20080811A

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20年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　福武　勝幸

平成21（2009）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 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20年度　総括・分担研究報告書

主任研究者　　福武　勝幸

平成21(2009)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 ）

主任研究者　東京医科大学　　福武勝幸　　1

多施設共同臨床研究　試験実施計画書 治療歴のあるHIV-1 感染者における
ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討とマラビロックの有効性と
安全性に関する臨床研究　　14

資料

1. 薬剤供給書式　　70
2. 薬剤供給フローチャート　　79
3. 新規採用薬　Intelence　説明書　　83
　　Isentress　説明書　　116

厚生労働科学研究費補助金
（政策創薬総合研究事業）
平成２０年度　総括研究報告書

国内未承認エイズ治療薬等を用いたＨＩＶ感染症治療薬及びＨＩＶ感染症至適治療法の開発に係る応用研究

主任研究者　　福武　勝幸　　東京医科大学　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2,754例（昨年まで2,455症例）へ6,853件（昨年まで6,160件）の薬剤送付(IFNを除く)が行われた。本年度（平成20年４月１日～平成21年２月28日）の申請は患者数延べ268例（昨年同期271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606件（昨年同期682 一昨年同期618件）であった。今年あ度の患者数、年間供給件数は昨年比で同等ないしやや減少を示した。しかし、昨年度より症例数が増加した薬剤はDaraprim、Mepronで、トキソプラズマ症とニューモシスチス肺炎が増加し、国内承認済み薬剤のみでは種類が不足なたためである。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20年度の疾患別の症例数はHIV感染症自体14例、HIV・結核19例、MAC予防７例、アスペルギルス０例、カポジ肉腫１例、ニューモシスチス（カリニ）肺炎89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０例、トキソプラズマ症42例、非定型抗酸菌症15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、H20の送付数、H20の症例数）ABELCET(53,12,0,0)、Aptivus(39,14,5,2)、Daraprim(820,309, 86,41)、DOXIL(295,76,0,0)、Epivir Syrup(508,74,26,4)、FUZEON(45,9,14,2)、FORTVASE(37,18,0,0)、Kaletra Soft Gel Capsules(20,11,0,0)、Mepron Suspension (Wellvone)(1121,496,234,92)、Mycelex Troche(32,11,0,0)、Mycobutin (964,430,63,44)、NORVIR (34,24,0,0)、Prezista (83,17,0,0)、Retrovir I.V. (273,260,20,19)、Retrovir Syr.(562,336,19,19)、ST Pediatric Suspension(30,30,0,0)、Stocrin(59,27,0,0)、 SULFADIAZINE(367,170,56,28)、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(113,29,8,1)、VIRAMUNE Oral Solution(4,2,0,0)、Viread(293,88,0,0)、VISTIDE(91,28,0,0)、ZERIT oral powder(319,36,0,0)、Ziagen oral solution(29,16,8,1)、ZITHROMAX (212,87,0,0)、IPOL (2,2,0,0)となり、全薬剤の合計では13年間の送付が延べ6853件,2754症例,今年度の送付は606件,268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、トキソプラズマ症の治療薬であり、症例数が増加を続けている。新しい抗HIV薬Maravirocの使用体制を整えた。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　臨床研究開発部長
木村　哲　東京逓信病院　院長
白阪琢磨　国立病院機構大阪医療センター
HIV/AIDS 先端医療開発センター
センター長
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
主任教授
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座
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、製薬企業にとつ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 20 年 4 月 1 日より平成 21 年 2 月 28 日までに延べ 268 症例に 606 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にしている。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

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。

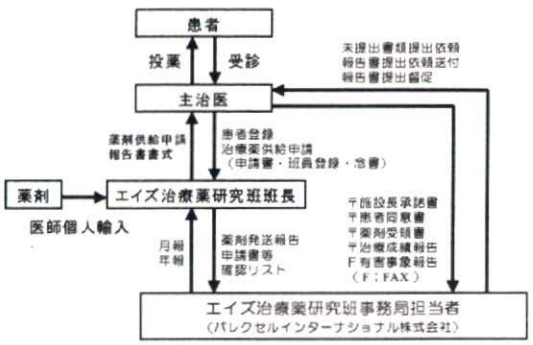

図 1

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。2008年度はカポ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。

