

目 次

| | |
|-----------------------------|----|
| 1. 研究背景 | 3 |
| 2. 研究目的と意義 | 4 |
| 3. 研究方法 | 5 |
| 3. 1 研究対象者 | 5 |
| 3. 2 治療薬「ドキシル®注 20mg」 | 5 |
| 3. 3 研究方法 | 6 |
| 3. 4 研究期間 | 6 |
| 3. 5 研究計画書の遵守 | 6 |
| 4. 被験者に説明し同意を得る方法 | 6 |
| 5. 被験者の人権および安全性・利益不利益に対する配慮 | 7 |
| 5. 1 人権への配慮（プライバシーの保護） | 7 |
| 5. 2 安全性・不利益への配慮 | 7 |
| 6. 臨床研究の終了、中止、中断 | 9 |
| 6. 1 臨床研究の終了 | 9 |
| 6. 2 臨床研究の中止、中断 | 10 |
| 7. 研究の資金源および費用負担 | 10 |
| 8. 健康被害の補償 | 10 |
| 9. 倫理指針及びヘルシンキ宣言への対応 | 10 |
| 10. 記録の保存 | 11 |
| 11. 研究結果の公表および知的財産権の帰属 | 11 |
| 12. 研究組織 | 11 |
| 12. 1 厚生労働省エイズ治療薬研究班 | 11 |
| 12. 2 各施設研究担当医師（班員） | 12 |
| 12. 3 患者登録の連絡先 | 12 |
| 13. 患者登録の連絡先等の変更 | 12 |

1.研究の概要

エイズ関連カポジ肉腫は HHV-8 の感染と免疫機能の低下により発症する日和見腫瘍である。皮膚病変のみの軽度の症例では、抗 HIV 治療による免疫機能の回復とともに軽快することが多い。しかし、消化器や肺病変など臓器病変を伴う進行した例では、カポジ肉腫に対する化学療法を行うことが生命予後を改善する重要な役割を果たすと考えられる。

エイズ関連カポジ肉腫に対する治療としてはドキシル®注（リポソーマル・ドキシソルビシン）による化学療法が第一選択の標準療法となっている。海外ではパクリタキセルがエイズ関連カポジ肉腫に対するセカンドラインの薬剤として承認されているが、日本ではパクリタキセルにはカポジ肉腫の適応症がなく、ドキシル®注が唯一の治療薬とされている。

日本国内でドキシル®注を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社は、「ドキシル®注20mg」を製造している米国ベン・ベニュー・ラボラトリー（以下「BVL社」）社において製造管理上の問題が発生し、その製造が停止していることを明らかにしていたが、11月22日付けにて、欧州医薬品庁（European Medicines Agency、以下「EMA」）によるGMP（Good Manufacturing Practice：医薬品の製造管理および品質管理の基準）査察の結果、EMAはドキシル®注を含むBVL社において製造された薬品について、BVL社以外で製造された製品と置き換えが可能である製品に関しては、予防的な自主回収や新規患者への投与を行わないなどの暫定措置が必要であるとの勧告を発出した。これを受けて、日本でも同社と厚生労働省との間で協議を行った結果、製品の品質検査の結果に問題はないものの、BVL社の製造設備や周辺環境、作業手順の検証体制には不備があるとの認識に至り、EMAの勧告と同様の対応をとることになった。ただし、「ドキシル®注20mg」についてはBVL社以外で製造された置き換えが可能である製品がなく、現在治療中の患者への継続投与のみに限定し、新規の患者への投与開始を差し控えるとの判断に至っていた。しかし、その後もドキシル®注の製造再開の見通しがなく、2012年1月中～下旬頃には供給が継続できなくなることが確実になっている。

ドキシル®注の適応症は①がん化学療法後に増悪した卵巣癌と②エイズ関連カポジ肉腫であり、ドキシル®注はどちらの罹患者にとっても重要な治療薬である。ただし、エイズ関連カポジ肉腫について日本で承認されている薬剤は、唯一ドキシル®注のみであり、ドキシル®注が供給されないと罹患者には治療の術がな

