

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)

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成21(2009)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)

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成21(2009)年3月

目次

I. 総合研究報告書

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）	1
研究代表者 福武勝幸	

II. 平成 19 年度 総括研究報告書	10
----------------------	----

III. 平成 20 年度 総括研究報告書	25
-----------------------	----

IV. 平成 21 年度 総括研究報告書	73
----------------------	----

資料

2006 年度薬剤供給フローチャート	薬剤申請書式	88
使用薬剤添付文書		101
Prezista	101	
Panretin Gel	145	
Selzentry	152	
Isentress	174	
Intelence	188	
Humatin	222	

厚生労働科学研究費補助金
(創薬基盤推進研究事業)
平成19年度～21年度 総合研究報告書

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

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 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日までの14年間に、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。今期、平成19,20,21年度の患者数、年間供給件数はそれぞれ、患者数延べ302症例、289症例、196症例(平成22年2月28日まで)、薬剤送付件数は769件、686件、485件(平成22年2月28日まで)であった。疾患別の症例数は、HIV感染症20,16,8例、HIV・結核22,19,0例、MAC予防10,7,0例、アスペルギルス0,0,0例、カポジ肉腫5,1,0例、ニューモシスチス肺炎79,99,100例、カンジダ症0,0,0例、クリプトコッカス髄膜炎0,0,0例、クリプトスポリジウム症0,0,0例、サイトメガロウイルス感染症2,0,0例、トキソプラズマ症37,43,34例、非定型抗酸菌症21,15,1例、母子感染予防・治療57,44,22例、ST合剤アレルギー減感作0,0,0例であった。HIV感染症は抗HIV薬の承認により減少している。結核の治療を抗HIV薬との相互作用を避けながら行うための薬剤(rifabutin)も承認薬されたため減少した。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。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。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。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 感染症の治療に関する情報を、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。今期は経過中に5薬剤が承認されて安全性情報を提供した。また、2薬剤を追加した。

(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、有効性及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。

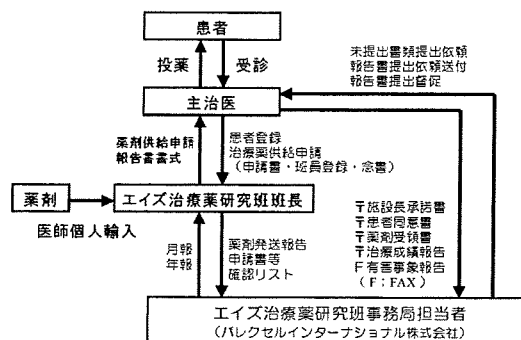


図1

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年度からはカポジ肉腫の治療薬としてPanretin Gel、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。

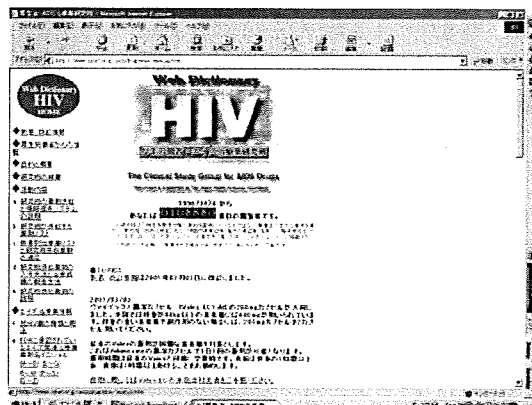


図2

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。14年間の疾患別の延べ症例数は表2に示すように、HIV感染症429例、HIV・

