

200908002A

## 厚生労働科学研究費補助金

(創薬基盤推進研究事業：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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成22(2010)年3月

# 厚生労働科学研究費補助金

(創薬基盤推進研究事業：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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成22(2010)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 臨床検査医学講座 福武 勝幸 1

研究要旨

分担研究者

- A. 研究目的
- B. 研究方法
- C. 研究結果
- D. 考察
- E. 結論
- F. 健康危険情報
- G. 研究発表

## II. 資料

1. 薬剤供給フローチャート	15
2. 薬剤供給書式	17
3. 使用薬剤	
Daraprim	29
Mepron	33
Aptivus	58
Fuzeon	93
Retrovir IV Infusion	127
Retrovir Syrup	143
Epivir Oral Solution	164
Ziagen Oral Solution	188
Humatin	207

## 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

研究代表者 福武 勝幸 東京医科大学 主任教授

### 研究要旨

日本の HIV 感染者の数は欧米と比較すると非常に少ないものの、感染者数は今なお増加を続けており、この状況には強い危機意識をもって臨まなければならない。HIV 感染の病態は放置すれば進行性であり、治療が遅れると様々な合併症が出現して予後不良となる。しかし、幸いにも近年の治療薬の進歩により適切な治療を行うことにより、予後は劇的に改善する疾患となった。ただし、治療薬はまだ未成熟なものが多く副作用などの重大な問題も多く残っている。したがって、新たに開発された HIV 感染症の治療薬のわが国への導入は感染者の生命を守るために迅速でなければならない。また、その使用は適切でなくてはならない。

本研究の根底には、日本では未承認であるが治療上欠くことのできない薬剤を迅速に供給する人道的な役割がある。血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めるなど、わが国では特殊な環境にある疾患であることも重要な問題である。当然のことであるが、疾患に対する社会的受容の困難性も配慮して、患者の個人情報保護に万全を期し、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65万件を超えている。

平成8年4月1日から平成22年2月28日までに、延べ2,971例(昨年まで2,754症例)～7,418件(昨年まで6,853件)の薬剤送付(IFNを除く)が行われた。本年度(平成21年4月1日～平成22年2月28日)の申請は患者数延べ196例(昨年同期268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485件(昨年同期606件)であった。今年度の患者数、年間供給件数は Mycobutin、Intelenceの承認があり減少した。しかし、Daraprim、Mepronは需要が多く、トキソプラズマ症とニューモシスチス肺炎などでは国内承認済み薬剤のみでは種類が不足なためである。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には長期間が必要と考えられる。平成21年度の疾患別の症例数はHIV感染症8例、赤痢アメーバ症 7例、ニューモシスチス(カリニ)肺炎100例、トキソプラズマ症34例、非定型抗酸菌症1例、母子感染予防22例であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(H21の送付数、H21の症例数)①Aptivus(6, 2)、②Daraprim (56, 30)、③Epivir Syrup(29, 4)、④FUZEON (17, 3)、⑤Humatin(7, 7)、⑥Intelence(2, 1)、⑦Mepron Suspension (Wellvone)(285, 108)、⑧Retrovir I.V. (13, 12)、⑨Retrovir Syr. (12, 11)、⑩SULFADIAZINE(35, 17)、⑪Viracept Oral Solution(11, 1)、⑫Ziagen oral solution(12, 1)となり、全薬剤の合計では14年間の送付が延べ7,418件、2,971症例、今年度の送付は485件、196症例となった。特に需要の多い薬剤は引き続きニューモシスチス肺炎、トキソプラズマ症の治療薬であり、トキソプラズマ症は今年度やや減少したが、Mepronを必要とするニューモシスチス肺炎症例が増加を続けている。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た。

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
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
藤井 輝久	広島大学医学部附属病院 輸血部	講師
花房秀次	荻窪病院血液科	部長
三間屋純一	静岡県中部保健福祉センター	
山元泰之	東京医科大学臨床検査医学講座	臨床准教授

## A. 研究目的

エイズ/HIV 感染者の治療は急速に進歩しており、患者数が多い欧米では新規に開発された様々な薬剤が迅速に臨床応用され優れた治療効果をあげている。これに対して、日本では患者数が非常に少ないために治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。今年度は全体で 13 種類の薬剤を研究対象とした。平成 21 年 4 月 1 日より平成 22 年 2 月 28 日までに延べ 196 症例に 485 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、薬剤は研究代表者（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。

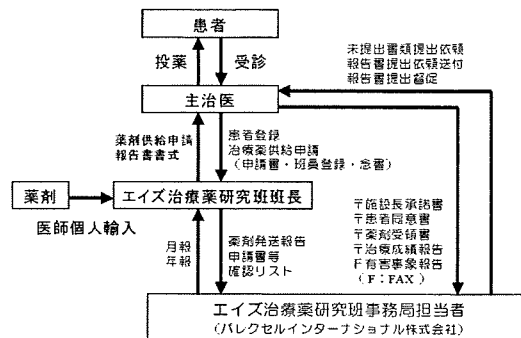


図 1

**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。2007年度からはIntelenceとカボジ肉腫の治療薬としてPanretin Gel、2008年度からIsentress、2009年度からHumatin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 22 年 3 月までに 650,000 件を超え、活発に利用されている。