なくなってしまう。一方、HIV感染症の治療法が進歩し、HIV感染者の免疫機能が回復する時代になり、皮膚病変に限られる軽症のカポジ肉腫は免疫機能の回復とともに軽快する。臓器病変が発生し、進行したエイズ関連カポジ肉腫でもドキシルにより病変が縮小し、その後の自己の免疫力の回復により治癒へ向かうことから、エイズ関連カポジ肉腫は治療法の進歩と共に致死的疾患としてのかつての位置付けが変化している。

このようなエイズ関連カポジ肉腫の治療環境に鑑み、日本エイズ学会の要請を受けて、厚生労働省健康局疾病対策課、同医政局研究開発振興課、ヤンセンファーマ株式会社および当研究班が検討を重ねた結果、人道的見地から他に治療薬がなく、治療により予後の改善が得られる進行したエイズ関連カポジ肉腫の治療のために、ヤンセンファーマ株式会社がドキシル®注の国内在庫を当研究班に対して無償で提供し、その供給経路を当研究班に一元化した治療研究を実施することにした。

2.研究目的と意義

エイズ関連カポジ肉腫は HHV-8 の感染と免疫機能の低下により発症する日和見腫瘍である。皮膚病変のみの軽度の症例では、抗 HIV 治療による免疫機能の回復とともに軽快することが多い。しかし、消化器や肺病変など臓器病変を伴う進行した例では、ドキシル®注によるカポジ肉腫に対する化学療法を行うことが第一選択の標準療法であり、日本では唯一の治療薬として生命予後を改善する重要な役割を果たすと考えられる。

しかし、BVL 社において製造管理上の問題が発生し、ドキシル®注の製造が停止しているため、今後のエイズ関連カポジ肉腫の治療環境に重大な影響が生じると考えられることから、日本エイズ学会の要請を受けて、厚生労働省健康局疾病対策課、同医政局研究開発振興課、ヤンセンファーマ株式会社および当研究班が検討を重ねた結果、他に治療薬がなく本治療により予後の改善が得られる進行したエイズ関連カポジ肉腫の治療のためにドキシル®注の国内在庫を用い、薬剤の供給経路を当研究班に一元化した治療研究を実施することが人道的な見地からも合理的であると判断した。

当研究班のもとでドキシル®注の医療機関への供給経路を一元化することにより、進行したエイズ関連カポジ肉腫に限定して、少ない薬剤在庫を円滑に供給することができ、また、通常の市販後調査よりも詳細な検討が行えるため、治

療効果を詳しく検証する意味でも臨床的意義が大きい。

3.研究の方法

3.1 研究対象者

下記の適格基準の2項目を共に満たし、かつ除外基準に該当しない者

適格基準

- (1)「進行した病理学的に診断されたエイズ関連カポジ肉腫」の患者で、厚生労働省エイズ治療薬研究班の班員または班員登録する医師の治療を受ける者
- (2)リポソーマル・ドキシソルビシンによる治療中で継続の必要がある患者、あるいは新たに治療が必要と判断された患者

除外基準

- (1)従来のドキシソルビシン塩酸塩製剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (2)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

3.2 治療薬「ドキシシル®注 20mg」

本研究で使用する「ドキシシル®注20mg」はヤンセンファーマ株式会社が日本国内で製造販売の承認を2007年1月4日に取得している製品であり、本研究の実施のために当研究班がヤンセンファーマ株式会社から無償で提供を受けた製剤である。

今回、ヤンセンファーマ株式会社から提供を受けた「ドキシシル®注20mg」は、米国BVL社において製造された製品であり、前述したように11月22日付けにてEMAによるGMP査察の結果、BVL社以外で製造された製品と置き換えが可能である製品に関しては、予防的な自主回収や新規患者への投与を行わないなどの暫定措置が必要であるとの勧告を受けた製品に該当している。この勧告を受けて、日本ではヤンセンファーマ株式会社と厚生労働省との間で協議を行った結果、実際に製造された製品の品質検査の結果に問題はないものの、BVL社の製造設備や周辺環境、作業手順の検証体制には不備があるとの認識に至り、EMAの勧告と同様の対応をとることになった。ただし、「ドキシシル®注20mg」については、BVL社以外で製造された置き換えが可能である製品が他に存在しないため、製品の品質検査の結果では問題がないとの判断により、自主回収の対象とはせず継続

