

201309049A

厚生労働科学研究費補助金

(医) (未承認薬評価研究事業)

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成26(2014)年3月

厚生労働科学研究費補助金

(医療技術実用化総合研究事業)

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成26(2014)年3月

目 次

I. 総括研究報告書（平成25年度）（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
（H25-医療技術-指定-011）

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.	感染症学会誌発表論文	13
2.	パクリタキセル臨床研究 研究計画書	19
3.	ドキシル臨床研究 研究計画書	43
4.	薬剤供給フローチャート	79
5.	薬剤供給書式	81
6.	使用薬剤添付文書等	93
	Taxol	93
	ドキシル	147
	Daraprim	195
	Mepron	201
	Aptivus	227
	Fuzeon	263
	Retrovir IV Infusion	281
	Retrovir Syrup	297
	Epivir Oral Solution	319
	Ziagen Oral Solution	343
	Humatin	363
	Sulfadiadine	365
	Poliovirus Vaccine Inactivated	369
	ドキシル供給再開のお知らせ	376

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

エイズという疾患は1981年に初めて存在が認識され、1982年に米国CDCにより命名されたことに始まるが、1983年のウイルスの発見、1986年の抗体検査の実用化、1987年に初の治療薬ジドブジンの登場、1996年からの多剤併用療法による治療の普及という具合に30余年の間に大きな変化を示してきた。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。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。

この研究は多剤併用療法が死亡者の急激な減少という画期的な効果を示した平成8年度(1996年)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。研究班のホームページへのアクセスは既に67万件を超えている。

平成8年4月1日から平成25年12月31日までに、延べ3,919例(昨年まで3,775症例)へ、9,895回(昨年まで9,529回)の薬剤送付(IFNを除く)が行われた。本年度(平成25年4月1日～平成25年12月31日)の申請は患者数延べ122例(昨年度12月末日179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279件(昨年度12月末367件、3月末454件)であった。今年度の患者数、年間供給件数はMeproonの承認による研究班からの提供がなくなり大きく変化した。一方、カポジ肉腫治療薬のドキシルは一般への供給停止に伴い、再び当研究班を介してのHIV感染者限定使用となり増加し、32症例へ103回送付した。Daraprim、Sulfadiazine、Doxilが需要の多い薬剤となった。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である。

平成24年度の疾患別の症例数(前年)はHIV感染症25例(32例)、赤痢アメーバ症0例(0例)、ニューモシスチス肺炎33例(169例)、トキソプラズマ症37例(43例)、非定型抗酸菌症0例、母子感染予防15例(25例)、カポジ肉腫32例(8例)であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(H24年4月1日から12月までの送付数、症例数)①Aptivus(11, 2)、②Daraprim(68, 31)、③EpiVir Syrup(16, 3)、④Doxil(103, 32)、⑤Retrovir I.V.(17, 16)、⑥Retrovir Syr.(29, 19)、⑦SULFADIAZINE(33, 17)、⑧Viramune Oral Solution(1, 1)、⑨Vistide(1, 1)となり、全薬剤の合計では18年間の送付が延べ9,895回、3,919症例、今年度の送付は12月末の集計であるが、Meproonの承認を受けて279件、122症例と前年2月末までの367件、179症例と比べ減少となったが、Doxilの問題によりDoxilの取り扱いが増加した。このため特に需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬とカポジ肉腫の治療薬となった。トキソプラズマ症は昨年に続き今年度も減少し27症例となった。また、カポジ肉腫の治療薬であるDoxilの供給困難は解消し研究班の役目は円滑に終了した。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た。

研究分担者氏名	所属機関名	職名
青木 眞	東京医科大学臨床検査医学 客員教授	
味沢 篤	東京都立駒込病院感染症科	医長
岩本愛吉	東京大学医学部 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
関根祐介	東京医科大学病院薬剤部	薬剤師
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	准教授
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

エイズという疾患は 1981 年に初めて存在が認識され、1982 年に米国 CDC により命名されたことに始まるが、1983 年のウイルスの発見、1986 年の抗体検査の実用化、1987 年に初の治療薬ジドブジンの登場、1996 年からの多剤併用療法による治療の普及という具合に 30 余年の間に大きな変化を示してきた。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9種類の薬剤を研究班から送付した。平成25年4月1日より平成25年12月31日までに延べ122症例(前年度;179症例)に279回(前年度;367回)薬剤を送付した。

(倫理面への配慮)

研究に導入する治療薬は米国あるいはEUで既に承認されている薬剤であり、承認内容に沿って用いることとしており、国内未承認薬ではあるが治療を受ける患者にとって不利益が起らないよう配慮する。日本人についての臨床経験がない薬剤であり、有効性や有害事象についての成績は海外の成績しかないことを患者に十分に説明し同意を得てから使うこととしている。また、万一の重篤な副作用の発生に対しての患者への保証を確保するために、この研究で行う治療研究についても保証が得られる医師賠償責任保険を用意して、実際の治療に当たる研究協力者に対して加入を推奨している。研究協力者である医師が治療研究に参加することは施設長の承認を得ることとし、施設長の承諾書を得る事としている。患者への十分な説明により同意が得られたことを確認するために、専用の同意書等の書式を用意し事務局で署名を確認している。特に慎重に治療を行うべき薬剤については、分担研究者によって治療プロトコルを作成し、それに従った治療を行うことに限定し、患者に不利益のない適正な治療が行われるように配慮している。患者の個人情報の保護には万全を期しており、同意書以外には氏名が記載されることは無く、委託業者もパレクセルインターナショナル社というCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画となっている。

C. 研究結果

a. 研究機構の形成

この研究は平成8年度に当時の厚生労働省医政局研究開発振興課と協力し、熱帯病治療薬研究班を参考に開始した。図1に示すように、薬剤は研究代表者(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。

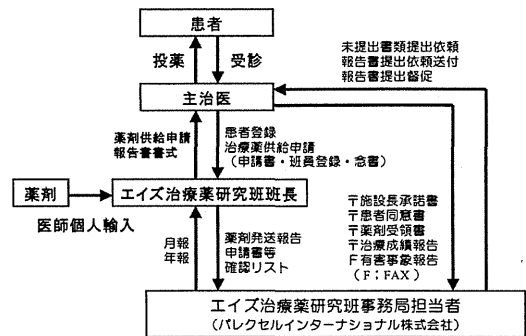


図1 研究班の仕組み

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。

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26年3月までに67万件を超え、活発に利用されている。

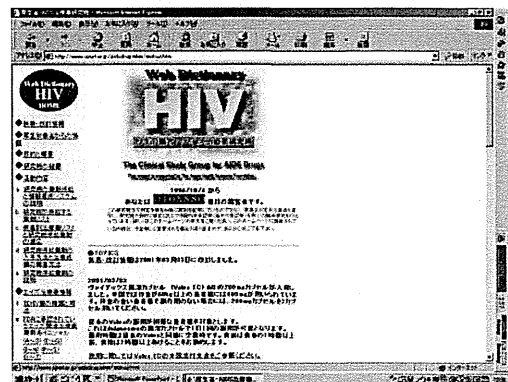


図2 研究班のホームページ

d. 治療研究試験

本研究でこれまでに取り扱った薬剤は診断名別に表 1 の通りである。疾患別の症例数は表 2 に示すように平成 25 年度の疾患別の症例数(前年同期)は HIV 感染症 7 例(25 例)、赤痢アメーバ一症 0 例(0 例)、ニューモシスチス肺炎 0 例(33 例)、トキソプラズマ症 27 例(37 例)、非定型抗酸菌症 0 例(0 例)、母子感染予防 20 例(15 例)、カポジ肉腫 32 例(32 例)であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名 (H25 年 4 月 1 日から 12 月末までの送付数、症例数) ① Aptivus(11, 2)、② Daraprim (68, 31)、③ Eпивir Syrup(16, 3)、④ Doxil(103, 32)、⑤ Retrovir I.V. (17, 16)、⑥ Retrovir Syr. (29, 19)、⑦ SULFADIAZINE (33, 17)、⑧ Viramune Oral Solution (1, 1)、⑨ Vistide (1, 1)となり、全薬剤の合計では 18 年間の送付が延べ 9, 895 回、3, 919 症例、今年度の送付は12月末の集計であるが、Mepron の承認を受けて 279 件、122 症例と前年の 367 件、179 症例と比べ減少となった(図 3)。Mepron については日本感染症学会誌に使用成績を報告した。