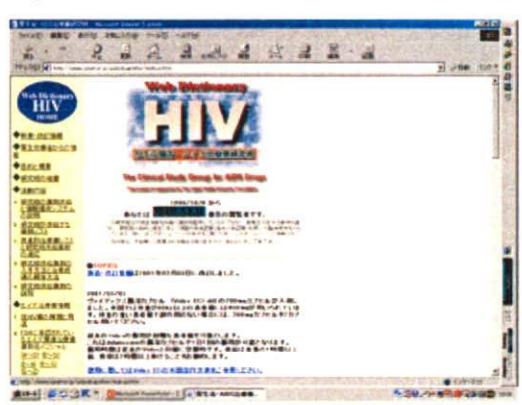

図 2

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 14 例、HIV・結核 19 例、MAC 予防 7 例、アスペルギルス 0 例、カポジ肉腫 1 例、ニューモシスチス（カリニ）肺炎 89 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 0 例、トキソプラズマ症 42 例、非定型抗酸菌症 15 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、H20 の送付数、H20 の症例数）ABELCET(53, 12, 0, 0)、Aptivus(39, 14, 5, 2)、Daraprim(820, 309, 86, 41)、DOXIL(295, 76, 0, 0)、Epivir Syrup(508, 74, 26, 4)、FUZEON (45, 9, 14, 2)、FORTVASE (37, 18, 0, 0)、Kaletra Soft Gel Capsules (20, 11, 0, 0)、Mepron Suspension (Wellvone) (1121, 496, 234, 92)、Mycelex Troche (32, 11, 0, 0)、Mycobutin (964, 430, 63, 44)、NORVIR (34, 24, 0, 0)、Prezista (83, 17, 0, 0)、Retrovir I.V. (273, 260, 20, 19)、Retrovir Syr. (562, 336, 19, 19)、ST Pediatric Suspension(30, 30, 0, 0)、Stocrin (59, 27, 0, 0)、SULFADIAZINE(367, 170, 56, 28)、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(113, 29, 8, 1)、VIRAMUNE Oral Solution (4, 2, 0, 0)、Viread(293, 88, 0, 0)、VISTIDE(91, 28, 0, 0)、ZERIT oral powder(319, 36, 0, 0)、Ziagen oral solution(29, 16, 8, 1)、ZITHROMAX (212, 87, 0, 0)、IPOL (2, 2, 0, 0)、Intelence(49, 9, 49, 9)、Isentress(17, 6, 17, 6)となり、全薬剤の合計では 13 年間の送付が延べ 6853 件, 2754 症例, 今年度の送付は 606 件, 268 症例となった。特に需要の多い薬剤は表 3 に示すように引き続きニューモシスチス肺炎とトキソプラズマ症の治療薬であった。また、今年度は抗 HIV 薬の新薬 Intelence と Isentress が使用された。また Maraviroc の臨床試験の準備を行い東京医科大学の倫理審査を受け承認された。薬剤の効果は表 4 に示すが、Intelence と Isentress は HIV-1RNA の低下が得られ良好であった。有害事象の報告は 19 件で表 5 に示す通りであり、重篤例が 3 例含まれた。

平成 20 年度までの参加医療機関(表 6)は 220 施設となり、このうち 8 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 13 年間の送付が延べ 6853 件, 2754 症例, 今年度の送付は 606 件, 268 症例（H21. 2. 28. 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とトキソプラズマ症の治療薬であった。また、今年度は抗 HIV 薬の新薬 Intelence が 9 症例に 49 回、Isentress が 6 症例に 17 回送付されたのが特徴となった。回収できた 6 例の報告によると、サルベージを目的にした複雑な処方(表 7)なっているが、多くの症例でウイルス RNA の低下が得られ(表 8)、有用な成績が得られたことは、当該患者にとって重大な危機を緩和し大切な役割を演じた。一部の薬剤ではあるが、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～'09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	Intelence
	7	Isentress
	8	Kaletra soft gel caps
	9	Mepron Suspension
	10	Mycelex Troche
	11	Mycobutin
	12	NORVIR
	13	PREZISTA
	14	Retrovir I.V.
	15	Retrovir syr.
	16	Septerin Pediatric Suspension
	17	Stocrin
	18	VFEND
	19	VIDEX
	20	Viracept Oral Solution
	21	VIRAMUNE Oral Solution
	22	Viread
	23	VISTIDE
	24	ZERIT
	25	Ziagen
	26	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	FUZEON
	3	Intelence
	4	Isentress
	5	Kaletra
	6	Mepron Suspension
	7	Mycobutin
	8	PREZISTA
	9	SULFADIAZINE
	10	VISTIDE
	11	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 ('96.4.1～'97.3.31)	平成9年 ('97.4.1～'98.3.31)	平成10年 ('98.4.1～'99.3.31)	平成11年 ('99.4.1～'00.3.31)	平成12年 ('00.4.1～'01.3.31)	平成13年度 ('01.4.1～'02.3.31)	平成14年度 ('02.4.1～'03.3.31)	平成15年度 ('03.4.1～'04.3.31)	平成16年度 ('04.4.1～'05.3.31)	平成17年度 ('05.4.1～'06.3.31)	平成18年度 ('06.4.1～'07.3.31)	平成19年度 ('07.4.1～'08.3.31)	平成20年度 ('08.4.1～'09.2.28)	計
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	17	20	14	**419**
HIV・結核	0	1	12	24	18	15	18	13	20	13	23	22	19	**198**
MAC予防	0	0	0	5	9	12	7	4	3	2	6	10	7	**65**
アスペルギルス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	**1**
カポジ肉腫	0	0	0	0	4	5	9	7	7	22	17	5	1	**77**
カリニ肺炎	0	7	9	9	16	31	23	33	44	58	84	79	89	**482**
カンジダ症	2	2	2	2	1	0	1	1	0	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	0	**10**
クリプトスポリジウム症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	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	0	**64**
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	39	37	42	**320**
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13	19	21	15	**191**
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	46	57	35	**407**
ST合剤アレルギー	0	0	1	0	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	0	**21**
計（症例数）	**36**	**78**	**114**	**183**	**151**	**200**	**175**	**207**	**204**	**193**	**252**	**253**	222	**2,268**

