

201409001A

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成27(2015)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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 福武 勝幸

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総括研究報告書（平成26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

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 報告された有害事象

表5 薬剤供給申請のあった施設

II. 資料

1.	薬剤供給フローチャート	13
2.	薬剤供給書式	15
3.	パクリタキセル臨床研究 研究計画書	27
4.	使用薬剤添付文書等	
	Aptivus	51
	Daraprim	86
	Epivir Oral Solution	92
	Fuzeon	119
	Retrovir IV Infusion	137
	Retrovir Syrup	153
	Sulfadiadine	174
	Taxol	178
	Viramune oral solution	232
	Ziagen Oral Solution	256

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26年12月31日までに、全薬剤の送付が延べ1万件を越え、10,135回となり、延症例数も4,031症例となった。今年度の送付は12月末の集計であるが、Mepronの承認、Doxilの市販再開を受けて173件、87症例と前年の346件、147症例と比べて減少した。トキソプラズマ症の治療薬のDaraprim、Sulfadiazine、母子感染予防薬Retrovir IVとシロップが需要の多い薬剤となった。平成26年度の疾患別の症例数(前年同期)はHIV感染症12例(7例)、トキソプラズマ症25例(27例)、母子感染予防19例(20例)であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(H26年4月1日から12月末までの送付数、症例数)では、①Aptivus(3,1)、②Daraprim(66,26)、③Epivir Syrup(21,3)、④Retrovir I.V.(21,21)、⑤Retrovir Syrup(31,24)、⑥SULFADIAZINE(25,10)、⑦Viramune Oral Solution(1,1)、⑧Ziagen syrup(5,1)となり、全薬剤の合計では19年間の送付が延べ10,135回、4,031症例となった。今年度の送付は12月末の集計であるが、Mepronの承認、Doxilの供給再開を受けて173件、87症例と前年の346件、147症例と比べて減少となった。今年度の有害事象報告は8件で表4に示す通りであり、重症(推定)1例、中等度例が3例、軽症5例含まれた。重症例の1例は報告書には記載がないがPML発症であることから当該薬剤との因果関係はないと判断した。研究班において需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬と母子感染予防薬となった。供給量はトキソプラズマ症は2013年以降はやや低下傾向、母子感染予防は昨年よりやや増加であった。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。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。

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	
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8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。

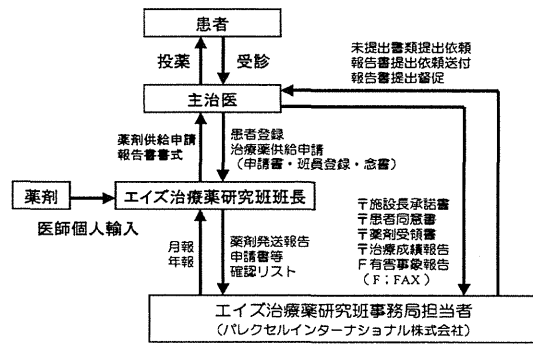


図1 研究班の仕組み

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

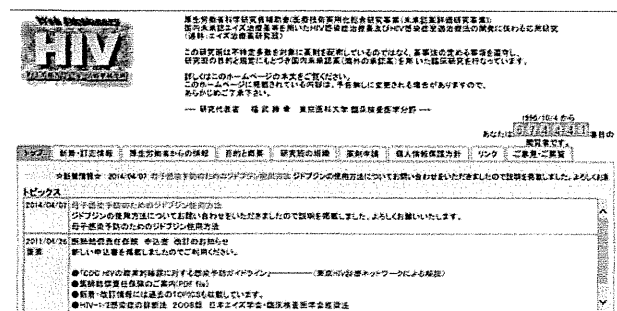


図2 研究班の新ホームページ

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。途中、FAX情報サービスは情報技術の進歩を受けて中止したが、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27年3月までに674,000件を超