して使用することになったものである。

3.3 研究方法

必要事項を(1)患者登録確認書、治療薬供給申請書(ドキシル臨床研究の初回用申請書)に記載し、班長へFAXにて送付する。担当医師が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する。

厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局は症例の適格性を評価し、リポソーマル・ドキシソルビシンによる治療が必要と判断した患者に「ドキシル®注 20mg」の1コース分の薬剤を担当医師へ宛て発送する。

担当医師は薬剤を受領後、直ちに(4)患者同意書(初回のみ)と(5)薬剤の受領書および念書を書留郵便(プライバシー保護のため)にて事務局へ返送する。概ね1コース毎に(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」の表に記載し事務局へ送付する。担当医師は治療の安全性を確認し、継続用の用紙で次のコースのための薬剤供給申請を行う。

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送付する。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る。その他の臨床検査を行った際は(8)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、事務局へ郵送にて報告する。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にて事務局へ送付する。

ただし、当該患者が本研究に参加を希望しない場合においても、治療が必要と判断した患者には「ドキシル®注 20mg」の提供を行う。

「ドキシル®注 20mg」の使用方法は同剤の添付文書(別紙)に従うものとする。

通常、成人にはドキシソルビシン塩酸塩として1日1回20mg/m²を1mg/分の速度で静脈内投与し、その後2~3週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量する。

3.4 研究期間と対象症例数

研究期間 2012年2月1日-2018年1月31日(最終投与から5年間)

対象症例 20症例程度(各症例の投与期間により変化する)

本研究は薬剤の在庫が無くなるか、あるいは GMP に適合した環境で製造された「ドキシル®注 20mg」の販売が再開された時点で薬剤の提供を打ち切るが、同意の得られた症例については、調査研究として継続する。

3.5 研究計画書の遵守

(1) 研究担当医（担当医）は、当研究班の班員または班員登録を行う者とする。

(2) 研究代表者の事前の合意及び医学倫理委員会の手前の承認を得る前に、臨床研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない

(3) ただし、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意及び医学倫理委員会の手前の承認を得る前に臨床研究実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には速やかに研究代表者及び医学倫理委員会に変更内容を報告し研究代表者、医学倫理委員会の承認を得るものとする。

(4) 担当医は臨床研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し臨床研究の代表者に報告しなければならない。

4. 被験者に説明し同意を得る方法

担当医は、本臨床研究の実施にあたり、所定の同意説明文書を用いて被験者となる本人に臨床研究の目的・方法等について十分な説明を行う。被験者となる者が内容をよく理解したことを確認した上で、自由な意思に基づく本臨床研究への参加について同意を書面で受ける。説明書には担当医師が、同意書は各施設長および研究班班長宛とし、被験者となる者と担当医師の双方が記名捺印又は署名のうえ日付を記入する。担当医師は研究班班長宛の同意書を研究代表者へ提出し、他は各々が保管する。

5. 被験者の人権および安全性・利益不利益に対する配慮

5.1 人権への配慮（プライバシーの保護）

・この研究に携わるすべての医療従事者はあなたのプライバシーを厳密に守らなければならない。被験者がこの研究に参加する際は、同意書に署名必要とするが、研究班の他の文書では被験者の氏名等の個人情報はいらず、プライバシーを厳重に保護する。この研究に関わるすべての個人情報は厳しく管理され、