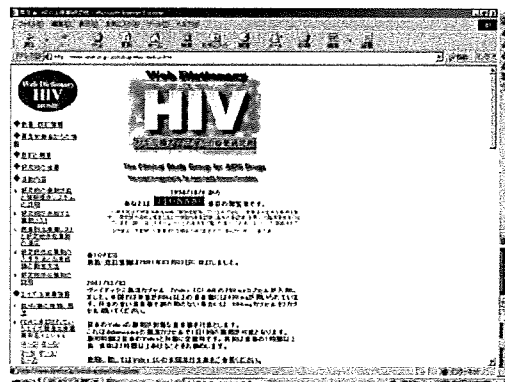


図 2

#### 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。疾患別の症例数は表2に示すように HIV 感染症 8 例、赤痢アメーバ症 7 例、ニューモシスチス（カリニ）肺炎 100 例、トキソプラズマ症 34 例、非定型抗酸菌症 1 例、母子感染予防 22 例であった。今年度の実績は薬剤別に送付回数と症例数は表3に示すように、薬剤名（H21の送付数、H21の症例数）①Aptivus（6, 2）、②Daraprim（56, 30）、③Eпивir Syrup（29, 4）、④FUZEON（17, 3）、⑤Humatin（7, 7）、⑥Intelence（2, 1）、⑦Meproin Suspension（Wellvone）（285, 108）、⑧Retrovir I.V.（13, 12）、⑨Retrovir Syr.（12, 11）、⑩SULFADIAZINE（35, 17）、⑪Viracept Oral Solution（11, 1）、⑫Ziagen oral solution（12, 1）となり、全薬剤の合計では14年間の送付が延べ7,418件、2,971症例、今年度の送付は485件、196症例となった。特に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。今年度は抗 HIV 薬の新薬 Isentresss と Maraviroc が承認された。

Retrovir の使用状況は表4に示すが、90年代はシロップの感染児への投与が多くみられたが、平成20年と21年は減少傾向あり、今年度は HIV 感染の母体から新生児への出産時の感染防止目的の投与が主となった。有害事象の報告は19件で表5に示す通りであり、中等度例が7例含まれた。

今年度の施設別の薬剤供給実績を表6に示すが、全国的に薬剤が必要となっていること、特に Meproin の需要が多いことが分かる。平成21年度までの参加医療機関は表7に示すように223施設となった。これらのうち4施設は今年度新規に参加しており、診療施設が国内全域にわたり徐々に拡大している。

#### D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成22年3月までに650,000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14年間の送付が延べ7,418件で2,971症例、今年度の送付は485件、196症例（H22.2.28.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。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。特に需要の多い薬剤について、治療成績をまとめるとともに国内承認と発売へ向けての働きかけを行い、早期承認を目指さなければならない。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。