13年間の合計症例数　1,546症例

平成20年度【使用成績調査票】 到着→ 57 施設　148 症例

※平成20年度は 2008.4.1～2009.2.28

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 ('96.4.1～'97.3.31)		平成9年度 ('97.4.1～'98.3.31)		平成10年度 ('98.4.1～'99.3.31)		平成11年度 ('99.4.1～'00.3.31)		平成12年度 ('00.4.1～'01.3.31)		平成13年度 ('01.4.1～'02.3.31)		平成14年度 ('02.4.1～'03.3.31)		平成15年度 ('03.4.1～'04.3.31)		平成16年度 ('04.4.1～'05.3.31)		平成17年度 ('05.4.1～'06.3.31)		平成18年度 ('06.4.1～'07.3.31)		平成19年度 ('07.4.1～'08.3.31)		平成20年度 ('08.4.1～'09.2.28)	
	13年間	13年間	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)	(送付回数)	(症例数)
ABELCET	53	12					4	1					15	3	2	1	25	4	6	2	1	1						
Aptivus	39	14																			9	5	17	5	8	2	5	2
Daraprim	820	309	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	59	20	81	28	79	30	75	24	101	39	88	35	86	41
DOXIL	295	76									6	4	12	5	33	9	37	7	35	7	82	22	84	18	6	4		
Epivir	508	74			14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	62	6	66	8	44	6	45	5	43	8	26	4
FORTVASE	37	18					1	1	35	16	1	1																
FUZEON	45	9																	1	1	5	3	13	2	12	1	14	2
Hi Tech	7	7															2	2			1	1	3	3	1	1		
Intelence	49	9																									49	9
IPOL	2	2																			2	2						
Isentress	17	6																							1	1	16	5
Kaletra Tablets	2	2																					2	2				
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11									10	6	10	5														
Mepron Suspension	1121	496	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	39	24	67	34	59	39	118	61	198	87	253	85	234	92
Mycelex Troche	32	11	8	2	14	2	4	2	3	2	2	2	1	1														
Mycobutin	964	430	10	8	16	9	67	26	141	40	133	35	88	30	79	37	70	32	58	34	49	29	70	51	120	55	63	44
NORVIR	34	24			1	1	9	6	24	17																		
Panretin gel	3	2																							1	1	2	1
PREZISTA	83	17																					17	5	66	12		
Retrovir I.V.	273	260	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	19	26	26	32	32	26	26	30	30	20	19
Retrovir Syr.	562	336	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	44	26	44	23	61	30	53	36	44	29	39	31	19	19
SEPTRIN Pediatric Suspension	23	23			3	3	4	4	1	1	5	5	8	8	1	1					1	1						
Stocrin	59	27							59	27																		
SULFADIAZINE	367	170	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	17	10	32	14	31	18	47	15	61	25	56	26	56	28
VALCYTE	149	43											2	1	35	10	81	21	31	11								
VFEND	2	1																			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	113	29			5	2	15	8	1	1	3	2	7	2	14	3	11	1	11	3	12	1	13	2	13	3	8	1
VIRAMUNE Oral Solution	4	2							4	2																		
Viread	293	88											5	4	88	24	173	42	27	18								
VISTIDE	91	28					4	4	4	2	4	3	5	4	21	5	20	4	6	1	11	1	10	1	6	3		
ZERIT	319	36							2	1	20	2	48	7	58	7	68	6	51	6	29	3	24	2	19	2		
Ziagen	29	16							14	13															7	2	8	1
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1												
計	6853回	2754 (多剤併用込み)	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	240	590	210	805	244	559	235	575	245	728	302	769	302	606	268