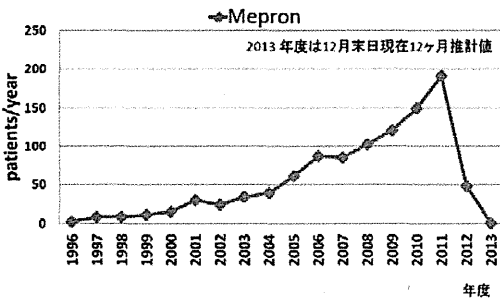


図 3 メプロンの供給経過

このため特に需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬とカポジ肉腫の治療薬となった。トキソプラズマ症は昨年とほぼ同じであった。

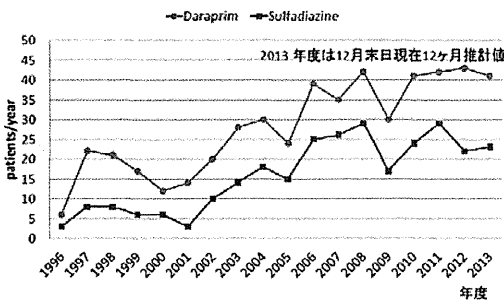


図 4 トキソプラズマ症薬剤の年間症例数

レトロビルシロップと IV 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ている。母子感染の予防投与は一時増加が続いたが今年度は横ばいを示した。Retrovir の使用状況は、90 年代はシロップの感染児への投与が多くみられた。2008 年から 2009 年は減少

傾向となったが、その後は増加の傾向を示している(図 5)。

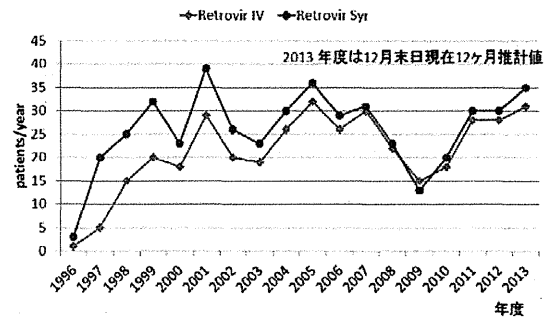


図 5 Retrovir IV とシロップの使用状況

一方、カポジ肉腫の治療薬である Doxil の供給困難が発生し、限られた薬剤の効率的利用のため当研究班が当面の供給窓口として機能することになった。この問題により Doxil の取り扱いが増加した。今年度も昨年同様に 32 症例に供給を行ったが、幸い薬剤の供給が再開されたため研究班からの供給は終了した(図 6)。

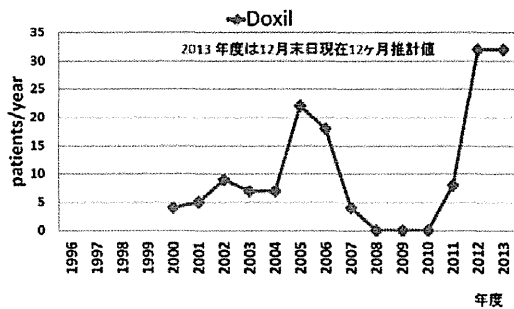


図 6 Doxil の使用状況

今年度の有害事象報告は 11 件で表 4 に示す通りであり、中等度例が 2 例、重篤が 2 例含まれた。重篤例の 1 例はニューモシスチス肺炎で ST 合剤、ペンタミジンが無効なためアトバコンに切り替えたが死亡した症例でアトバコンとの因果関係は不明。もう 1 例は母子感染予防にジドブジンの DIV を受けた妊婦で羊水塞栓によるショックを来した症例で薬剤との因果関係は無いと評価された。

中等症の 1 例は因果関係ありと評価されている Daraprim と Sulfadiazine で治療されたトキソプラズマ症の症例で、発熱を来したため Sulfadiazine を中止した。別の中等症は Daraprim による治療を受けたトキソプラズマ症の症例で肝障害を来した。併用中の ST 合剤の中止により軽快したが因果関係は否定出来ないとして評価された。

平成 25 年度までの参加医療機関は表 5 に示すように 242 施設となった。今年度は新規に参加した施設はなかった。診療施設が国内全域にわたり拡大している。

D. 考察

インターネットホームページの利用件数は平成26年3月までに67万件を超え、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18年間の送付が延べ9,895回、3,919症例、今年度の送付は12月末の集計であるが、Mepronの承認を受けて279件、122症例と前年の367件、179症例と比べ減少となった。一方、カポジ肉腫の治療薬であるDoxilの供給困難が発生し、限られた薬剤の国内在庫を効率的に利用するため、当研究班が当面の供給窓口として機能することになった。これは流通機構のストックをなくし貴重となった薬剤を効率的に必要とする患者に提供するための仕組みとして有用である。今年度は32症例に供給を行った。このほか、特に需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬とカポジ肉腫の治療薬となった。トキソプラズマ症は昨年に続き今年度も症例がやや減少した。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た。

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。Mepronは2012年1月18日、ニューモシスチス肺炎治療薬（商品名サムチレール内用懸濁液15%）として日本での製造承認を取得した。適応菌種は「ニューモシスチス・イロベチー」で、「ニューモシスチス肺炎とその発症抑制」が保険適応となった。エイズ治療薬研究班が発足した1996年以降、774症例に対して2631回送付されたが平成24年度をもって研究班の手を離れた。今年度は全体で9種類の薬剤を研究班から送付した。平成25年4月1日より平成25年12月31日までに延べ122症例（前年度；179症例）に279回（前年度；367回）薬剤を送付した。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たいと考える。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

学会発表

1. 福武 勝幸, 篠澤 圭子, 味澤 篤, 岩本 愛吉, 菊池 嘉, 白阪 琢磨, 藤井 輝久, 花房 秀次, 三間屋 純一, 関根 祐介, 山元 泰之 エイズ治療薬研究班の活動（1996年から2011年）第26回日本エイズ学会学術集会 横浜市, H24. 11. 24

2. 四本 美保子, 篠澤 圭子, 山元 泰之, 青木 眞, 関根 祐介, 味澤 篤, 岩本 愛吉, 菊池 嘉, 白阪 琢磨, 藤井 輝久, 花房 秀次, 福武 勝幸 本邦におけるHIV感染症患者のアドバコン使用状況と副作用 第26回日本エイズ学会学術集会 横浜市, H24. 11. 24

論文

1. 四本 美保子, 篠澤 圭子, 山元 泰之, 関根 祐介, 福武 勝幸 本邦におけるHIV感染症患者ニューモシスチス肺炎治療・予防目的のアドバコン使用状況と副作用—厚生労働省エイズ治療薬研究班1997年～2012年— 感染症誌 87:435～440, 2013