# 年間薬剤使用症例数の変化

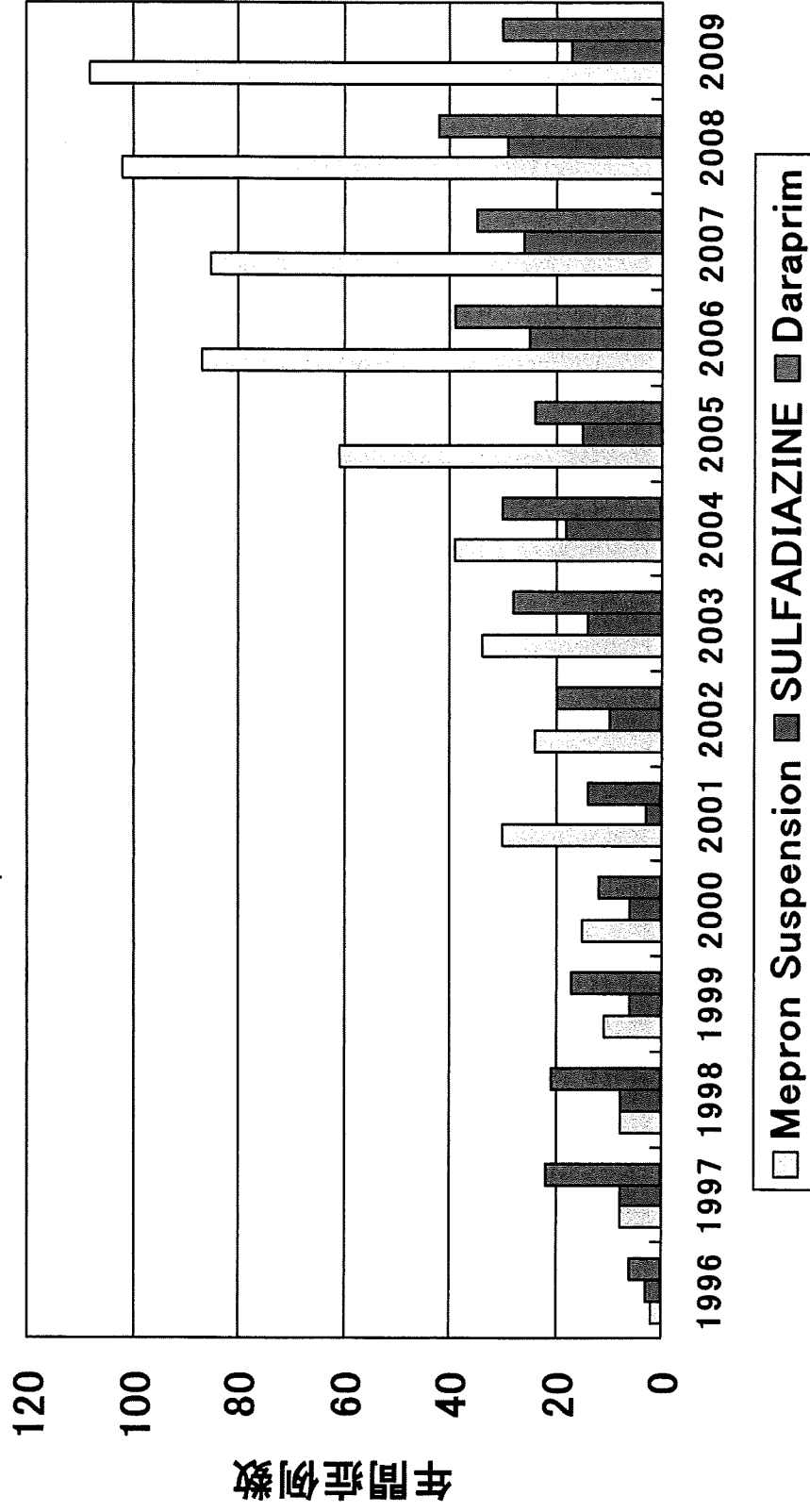




表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤（'01年4月～'10年2月末）

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)
HIV感染症	1 Aptivus
	2 Epivir
	3 FUZEON
	4 Intelence
	5 Isentress
	6 Kaletra soft gel caps
	7 Mepron Suspension
	8 Mycellex Troche
	9 Mycobutin
	10 PREZISTA
	11 Retrovir I.V.
	12 Retrovir syr.
	13 Septerin Pediatric Suspension
	14 VFEND
	15 VIDEX
	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
アメーバ性症状	1 Humatin
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
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 SULFADIAZINE
	4 VISTIDE
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 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 '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～ '09.3.31	平成21年度 '09.4.1～ '10.2.28	計
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	17	20	16	8	429
HIV・結核		1	12	24	18	15	18	13	20	13	23	22	19		198
MAC予防				5	9	12	7	4	3	2	6	10	7		65
アスペルギルス						1									1
アレルギー性症状														7	7
カボジ肉腫						4	9	7	7	22	17	5	1		77
ニューモシスチス肺炎		7	9	9	16	31	23	33	44	58	84	79	99	100	592
カンジダ症	2	2	2	2	1		1	1							11
クリプトコッカス髄膜炎						2		3	2	1					10
クリプトスポリジウム症								1							1
サイトメガロウイルス感染症			4	2	3	4	12	22	12	2	1	2			64
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	39	37	43	34	355
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13	19	21	15	1	192
母子感染予防・治療	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	46	57	44	22	438
ST合剤アレルギー減感作			1												1
未記入	12	2	3	4											21
計(症例数)	36	78	114	183	151	200	175	207	204	193	252	253	244	172	2,462

14年間の合計症例数 1,680症例

平成21年度【使用成績調査票】到着→50施設 174症例

※平成21年度は 2009.4.1～  
2010.2.28



表 4 Retrovir IVとシロップの使用量の推移

	total	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Retrovir I. V.	延べ回数	1	5	19	23	20	31	20	20	26	32	26	30	23	13
	症例数	1	5	15	20	18	29	20	19	26	32	26	30	22	12
Retrovir Syr.	延べ回数	9	33	49	64	48	55	44	44	61	53	44	39	23	12
	症例数	3	20	25	32	23	39	26	23	30	36	29	31	23	11