【13年間で計　1,546 症例】

1部分：本年度は未使用薬剤

※平成20年度は 2008.4.1～2009.2.28

表4　主な薬剤の効果　(2008/3/1~2009/2/15 回収分)

	Daraprim			Mepron	Mycobutin	Intelence Isentress	Retrovir		
	単剤	+Sulfadiazine	合計				Syr.	I.V.	合計
2006年4月から現在までに提出された成績票数	56			128	68	10	96		
成績票回収患者数(今回)	3	19	22	61	21	6	17	15	**32**
データ採用患者数	3	19	**22**	**59**	**20**	**6**	17	15	**32**
症状の程度※									
著効	0	9	9	11	6	1	0	0	0
有効	1	0	1	11	6	0	0	0	0
不変	2	6	8	13	2	5	8	7	15
無効	0	0	0	1	1	0	0	0	0
不明＆未記入	0	4	4	23	5	0	9	8	17
CD4細胞数									
増加	3	9	12	40	15	4	2	6	8
不変	0	0	0	1	0	1	1	0	1
減少	0	3	3	9	3	1	2	5	7
不明＆未記入	0	7	7	9	2	0	12	4	16
HIV-RNA量									
減少	2	10	12	39	18	5	1	5	6
不変	1	1	2	3	1	0	11	1	12
増加	0	0	0	7	0	1	0	5	5
不明＆未記入	0	8	8	10	1	0	5	4	9