図表一覧

- 図1 研究班の仕組み
- 図2 研究班のホームページ
- 図3 メプロンの供給経過
- 図4 トキソプラズマ症薬剤の年間症例数
- 図5 Retrovir IV とシロップの使用状況
- 図6 Doxil の使用状況

- 表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤
- 表2 患者の適応疾患（薬剤申請時の診断名）
- 表3 薬剤別症例数
- 表4 有害事象報告
- 表5 平成25年度までの参加医療機関

表1 本研究で取り扱った診断名別薬剤（01年4月～13年12月末）

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)	診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)
HIV感染症	1 Aptivus	サイトメガロウイルス感染症	1 Daraprim
	2 Daraprim		2 Mycobutin
	3 Epivir		3 SULFADIAZINE
	4 FUZEON		4 VALCYTE
	5 Intelence		5 VISTIDE
	6 Isentress	トキソプラズマ症	1 Daraprim
	7 Kaletra soft gel caps		2 Mepron Suspension
	8 Mepron Suspension		3 Mycobutin
	9 Mycelex Troche		4 SULFADIAZINE
	10 Mycobutin		5 VISTIDE
	11 PREZISTA	非定型抗酸菌症	1 Daraprim
	12 Retrovir I.V.		2 FUZEON
	13 Retrovir syr.		3 Intelence
	14 Septerin Pediatric Suspension		4 Isentress
	15 VFEND		5 Kaletra
	16 VIDEX		6 Mepron Suspension
	17 Viracept Oral Solution		7 Mycobutin
	18 VIRAMUNE Oral Solution		8 PREZISTA
	19 Viread		9 SULFADIAZINE
	20 VISTIDE		10 VISTIDE
	21 ZERIT		11 ZITHROMAX
	22 Ziagen	母子感染予防	1 Epivir
	23 ZITHROMAX		2 IPOL
HIV・結核	3 Mepron Suspension		
MAC予防	4 Retrovir I.V.		
アスペルギルス	5 Retrovir syr.		
アメーバ性症状	6 Septerin Pediatric Suspension		
カポジ肉腫	7 Viracept Oral Solution		
カリニ肺炎	1 Daraprim		8 ZERIT
	2 Hi Tech		9 Ziagen Oral Solution
	3 Kaletra		
	4 Mepron Suspension		
	5 Mycobutin		
	6 Septerin Pediatric Suspension		
	7 Viread		
	8 ZITHROMAX		
カンジダ症	1 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		

表2 患者の適応疾患（薬剤申請時の診断名）

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
	('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)
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16
HIV・結核		1	12	24	18	15	18	13	20	13
MAC予防				5	9	12	7	4	3	2
アスペルギルス						1				
アメーバ性症状										
カポジ肉腫					4	5	9	7	7	22
カリニ肺炎		7	9	9	16	31	23	33	44	58
カンジダ症	2	2	2	2	1		1	1		
クリプトコッカス髄膜炎			2			2		3	2	1
クリプトスポリジウム症								1		
サイトメガロウイルス感染症			4	2	3	4	12	22	12	2
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40
ST合剤アレルギー			1							
未記入	12	2	3	4						
計(症例数)	36	78	114	183	151	200	175	207	204	193
診 断 名	平成18年度	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計	
	('06.4.1~ '07.3.31)	('07.4.1~ '08.3.31)	('08.4.1~ '09.3.31)	('09.4.1~ '10.3.31)	('10.4.1~ '11.3.31)	('11.4.1~ '12.3.31)	('12.4.1~ '13.3.31)	('13.4.1~ '13.12.31)		
HIV感染症	17	20	16	9	19	34	24	7	514	
HIV・結核	23	22	19						198	
MAC予防	6	10	7						65	
アスペルギルス									1	
アメーバ性症状				7					7	
カポジ肉腫	17	5	1			8	32		117	
カリニ肺炎	84	79	99	104	140	175	33		944	
カンジダ症									11	
クリプトコッカス髄膜炎						1			11	
クリプトスポリジウム症									1	
サイトメガロウイルス感染症	1	2				1		1	66	
トキソプラズマ症	39	37	43	34	39	44	43	27	508	
非定型抗酸菌症	19	21	15	1					192	
母子感染予防	46	57	44	22	30	27	23	20	538	
ST合剤アレルギー									1	
未記入									21	
計(症例数)	252	253	244	177	228	290	155	55	3,195	

表3-1 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	送付回数 18年間	延症例 18年間	平成8年度 (96.4.1~97.3.31) (送付回数)(症例数)		平成9年度 (97.4.1~98.3.31) (送付回数)(症例数)		平成10年度 (98.4.1~99.3.31) (送付回数)(症例数)		平成11年度 (99.4.1~00.3.31) (送付回数)(症例数)		平成12年度 (00.4.1~01.3.31) (送付回数)(症例数)		平成13年度 (01.4.1~02.3.31) (送付回数)(症例数)		平成14年度 (02.4.1~03.3.31) (送付回数)(症例数)		平成15年度 (03.4.1~04.3.31) (送付回数)(症例数)		平成16年度 (04.4.1~05.3.31) (送付回数)(症例数)	
ABELCET	53	12					4	1					15	3	2	1	25	4	6	2
Aptivus	100	24																		
Daraprim	1275	497	18	6	46	22	55	21	43	17	49	12	40	14	59	20	81	28	79	30
DOXIL	513	148									6	4	12	5	33	9	37	7	35	7
Epivir	677	94			14	4	41	10	38	5	25	4	43	6	61	8	62	6	66	8
FORTVASE	37	18					1	1	35	16	1	1								
FUZEON	80	14																	1	1
Hi Tech	8	8															2	2		
Humatin	7	7																		
Intelence	57	13																		
IPOL	2	2																		
Isentress	17	6																		
Kaletra Tablets	2	2																		
Kaletra Soft Gel Capsules	20	11									10	6	10	5						
Mepron Suspension	2647	1014	2	2	16	8	15	8	33	11	31	15	56	30	39	24	67	34	59	39
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
NORVIR	34	24			1	1	9	6	24	17										
Panretin gel	3	2																		
PREZISTA	83	17																		
Retrovir I.V.	381	363	1	1	5	5	19	15	23	20	20	18	31	29	20	20	20	19	26	26
Retrovir Syr.	710	448	9	3	33	20	49	25	64	32	48	23	55	39	44	26	44	23	61	30
SEPTRIN Pediatric Suspension	23	23			3	3	4	4	1	1	5	5	8	8	1	1				
Stocrin	59	27							59	27										
SULFADIAZINE	590	280	3	3	16	8	13	8	11	6	16	6	8	3	17	10	32	14	31	18
VALCYTE	149	43											2	1	35	10	81	21	31	11
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	5	2	9	4			3	2	17	2	8	2	11	1	12	1	11	1
Viracept Oral Solution	135	32			5	2	15	8	1	1	3	2	7	2	14	3	11	1	11	3
VIRAMUNE Oral Solution	24	6							4	2										
Viread	293	88											5	4	88	24	173	42	27	18
VISTIDE	93	30					4	4	4	2	4	3	5	4	21	5	20	4	6	1
ZERIT	319	36							2	1	20	2	48	7	58	7	68	6	51	6
Ziagen	68	22							14	13										
ZITHROMAX	212	87	1	1	34	16	50	17	40	15	53	20	32	17	2	1				
計	9895 回	3919 (多剤併用込み)	57	28	212	104	350	156	543	230	491	190	568	240	590	210	805	244	559	235