表5 報告された有害事象 (2009/4/1~2010/2/28) ①

平成22年2月28現在

診断名	ID	年齢 (発生時)	性別	研究提供薬	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
トキソプラズマ症	1001425	34	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	塩酸バンコマイシン注、ハ クトラン、ビダセックス、アタ ラックスP、オガラール、カ リトラ、シフルカン、ツルバ ダ、フルセニド、ロイコホリ ン、酸化マグネシウム、ホ ラミン、タラシン注	発疹	2008年 6月23日	未記入	関連が否定出来ない	金葉剤中止。 ピリメタミン、サルファジアジン以外の 薬剤は2日後より再開	★Sulfadiazine ★Daraprim	軽快
トキソプラズマ症	1001515	33	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	エプソム、レシグア、シ プロキサ、シスロマック、 サフトール、ハリキサ、ロイ コホリン、加ナール、ムコス タ、プロゾラ、マキネーム、サ レトリスD、チエナム、サ イボックス、ガスター-D、ムコ スタ、バンコマイシン、グロバ ニンI、サイボックス、テラ ン、ベナハンバックス、フレド ニン、アガカ-ト、オカシ ン、タケブロ、OD、エンテロ ンR、ビダセキ外、エルガ ニックキット、シフルカン	汎血球減少	2009年 1月31日	未記入	関連が否定出来ない	汎血球を2009年1月31日頃より認 める。ピリメタミン減量中止、ハリキサ 投与中止した。	★ハリキサ ハリキサ投与中止後より白 血球数回復傾向を認める。 ★Daraprim ハリキサ投与中止後も、血 小板減少、貧血の回復を認 めないため、関与は否定で きない。	回復
トキソプラズマ症	1001531	36	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	ロイコホリン、タクトラム、ダイ フェンピオコルシR、ハリ キサ	嘔気 嘔吐	2009年 1月24日 午前	中等度	関連有り	制吐剤投与	★Sulfadiazine 中止後改善、副作用の頻度 より ★Daraprim 同上	回復
トキソプラズマ症	1001573	33	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	フロハール、ゾビケール、ロ フ、チアレリン、バクタ、シス ロマック、バンデル軟膏、ア レグラ、ロイコホリン、シリス ト、ハルトレックス、ツルバダ、 加トラ、ダラシカブセル	薬剤性腎機能障害(Cr 上昇)	2009年 7月頃	軽症	関連が否定出来ない	2009年7月17日でSulfadiazineを 中止、ダラシカブセルに変更、補 液(ラクテック1日500-1000ml程度) 用してからCr改善傾向とな ったため。	★Sulfadiazine ★Sulfadiazine を Sulfadiazine を ダラシカブセルに変更、補 液(ラクテック1日500-1000ml程度) 用してからCr改善傾向とな ったため。	軽快
トキソプラズマ症	1001604	40	女	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	ハルトレックス、ノイメコー ル、ホルレル、ボンフエッ ク、ツルバダ、レシグア、ノ ービア、バクタ、アレグラ、ダ ラシン、ミロシスト、ロイコホリ ン、タラシンS	嘔吐 悪心	2009年 7月23日 午前8時	軽症	関連有り	スルファジアジンを8tab 分4内服し たが、内服毎に嘔吐繰り返し、1日 のみで中止した。	★Sulfadiazine 内服直後に嘔吐繰り返して いた。	回復
トキソプラズマ症	1001658	40	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine	ファンシダー、グリセー ル、リンテロン、ゾシン、オメ プラー、ダラシンS、バク タ、シスロマック、ロイコホリ ン、チハケンR、エントエ ル、シフルカン、アレグラ、レ イダック、ノービア、ツルバ ダ、ムコスタ	皮疹 血小板数低下 肝機能異常	2010年 1月4日 午後4時	軽症	関連有り	被疑薬中止、アレグラ内服で改善。	★Sulfadiazine 中止後改善 ★バクタ 同上	回復

表5 報告された有害事象 (2009/4/1~2010/2/28) ②

平成22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
-トキソプラズマ症	1001670	44	男	■ Daraprim ■ Sulfadiazine		急性腎不全(腎後性)	2010年 2月9日 午前9時	中等度	関連有り	スルファジアジン、ピリメサミンの中止。尿アルカリ化、輸液負荷。	★ Sulfadiazine 尿中に結晶の析出があり、尿管症を発生。 また過去に Crystal-induced acute kidney injury の報告例もあることから。	未記入
-カリニ肺炎	1001196	43	男	■ Mepron	クアヒット、セルバックス、タケロン OD、ピリナジン、酸化マグネシウム、新レシカルボン、アトドニン、デノシン、水溶性アトドニン、マキビーム、モダシン	発熱	2007年 4月19日 午後	未記入	関連が否定出来ない	4/24 ベンタミジン吸入、アトバロン中止	★ ガンジクロロピド 理由未記入 ★ レボフロキサシン 使用後4日後から発熱	軽快
-カリニ肺炎	1001429	40	女	■ Mepron ■ Mycobutin	イソコチン、リアンピニン、エサンフトール、クワヒット、ツルバタ、カレトラ	好中球減少	2008年 8月11日	中等度	関連が否定出来ない	2008/7/14~RFB、7/28WBC2800、8/11WBC930 と低下、中止しC-CSF 使用	★ カレトラ ★ Mycobutin	回復
-カリニ肺炎	1001522	45	男	■ Mepron	イトリゾール内用液、ピオフェルミン酸	血球減少症 肝障害	2008年 12月26日	軽症	関連有り	内服中止	★ Mepron ★ イトリゾール Mepron、イトリゾール併用し、内服後に血液検査異常が出現	回復
-カリニ肺炎	1001555	43	男	■ Mepron	ジスロマック	皮疹 発熱 肝障害	2009年 4月6日	軽症	未記入	内服中止	★ Mepron Mepron 開始後より出現	回復
-カリニ肺炎	1001566	33	男	■ Mepron	エプソム、レリアック、ノルシア、クワヒット、ジスロマック、ハリキサ	サイトメガロウイルス網脈絡膜炎	2009年 6月16日	中等度	関連無し	6/16よりハリキサ 2xにて開始。症状徐々に改善し、7/15より2T 1xにて減量す。	未記入	軽快
-カリニ肺炎	1001570	48	男	■ Mepron	ジスロマック	皮疹	2009年 5月17日頃	軽症	関連が否定出来ない	5/20外来受診し、Mepronとジスロマックの投薬による薬疹の可能性があると考え、両剤中止、徐々に軽快した。	★ Mepron ★ ジスロマック 皮膚疹(薬疹疑い)出現時に内服していた薬剤がこの2種類のみであったため。	軽快
-カリニ肺炎	1001588	49	男	■ Mepron	塩化ナトリウム、アルセニト、カロナール、新レシカルボン、坐剤、アトドニン	皮疹	2009年 6月9日	中等度	関連が否定出来ない	外用ステロイド剤 2009.6.10 ニューモシスチス肺炎の治療が21日間となり終了した。	未記入	回復
-カリニ肺炎	1001633	58	男	■ Mepron		四肢体幹に皮疹が出現。	2009年 10月9日 午前10時	中等度	関連有り	抗アレルギー薬を使用しつつ、経過を観察したが、10月21日より中止し、改善傾向を認めた。	未記入	軽快