※ 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　(2008/4/1~2009/2/28)　①

平成21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又はコメント	転帰
・カリニ肺炎	1000151	32	男	■Mepron	ﾚﾄﾛﾋﾞﾙｶﾌﾟｾﾙ、ｴﾋﾟﾋﾞﾙ、ｳﾞｨﾗｾﾌﾟﾄ、ﾍﾞｻﾞﾄｰﾙ SR、ﾊﾞｸﾀ、ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ、ﾛﾍﾞﾐﾝ、ﾋﾟﾗﾏｲﾄﾞ、ｴﾌﾞﾄｰﾙ、ｲｽｺﾁﾝ、ﾋﾟﾛｼﾞﾝ、ﾃﾞﾉｼﾝ、ﾏﾛｼﾄｰﾙ、ｼﾞﾌﾙｶﾝ、ｾﾞﾘｯﾄ	皮疹（全身の紅斑）	2008年10月31日午後	未記入	関連有り	10/20よりメプロン開始。10/30紅斑出現。10/31夕よりアレロック2T 2×開始。11/1メプロン中止し、11/3皮疹改善。	★メプロン 11/1　朝まででメプロン中止し、11/3皮疹改善。	回復
						全身皮疹	2008年10月30日午前	軽症	関連が否定出来ない	アレロック内服にて改善した。	★メプロン★ツルバダ★レイアタッツ★ノービア 内服開始後生じたため。	回復
・カリニ肺炎	1001176	49	男	■Mepron ■PREZISTA	ﾋﾞﾘｱｰﾄﾞ、ｴﾋﾟﾋﾞﾙ、ﾚｲｱﾀｯﾂ、ﾉｰﾋﾞｱｿﾌﾄ、ｶﾞｽﾀｰ D、S・ｱﾄﾞｸﾉﾝ、ｸﾗﾋﾞｯﾄ、ｴｻﾝﾌﾞﾄｰﾙ、ｸﾗﾘｼｯﾄﾞ、ｼﾞﾌﾙｶﾝ、ｲﾄﾘｿﾞｰﾙ、ﾊﾞﾘｷｻ、ｽﾄｯｸﾘﾝ、ﾉﾊﾞｸﾄ M	喀血	2008年1月16日午前	中等度	関連無し	ノバクトM注などでは止血せず、2008年1月19日から入院加療を行った。	左肺尖部の病巣の悪化による（原因は不明であるが、非結核性抗酸菌症として対処。）	軽快
・カリニ肺炎	1001198	45	男	■Mepron ■PREZISTA	ｸﾗﾘｽ、ﾋﾞﾘｱｰﾄﾞ、ｴﾋﾟﾋﾞﾙ、ﾚｸｼｳﾞｧ、ﾉｰﾋﾞｱｿﾌﾄ、ｶﾞｽﾀｰ D、ﾊﾞﾘｷｻ、ﾗﾙﾃｸﾞﾗﾋﾞｱ、ｾﾞﾘｯﾄ、ｵﾒﾌﾟﾗｰﾙ、ﾌﾟﾚﾄﾞﾆﾝ、ｺｰｼﾞﾈｲﾄ	食道潰瘍（吐血）	2007年8月6日	中等度	関連無し	止血処置と最終的に突発性食道潰瘍と診断し、プレドニン投与で治癒。	全て薬剤を継続しても再発していない。	回復
						免疫再構築症候群（ニューモシスチス肺炎）	2007年11月初旬	中等度	関連が否定出来ない 関連有り	プレドニン60mgを投与し激減した。	★プレジスタ★ゼリット★ノービアソフト★ラルテグラビア（MK0518） 免疫再構築症候群と考えるので（短期間にHIV-RNA量減少）プレジスタ	回復
・カリニ肺炎	1001270	30	男	■Mepron	ﾊﾞﾘｷｻ、ﾀｹﾌﾟﾛﾝ OD、ﾋﾞﾘｱｰﾄﾞ、ｴﾋﾟﾋﾞﾙ、ﾚｲｱﾀｯﾂ、ﾉｰﾋﾞｱｿﾌﾄ、ｶﾞｽﾀｰ D、ﾂﾙﾊﾞﾀﾞ、ﾚｸｼｳﾞｧ、ｱﾚｼﾞｵﾝ	発疹（丘疹）	2007年8月24日午前	中等度	関連が否定出来ない	翌日にも発疹が拡大したため、8月25日で薬剤（ビリアード、エピビル、レイアタッツ、ノービアソフト）を中止した。	★ビリアード★エピビル★レイアタッツ★ノービアソフト これらの薬剤を投与して3日目に発疹が出現し、中止によって消滅した。Mepronは継続していたので、関連なし。	回復
・カリニ肺炎	1001281	36	女	■Mepron	ｸﾗﾘｽ、ｸﾞﾘﾁﾛﾝ、ｾﾞﾘｯﾄ、ｴﾋﾟﾋﾞﾙ、ｶﾙﾄﾗ、ﾌﾟﾘﾝﾍﾟﾗﾝ、ﾁﾗｰｼﾞﾝ S	脱毛	2007年9月中旬	軽症	不明	甲状腺機能の軽度低下あり。チラーヂンを処方し、甲状腺機能の正常化とともに改善した。	★クラリス★メプロン★グリチロン★ゼリット★エピビル★カレトラ これらを投与後に発現している。	軽快
・カリニ肺炎	1001402	41	女	■Mepron		肝機能障害	2008年5月4日午前	中等度	関連が否定出来ない	ニューモシスチス肺炎に対し2008/4/10よりアドバコン使用。5月4日に●●●●（判読出来ず）あり。AST/ALT 1351/1583まで上昇。薬剤中止で回復。	★メプロン 当時内服中であった薬剤（唯一）	回復
・カリニ肺炎	1001407	37	男	■Mepron ■Mycobutin	ｲｽｺﾁﾝ、ﾘﾌｧｼﾞﾝ、ｴﾌﾞﾄｰﾙ、ﾀｹﾌﾟﾛﾝ、ｱﾓﾊﾞﾝ、ﾋﾞﾄﾞｷｻｰﾙ、ﾋﾟﾗﾏｲﾄﾞ、ｴﾌﾞｼﾞｺﾑ、ﾂﾙﾊﾞﾀﾞ、ｽﾄｯｸﾘﾝ、ｶﾙﾄﾗ	TBのIRIS	2008年5月20日午前10時	重篤	関連無し	5/23～別紙のようにPLSを投与し、改善した。		回復
						腎障害（尿沈渣異常）	2008年6月16日午前10時	軽症	関連有り	無処置 経過観察	★ツルバダ 内服開始後生じているから	軽快