表3-2 薬剤別症例数

薬剤名(商標名)	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)		平成21年度 (09.4.1~10.3.31)		平成22年度 (10.4.1~11.3.31)		平成23年度 (11.4.1~12.3.31)		平成24年度 (12.4.1~13.3.31)		平成25年度 (12.4.1~12.12.31)	
	(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															
Aptivus	17	5	8	2	5	2	10	2	15	2	14	2	11	2	11	2
Daraprim	101	39	88	35	99	42	64	30	93	41	99	42	118	43	68	31
DOXIL	84	18	6	4							8	8	107	32	103	32
Epivir	45	5	43	8	29	4	33	3	42	6	29	4	46	4	16	3
FORTVASE																
FUZEON	13	2	12	1	15	2	19	3	15	2						
Hi Tech	3	3	1	1					1	1						
Humatin							7	7								
Intelece					54	11	3	2								
IPOL																
Isentress			1	1	16	5										
Kaletra Tablets	2	2														
Kaletra Soft Gel Capsules																
Mepron Suspension	198	87	253	85	278	102	330	120	403	149	687	191	62	48		
Mycelex Troche																
Mycobutin	70	51	120	55	63	44										
NORVIR																
Panretin gel			1	1	2	1										
PREZISTA	17	5	66	12												
Retrovir I.V.	26	26	30	30	23	22	16	15	18	18	31	28	23	23	17	16
Retrovir Syr.	44	29	39	31	23	23	14	13	24	20	43	30	34	26	29	19
SEPTRIN Pediatric Suspension																
Stocrin																
SULFADIAZINE	61	25	56	26	62	29	38	17	44	24	56	29	46	22	33	17
VALCYTE																
VFEND																
VIDEX EC (125)																
VIDEX EC (200)																
VIDEX EC (250)																
VIDEX Pediatric Powder for Oral Solution																
Viracept Oral Solution	13	2	13	3	8	1	12	1	10	2						
VIRAMUNE Oral Solution									4	1	8	1	7	1	1	1
Viread																
VISTIDE	10	1	6	3							1	1			1	1
ZERIT	24	2	19	2												
Ziagen			7	2	9	1	13	1	23	4	2	1				
ZITHROMAX																
計	728	302	769	302	686	289	559	214	692	270	978	337	454	201	279	122

表4 報告された有害事象 (2013/3/1~2014/2/28)

①

平成 26 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	01757	30	男	■Daraprim ■Mepron	バリキサ、ロイコボリン、 ツルバダ、アイセントレ ス、ドラール、アモバン、 プロチゾラム	軽度腎機 能低下	2011年 4月頃	軽症	関連が 否定出 来ない	8月に Daraprim、 Sulfadiadine 中止で 自然軽快	★Daraprim ★Sulfadiazine 中止で軽快	回復
トキソプラ ズマ症	01870	65	男	■Daraprim	バクタ、エブジコム、ア イセントレス、クリンダ マイシン、アレグラ	肝障害 (AST、 ALT上昇)	2011年 10月31 日	中等度	関連が 否定出 来ない	2011/10/25 ~ 11/20 まで Daraprim を投 与。併用していた ST 合剤を中止すること で改善	★Daraprim 既知の副作用あり ★Sulfadiazine 中止により肝障害が 改善、既知の副作用あ り	回復
トキソプラ ズマ症	01918	60	男	■Daraprim ■Sulfadiazine ■Mepron* *回復後の使用	ザリアジェン、エピビル、 シーエルセントリ、ロイコ ボリン、クラリチン、デノ シン、アレビアチン	発疹 発熱	2012年 2月2日	軽症	関連有 り	Sulfadiazine を中止 し クリンダマイシン に変更	★Sulfadiazine サルファ剤アレルギー と判断	回復
トキソプラ ズマ症	01958	37	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	なし	薬疹の発 現	2012年 5月8日	軽症	関連有 り	Daraprim Sulfadiazine を中止 し症状の改善を待つ て Daraprim、クリン ダマイシンで再開	★Sulfadiazine 服薬開始後に皮疹が 出現 以前バクタでも皮疹 が出現している	回復
トキソプラ ズマ症	01987	37	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、プリジス タナイーブ、ザリアジェ ン、エピビル、ノービア、 ダラシン、ザイロリック、 アレロック	発熱 発疹	2012年 5月24 日	軽症	関連有 り	Sulfadiadine の中止	★Sulfadiazine Sulfadiadine の中止に て改善	回復
トキソプラ ズマ症	02021	63	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	カレトラ、ビリアード、 シーエルセントリ、デパ ケン、フルコナゾール、 エムトリバ、イーケブラ	肝機能障 害	2013年 1月24 日	軽症	関連が 否定で きない	投与終了で全快	★Sulfadiazine 投与終了とともに肝 機能改善したため	回復

表4 報告された有害事象 (2013/3/1~2014/2/28)

②

平成26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	02022	36	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコポリン、ジスロマ ック、ツルバダ、アイセ ントレス、ジブレキサ、 メトトレキサート	発熱	2012年 12月31 日	中等度	関連有 り	Sulfadiazine、バク タ配合錠の内服を 中止した	★Sulfadiazine ★バクタ錠;HIV 患者 においてサルファ剤 による副反応は高頻 度に認められるため	未着
カリニ肺炎	01789	56	男	■Mepron	ツルバダ、ペグイントロ ン それ以外の併用薬は不明	腎機能低 下 蛋白・尿潜 血	2011年 12月21 日	軽症	関連が 否定出 来ない	他剤を変更し経過を 見たが改善なく、 Mepron を中止し軽 快した。	★Mepron;腎機能出現 の前に一番最初に導 入したため否定でき ない。 ★ツルバダ;腎障害は なかったが報告があ るため。 ★ペグイントロン;甲 状腺炎等も合併した ため否定できない。	軽快
カリニ肺炎	01909	44	男	■Mepron	なし	死亡	2013年 1月23 日	重篤	不明	ニューモシスチス 肺炎にて ST 合剤、 ベナンボックスで 治療も改善せず、気 管内挿管となり、 1/17 よりメプロン へ変更するも症状 改善せず 1/23 死亡 した。	記載なし	死亡
母子感染予 防	01847	36	女	■Retrovir I.V.	ラシックス、オキシトシ ン、ペルジピン、セフマ ゾン	貧血	2011年 11月16 日	軽症	関連有 り	経過観察(輸血も行 わず)後、回復した。	★Retrovir I.V. 既知の副作用であり 分娩時の出血は多く なく他に貧血の原因 となりうる薬剤の投 与もないため。	回復
母子感染予 防	01981	38	女	■Retrovir I.V.		ショック 羊水塞栓	2012年 8月8日	重篤	関連無 し	昇圧剤、輸血、抗凝 固療法	なし	回復

薬剤供給申請のあった施設 (1996年～2013年12月末)

2013年度の新規 (該当なし)