結核 198 例、MAC 予防 65 例、アスペルギルス 1 例、赤痢アメーバ症 7 例、カポジ肉腫 77 例、ニューモシスチス肺炎 592 例、カンジダ症 11 例、クリプトコッカス髄膜炎 10 例、クリプトスポリジウム症 1 例、サイトメガロウイルス感染症 64 例、トキソプラズマ症 355 例、非定型抗酸菌症 192 例、母子感染予防・治療 438 例、ST 合剤アレルギー減感作 8 例であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、表 3 のように薬剤名（過去の送付数、過去の症例数）ABELCET(53, 12)、Aptivus(45, 16)、Daraprim(889, 340)、DOXIL(295, 76)、EpiVir Syrup(540, 77)、FORTVASE(37, 18)、FUZEON(63, 12)、Humatin(7, 7)、Intelence(56, 12)、IPOL(2, 2)、Isentress(17, 6)、Kaletra tab(2, 2)、Kaletra Soft Gel Capsules(20, 11)、Mepron Suspension (Wellvone)(1450, 614)、Mycelex Troche(32, 11)、Mycobutin(964, 430)、NORVIR(34, 24)、Parentin Gel(3, 2)、Prezista(63, 17)、Retrovir I. V.(289, 275)、Retrovir Syr.(578, 351)、ST Pediatric Suspension(30, 30)、Stocrin(59, 27)、SULFADIAZINE(408, 188)、VFEND(2, 1)、VALCYTE(149, 43)、VIDEX EC(125)(35, 20)、VIDEX EC(200)(20, 11)、VIDEX EC(250)(93, 32)、VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution(78, 16)、Viracept Oral Solution(124, 30)、VIRAMUNE Oral Solution(4, 2)、Viread(293, 88)、VISTIDE(91, 28)、ZERIT(319, 36)、Ziagen(42, 17)、ZITHROMAX(212, 87)となった。平成 8 年 4 月 1 日から平成 22 年 2 月 28 日までの 14 年間に、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。今期、平成 19, 20, 21 年度の患者数、年間供給件数はそれぞれ、患者数延べ 302 症例、289 症例、196 症例（平成 22 年 2 月 28 日まで）、薬剤送付件数は 769 件、686 件、485 件（平成 22 年 2 月 28 日まで）であった。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、図 3 に示すように Mepron の使用は近年急速に増加してきた。

年間薬剤使用症例数の変化

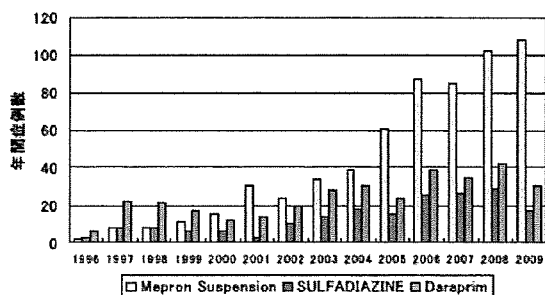


図 3

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、今期は 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様子である。

有害事象の報告は各年度それぞれ 18 件 19 件 19 件であった。

平成 21 年度までの参加医療機関は表 5 に示すように 223 施設となった。今期も新規に参加した施設があり、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。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。