表5 報告された有害事象 (2009/4/1~2010/2/28) ③

平成22年2月28現在

診断名	ID	年齢 (発症時)	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
-母子感染予防	1001452	1	女	■ Retrovir Syr.	無	貧血	2008年 10月24日	軽症	関連有り	9/26~トトロピビル Hb11.8、 10/2Hb10.9、10/8Hb8.9、 10/24Hb7.4→AZT 中止	未記入	回復
-母子感染予防	1001582	0	女	■ Retrovir Syr.	無	貧血	2009年 9月8日	軽症	関連有り	Retrovir 中止 8/5~Retrovir 0.4mbh 毎、 8/7 Hb 13.9、8/20 11.5、 9/4 Hb 8.1→中止	未記入	回復
-母子感染予防	1001546	31	女	■ Retrovir I.V.	イトロピカブセル、エビ ル、カレラ	帝王切開翌日 Hgb は 10.3から6.7へ減った。 貧血の進行	2009年 2月24日	中等度	未記入	フェロミア内服	★ Retrovir 貧血の副作用記載あり。使 用中止後、徐々に改善した。	回復
-HIV 感染症	1001642	35	男	■ Aptivus ■ FUZEON	ストックリ、ノゼブ、シー ルセントリ、エビル、バク タ、ヘサトル SR	脂質異常症	2009年 11月	軽症	関連が否定できない	薬物療法、経過観察	★ Aptivus ★ Stocrin ★ Norvir 抗 HIV 療法開始後に増悪	未 記 入

表6 所属機関別薬剤送付数量集計 2009/4/1~2010/2/28

担当医師所属機関	Aptivus	Daraprim	Epivir	FUZEON	Humatin	Intence	Mepron Suspension	Retrovir I.V.	Retrovir syr.	Sulfadiazine	Viracept	Ziagen Oral Suspension
(財)東京都保健医療公社 大久保病院							2					
愛媛大学医学部附属病院							2					
横浜州市市民病院		1					14	4	1	2		
沖縄県立中部病院		6								3		
荻窪病院							1					
岐阜大学医学部附属病院		2								6		
亀田総合病院							20					
九州大学医学部附属病院		2					26					
群馬大学医学部附属病院							2					
県西部浜松医療センター								4	1			
広島大学医学部附属病院							8					
香川大学医学部附属病院										8		
国立病院機構九州医療センター					2		28					
国立病院機構大阪医療センター							26					
国立病院機構名古屋医療センター	6	4		17						14		
佐賀大学医学部附属病院							2					
佐久総合病院							2					
三重県立総合医療センター								4	1			
三重大学医学部附属病院		4								4		
山形大学医学部附属病院		4										
市立堺病院							10					
滋賀医科大学医学部附属病院							2					
自治医科大学病院			40					4	2			
鹿児島大学病院							12					
順天堂大学医学部附属順天堂医院		3						4	1			
小牧市民病院								4	1			
神戸市立医療センター中央市民病院		3					2			6		
神戸大学医学部附属病院							28					
成田赤十字病院		4								10		
聖路加国際病院							6					
千葉県立東金病院		2										
相川内科病院							2					
大久保クリニック			40									
大阪市立総合医療センター		4					16	5	1			
筑波大学附属病院		3										
長野赤十字病院							20					
都立駒込病院		4					50					
都立府中病院							2					
都立墨東病院		3					46	4	1	4		
土浦協同病院		5								11		
東海大学医学部附属病院		2					18			5		
東京医科歯科大学医学部附属病院							2					
東京医科大学病院		3			8	5	132			1		
東京慈恵会医科大学附属病院							22					
東京大学医学部附属病院							15					
奈良県立医科大学附属病院		1					42					
日本赤十字社医療センター		3								4		
八戸市立市民病院		4								8		
福島県立医科大学附属病院		2										
豊橋市民病院		6						4	2	12		
防衛医科大学校病院								4	1			
北海道大学病院		2								6		
北里大学病院	5							4	1			
琉球大学医学部附属病院			30				4				121	35
計 (箱&ボトル&vial&kit)	11	77	110	17	10	5	566	45	13	104	121	35