え、活発に利用されている。今年度はホームページを使いやすくするための改修を行い、記載内容も更新した。

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。平成8年度以降の疾患別の症例数は表2に示すが、平成26年度の疾患別の症例数(前年同期)はHIV感染症12例(7例)、トキソプラズマ症25例(27例)、母子感染予防19例(20例)であった。薬剤別に送付回数と症例数を示すと、薬剤名(H26年4月1日から12月末までの送付数、症例数)では、①Aptivus(3, 1)、②Daraprim(66, 26)、③Epivir Syrup(21, 3)、④Retrovir I.V. (21, 21)、⑤Retrovir Syrup(31, 24)、⑥SULFADIAZINE(25, 10)、⑦Viramune Oral Solution(1, 1)、⑧Ziagen syrup(5, 1)となり、全薬剤の合計では19年間の送付が延べ10,135回、4,031症例となった。今年度の送付は12月末の集計であるが、Meproinの承認、Doxilの供給再開を受けて173件、87症例と前年の346件、147症例と比べ減少となった(図3)。

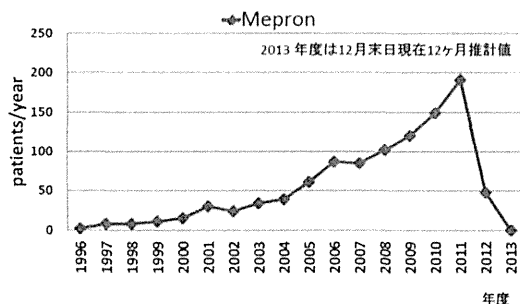


図3 メプロンの供給経過

このため需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬と母子感染予防薬となった。供給量はトキソプラズマ症は2013年以降はやや低下傾向、母子感染予防は昨年よりやや増加であった。

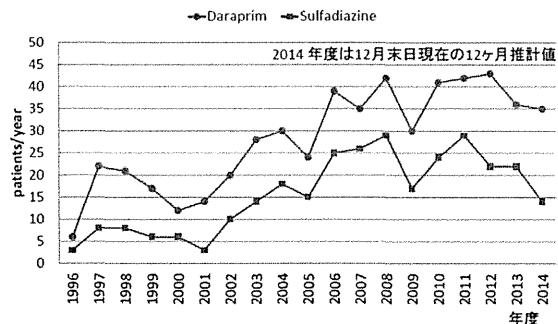


図4 トキソプラズマ症薬剤の年間症例数

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た後、横ばいを呈している(図5)。

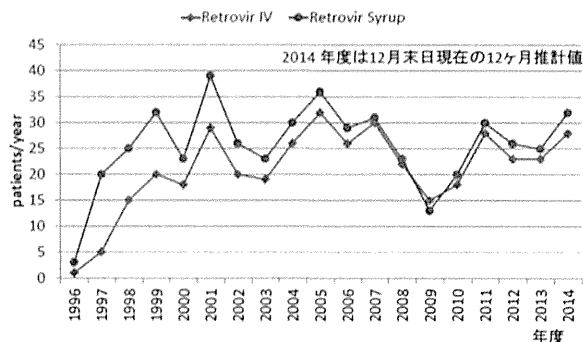


図5 Retrovir IV とシロップの使用状況

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)。

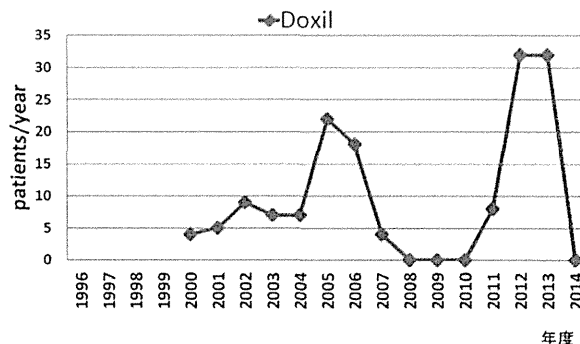


図6 Doxilの使用状況

今年度の有害事象報告は8件で表4に示す通りであり、重症(推定)1例、中等度例が3例、軽症5例含まれた。重症例の1例は報告書には記載がないがPML発症であることから当該薬剤との因果関係はないと判断した。中等度の1例はDaraprimとSulfadiazineで治療されたトキソプラズマ症の症例で全身の皮疹を呈したが軽快した。1例の中等度はMeproinを投与したニューモシスチス肺炎でB型肝炎再燃による肝機能障害と報告されているが、投与開始1ヶ月後の発症のため肝障害との因果関係は否定出来ないとされた。もう1例の中等度はVistideによるCMV網膜炎の治療に際してぶどう膜炎を発症したが軽快した。軽症としてDaraprimとSulfadiazineで治療されたトキソプラズマ症の