1	相川内科病院	71	高知大学医学部附属病院	141	聖マリアンナ医科大学病院	211	原町赤十字病院
2	相原内科小児科医院	72	神戸市立医療センター中央市民病院	142	聖隷浜松病院	212	兵庫医科大学病院
3	青森県立中央病院	73	神戸大学医学部附属病院	143	聖隷三方原病院	213	兵庫県立尼崎病院
4	秋田大学医学部附属病院	74	公立八女総合病院	144	聖路加国際病院	214	広島市立広島市民病院
5	足利赤十字病院	75	国保旭中央病院	145	仙北組合総合病院	215	広島大学医学部附属病院
6	厚木市立病院	76	国立国際医療センター	146	高山赤十字病院	216	深谷赤十字病院
7	飯塚病院	77	国立病院機構大阪医療センター	147	立川相互病院	217	福井大学医学部附属病院
8	安城更生病院	78	国立病院機構岡山医療センター	148	千葉県立東金病院	218	福島県立医科大学附属病院
9	石井記念愛染園附属愛染橋病院	79	国立病院機構霞ヶ浦病院	149	千葉市立海浜病院	219	藤枝市立総合病院
10	石川県立中央病院	80	国立病院機構岡山医療センター	150	千葉大学医学部附属病院	220	富士宮市立病院
11	一宮市立市民病院	81	国立病院機構九州医療センター	151	千葉労災病院	221	船橋市立医療センター
12	茨城西南医療センター病院	82	国立病院機構災害医療センター	152	筑波大学附属病院	222	防衛医科大学校病院
13	いむれ内科クリニック	83	国立病院機構仙台医療センター	153	土浦協同病院	223	北海道がんセンター
14	いわき市立総合磐城共立病院	84	国立病院機構千葉医療センター	154	帝京大学医学部附属病院	224	北海道大学病院
15	岩手県立中央病院	85	国立病院機構名古屋医療センター	155	手稲溪仁会病院	225	町田市民病院
16	岩手県立宮古病院	86	国立病院機構姫路医療センター	156	東海大学医学部附属病院	226	松戸市立病院
17	岩手医科大学附属病院	87	国立病院機構福岡東医療センター	157	東葛病院	227	三重県立総合医療センター
18	NTT東日本札幌病院	88	国立病院機構京都病院	158	東京医科歯科大学医学部附属病院	228	三重大学医学部附属病院
19	愛媛県立中央病院	89	国立病院機構熊本南病院	159	東京医科大学病院	229	水戸赤十字病院
20	愛媛大学医学部附属病院	90	国立病院機構札幌南病院	160	東京医科大学茨城医療センター	230	武蔵野赤十字病院
21	青森市立総合病院	91	国立病院機構茨川病院	161	東京警察病院	231	名城病院
22	大分県立病院	92	国立病院機構晴嵐荘病院	162	東京慈恵会医科大学附属病院	232	焼津市立総合病院
23	大垣市民病院	93	国立病院機構高崎総合医療センター	163	東京女子医科大学病院	233	山形市立病院済生館
24	大久保クリニック	94	国立病院機構中信松本病院	164	東京大学医科学研究所	234	山形大学医学部附属病院
25	大阪市立十三市民病院	95	国立病院機構東京病院	165	東京大学医学部附属病院	235	山田赤十字病院
26	大阪市立総合医療センター	96	国立病院機構栃木病院	166	東京都済生会中央病院	236	山梨県立中央病院
27	大阪赤十字病院	97	国立病院機構刀根山病院	167	東邦大学医療センター大森病院	237	山梨大学医学部附属病院
28	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター	98	国立病院機構長野野病院	168	東北大学病院	238	横浜市立市民病院
29	大田病院付属うの木診療所	99	国立病院機構西群馬病院	169	徳島県立中央病院	239	横浜国立大学医学部附属病院
30	大田原赤十字病院	100	国立病院機構西埼玉中央病院	170	徳島大学病院	240	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
31	大宮赤十字病院	101	国立病院機構西多賀病院	171	戸田中央病院	241	横浜市立みなと赤十字病院
32	荻窪病院	102	国立病院機構東宇都宮病院	172	とちぎリハビリテーションセンター	242	琉球大学医学部附属病院
33	沖縄県立中部病院	103	国立病院機構東埼玉病院	173	獨協医科大学病院		
34	沖縄県立那覇病院	104	国立病院機構東名古屋病院	174	鳥取大学医学部附属病院		
35	沖縄県立那覇医療センター・こども医療センター	105	国立病院機構南岡山病院	175	富山医科薬科大学附属病院		
36	帯広厚生病院	106	国立松本病院	176	富山県立中央病院		
37	香川県立中央病院	107	小牧市民病院	177	富山大学附属病院		
38	香川大学医学部附属病院	108	済生会宇都宮病院	178	トヨタ記念病院		
39	鹿児島市立病院	109	済生会滋賀県病院	179	豊橋市民病院		
40	鹿児島大学病院	110	埼玉医科大学附属病院	180	都立荏原病院		
41	葛飾赤十字産院	111	さいたま赤十字病院	181	(財)東京都保健医療公社 大久保病院		
42	神奈川県立こども医療センター	112	佐賀大学医学部附属病院	182	都立大塚病院		
43	神奈川県立循環器呼吸器病センター	113	佐久総合病院	183	都立駒込病院		
44	亀田総合病院	114	札幌医科大学医学部附属	184	都立多摩総合医療センター		
45	川崎医科大学附属病院	115	産業医科大学病院	185	都立豊島病院		
46	川崎市立川崎病院	116	自衛隊中央病院	186	都立広尾病院		
47	関東労災病院	117	滋賀医科大学医学部附属病院	187	都立墨東病院		
48	北里研究所メディカルセンター病院	118	滋賀県立成人病センター	188	長岡赤十字病院		
49	北里大学病院	119	静岡県立こども病院	189	長崎大学医学部・歯学部附属病院		
50	岐阜大学医学部附属病院	120	静岡県立総合病院	190	長野県立須坂病院		
51	君津中央病院	121	静岡済生会総合病院	191	長野赤十字病院		
52	九州大学病院	122	自治医科大学病院	192	名古屋市立東市民病院		
53	京都市立病院	123	自治医科大学附属さいたま医療センター	193	名古屋第一病院		
54	京都第一赤十字病院	124	島根医科大学医学部附属病院	194	名古屋大学医学部附属病院		
55	京都大学医学部附属病院	125	社会保険群馬中央総合病院	195	奈良県立医科大学附属病院		
56	京都府立医科大学附属病院	126	社会保険中央総合病院	196	成田赤十字病院		
57	協立総合病院	127	社会保険広島市民病院	197	新潟県立中央病院		
58	杏林大学医学部附属病院	128	順天堂大学医学部附属静岡医院	198	新潟市民病院		
59	近畿大学医学部附属病院	129	順天堂大学医学部附属順天堂医院	199	新潟大学医歯学総合病院		
60	近畿中央病院	130	順天堂大学医学部附属練馬医院	200	西神戸医療センター		
61	熊本市市民病院	131	昭和大学病院	201	日本大学医学部附属板橋病院		
62	熊本大学医学部附属病院	132	市立甲府病院	202	日本医科大学附属病院		
63	倉敷中央病院	133	市立堺病院	203	日本赤十字社医療センター		
64	久留米大学病院	134	市立静岡病院	204	沼津市立病院		
65	群馬県立ガンセンター	135	市立島田市民病院	205	芳賀赤十字病院		
66	群馬大学医学部附属病院	136	市立函館病院	206	秦野赤十字病院		
67	群馬中央総合病院	137	信州大学医学部附属病院	207	八王子医療刑務所病院		
68	慶応義塾大学病院	138	新宿東ロクリニック	208	八戸市立市民病院		
69	県立広島病院	139	諏訪赤十字病院	209	浜松医科大学医学部附属病院		
70	県立宮崎病院	140	聖マリア病院	210	浜松医療センター		