研究班事務局以外の機関に個人情報が行われることはない。

・臨床研究の成績等の公表に際しては、被験者を特定できないように配慮し、臨床研究の目的以外に、臨床研究で得られた被験者のデータは使用しない。

5.2 安全性・不利益への配慮

- 1) 担当医師は当研究班が用意している医師賠償責任保険または同等以上の医師賠償責任保険に加入する。
- 2) 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、本剤投与が不可欠と判断される症例についてのみ実施する。
- 3) 本剤の投与は、HIV 感染症とがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施する。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の臨床試験成績等を踏まえて、有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与する。
- 4) ドキソルビシン塩酸塩が有する心毒性に注意すること。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量が 500mg/m² を超えると、心筋障害によるうっ血性心不全が生じる可能性がある。ドキソルビシン塩酸塩の総投与量については、他のアントラサイクリン系薬剤や関連化合物による前治療又は併用を考慮する。本剤投与開始前、及び本剤投与中は頻回に心機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止する。
- 5) 心血管系疾患又はその既往歴のある患者には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与する。
- 5) 重度の骨髄抑制が生じることがあるため、頻回に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察する。
- 6) ほてり、潮紅、呼吸困難、胸部不快感、熱感、悪心、息切れ、胸部及び咽喉の絞扼感、低血圧等を含む急性の infusion reaction が認められている。これらの症状は、多くの患者で投与中止又は終了後、数時間から 1 日で軽快し、また、投与速度の減速により軽快することもある。一部の患者では、重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の infusion reaction が報告されている。緊急時に十分な対応のできるよう治療薬と救急装置を準備した上で投与を開始し、infusion reaction 発現の危険性を最小限にするため投与速度は 1mg/分を超えないこと。このような infusion reaction が生じた場合は投与を中止するなど適切な処置を行う。

本研究において参加した被験者に何らかの不測の事態が発生した場合は、速やかに適切な対応を行い研究代表者へ報告する。

外国で行われたエイズ関連カポジ肉腫を対象とした4臨床試験での有害事象と副作用

720例中、血液学的検査での異常として、血小板減少症439例(61.0%)、貧血399例(55.4%)、好中球減少症352例(48.9%)が認められました。有害事象(本剤との因果関係の有無にかかわらず発現した事象)の情報は705例から得られ、83%に副作用が認められました。主な副作用(血液学的検査関連の副作用を除く)は、悪心119例(16.9%)、無力症70例(9.9%)、低色素性貧血69例(9.8%)、発熱64例(9.1%)、脱毛症63例(8.9%)、ALP増加、嘔吐、下痢各55例(7.8%)、口内炎48例(6.8%)、口腔モニリア症39例(5.5%)でした。また、重大な副作用として、以下の事象と注意が発せられている。(1) 心筋障害(頻度不明): 心筋症、うっ血性心不全があらわれることがあるので、本剤投与時には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止すること。特に、ドキシソルビシン塩酸塩の総投与量が500mg/m²を超えると急性左室不全が生じる可能性があるので注意すること。(2) 骨髄抑制(白血球数減少93.2%、好中球数減少93.2%、血小板数減少60.8%、ヘモグロビン減少85.1%、赤血球数減少75.7%): 白血球数減少、好中球数減少、血小板数減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球数減少)があらわれることがある。また、骨髄抑制が生じた結果、感染症、発熱性好中球減少症又は出血が起こることがあるので、本剤投与時には頻回に血液検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(3) infusion reaction (18.9%): infusion reactionのうち重篤で致死的なアレルギー様又はアナフィラキシー様の症状があらわれることがあるので、投与中は患者の状態を十分に観察し、重篤なinfusion reactionが認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(4) 手足症候群(78.4%): 腫脹、疼痛、紅斑、手足の皮膚の落屑を特徴とする手掌・足底の皮疹があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(5) 口内炎(77.0%): 口内炎があらわれることがあるので、本剤投与時には頻回に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(6) 肝機能障害(頻度不明): 肝機能障害があらわれることがあ

るので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(7) 間質性肺疾患（間質性肺疾患 1.4%、肺臓炎 1.4%）：間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(8) 肺塞栓症（頻度不明）：致死的な肺塞栓症がまれに報告されているので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(9) 深部静脈血栓症（1.4%）：深部静脈血栓症があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと

6. 臨床研究の終了、中止、中断

6.1 臨床研究の終了

臨床研究の終了時には、研究代表者は、速やかに臨床研究終了報告書を東京医科大学、医学倫理委員会に提出する。各施設の研究代表者は所属施設の規定に従い終了の報告を行う。

6.2 臨床研究の中止、中断

- ・ 研究代表者は以下の事項に該当する場合は臨床研究実施継続の可否を検討する。
 - 1) 実行性、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 予定症例数または予定期間に達する前に、（中間解析等により）臨床研究の目的が達成されたとき。
 - 3) 共同研究施設において中止の勧告あるいは指示があった場合。

研究代表者は研究の中止を決めた場合は、速やかに各施設の担当医師と東京医科大学医学倫理委員会へ理由と必要な対策を通知する。

・ 東京医科大学医学倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、臨床研究を中止する。この場合、研究代表者は研究の中止を速やかに各施設の担当医師へ、その理由と必要な対策を通知する。