↑ 今月(今年度以降)初めて登場した施設

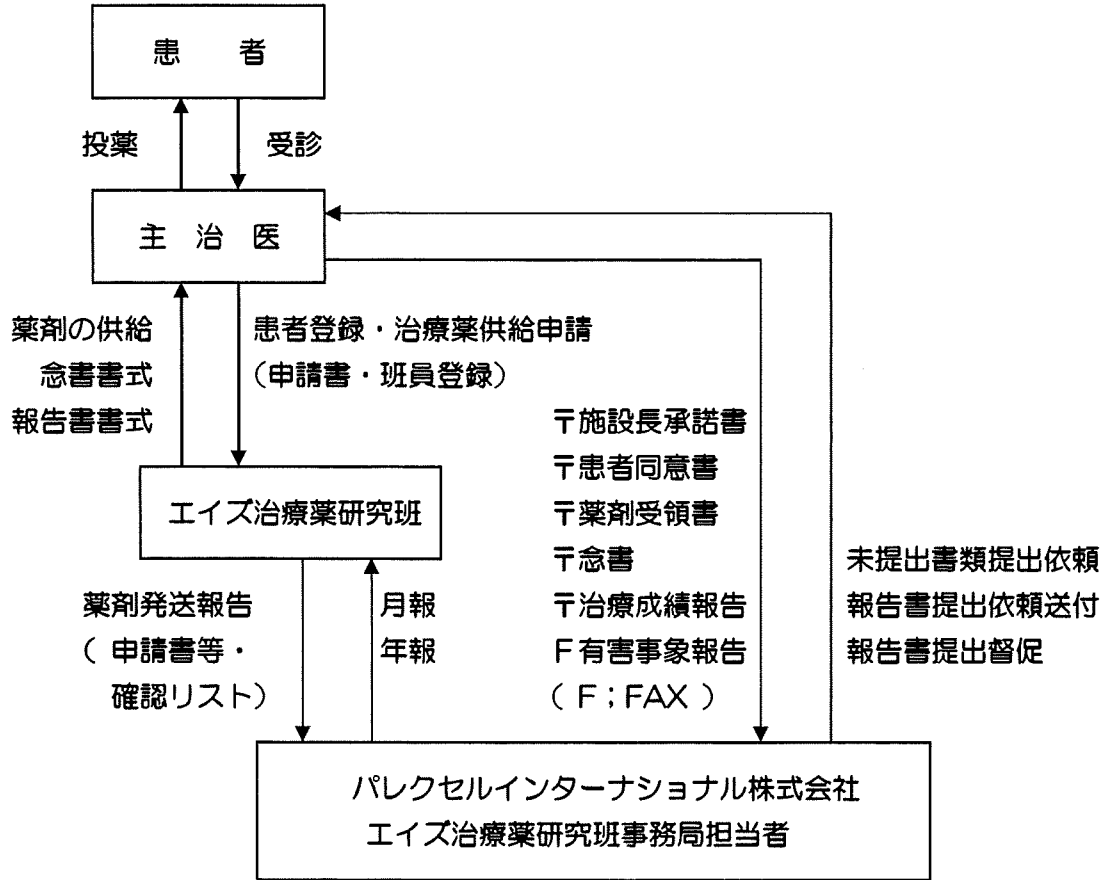


表7 薬剤供給申請のあった施設 (1996年～2010年2月末)