原 著

本邦における HIV 感染症患者ニューモシスチス肺炎治療・
 予防目的のアトバコン使用状況と副作用
 —厚生労働省エイズ治療薬研究班 1997 年～2012 年—

¹⁾ 東京医科大学臨床検査医学講座, ²⁾ 同 血液凝固異常症遺伝子研究寄付講座, ³⁾ 東京医科大学病院薬剤部

四本美保子¹⁾ 篠澤 圭子²⁾ 山元 泰之¹⁾
 関根 祐介³⁾ 福武 勝幸¹⁾²⁾

(平成 25 年 1 月 25 日受付)

(平成 25 年 5 月 16 日受理)

Key words: atovaquone, pneumocystis pneumonia (PCP), HIV, AIDS

要 旨

〔目的〕アトバコンは中等症以下のニューモシスチス肺炎 (PCP) の治療及び PCP 予防に有効で忍容性が高いが本邦においては未承認薬剤であったことから, 1997 年以降厚生労働省エイズ治療薬研究班が臨床研究の治療薬として供給してきた。本邦においてアトバコンが承認, 販売されるにあたり, 現在までのその使用状況と副作用について報告する。〔方法〕HIV 感染症患者のアトバコン使用状況と副作用などについて 1997 年 1 月から 2012 年 3 月までのエイズ治療薬研究班への申請書及び有害事象報告書をもとに後ろ向き調査を行った。〔結果〕調査期間内での新規申請症例数の合計は 721 例であった。新規申請症例数は年々増加し, 特に近年の増加率は著しく高かった。副作用は 57 件 39 症例で報告された。最も多かったのは薬疹 (20 件) であり, 血球減少 (11 件), 発熱 (10 件), 肝障害 (8 件) が次いだ。死亡は 2 例 (関連不明 1 例, 未記入 1 例) で認められた。肝障害の 1 例は重篤で, アトバコン投与 4 日目に AST 1,921IU/L, ALT 1,062IU/L と高値を示したが, アトバコン中止にて改善傾向を認めた。その他にはアトバコンの関連が考えられる副作用としては重篤なもの認められなかった。〔結論・考察〕今回の研究においても諸外国同様に副作用の報告頻度は低く, また日本人特有と考えられるような副作用も認められなかった。しかし, 頻度は低いながらも重篤な肝障害を合併した症例もあり, 治療経過の注意深い観察は必要である。

(感染症誌 87: 435~440, 2013)

序 文

厚生労働省エイズ治療薬研究班は, わが国では未承認もしくは該当する適応症がない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エイズ治療薬等を対象とした臨床研究を行うために 1996 年にヒューマンサイエンス振興財団の研究資金により設置されたが, その後, 厚生労働科学研究費を受けて「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」として実施されている。薬剤は研究代表者 (福武勝幸) が医師個人輸入として輸入し, 当該薬剤を必要とする

患者の担当医師を研究協力者に加えて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し, 将来, 国内での薬剤承認手続きを緩和することを目的としている。(http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhw/)

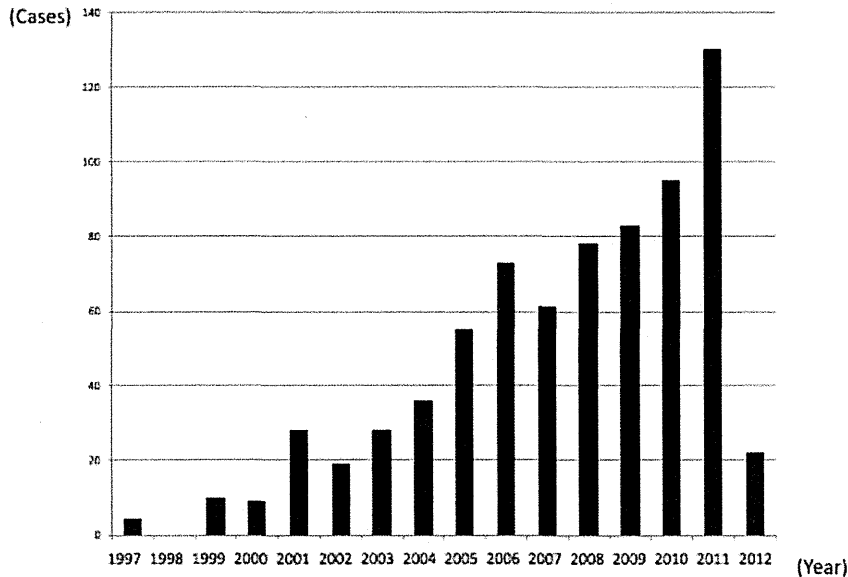
ニューモシスチス肺炎 (Pneumocystis pneumonia: PCP) に対する第一選択薬は ST 合剤 (sulfamethoxazole/trimethoprim) であるが, 薬疹や薬剤熱などの副作用により治療を完遂できない症例も多い。第二選択薬であるペンタミジン (pentamidine) 静注も, 腎障害や耐糖能障害などの副作用があるため, 投与日数には限界がある。

アトバコン (atovaquone) は中等症以下の PCP に対して有効とされる薬剤であり忍容性が高いが未承認

別刷請求先: (〒160-0023) 東京都新宿区西新宿 6-7-1
 東京医科大学臨床検査医学講座 福武 勝幸

平成 25 年 7 月 20 日

Fig. 1 Number of new applications of atovaquone per year.
The number of new applications of atovaquone per year increased over time, with the highest rate of increase observed in recent years.



薬剤であったことから、1997年1月からエイズ治療薬研究班の研究対象薬として申請のあった症例についてPCPの治療及び予防目的に供給してきた。本研究に用いたアトバコンは、懸濁液であり5mL中にアトバコンとして750mgを含有している。当初は英国Wellcome社の製品を用いていたが、その後はGlaxoWellcomeそして現在のGlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC 27709 USAと社名を変更してきた。

2012年1月、アトバコンは「PCPとその発症抑制」に対して本邦においてもサムチレール (GlaxoSmithKline) として承認され、同年4月より販売されるに至った。本研究では、エイズ治療薬研究班から供給したPCPに対するアトバコンの使用状況と副作用について調査を行った。

対象と方法

アトバコンはエイズ治療薬研究班が「わが国では未承認もしくは該当する適応症がない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」の一つとして臨床研究を行うために研究代表者 (福武勝幸) が医師個人輸入により輸入した。本研究班はアトバコンを必要とする患者の担当医師を研究協力者に加えて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、有害事象、副作用などの成績を収集してきた。なお、この研究は平成8年度に開始され、アトバコンも同年度から導入されたものであるため、平成16年改訂の「臨床研究に関する倫理指針」の規定により、「改正前の臨床研究に関する倫理指針 (平

成15年厚生労働省告示第255号、以下「旧指針」) が施行される前に既に着手され、現在実施中の臨床研究に対してはこの指針及び旧指針は適用しないが、可能な限りこの指針に沿って適正に実施することが望ましい」とされる範囲内のものであり、本研究は可能な限り同指針に準じたものとして運営している。

HIV感染症患者のPCP治療・予防目的のアトバコン使用状況とアトバコンが必要とされた理由、有害事象、副作用などについて1997年1月から2012年3月までのエイズ治療薬研究班への申請書及び有害事象報告書をもとに後ろ向きに調査研究を行った。

成績

1. アトバコンの申請状況

1997年1月から2012年3月までのエイズ治療薬研究班からのアトバコンの新規申請症例数の合計は721例であった。新規申請症例数は年数の経過とともに増加し、特に近年の増加率は著しく高かった (Fig. 1)。2004年に36症例であった新規申請が、2011年には130症例と約3.6倍に増加した。1回の送付は6週間分、年間の送付回数は2004年度の59回から2011年度の618回と約10.4倍の増加を示した (Fig. 2)。予防も含めた最長の期間は78カ月間であった。

2. 患者背景

初回申請時のCD4陽性リンパ球数の中央値は39/ μ L (0~515, n=633)、HIV-1 RNA量の中央値は120,000コピー/mL (0~36,700,000, n=597) であった。診断から申請までの期間の中央値は0.53カ月 (0~44カ月, n=596) であった。

Fig. 2 Number of shipments of atovaquone per fiscal year.
The number of shipments per fiscal year in 2011 was approximately 10.4 times higher than that in 2004.