皮疹が 2 例、母子感染予防にジドブジンシロップ投与を受けた新生児 2 例に貧血の進行し投与を中止し軽快した。

平成 26 年度までの参加医療機関は表 5 に示すように 247 施設となった。今年度は新規に参加した施設は 4 施設であった。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 27 年 3 月までに 67,400 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 19 年間の送付が延べ 1 万件を越え、10,135 回となり、延症例数も 4,000 症例を越えて 4,031 症例となった。今年度の送付は 12 月末の集計であるが、Mepron の承認、Doxil の供給再開を受けて 173 件、87 症例と前年の 346 件、147 症例と比べて減少した(図 3)。研究班において需要の多い薬剤はトキソプラズマ症の治療薬と母子感染予防薬となった。薬剤供給量はトキソプラズマ症では 2013 年以降はやや低下傾向、母子感染予防では昨年よりやや増加傾向であった。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 8 種類の薬剤を研究班から送付した。平成 26 年 4 月 1 日より平成 26 年 12 月 31 日までに延べ、87 症例(前年同期; 122 症例)に 173 回(前年同期; 279 回)薬剤を送付した。今年度の有害事象報告は 8 件で表 4 に示す通りであり、重症(推定)1 例、中等度例が 3 例、軽症 5 例含まれた。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なければならないと考える。

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— 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 26 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～14年12月末）

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)
HIV感染症	1 Aptivus
	2 Daraprim
	3 Epivir
	4 FUZEON
	5 Intelence
	6 Isentress
	7 Kaletra soft gel caps
	8 Mepron Suspension
	9 Mycelex Troche
	10 Mycobutin
	11 PREZISTA
	12 Retrovir I.V.
	13 Retrovir syr.
	14 Septerin Pediatric Suspension
	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
アメーバ性症状	1 Humatin
カポジ肉腫	2 DOXIL、Panretin gel
カリニ肺炎 (ニューモシスティス肺炎)	1 Daraprim
	2 Hi Tech
	3 Kaletra
	4 Mepron Suspension
	5 Mycobutin
	6 Septerin Pediatric Suspension
	7 Viread
	8 ZITHROMAX

診断名 (薬剤申請提出時)	薬剤名 (商標名)
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
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 Mycobutin
	4 SULFADIAZINE
	5 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 Mepron Suspension
	4 Retrovir I.V.
	5 Retrovir syr.
	6 Septerin Pediatric Suspension
	7 Viracept Oral Solution
	8 ZERIT
	9 Ziagen Oral Solution

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~ '10.3.31)	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 '13.4.1~ '14.3.31)	平成26年度 '14.4.1~ '14.12.31)	計
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	17	20	16	9	19	34	24	7	12	526
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						7
カボジ肉腫					4	5	9	7	7	22	17	5	1			8	32			117
カリニ肺炎 (ニューモシスティス肺炎)		7	9	9	16	31	23	33	44	58	84	79	99	104	140	175	33			944
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			2		3	2	1						1				11
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				1		1		66
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	39	37	43	34	39	44	43	34	25	540
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	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	46	57	44	22	30	27	23	26	19	563
ST合剤アレルギー			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	177	228	290	155	68	56	3,264
18年間の合計症例数 2,213症例																				

平成25年度【使用成績調査票】到着→ 35施設53症例

表4 報告された有害事象 (2014/3/1~2015/2/28)