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 Mycelex 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	平成9年度	平成10年度	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	計
	'96.4.1~ '97.3.31)	'97.4.1~ '98.3.31)	'98.4.1~ '99.3.31)	'99.4.1~ '00.3.31)	'00.4.1~ '01.3.31)	'01.4.1~ '02.3.31)	'02.4.1~ '03.3.31)	'03.4.1~ '04.3.31)	'04.4.1~ '05.3.31)	'05.4.1~ '06.3.31)	'06.4.1~ '07.3.31)	'07.4.1~ '08.3.31)	'08.4.1~ '09.3.31)	'09.4.1~ '10.2.28)	
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
アメーバ性症状															7
カボシ肉腫					4	5	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	1							11
クリプトコッカス髄膜炎			2			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3 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	通付回数 14年間	症例数 14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	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度																		
			(96.4.1~97.3.31) (送付回数) (症例数)	(97.4.1~98.3.31) (送付回数) (症例数)	(98.4.1~99.3.31) (送付回数) (症例数)	(00.4.1~00.3.31) (送付回数) (症例数)	(01.4.1~01.3.31) (送付回数) (症例数)	(02.4.1~02.3.31) (送付回数) (症例数)	(03.4.1~03.3.31) (送付回数) (症例数)	(04.4.1~04.3.31) (送付回数) (症例数)	(05.4.1~05.3.31) (送付回数) (症例数)	(06.4.1~06.3.31) (送付回数) (症例数)	(07.4.1~07.3.31) (送付回数) (症例数)	(08.4.1~08.3.31) (送付回数) (症例数)	(09.4.1~09.3.31) (送付回数) (症例数)	(10.4.1~10.3.31) (送付回数) (症例数)																		
ABELCET	53	12			4			15	3	2	1	25	4	6	2	1	1																	
Aptivus	45	16																																
Daraprim	889	340	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	59	20	81	28	79	30	75	24	101	39	88	35	99	42	56	30				
DOXIL	295	76																																
Epivir	540	77			14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	62	6	66	8	44	6	45	5	43	8	29	4	29	3				
FORTASE	37	18																																
FUZEON	63	12																																
Hi Tech	7	7																																
Humatin	7	7																																
Intence	56	12																																
IPOL	2	2																																
Isentress	17	6																																
Kaletra Tablets	2	2																																
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11																																
Meproton Suspension	1450	614	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	39	24	67	34	59	39	118	61	198	87	253	85	278	102	285	108				
Mycetex 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																																
PREZISTA	83	17																																
Retrovir I.V.	289	275	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	19	26	26	32	32	26	26	30	30	23	22	13	12				
Retrovir Syr.	578	351	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	44	26	44	23	61	30	53	36	44	29	39	31	23	23	12	11				
SEPTIN Pediatric Suspension	23	23			3	3	4	4	1	1	5	5	8	8	1	1																		
Stocrin	59	27							59	27																								
SULFADIAZINE	408	188	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	17	10	32	14	31	18	47	15	61	25	56	26	62	29	35	17				
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	124	30																																
VIRAMUNE Oral Solution	4	2																																
Viread	293	88																																
VISTIDE	91	28																																
ZERIT	319	36																																
Zigen	42	17																																
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1																		
計	7418	2971	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	240	590	210	805	244	559	235	575	245	728	302	769	302	686	289	485	196				

【14年間で計 1,680 症例】

！部分：本年度は未使用薬剤

※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 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	国立病院機構洪川病院	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	富山医科薬科大学附属病院
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	大垣市立病院	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	大田病院付属つもの木診療所	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	国立病院機構関門医療センター	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	東京大学医学部附属病院	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

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、Meproin、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)、Meproin Suspension(Wellvone)(853,396,219,77)、Mycellex 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 感染症の治療に関する情報を、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。