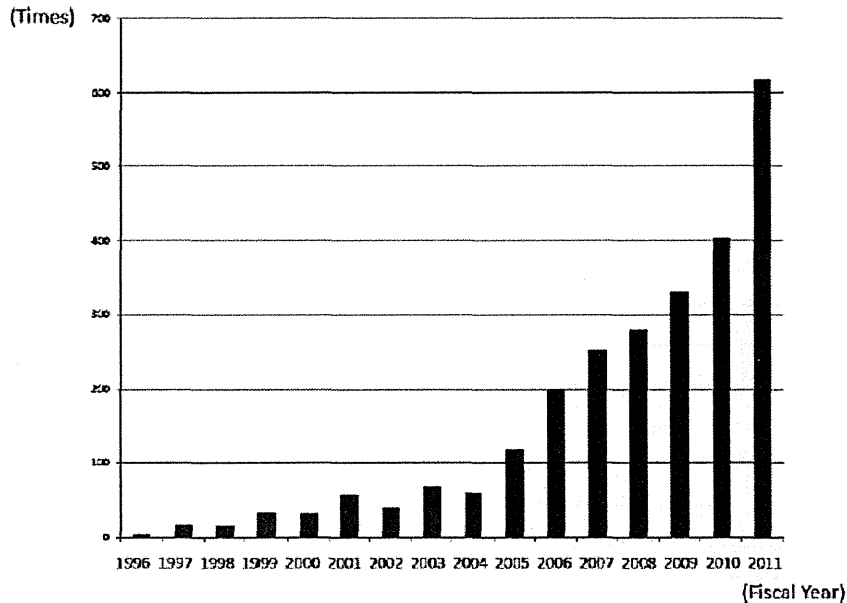


Table 1 Reported side effects of atovaquone

	events
rash	20
cytopenia	11
fever	10
liver dysfunction	8
death	2
headache	1
CRP elevation	1
hypotension	1
elevated Cr	1
elevated LDH	1
epilation	1

Two deaths were reported (one with an unknown correlation to atovaquone, another with no comments provided). The case with severe liver dysfunction is described in the text.

3. 申請希望理由

理由が複数ある場合があるため重複ありでデータを収集した。

解析可能な 666 例において「1. 既承認薬に必要な剤形がない」を 26 件 (3.7%), 「2. 既承認薬による治療に障害が発生し継続できない」を 628 件 (90.1%), 「3. 既承認薬による治療の効果が不十分である」を 26 件 (3.7%), 「4. 目的とする適応症をもつ既承認薬がない」を 5 件 (0.7%), 「5. そのほか」

を 7 件 (1.0%), 「6. 不明」を 5 件 (0.7%) で認めた。自発報告のため参考データではあるが、自由記載による既承認薬の障害では、ST 合剤の障害を 50 症例 64 件 (骨髄抑制 16 件, 発熱 15 件, 皮疹 14 件, アレルギー 9 件, 肝障害 6 件, 腎障害 1 件, ショック 1 件, 嘔気 1 件, 好酸球増多 1 件) で、ベンタミジンの障害を 17 症例 20 件 (腎障害 5 件, 低血糖 5 件, 肝障害 3 件, 皮疹 3 件, 骨髄抑制 2 件, 発熱 1 件, 消化器症状 1 件) で認めた。

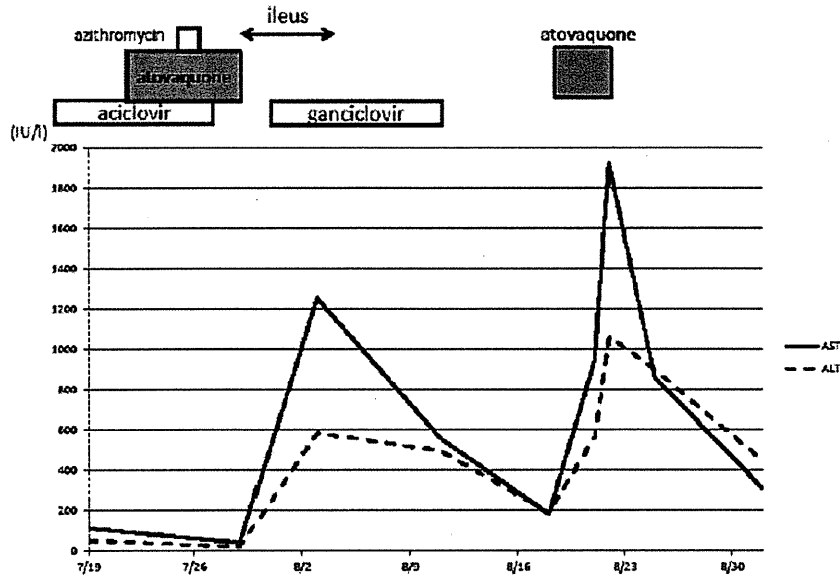
「5. そのほか」として、具体的には「トキソプラズマ抗体陽性であり、ベンタミジンよりアトバコンを希望」「血小板減少に加えサイトメガロウイルス (CMV) 濃瘍にガンシクロビル使用中のため」「腎機能異常あり他剤使用困難」「以前に血小板 1.9 万まで低下したことあり、既承認薬では治療が困難」「ST 合剤 1 錠で血球減少、喘息あり吸入困難かつアンホテリシン B 投与予定で腎障害を避けたい」「既承認薬は他の治療薬 (化学療法) と副作用 (骨髄抑制) が重なるため」「全身状態不良で既承認薬の副作用に耐えられないことが予測されるため」という記載があった。

4. 有害事象の内訳

有害事象報告書をもとに、アトバコンとの因果関係が「関連なし」と報告されているものは除外し、「関連あり」「関連が否定できない」「不明」及び「未記入」のものについて解析を行った。結果、57 件 39 症例の副作用が報告された (Table 1)。最も多いのは薬疹 (20 件) で、血球減少 (11 件)、発熱 (10 件)、肝障害 (8

平成25年 7 月20日

Fig. 3 Clinical course of a patient who developed severe liver dysfunction because of atovaquone administration. The AST and ALT levels increased on day 4 of atovaquone administration, but these levels improved after the discontinuation of atovaquone.