①

平成27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	01972	36	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、フル コナゾール、ダラシ ンCap、クリダマシ ン注、プリジスタナ イーブ、ザイアジェ ン、エピビル、ノー ビア、アイセントレ ス	皮疹の出 現	2012年 5月25日 午前	軽症	関連有り	薬疹の出現→サルファジ アジンをクリンダマイシ ンに変更した。抗ヒスタ ミン剤使用した。	★Sulfadiazine 最も薬疹を起こ しやすく、中止後 に改善したため	回復
トキソプラ ズマ症	02055	41	男	■Daraprim ■Sulfadiazin	ダラシン、マタリピ ルド	皮疹	2013年 8月27日 午前	中等度	関連有り	8/26~ 発熱あり、その後、全身 の皮疹出現	★Sulfadiazine 報告が多い為	軽快
トキソプラ ズマ症	02095	39	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、アレ ロック、ダイア コート軟膏、ヒル ロイドソフト軟 膏、ツルバダ、プ リジスタナイ ーブ、ノービア	進行性多 巣性白質 脳症 【PML】	2014年 7月10日 午後	記載なし	関連なし	HIVに対する抗HIV療 法を開始した。トキソプ ラズマ症の合併は不確 実であったのでピリメ タミン、スルファジアジ ン継続したが皮疹にて 中止した。治療をPML に変更し、トキソプラズ マ治療を終了した。	記載なし	不明
トキソプラ ズマ症	02095	39	男	■Daraprim ■Sulfadiazine	ロイコボリン、アレ ロック、ダイア コート軟膏、ヒル ロイドソフト軟 膏、ツルバダ、プ リジスタナイ ーブ、ノービア	皮疹	2014年 7月13日 午前	軽症	関連が否定 出来ない	抗ヒスタミン薬軟こう 処方されていたが、7月 13日に紅色皮疹が出現 し薬疹を疑い、7月14 日中止した。	★Daraprim ★Sulfadiazine ★ロイコボリン 新現薬であり、中 止により改善し た。	回復

表4 報告された有害事象 (2014/3/1~2015/2/28)

②

平成27年2月28日現在 10

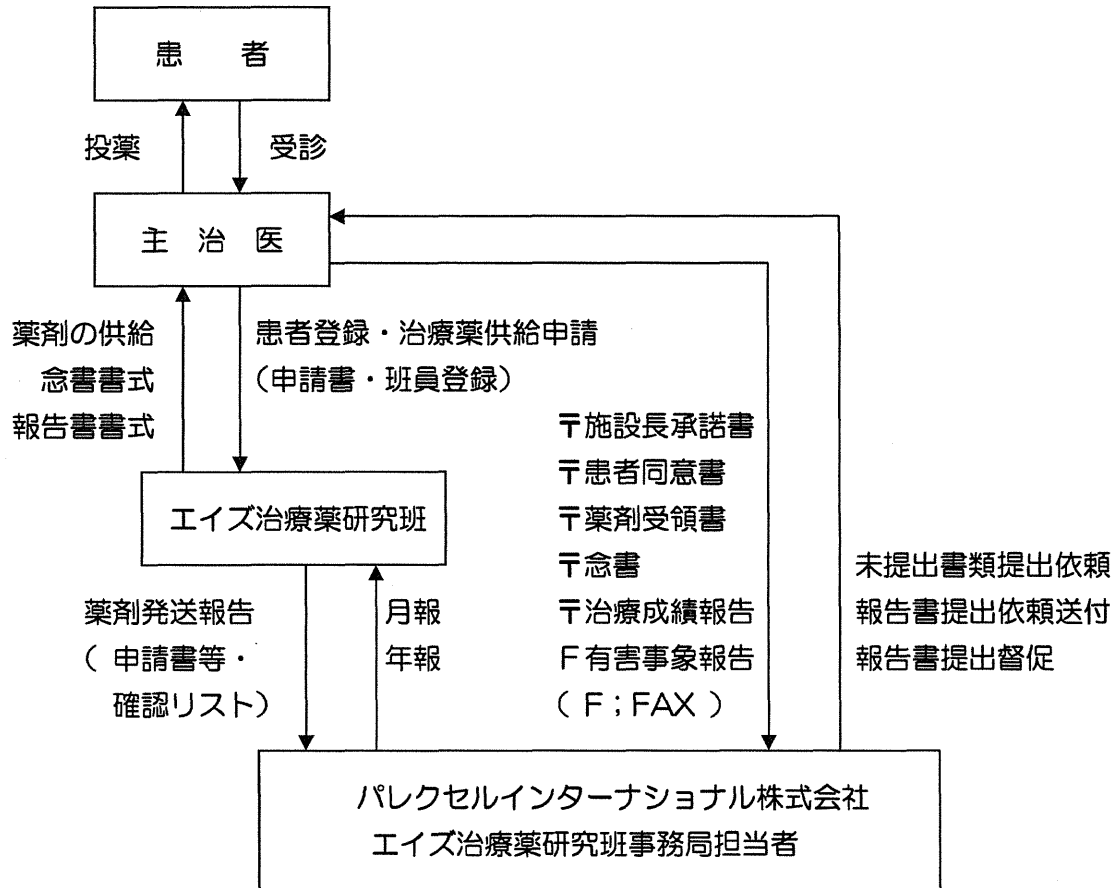
診断名	ID	年齢 発生時	性別	研究班 供給薬	主な併用薬	有害事象 の内容	発 生 日 時	程 度 主治医判断	薬剤との 因果関係	経過と処置	関連有ると 思われる 薬剤又は コメント	転帰
ニューモシ スチス肺炎	01721	39	男	■Mepron	ツルバダ、アイセ ントレス (600mg/T)、ジ スロマック 600	肝機能障 害(B型肝 炎再燃)	記載なし	中等度	関連が否定 出来ない	2011.1.25 GOT、GPT、 γ上昇 2011.2.22 その後下降 し 2011.3.22 内服前値に	★Mepron ★ツルバダ ★アイセントレ ス B型肝炎の再燃と考 えるが、上記薬剤 開始後、1ヶ月し て上昇している	軽快
母子感染予 防	02067 の子	0	男	■Retrovir Syr.	なし	貧血の進 行	2014年 4月1日	軽症	関連が否定 出来ない	予防 protocol にしたが い、buk 投与を中止した	★Retrovir Syr. 新生児の生理的 貧血の進行とも いえないが、15 に進行する可能 性もあり中止し た	回復
母子感染予 防	02093 の子	0	男	Retrovir Syr.	インクレミンシロ ップ	貧血	2014年 8月13日	軽症	関連有り	貧血確認後、インクレミ ンシロップの投与を開 始し、レトロビルシロ ップの投与を中止。以後回 復傾向にある。	★Retrovir Syr. レトロビルSyrの み内服しており、 生理的な貧血だ けでは説明がで きない。	回復
サイトロメ ガロウイル ス感染症	02065	46	男	■VISTIDE	記載なし	左眼ぶど う膜炎	2014年 4月8日	中等度	関連が否定 出来ない	眼科受診、ステロイド点 眼。 シドフォビル点滴は、 H12年3月4日で終了。	★ VISTIDE 375mg/2weeks CMV網膜に対する 治療、メンテナ ンスとして。	軽快