7. 研究の資金源および費用負担

「ドキシル®注 20mg」は本研究のためにヤンセンファーマ株式会社から無償供与を受けた。そのほかの研究にかかる費用に関しては厚生科学研究費の補助を受

けたエイズ治療薬研究班の研究資金を用いる。また、そのほかの通常診療の範囲の費用は被験者が健康保険などで負担する。

8. 健康被害の補償

研究に関連する健康被害が生じた場合には適切に対処する。発生した事象に対応するための医療費は通常の医療費に準じて被験者が負担する。

9. 倫理指針及びヘルシンキ宣言への対応

本研究に関係する全ての研究者はヘルシンキ宣言（2008年10月ソウル総会で修正、日本医師会：http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html）の精神に従い、「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30日制定、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省：<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>）に準拠して本試験を実施する。本臨床研究は東京医科大学医学倫理委員会の審査を受け、同学長の許可を得て実施するものとする。また、厚生労働省エイズ治療薬研究班班員の所属する各施設では、当該施設の判断により当該施設の倫理審査委員会の承認を得る。

10. 記録の保存

研究代表者は、臨床研究等の実施に係わる文書（申請書類の控え、各種申請書・報告書の控え、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を、研究期間終了後5年間保管することとする。

11. 研究結果の公表および知的財産権の帰属

- ・本研究によって得られた成果等及び当該成果等から派生する知的財産権等は、厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究者に帰属するものとする。
- ・臨床研究に関する資料ならびに情報及び本臨床研究により得られた成績の公表については、事前に厚生労働省エイズ治療薬研究班の研究者間で協議と了承

を必要とする。

12. 研究組織

12.1 厚生労働省エイズ治療薬研究班

| | | |
|-------|---|---|
| 研究代表者 | 福武 勝幸 | 東京医科大学・臨床検査医学講座 |
| 研究分担者 | 青木 眞 味澤 篤 岩本 愛吉 菊池 嘉 篠澤 圭子 関根 祐介 白阪 琢磨 藤井 輝久 花房 秀次 山元 泰之 | 東京医科大学・臨床検査医学講座 東京都立駒込病院・感染症科 東京大学医科学研究所・感染免疫内科 国立国際医療センター・エイズ治療研究開発センター 東京医科大学・血液凝固異常症遺伝子研究寄附講座 東京医科大学病院・薬剤部 国立病院機構大阪医療センター・免疫感染症科 広島大学医学部附属病院・輸血部 荻窪病院・血液科,小児科 東京医科大学・臨床検査医学講座 |

12.2 各施設研究担当医師（班員）

各施設の研究担当医師を登録する。

12.3 患者登録の連絡先

研究班指定の申請書を用いて FAX で申請する。(Fax 03-3340-5448)

東京医科大学 臨床検査医学講座内 厚生労働省エイズ治療薬研究班 事務局

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

Tel 03-3342-6111 (内線 5086)

13. 実施計画書等の変更

実施計画書や同意説明文書の変更（改訂）を行う場合は、東京医科大学医学倫理委員会の承認と学長の許可を必要とする。なお、共同研究施設における規定を満たすための軽微な変更は各施設の倫理審査機関に委ねるものとする。

以上

厚生労働省エイズ治療薬研究班「ドキシル臨床研究」 ドキシル供給の流れ

2012年1月5日

ドキシル臨床研究はエイズ関連カポジ肉腫の患者に対する特別な人道的配慮により実施されるものです。厚生労働省エイズ治療薬研究班の行うドキシル臨床研究の趣旨に照らし、対象となる患者の担当医師は下記の様に対応してください。供給するドキシルは国内で承認され販売されている製品と同一のものです。無償で供与しますので、保険請求はしないでください。