＝2009年度の新規

1	相川内科病院	75	国立病院機構仙台医療センター	149	東京都済生会中央病院
2	相原内科小児科医院	76	国立病院機構千葉医療センター	150	東邦大学医療センター大森病院
3	青森県立中央病院	77	国立病院機構名古屋医療センター	151	東北大学病院
4	秋田大学医学部附属病院	78	国立病院機構福岡東医療センター	152	徳島県立中央病院
5	足利赤十字病院	79	国立病院機構京都病院	153	徳島大学病院
6	厚木市立病院	80	国立病院機構熊本南病院	154	戸田中央病院
7	石井記念愛染園附属愛染橋病院	81	国立病院機構札幌南病院	155	とちぎリハビリテーションセンター
8	石川県立中央病院	82	国立病院機構渋川病院	156	獨協医科大学病院
9	一宮市立市民病院	83	国立病院機構晴嵐荘病院	157	鳥取大学医学部附属病院
10	茨城西南医療センター病院	84	国立病院機構高崎病院	158	富山医薬科大学附属病院
11	いわき市立総合磐城共立病院	85	国立病院機構中信松本病院	159	富山県立中央病院
12	岩手県立中央病院	86	国立病院機構東京病院	160	富山大学附属病院
13	岩手医科大学附属病院	87	国立病院機構栃木病院	161	トヨタ記念病院
14	NTT東日本札幌病院	88	国立病院機構刀根山病院	162	豊橋市民病院
15	愛媛県立中央病院	89	国立病院機構長野病院	163	都立荏原病院
16	愛媛大学医学部附属病院	90	国立病院機構西群馬病院	164	(財)東京都保健医療公社 大久保病院
17	青梅市立総合病院	91	国立病院機構西埼玉中央病院	165	都立大塚病院
18	大分県立病院	92	国立病院機構西多賀病院	166	都立駒込病院
19	大垣市民病院	93	国立病院機構東宇都宮病院	167	都立豊島病院
20	大久保クリニック	94	国立病院機構東埼玉病院	168	都立広尾病院
21	大阪市立十三市民病院	95	国立病院機構東名古屋病院	169	都立府中病院
22	大阪市立総合医療センター	96	国立病院機構南岡山病院	170	都立墨東病院
23	大阪赤十字病院	97	国立松本病院	171	長岡赤十字病院
24	大阪府立呼吸器・アレルギー-医療センター	98	小牧市民病院	172	長崎大学医学部・歯学部附属病院
25	大田病院付属うの木診療所	99	済生会宇都宮病院	173	長野県立須坂病院
26	大田原赤十字病院	100	埼玉医科大学附属病院	174	長野赤十字病院
27	大宮赤十字病院	101	さいたま赤十字病院	175	名古屋市立東市民病院
28	荻窪病院	102	佐賀大学医学部附属病院	176	名古屋第一病院
29	沖縄県立中部病院	103	佐久総合病院	177	名古屋大学医学部附属病院
30	沖縄県立那覇病院	104	札幌医科大学医学部附属	178	奈良県立医科大学附属病院
31	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	105	産業医科大学病院	179	成田赤十字病院
32	帯広厚生病院	106	自衛隊中央病院	180	新潟県立中央病院
33	香川大学医学部附属病院	107	滋賀医科大学医学部附属病院	181	新潟市民病院
34	鹿児島市立病院	108	静岡県立こども病院	182	新潟大学医歯学総合病院
35	鹿児島大学病院	109	静岡県立総合病院	183	西神戸医療センター
36	葛飾赤十字産院	110	静岡済生会総合病院	184	日大板橋病院
37	神奈川県立こども医療センター	111	自治医科大学病院	185	日本医科大学附属病院
38	神奈川県立循環器呼吸器病センター	112	島根医科大学医学部附属病院	186	日本赤十字社医療センター
39	亀田総合病院	113	社会保険中央総合病院	187	沼津市立病院
40	川崎医科大学附属病院	114	社会保険広島市民病院	188	芳賀赤十字病院
41	川崎市立川崎病院	115	順天堂伊豆長岡病院	189	秦野赤十字病院
42	北里研究所メディカルセンター病院	116	順天堂大学医学部附属順天堂医院	190	八王子医療刑務所病院
43	北里大学病院	117	昭和大学病院	191	八戸市立市民病院
44	岐阜大学医学部附属病院	118	市立甲府病院	192	浜松医科大学医学部附属病院
45	君津中央病院	119	市立堺病院	193	原町赤十字病院
46	九州大学病院	120	市立静岡病院	194	兵庫医科大学病院
47	京都市立病院	121	市立島田市民病院	195	兵庫県立尼崎病院
48	京都第一赤十字病院	122	市立函館病院	196	広島市立広島市民病院
49	京都大学医学部附属病院	123	信州大学医学部附属病院	197	広島大学医学部附属病院
50	京都府立医科大学附属病院	124	新宿東口クリニック	198	深谷赤十字病院
51	協立総合病院	125	諏訪赤十字病院	199	福井大学医学部附属病院
52	杏林大学医学部附属病院	126	聖マリアンナ医科大学病院	200	福島県立医科大学附属病院
53	近畿大学医学部附属病院	127	聖隷浜松病院	201	藤枝市立総合病院
54	近畿中央病院	128	聖隷三方原病院	202	富士宮市立病院
55	熊本市市民病院	129	聖路加国際病院	203	船橋市立医療センター
56	熊本大学医学部附属病院	130	仙北組合総合病院	204	防衛医科大学校病院
57	久留米大学病院	131	立川相互病院	205	北海道がんセンター
58	群馬県立ガンセンター	132	千葉県立東金病院	206	北海道大学病院
59	群馬大学医学部附属病院	133	千葉県立海浜病院	207	松戸市立病院
60	慶応義塾大学病院	134	千葉大学医学部附属病院	208	三重県立総合医療センター
61	県西部浜松医療センター	135	千葉労災病院	209	三重大学医学部附属病院
62	県立広島病院	136	筑波大学附属病院	210	水戸赤十字病院
63	県立宮崎病院	137	土浦協同病院	211	武蔵野赤十字病院
64	神戸市立医療センター中央市民病院	138	帝京大学医学部附属病院	212	名城病院
65	神戸大学医学部附属病院	139	東海大学医学部附属病院	213	焼津市立総合病院
66	公立八女総合病院	140	東葛病院	214	山形市立病院済生館
67	国保旭中央病院	141	東京医科歯科大学医学部附属病院	215	山形大学医学部附属病院
68	国立国際医療センター	142	東京医科大学病院	216	山田赤十字病院
69	国立病院機構大阪医療センター	143	東京医科大学霞ヶ浦病院	217	山梨県立中央病院
70	国立病院機構岡山医療センター	144	東京警察病院	218	山梨大学医学部附属病院
71	国立病院機構霞ヶ浦病院	145	東京慈恵会医科大学附属病院	219	横浜市立市民病院
72	国立病院機構關門医療センター	146	東京女子医科大学病院	220	横浜市立大学医学部附属病院
73	国立病院機構九州医療センター	147	東京大学医学部研究所	221	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
74	国立病院機構災害医療センター	148	東京大学医学部附属病院	222	横浜市立みなと赤十字病院
				223	琉球大学医学部附属病院