表5　報告された有害事象　(2008/4/1~2009/2/28)　②

平成21年2月28現在

・カリニ肺炎	1001447	50	男	■Mepron		肝機能障害	2008年 8月22日	重篤	関連有り	2008年8月18日夕方よりメプロン2P2×再開。 8月22日GOT1921,GPT1062と上昇しメプロン中止とする。 8月25日GOT858,GPT897と改善してきている。	★メプロン 内服開始より肝機能悪化したため。 ★ガスターD 8/20~21内服しセルベックスへ変更した。 ★セルベックス 8/21~内服。	軽快
・カリニ肺炎	1001502	46	男	■Mepron	ツルバダ、カレトラ、ガスモチン、ラックB、レンドルミンD、フォリアミン、ザイロリック、コスパノン、ウルソ	急性胆石胆のう炎	2008年 12月1日	軽症	関連無し	12/1より嘔吐、腹痛出現。超音波検査にて胆石胆のう炎の診断。以前より無症状で胆石保有あり。絶食点滴にて軽快し、12月17日退院。その間ツルバダ/カレトラは内服するも、Meproを含め他剤はすべて中止。12/17よりMepron再開。		軽快
・非定型抗酸菌症	1001019	42	男	■Mycobutin	ビリアード、エムトリバ、レトロビル、プリンペラン、レクシウア、レイアタッツ、ノービアリキッド、イスコチン、エサンブトール、ビタノイリン、フォリアミン、アリナミンF、マイスリー、プリジスタ、エピビル、アレロック	血小板減少	2007年 3月5日	軽症	関連が否定出来ない	マイコブチン投与中止	★マイコブチン 投与中止で改善	回復
・播種性MAC症	1001437	54	男	■Mycobutin	クラリシッド、エサンブトール、ベナンバックス、コンビビル、カレトラ、プレドニン、ガスター、ザイアジェン、エピビル	白血球減少 貧血	2008年 8月6日	軽症	関連無し	経過観察していたが、白血球、貧血の改善を認めない為、COM+LPV/rからABC+3TC+LPV/rに変更した。(2008年8月16日)	★コンビビル 薬剤自体に汎血球減少の副作用あり	軽快
・トキソプラズマ症	1001345	57	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン	誤えん性肺炎の疑い	2008年 1月25日	中等度	不明	ピリメサミン、スルファジアジン、ロイコボリン継続。2/18で終了。	胸部XPで左下肺に浸潤影あり	死亡
・トキソプラズマ症	1001363	29	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、ダラシン、ホスカビル、バリキサ、セリット、エピビル、カレトラ、ビリアード、エムトリバ	薬疹	2008年 2月28日 午前9時	軽症	関連が否定出来ない	サルファジアジンの中止、ダラシン点滴投与へ変更。	★サルファジアジン サルファジアジンのみの変更で改善	回復
・トキソプラズマ症	1001462	35	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	フォリアミン、レンドルミン、ジスロマック、タケプロン、ムコダイン、オノン、セルベックス、カレトラ、ツルバダ、ロイコボリン、ビーブリード、グリセオール、デノシン、アムビゾール、ジフルカン、ファンガード、プレドニン、エントミン、サイレース、セレネース、プリンペラン、KCL、グラン、マキシピーム、ユナシン、カルベニン、ザイアジェン、エピビル、ジプレキサザイディス、硫酸アトロピン、ピーエヌツイン、ネオパレン、イントラボリス、ミネラリン、ネオラルンマルチ塩酸塩バンコマイシン、ナミマイシン、グラン	血小板減少症	2008年 9月8日	重篤	関連有り	血小板数が15000/μLまで減少したため血小板10単位を輸血した。	★ダラプリム 既知の副作用として骨髄抑制が知られており、本薬剤を減量後は重篤な血小板減少が見られなくなったため。 ★スルファジアジン 同上	回復
・トキソプラズマ症	1001466	60	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ビリアード、エムトリバ、ストックリン、フォリアミン、ロイコボリン、ダラシン	血小板減少	2008年 7月17日	軽症	関連が否定出来ない	スルファジアジンの中止、ダラシン内服へ変更。	★スルファジアジン サルファジアジンのみの変更で改善	軽快

表5　報告された有害事象 (2008/4/1~2009/2/28)　③

平成21年2月28現在

・トキソプラズマ症	1001467	26	女	■Daraprim ■Sulfadiazine	フォリアミン、ロイコボリン、ガスター散	白血球、血小板減少	2008年 8月21日	軽症	関連が否定出来ない	フォリアミンからロイコボリンへの変更。	★ダラプリム ロイコボリン投与で軽快	軽快
・トキソプラズマ症	1001485	27	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、クラリス、デパケン、ファンガード、メロペン	骨髄抑制	2008年 9月21日 ～ 24日午前	中等度	関連が否定出来ない	血小板数低下、9/21 採血検査にて47000と低値を認めた為、翌9/22も採血検査施行。61000と上昇を認めた為特に処置なし。9/24 採血検査にて白血球数1900と低値を認め清潔操作にて対応。抗生剤投与。9/26に3200まで改善。	★ダラプリム DIに記載ある為。	回復
・母子感染予防	1001358	1	女	■Retrovir I.V. ■Retrovir syr.	ネオフィリン水、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素カルシウム、イングレミンシロップ、塩化ナトリウム末、アルファロール液、ケイツーN、ビクシリン、ゲンタシン、インダシン、アプニション、ドプラム	貧血 無呼吸発作 腹部膨満	未記入	中等度	不明	出産後より貧血、無呼吸発作、腹部膨満を認めたが、未熟児でもあった為、因果関係ははっきりしない。	★AZT 慶應義塾大学に依頼し測定した血中濃度が高値であった。	回復
・母子感染予防	1001406	0	男	■Retrovir I.V.	ビクシリン、ゲンタシン、メイロン、ケイツーN、ドルミカム、ラシックス、イノバン、ドプトレックス、デカドロン	肺高血圧の増悪	2008年 4月21日 午前11時	重篤	関連無し	自宅分娩児であり、NICU入室時には著しい低体温となって、肺高血圧は当初より存在していた。全身状態悪くPDAを介し入院時より右→左シャントが続いていた。人工呼吸モードをHFOとし。深鎮静、NO 吸入、カテコラミン投与。アシドーシス補正等行うも、反応乏しく、悪化の一途を辿りH20年4月21日21時50分永眠された。	未記入	死亡

