用機序別の分類で、核酸系逆転写酵素阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害薬、Fusion 阻害剤に区分した。

PREZ表2：併用薬剤の作用機序による分類

<p>【1】核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヴァイデックス、RTV、3TC、d4T、 ・ツルバタ：核酸系逆転写酵素阻害剤2剤を配合 <p>【2】非核酸系逆転写酵素阻害剤(NNRTs)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・TMC125、ピラビューン <p>【3】プロテアーゼ阻害剤(PIs)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ブリジスタ、ノーピアソフト、Aptivus <p>【4】インテグラーゼ阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> ・MK0518 <p>【5】Fusion 阻害剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ・FUZEON
--

・【1】～【3】、【5】はガイドライン(USA)、【4】は新薬開発情報から引用

有効性と有害事象についてPREZ表3にまとめた。症状の改善は有効1例のみで(○)、不変4例(☆)であった。CD4細胞数は著明に増加が2症例、増加6症例で8/9=88.9%に効果があった。HIV-RNA量は7症例に減少が見られ、7/9=77.8%に効果が見られた。9症例のうち7症例に有害事象の有無の記載があり、うち4症例に有害事象の報告があった。内訳は皮疹(軽症1例、中等度1例)、腹満(軽症1例)、軟便(軽症1例)で、これらはどれも報告されている既知の有害事象であった。9症例全例に臨床検査値の異常変動があったが、本剤特有の臨床検査値異常としては既に報告されている、白血球数減少1症例、リンパ球数減少1症例^(※)、血糖上昇2症例、中性脂肪上昇3症例、尿糖1症例があった。^(※) 投与前 666→420→224

PREZ表3：PREZISTAの使用成績と有害事象

ID	症状の程度改善	CD4細胞数	HIV-RNA量	有害事象 (症状)	有害事象 (臨床検査値)
1000116	☆不変	○増加	増加	皮疹(軽症)	
1000232	☆不変	○増加	◎減少	なし	血糖↓
1000514	不明	○増加	◎減少	腹満(軽症)	
1000981	○有効	◎増加	◎減少	皮疹(中等度)	
1001033	☆不変	○増加	増加	不明	
1001275	☆不変	○増加	◎減少	なし	中性脂肪↑ 血糖↓
1001288	不明	減少	◎減少	軟便(軽症)	
1001303	不明	◎増加	◎減少	不明	中性脂肪↑ 尿糖++
1001323	不明	○増加	◎減少	なし	

☆症状改善は変わらず ○効果あり ◎著明に効果あり

まとめ：

今回の本剤の使用成績は未だ9例であるが、有効性の高い薬剤であり、有害事象は、いずれも既知且つ軽症もしくは中等度であり、重篤な有害事象の報告はなかった。

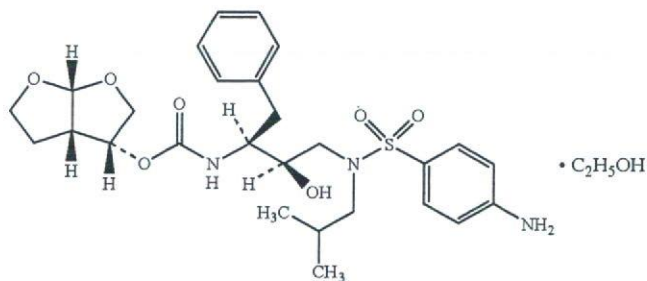
PREZISTA™* (Tibotec, Inc.) (darunavir)

Tablets

DESCRIPTION

PREZISTA™ (darunavir) is an inhibitor of the human immunodeficiency virus (HIV) protease.

PREZISTA™ (darunavir), in the form of darunavir ethanolate, has the following chemical name: [(1*S*,2*R*)-3-[[[4-aminophenyl)sulfonyl](2-methylpropyl)amino]-2-hydroxy-1-(phenylmethyl)propyl]-carbamic acid (3*R*,3*aS*,6*aR*)-hexahydrofuro[2,3-*b*]furan-3-yl ester monoethanolate. Its molecular formula is $C_{27}H_{37}N_3O_7S \cdot C_2H_5OH$ and its molecular weight is 593.73. Darunavir ethanolate has the following structural formula:



Darunavir ethanolate is a white to off-white powder with a solubility of approximately 0.15 mg/mL in water at 20°C.