件)が次いだ。死亡を2例(関連不明1例, 未記入1例)で認めた。

肝障害の8症例のうち, 次の1例のみが重篤であった(Fig. 3)。アトバコンの関連が考えられる副作用として, その他には重篤なものは認めなかった。重篤な肝障害を示した1症例を下記に提示する。

[50歳代男性]

[既往歴] 左眼網膜膠腫, うつ病, 帯状疱疹

[現病歴] 200X年1月と6月に難治性帯状疱疹を発症したことよりHIV抗体検査を施行し, 陽性判明。CD4 17/ μ L, HIV-1 RNA量 64,000コピー/mL。前医にてPCP予防にST合剤, MAC予防にクラリスロマイシン開始後4日目に倒れているところを発見されて救急搬送, 入院。急性腎不全, 発熱, 紅斑を認め, ST合剤中止。

[肝障害の経過] PCP予防としてアトバコン750mgx2/日開始し, イレウス合併のため8日目に投与中止。中止時AST 40IU/L, ALT 20IU/Lと正常であったが, その後1,253IU/L, 583IU/Lまで上昇し, ガンシクロビルによるものと考えた。ガンシクロビル中止後アトバコン再開時AST 181IU/L, ALT 187IU/Lであったが4日後1,921IU/L, 1,062IU/Lと急激な肝障害を呈し, アトバコン中止。中止後3日で858IU/L, 897IU/L, 中止後10日で309IU/L, 258IU/Lと改善傾向を認めた。

考 察

Hughesらによると, エイズに合併したPCP治療におけるアトバコンとST合剤の比較では, 治療失敗率は前者で20%, 後者で7%。PCPによる死亡は前者で160例中4例, 後者で162例中1例認められた。アトバコンはST合剤より効果が劣っていたが, 軽症~中等症においては2群間で有意差は認められなかったことが報告されている¹⁾。

アトバコン申請の新規症例数と送付回数ともに, 年を追うごとに著しい増加が認められた。特に, 2004年以降の増加が顕著であった。これは, 2004年から2011年にかけての本邦におけるエイズ患者新規報告数が385件から473件へ, PCP症例新規報告数が204件から284件と増加²⁾したことに伴って, アトバコンの申請が増加したと考えられた。

申請希望理由では, 「既承認薬による治療に障害が発生し継続できない」が大多数であった。今村らの報告では, ST合剤で治療を開始した264例のうち177例(67.0%)が発熱・発疹などの副作用で治療薬を変更しており, ベンタミジン静注を選択した165例中81例(49.1%)に腎障害などの副作用を認めている³⁾。また, 青木らの報告でも, ST合剤を投与した108例のうち, ST合剤の有害事象(皮疹50%, 発熱45%)により治療を完遂できなかった症例は79%に上り, 第2選択薬であるベンタミジン静注では81例中42例(44%)で腎障害, 肝障害などの有害事象で治療を完

遂できなかった⁹⁾。

また、「そのほか」では、PCP 以外に複数の日和見感染症や骨髄不全、腎障害などの問題を抱え、CMV 等の他の日和見疾患に対する治療薬と ST 合剤やベンタミジンの副作用が重複する症例に対して、アトバコンが必要とされていたことが明らかになった。HIV 感染症は、特に CD4 陽性リンパ球数低値の症例においては複数の日和見疾患や腎機能障害などを合併することは頻繁であり、このような症例にアトバコンが使用できることは治療上の大きなメリットであったと考えられる。

申請時の CD4 陽性リンパ球数、HIV-1 RNA 量、診断から申請までの期間に関しては、申請書の記載内容のみからは、治療目的であるのか予防目的であるのかが明らかにできなかったため、両者の混在した結果となっており、解釈の際には限界があった。

Hughes らの報告ではアトバコンの有害事象による治療中止は皮疹 4%、肝障害 3%、嘔吐 1%、発熱 1%、嘔気 1%、掻痒 1% (計 9%) と報告されており、ST 合剤の計 24% と比較し、有害事象の発現頻度が低いことが特徴であった¹⁾。今村らの報告ではアトバコンが投与された 125 例のうち 106 例 (84.8%) が治療を完遂できており、経過中に副作用を認めたのは 13 例 (発熱・発疹 9 例、肝障害 2 例、悪心嘔吐 1 例、骨髄抑制 1 例) で、発熱・発疹を認めた 9 例のうち 4 例は投与継続が可能であった²⁾。また、青木らの報告においても、アトバコンが投与された 36 例のうち約 90% が治療を完遂できており、経過中に有害事象を認めたのは 3 例 (発熱 1 例、発疹 1 例、汎血球減少 1 例)³⁾ と、アトバコンは本邦においても治療の完遂率が高く、治療中止を要する重篤な副作用の少ない薬剤であった。

今回の調査においても、自発報告である限界はあるものの副作用の報告数は少なく、日本人特有と考えられるような副作用も認められなかった。しかし、頻度は低いが重篤な肝障害を合併した症例があり、今後の注意深い観察は必要である。

PCP の治療において、ST 合剤で治療を完遂する場合には治療 21 日目時点の Ga シンチグラフィで集積の残存する症例ではどの時点で治療量から予防量へ減量するかという問題がある。一方、副作用などにより治療 21 日目時点で既にアトバコンへ変更している症例においては、治療量と予防量が同量であるため治療兼予防という安心感があり、PCP の治療をカバーしつつ抗 HIV 療法開始に踏み切れるのも大きなメリットであると考えられる。ただし、予防投与に関しては、アトバコンはベンタミジン吸入やダブソンと同等という結果のクオリティーの低いエビデンスしかなく⁴⁾、急性期を乗り切った症例では ST 合剤の減感作

による再投与やベンタミジン吸入を試みて薬剤の切り替えを考慮する必要もあることが考えられる。

これまでのエイズ治療薬研究班の調査から、既存のニューモシスチス肺炎治療薬の副作用により治療薬の変更を余儀なくされた症例だけでなく、免疫不全の進行した症例において合併疾患治療薬の副作用が既存のニューモシスチス肺炎治療薬の副作用と重なる場合に重篤な副作用の少ないアトバコンが威力を発揮していることが判明した。個々の症例に合わせた臨機応変な対応が重要であるということが示唆された。

結論として、今回の研究においても諸外国同様に副作用の発生頻度は低く、また日本人特有と考えられるような副作用も認められなかった。しかし、頻度は低いが重篤な肝障害を合併した症例もあり、治療経過の注意深い観察は必要である。

謝辞：エイズ治療薬研究班の分担研究者としてご協力いただきました東京医科大学臨床検査医学講座青木眞先生、がん・感染症センター都立駒込病院感染症科味澤篤先生、東京大学医科学研究所感染症内科岩本愛吉先生、国立国際医療研究センターエイズ治療研究開発センター菊池嘉先生、国立病院機構大阪医療センター免疫感染症科白阪琢磨先生、広島大学医学部附属病院輸血部藤井輝久先生、荻窪病院血液科・小児科花房秀次先生、静岡県中部保健福祉センター三間屋純一先生に深謝致します。

この研究は厚生労働科学研究費補助金、医療技術実用化総合研究事業の研究費を受けて「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) として実施された。

①企業・組織または団体の役員、顧問職などの報酬：福武勝幸 (バクスター株式会社、エスアールエル株式会社)

②研究費・助成金：四本美保子、篠澤圭子、山元泰之、福武勝幸 (株式会社日本アルトマーク)

③奨学 (奨励) 寄付：四本美保子、篠澤圭子、山元泰之、福武勝幸 (バクスター株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社)

④寄付講座：篠澤圭子、福武勝幸 (バクスター株式会社)

文 献

- 1) Hughes W, Leoung G, Kramer K, Bozzette SA, Safrin S, Frame P, et al.: Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat pneumocystis carini pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993; 328: 1521-7.
- 2) 厚生労働省エイズ動向委員会 (委員長：東京大学医科学研究所岩本愛吉教授) 平成 23 (2011) 年

平成 25 年 7 月 20 日