表6 薬剤供給申請のあった施設（1996年～2009年2月末）

■＝2008年度の新規

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

表7　Intelence、Isentress、PREZISTA他の供給薬剤と市販薬の併用状況

ID	年齢	性別	投与期間	Intelence	Isentress	PREZISTA	その他
1000981	41	男	4ヶ月継続中	●	○	○	○3TC、○RTV
1001033	35	男	16ヶ月使用	●	●	●	●TPV
1000405	56	男	9ヶ月使用		●	○	○TDF、○ddI、○RTV
1000459	47	男	3ヶ月使用	●	○	○	○ツルバダ、○RTV、
1000490	28	男	2ヶ月使用	●	○		○ツルバダ、○RTV、
1000498	31	男	6ヶ月使用	●	●	○	○RTV、○エプジコム

●は研究班からの供給薬剤　○は市販薬を使用

表8　Intelence、Isentress、PREZISTA他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）
1000981	☆	減少	増加	なし	好中球軽度増加1件のみ。
1001033	☆	増加	減少	なし	軽度の異常変動6件。
1000405	☆	増加	減少	なし	軽度の異常変動4件。
1000459	☆	不変	減少	なし	軽度の異常変動2件。
1000490	☆	増加	減少	なし	軽度の異常変動2件。
1000498	◎	増加	減少	なし	軽度の異常変動2件。

☆症状改善は変わらず　○効果あり　◎著明に効果あり

多施設共同臨床研究　試験実施計画書

治療歴のあるHIV-1感染者における
ケモカイン受容体指向性（トロピズム）の検討と
マラビロックの有効性と安全性に関する臨床研究

平成２０年度　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」

共同臨床研究代表研究責任者

東京医科大学臨床検査医学講座　主任教授
厚生労働省エイズ治療薬研究班　研究代表者

福武　勝幸

✓ 背景

HAART(highly active antiretroviral therapy)療法の導入により，HIV 感染者の生命予後は著明に改善した。しかし耐性獲得により治療薬の選択肢が限られている患者や，既存の抗 HIV 薬に不耐用のために服薬が困難な患者が，HAART 療法を継続していくためには新しい抗 HIV 薬の出現が待ち望まれている。CCR5 受容体阻害剤マラビロックは 2007 年に欧米で承認を取得し，本邦においても承認申請準備中である。マラビロックは世界で初めて承認された経口投与可能な侵入阻害剤であり，新規作用機序の薬剤として HIV の治療に重要な役割を果たすものと考えられる。本邦におけるマラビロックの上市は 2009 年初頭になるものと考えられるが，残された治療選択肢が無いか限定された患者にとっては遅きに失する恐れがある。これらの患者にはマラビロックを出来る限り早期に，規制当局による承認が下りる前に使用することが望ましい者もいる。このような緊急性の高いメディカルニーズを考慮し，厚生労働省エイズ治療薬研究班は本研究の実施を企画した。本研究は抗 HIV 療法における救援療法対象患者のウィルスのケモカイン受容体指向性（トロピズム）を明らかにするとともに，マラビロックの有効性，安全性，および血中濃度を検討し，あわせて既承認の抗 HIV 薬のみでは治療に難渋する患者を救済することを目的とする。

✓ 目的

本研究は抗 HIV 療法の治療歴があり，耐性獲得または忍容性低下のため既存の抗 HIV 薬では治療が困難な HIV-1 感染者において，以下の諸点を明らかにすることを目的とする。

1）HIV のケモカイン受容体指向性（トロピズム）

2）指向性検査により，CCR-5 指向性ウィルスのみに感染していると診断された患者を対象としてマラビロックを投与して有効性，安全性，および血中濃度を評価する。

✓ 対象患者

- ケモカイン受容体指向性検査の選択基準
  - 現在 HAART 療法を施行中，もしくは以前施行していたが何らかの理由で休薬中であり，CCR5 指向性と判明した場合はマラビロックによる治療を開始できる患者
  - 直近の血漿中ウィルス RNA 量が 1,000 コピー/mL 以上であること

- マラビロックによる治療開始の選択基準
  - Trofile アッセイで CCR5 指向性ウィルスのみが検出されていること
  - 以下の a または b のいずれかを満たすこと

a) 遺伝子型または表現型検査で既存 3 系統の抗 HIV 薬（核酸系逆転写酵素阻害剤，非核酸系逆転写酵素阻害，プロテアーゼ阻害剤）のうち 2 系統以上に対する耐