PREZISTA is available as an orange, oval-shaped, film-coated tablet for oral administration. Each tablet contains darunavir ethanolate equivalent to 300 mg of darunavir. Each tablet also contains the inactive ingredients colloidal silicon dioxide, crospovidone, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. The tablet film coating, OPADRY® Orange, contains FD&C Yellow No. 6, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol-partially hydrolyzed, talc, and titanium dioxide.

All dosages for PREZISTA are expressed in terms of the free form of darunavir.

MICROBIOLOGY

Mechanism of Action

Darunavir is an inhibitor of the HIV-1 protease. It selectively inhibits the cleavage of HIV encoded Gag-Pol polyproteins in infected cells, thereby preventing the formation of mature virus particles.

Antiviral Activity

Darunavir exhibits activity against laboratory strains and clinical isolates of HIV-1 and laboratory strains of HIV-2 in acutely infected T-cell lines, human peripheral blood mononuclear cells and human monocytes/macrophages with median EC₅₀ values ranging from 1.2 to 8.5 nM (0.7 to 5.0 ng/mL). Darunavir demonstrates antiviral activity in cell culture against a broad panel of HIV-1 group M (A, B, C, D, E, F, G), and group O primary isolates with EC₅₀ values ranging from <0.1 to 4.3 nM. The EC₅₀ value of darunavir increases by a median factor of 5.4 in the presence of human serum. Darunavir did not show antagonism when studied in combination with the protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, or tipranavir, the N(t)RTIs abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine, or zidovudine, the NNRTIs delavirdine, efavirenz, or nevirapine, and the fusion inhibitor enfuvirtide.

Resistance

Cell Culture: HIV-1 isolates with a decreased susceptibility to darunavir have been selected in cell culture and obtained from subjects treated with darunavir/ritonavir. Darunavir-resistant virus derived in cell culture from wild-type HIV had 6- to 21-fold decreased susceptibility to darunavir and harbored 3 to 6 of the following amino acid substitutions S37N/D, R41E/S/T, K55Q, K70E, A71T, T74S, V77I, or I85V in the protease. Selection in cell culture of darunavir resistant HIV-1 from nine HIV-1 strains harboring multiple protease inhibitor resistance-associated mutations resulted in the overall emergence of 22 mutations in the protease gene, including L10F, V11I, I13V, I15V, G16E, L23I, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, F53L, L63P, A71V, G73S, L76V, V82I, I84V, T91A/S, and Q92R, of which L10F, V32I, L33F, S37N, M46I, I47V, I50V, L63P, A71V, and I84V were the most prevalent. These darunavir-resistant viruses had at least eight protease mutations and exhibited 50- to 641-fold decreases in darunavir susceptibility with final EC₅₀ values ranging from 125 nM to 3461 nM.

Clinical studies of darunavir/ritonavir in treatment-experienced subjects

In the Phase 2b Studies TMC114-C213 and TMC114-C202 and the TMC114-C215/C208 analysis, multiple protease inhibitor-resistant HIV-1 isolates from highly treatment-experienced subjects who received PREZISTA/rtv 600/100 mg b.i.d. and experienced virologic failure, either by rebound, or by never being suppressed, developed amino acid substitutions that were associated with a decrease in susceptibility to darunavir. The amino acid substitution V32I developed on PREZISTA/rtv 600/100 mg b.i.d. in greater than 30% of virologic failure isolates and substitutions at amino acid position I54 developed in greater than 20% of virologic failure isolates. Other substitutions that developed in 10% to 20% of PREZISTA/rtv virologic failure isolates occurred at amino acid positions I15, L33, I47, G73 and L89. The median darunavir phenotype (fold change from reference) of the virologic failure isolates was 21-fold at baseline and 94-fold at failure. Amino acid substitutions were also observed in the protease cleavage sites of some darunavir virologic failure isolates. The resistance profile in treatment-naïve subjects has not been characterized.