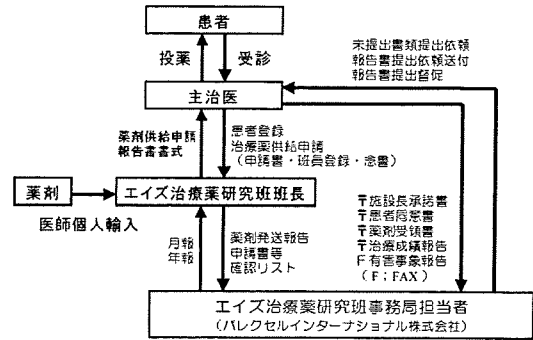


図1

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。

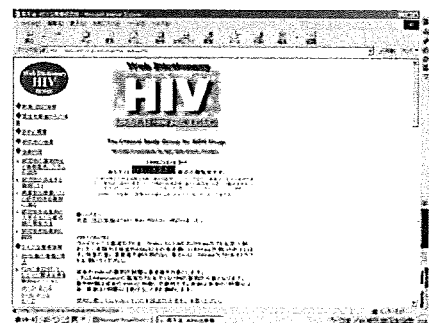


図2

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。

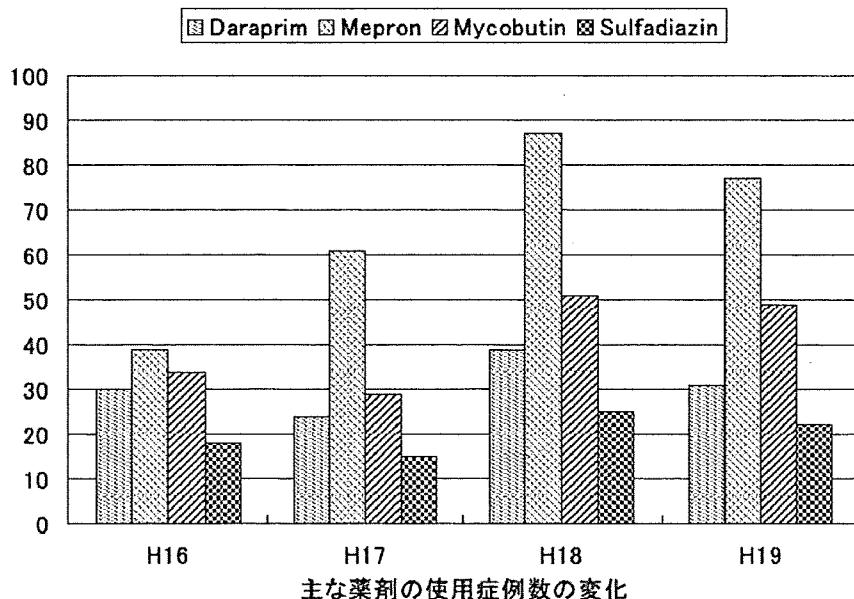


表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤 ('96年~'08年2月末)

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 Eпивir 4 FORTVASE 5 FUZEON 6 Kaletra soft gel caps 7 Mepron Suspension 8 Mycelex Troche 9 NORVIR 10 PREZISTA 11 Retrovir I.V. 12 Retrovir syr. 13 Septerin Pediatric Suspension 14 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 Eпивir 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	平成9年度	平成10年	平成11年	平成12年	平成13年度	平成14年度	平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	計
	(1996.4.1～ 1997.3.31)	(1997.4.1～ 1998.3.31)	(1998.4.1～ 1999.3.31)	(1999.4.1～ 2000.3.31)	(2000.4.1～ 2001.3.31)	(2001.4.1～ 2002.3.31)	(2002.4.1～ 2003.3.31)	(2003.4.1～ 2004.3.31)	(2004.4.1～ 2005.3.31)	(2005.4.1～ 2006.3.31)	(2006.4.1～ 2007.3.31)	(2007.4.1～ 2008.2.29)	
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
カポジ肉腫	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
トキソプラズマ症	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)	平成8年度 (1997.3.31) 送付 症例		平成9年度 (1997.4.1) 送付 症例		平成10年度 (1998.4.1) 送付 症例		平成11年度 (1999.4.1) 送付 症例		平成12年度 (2000.4.1) 送付 症例		平成13年度 (2001.4.1) 送付 症例		平成14年度 (2002.4.1) 送付 症例		平成15年度 (2003.4.1) 送付 症例		平成16年度 (2004.4.1) 送付 症例		平成17年度 (2005.4.1) 送付 症例		平成18年度 (2006.4.1) 送付 症例		平成19年度 (2007.4.1) 送付 症例				
	12年間 送付回数	12年間 症例数	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					15	3	2	1	25	4	6	2	1	1	9	5	17	5	6	2	
Aptivus	32	12																									
Daraprim	724	264	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	81	28	79	30	75	24	101	39	101	39	78	31	
DOXIL	295	76					14	4			6	4	12	5	37	7	35	7	82	22	84	18	84	18	6	4	
Epivir	476	69					41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	66	8	44	6	45	5	45	5	37	7	
FUZEON	30	7															1	1	5	3	13	2	13	2	11	1	
Hi Tech	7	7														2	2			1	1	3	3	1	1	1	
FORTVASE	37	18					1	1	35	16	1	1															
IPOL	2	2																									
Kaletra Tablets	2	2																									
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11									10	6	10	5													
Meproton Suspension (Wellvone)	853	396	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	67	34	59	39	118	61	198	87	198	87	219	77	
Mycellex 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	
SEPTIRIN Pediatric Suspension	23	23					3	3	4	4	1	1	5	8	1	1											
Stocrin	59	27							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									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							3	2	17	2	8	2	11	1	12	1	11	1	2	1					
Viracept Oral Solution	104	28					5	2	9	4	3	2	7	2	14	3	11	1	11	3	12	1	13	2	12	3	
VIRAMUNE Oral Solution	4	2							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							2	1	20	2	48	7	58	7	68	6	51	6	29	3	24	2	18	2	
Zigen	20	15							14	13																	
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					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
データ採用患者数	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