# 臨床研究（薬剤供給）フローチャート



治療成績報告書の整理保存（薬剤別；複数薬剤のときはコピー作成）  
月報作成、年報作成

## 注意点

事務局機能の充実のために文書の回収、整理、保管をパレクセルインターナショナル株式会社へ委託する。これに伴い、患者登録・治療薬供給申請・班員登録以外の文書の提出先、ならびに文書提出に関する事務連絡先はパレクセル・インターナショナル株式会社のエイズ治療薬研究班事務局担当者となります。

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
TEL03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社  
エイズ治療薬研究班事務局担当者  
〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21 茅場町ファーストビル 6F  
TEL：03-3537-5902 FAX：03-3552-0452

## 研究班薬剤の入手方法と治療成績の報告について

1. この研究班が取り扱う薬剤の供給を受けることを希望する医師は、必ずFAX サービスまたはインターネットを通じて治療薬ごとに資料と文書の書式を取得し、当該患者がこの研究班からの薬剤供給の対象となることを確認して下さい。
2. 当該患者が研究班供給薬剤の適応疾患に罹患していて、他の薬剤による治療が困難であるか、他に有効な治療薬がないことを確認した上で、必要事項を(1)患者登録確認書、治療薬供給申請書に記載して班長へFAXにて送付して下さい。初めて患者登録を行う場合は同時に(2)研究班班員登録書を班長へFAXし、(2)研究班班員登録書と(3)施設長承諾書の原本を事務局へ郵送して下さい。
3. 班長は送付された書類の内容を確認の上、薬剤を担当医師へ宛てて発送します。
4. 薬剤を受領後、直ちに(4)患者同意書と(5)薬剤受領書および「厚生労働省大臣宛ての念書」を書留郵便(プライバシー保護のため)にて事務局へ返送して下さい。
5. 治療を開始したら(6)臨床研究使用成績調査票(1)と(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」について、開始時に記入できる範囲で記入しコピーを事務局へお送りください。
6. 治療が継続される場合は、治療開始から少なくとも約1ヶ月毎に臨床検査などを行い、経過を観察し(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」の表に記載し、記載ごとにコピーを事務局までお送りください。治療が終了したら、全ての臨床研究使用成績調査票の記載可能に記載の上事務局へ郵送して下さい。なお、事務局は定期的集計のために臨床研究使用成績調査票の送付をお願いすることがあります。ご協力をお願いいたします。
7. その他の臨床検査を行った際は(7)臨床研究使用成績調査票(3)「その他の重要な臨床検査成績」に記載し、事務局へ郵送にてご報告下さい。
8. 治療経過中に有害事象が発生した場合には、薬剤に起因する副作用を疑わない事象であっても、直ちに(9)有害事象発生報告書を作成し、FAXにて事務局へ送付して下さい。

### 担当医師へのお願い

この研究班は、日本で未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、主任研究者(班長)が医師個人輸入として輸入し、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。

従って、研究班の円滑な運営と存続のために各種報告書の返送をお願いいたします。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、担当医師による患者への十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知して下さい。研究班では、研究班の薬剤を用いて賠償責任が生じた場合を想定して、担当医師が研究班薬剤の使用した際に生じた事故をカバーする班員に対する条項を加えた医師賠償責任保険に加入することをお勧めしています。

FAX 03-3340-5448 厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 へ送付してください。

## (1) 患者登録確認書・治療薬供給申請書 (新規・継続)

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

下記の患者の治療において、日本での既承認薬による治療は困難であり、厚生労働省エイズ治療薬研究班の保有する下記の薬剤による治療研究に参加することが医学的に必要であると判断し、ここに当該患者を登録して薬剤の供給を申請します。

なお、私は当該薬剤の適切な使用法や副作用などについて熟知しており、供給された薬剤は研究班の治療研究の目的に沿って、当該患者に対して十分な説明を行い、文書による同意を得た上で、私の責任において使用し、後日、使用成績を報告します。また、研究班の薬剤は医師個人輸入として輸入するもので患者に無償で提供することを承知しており、別紙にて念書を差し入れます。

フリガナ 申請者(主治医)氏名		病院名・〒住所	
診療科名			
職 責			
電話番号	( )	FAX番号	( )
E-Mail			

患者氏名(イニシャル) 姓 [ ], 名 [ ]	男 ・ 女
カルテ番号 [ ]	生年月日 年 月 日
最近のCD4数 年 月 日 [ ] / $\mu$ l	最近のHIV-RNA量 年 月 日 [ ] $\times 10$ copies/ml

研究班の薬剤を必要とする疾患

診断名1	診断日	年 月 日
診断名2	診断日	年 月 日
診断名3	診断日	年 月 日

希望薬剤

薬剤名1	1日投与量	[ ] / 日
薬剤名2	1日投与量	[ ] / 日
薬剤名3	1日投与量	[ ] / 日

希望理由(該当項目に○)

<input type="checkbox"/>	既承認薬に必要な剤形がない。
<input type="checkbox"/>	既承認薬による治療に障害が発生し継続出来ない。
<input type="checkbox"/>	既承認薬による治療の効果が不十分である。
<input type="checkbox"/>	目的とする適応症をもつ既承認薬がない。
<input type="checkbox"/>	そのほか(具体的に記載してください。)

班長連絡先: TEL 03-3342-6111 FAX 03-3340-5448