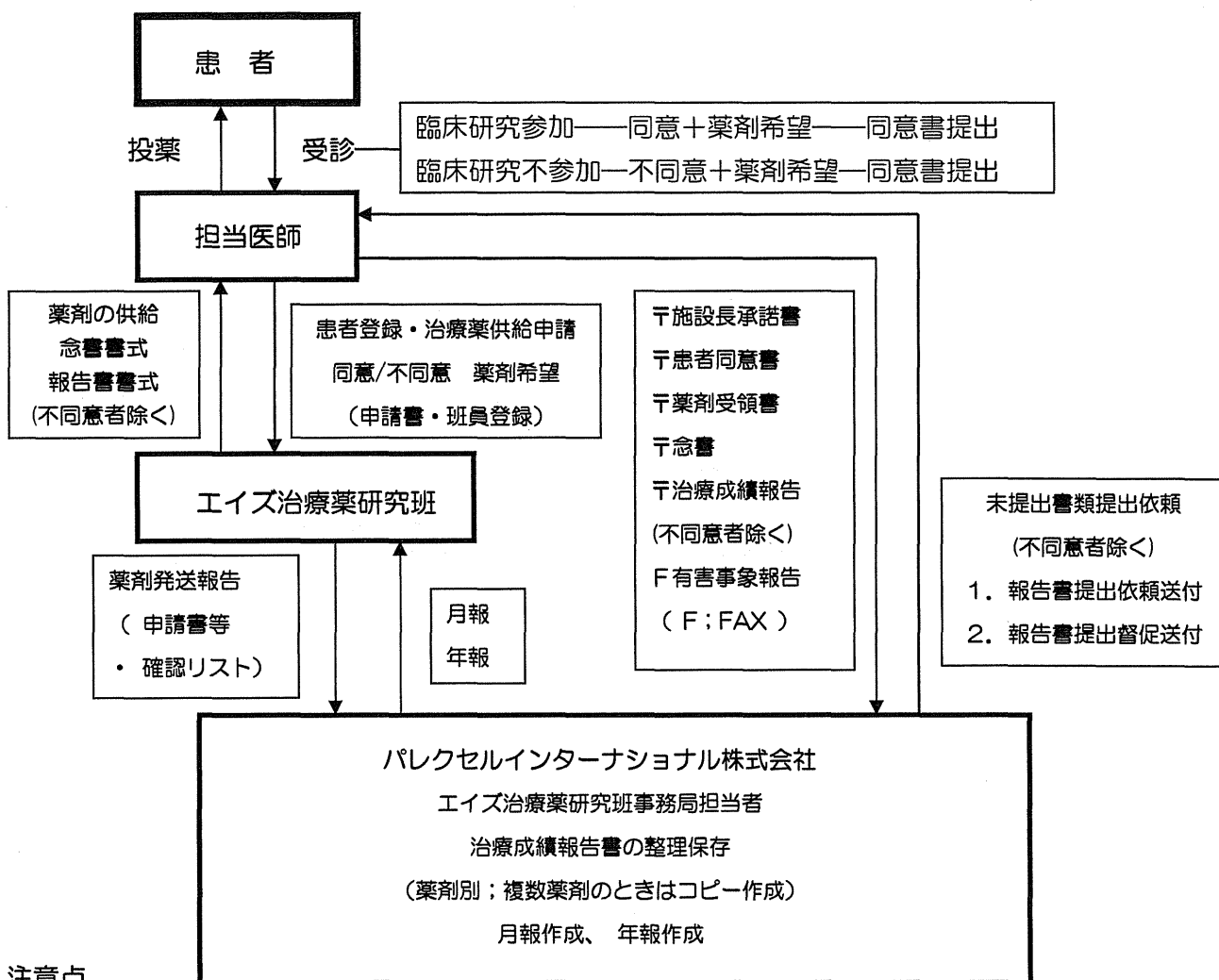
ドキシル臨床研究の開始前に対応（人道的配慮による薬剤提供）

1. 担当医師は研究班ホームページから「ドキシル臨床研究」の研究計画書、説明書、同意書をダウンロードし、この研究の趣旨と内容を確認する。
2. 担当医師はドキシル臨床研究開始前薬剤供給の説明（あなたの治療薬「ドキシル」の供給について）と患者登録確認書・治療薬供給申請書（新規）ドキシル臨床研究開始前専用初回を同様に入手する。
3. 担当医師はドキシル臨床研究開始前薬剤供給について、対象者に説明し口頭同意を受ける。
4. 担当医師は患者登録確認書・治療薬供給申請書（新規）に必要事項を書き込み、東京医大の厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へFAXで申請する。
5. 事務局は対象の適格性を審査し、適格と判断した対象の担当医へ1コース分の薬剤を送付する。ヤマト運輸クール宅急便にて送付します。
6. 担当医師は薬剤を受け取り次第、受領書を返送する。
7. 担当医師は添付文書に従い、薬剤を投与する。
8. 担当医師は治療の安全性を確認し、継続用の用紙で次のコースのための薬剤供給申請を行う。
9. 担当医師は「ドキシル臨床研究」の実施に必要な倫理審査等の準備を速やかに行う。
10. 担当医師は速やかに「ドキシル臨床研究」へ移行するよう努力する。

ドキシル臨床研究開始後に対応

1. 担当医師は「ドキシル臨床研究」の説明書に従い対象者に研究内容を説明して内容の理解を確認の上、所定の同意書を用いて、文書での同意を受ける。説明を受けて臨床研究への参加を希望しない場合でも、不同意のもとでドキシルの供給のみを受けることができる。
2. 担当医師は同意書の研究班控えを研究班事務局へ郵送する。（不同意の場合も同様）
3. 担当医師はドキシル臨床研究の初回用申請書（患者登録確認書・治療薬供給申請書）を用いて、必要事項を書き込み、東京医大の厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へFAXで申請する。
4. 事務局は対象の適格性を審査し、適格と判断した対象の担当医へ1コース分の薬剤を送付する。ヤマト運輸クール宅急便にて送付します。
5. 担当医師は薬剤を受け取り次第、受領書を返送する。
6. 担当医師は添付文書に従い、薬剤を投与する。
7. 担当医師は治療の安全性を確認し、継続用の用紙で次のコースのための薬剤供給申請を行う。
8. 担当医師は臨床研究使用成績調査票を用いて、定期的に経過を報告する。
9. 担当医師と事務局は治療の終了まで、以上を繰り返す。
10. 担当医師は治療を終了すると決定したら速やかに事務局へ連絡する。

2011 年度 厚生労働省エイズ治療薬研究班 ドキシル臨床研究（薬剤供給）フローチャート