性が検出されていること

b) 少なくとも６ヶ月以上にわたり，以下のうち少なくとも３剤による抗 HIV 療法の治療歴があること

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（低用量リトナビルを除く）

Raltegravir

Enfurvirtide (T-20)

➢ 両者共通の選択基準

- 年齢 16 歳以上 65 歳以下，性別は問わない
- 本研究への参加にあたり，本人より書面で同意が得られていること

➢ 両者共通の除外基準

- 妊婦および妊娠の可能性がある女性。妊娠可能年齢にあっても適切な方法による避妊の継続が可能な場合は除外しない。
- 授乳中の母親
- 未治療または治療開始１ヶ月以内の急性かつ活動性の HIV 関連日和見感染症（疑診を含む）。ただし慢性期にあるものや予防投与中の場合は除外しない。
- 骨髄抑制的な化学療法の併用が必要な悪性腫瘍
- 肝機能障害（AST，ALT のいずれかが正常上限の 5 倍を超える，または総ビリルビンが正常上限の 2.5 倍を超える）
- 肝硬変
- 腎機能障害（血清クレアチニンが正常上限の 3 倍を超える）
- 起立性低血圧（起立直後，あるいは長時間の起立で，立ちくらみ，めまい，動悸，だるさなどが自覚さている場合。疑わしい場合は，臥位と起立 10 分後の血圧を測定し，収縮期圧が 20 mmHg 以上低下した場合，または変化幅を問わず収縮期圧絶対値 90 mmHg 以下の場合は除外すること）
- 虚血性心疾患またはその既往歴
- 一過性脳虚血の既往歴
- うっ血性心不全　（NYHA 3 または 4 度）
- 貧血　（ヘモグロビン値　7.0 g/dL 以下）
- 顆粒球減少症　（好中球絶対数　750/mL 以下）
- 血小板減少症　（血小板数　50,000/mL 以下）

✓ 登録の手順

試験への登録を考慮したら，その患者が「ケモカイン受容体指向性検査の選択基準」に該当し，かつ除外基準に該当しないことを確認ののち指向性検査実施患者登録票（指向性検

査実施要領　別紙様式１）に必要事項を記入の上，共同研究代表研究責任者にファックスするとともに、研究班ホームページに記載の方法のうち施設長承諾書、および患者同意書をパレクセルインターナショナル株式会社へ郵送し患者登録を行う。指向性検査の結果，CCR5 指向性ウィルスのみが検出された患者にはエイズ治療薬研究班より薬剤が提供されるので，「マラビロックによる治療開始の選択基準」に該当し，かつ除外基準に該当しないことを確認ののち，研究班ホームページに記載の方法に従って患者登録を完了する。
(研究班ホームページ　http://www.iijnet.or.jp/aidsdrugmhlw/text/1aids/c/c_nyushu.htm)

✓　ケモカイン受容体指向性検査の実施方法

直近のウィルス量が 1,000 コピー/mL 以上であることを確認の上で，全血 8mL を EDTA 管に採取する。採血後は速やかに（遅くとも 2 時間以内に），1,000～1,200g で遠心して血漿 3 mL を分離し，速やかに-20 ℃に凍結する。凍結した検体は東京医科大学臨床検査医学講座に送付する。東京医科大学に集められた検体は，米国のモノグラムバイオサイエンス社に一括して送付され検査が行われる。検査結果は約 4 週間後に共同研究代表研究責任者に一括して送付され，各施設の研究責任者には共同研究代表研究責任者から結果が知らされる。なお，検査申し込みと検体送付等の手順は別添の「指向性検査実施要領」を参照のこと。

✓　マラビロックを含む多剤併用療法の実施方法

選択基準に該当し，除外基準に該当しない患者を対象に指向性検査を行う。検査の結果を踏まえて，治療開始の選択基準を満たしている患者を対象に，マラビロックの投与を開始する。投与にあたっては感受性が確認または期待される抗 HIV 薬をマラビロックを含め少なくとも２剤以上，可能なら３剤以上を投与する併用療法とすること。但し低用量リトナビルは薬剤数にカウントしない。マラビロック錠（150 mg）の用法・用量は以下の表に記載の通りとし，下記の中止基準に該当しない限り投薬を継続する。なお，副作用の発現には十分な注意を払い，副作用発現時には速やかに必要な処置を行い，健康被害を最小限にとどめるよう努めること。血中濃度測定の結果に基づき，投与量の増減または休薬が必要と共同臨床研究機関の研究責任者が判断した場合には，共同研究代表研究責任者との合議を経て投与量を変更または休薬することが出来る。