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にて送付してください。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ください。
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ください。
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ください。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ください。

担当医師へのお願い

研究班の薬剤は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ください。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を紹介しています。担当医師は同等以上の医師賠償責任保険に加入するようお願いいたします。

2012年1月5日

あなたの治療薬「ドキシル」の供給について

厚生労働省エイズ治療薬研究班
班長 福武 勝幸

エイズ関連カポジ肉腫という病気には、まず抗 HIV 療法を行いますが、皮膚病変に強いむくみを伴う場合、胃や肺などの内臓病変を伴っている場合にはリポソーマル・ドキシルピシン（ドキシル[®]注）が唯一の標準療法です。昨年8月以来、米国の製造元における製造上の障害によりドキシル[®]注の製造は中断しており、ドキシル[®]注の国内在庫量が少なくなってきました。この状況に際して、進行したエイズ関連カポジ肉腫の患者さんに対する人道的配慮に基づく特別な措置として、当研究班がドキシル[®]注の国内在庫の無償提供を受け、医療施設への供給経路を当研究班に一元化することになりました。なお、この判断は、日本エイズ学会の要請を受け、厚生労働省医政局疾病対策課、同研究開発振興課、ヤンセンファーマ株式会社並びに当研究班が検討を重ねた結果によるものです。

治療の対象を進行したエイズ関連カポジ肉腫に限定して、少ない薬剤在庫で本治療を必要とする全国の医療機関に対して円滑にドキシル[®]注を供給する体制をとります。進行したエイズ関連カポジ肉腫に対して、ドキシル[®]注による従来からの治療の継続が必要な症例と新たに治療をはじめめる必要がある症例を対象に、これまでと同様に通常の治療を行っていただきます。

供給するドキシル[®]注は進行したエイズ関連カポジ肉腫に限定して、しばらくの間は治療が継続できる量として、ヤンセンファーマ株式会社から研究班が無償で提供を受けたもので、これまでの市販品と同一の製品です。

今後のドキシル[®]注供給方法

① 当面の供給方法

1月10日より、研究班に登録・申請された患者さんの担当医師へ、ドキシル[®]注を1コース分ずつ、エイズ関連カポジ肉腫に対しての人道的な配慮として研究班から送付します。

② ドキシル臨床研究の開始

研究班では2月頃を目処に臨床研究を立ち上げて、治療効果や有害事象の集計を行う臨床研究としてドキシル[®]注の供給を行います。臨床研究については準備が整い次第患者さんに説明させていただきますので、できるだけご参加ください。

③ なお、ドキシル臨床研究に参加を希望されない場合も、エイズ関連カポジ肉腫に対しての人道的な配慮として研究班からドキシル[®]注を送付します。

以上につきまして、皆様のご理解とご協力をお願い申し上げます。

研究説明書

臨床研究に参加していただくにあたって

厚生労働省エイズ治療薬研究班

進行したエイズ関連カポジ肉腫に対する
「ドキシル[®]注 20mg」の有用性についての
多施設共同市販後臨床研究
(略称 ドキシル臨床研究)

あなたの担当の医師から本臨床試験について説明がありますが、わからないことや心配なことが
ありましたら遠慮なくおたずね下さい。

研究代表者

東京医科大学 臨床検査医学講座

福武 勝幸

1. 研究の概要

エイズ関連カポジ肉腫には抗ウイルス療法(HIV に対する治療)をまず行いますが、皮膚病変に強いむくみを伴う場合、胃や肺などの内臓病変を伴っている場合にはリポソーマル・ドキシルピシン(ドキシル[®]注)による治療が標準療法です。

2011年8月、日本国内でドキシル[®]注を製造販売しているヤンセンファーマ株式会社は、「ドキシル[®]注20mg」を製造している米国ベン・ベニュー・ラボラトリー(以下「BVL社」)社において製造管理上の問題が発生し製造が停止していることを明らかにしていました。その後、11月22日付けにて、欧州医薬品庁(European Medicines Agency、以下「EMA」)によるGMP(Good Manufacturing Practice: 医薬品の製造管理および品質管理の基準)査察の結果、ドキシル[®]注を含むBVL社において製造された薬品について、BVL社以外で製造された製品と置き換えが可能である製品に関しては、予防的な自主回収や新規患者への投与を行わないなどの暫定措置が必要であるとの勧告を発出されました。これを受けて、日本でもヤンセンファーマ株式会社と厚生労働省との間で協議を行った結果、製品の品質検査の結果に問題はないものの、BVL社の製造設備や周辺環境、作業手順の検証体制には不備があるとの認識に至り、EMAの勧告と同様の対応をとることになりました。ただし、「ドキシル[®]注20mg」についてはBVL社以外で製造された置き換えが可能である製品がなく、製品の品質検査の結果にも問題はないことから、継続して使用されてきました。

しかし、このままでは在庫量が減少し、今後のエイズ関連カポジ肉腫の治療環境に重大な影響が生じると考えられることから、日本エイズ学会、厚生労働省医政局疾病対策課、同研究開発振興課、ヤンセンファーマ株式会社並びに当研究班が検討を重ねた結果、他に治療薬が無く、本治療により予後の改善が期待できることに鑑み、進行したエイズ関連カポジ肉腫の治療のためにドキシル[®]注の国内在庫を用い、薬剤の供給経路を当研究班に一元化した治療研究を実施することが人道的な見地からも合理的であると判断されました。

本臨床研究では、ヤンセンファーマ株式会社からドキシル[®]注の国内在庫を当研究班が無償で提供を受け、医療施設への供給経路を当研究班に一元化した治療研究を実施することで、対象を進行したエイズ関連カポジ肉腫に限定して、少ない薬剤在庫で本治療を必要とする全国の医療機関に対して円滑にドキシル[®]注を供給する体制をとります。進行したエイズ関連カポジ肉腫に対して、ドキシル[®]注による治療の継続が必要な症例と新たに治療をはじめめる必要がある症例を対象に、通常の治療法による治療を行い、治療効果を調査して集計します。本臨床研究はドキシル[®]注の供給不足に対する緊急の特別な配慮に基づく措置ですが、これにより、通常在市販後調査よりも詳細な検討が行えるため、治療効果を詳しく検証し、将来の治療法の改善にも役立つと考えられるので、同時に臨床的な意義も認められます。