薬剤供給申請のあった施設 (1996年~2014年12月末)

■ = 2014年度の新規

1	相川内科病院	71	慶応義塾大学病院	141	市立函館病院	211	芳賀赤十字病院
2	相原内科小児科医院	72	県立広島病院	142	信州大学医学部附属病院	212	養野赤十字病院
3	青森県立中央病院	73	県立宮崎病院	143	新宿東口クリニック	213	八王子医療刑務所病院
4	秋田大学医学部附属病院	74	高知大学医学部附属病院	144	諏訪赤十字病院	214	八戸市立市民病院
5	足利赤十字病院	75	神戸市立医療センター中央市民病院	145	聖マリア病院	215	浜松医科大学医学部附属病院
6	厚木市立病院	76	神戸大学医学部附属病院	146	聖マリアンナ医科大学病院	216	浜松医療センター
7	飯塚病院	77	公立八女総合病院	147	聖隷浜松病院	217	原町赤十字病院
8	安城更生病院	78	国保旭中央病院	148	聖隷三方原病院	218	兵庫医科大学病院
9	石井記念愛染園附属愛染橋病院	79	国立国際医療センター	149	聖路加国際病院	219	兵庫県立尼崎病院
10	石川県立中央病院	80	国立病院機構大阪医療センター	150	仙北組合総合病院	220	広島市立広島市民病院
11	伊勢赤十字病院	81	国立病院機構岡山医療センター	151	高山赤十字病院	221	広島大学医学部附属病院
12	伊勢原協同病院	82	国立病院機構露ヶ浦病院	152	立川相互病院	222	深谷赤十字病院
13	一宮市立市民病院	83	国立病院機構門門医療センター	153	千葉県立東金病院	223	福井大学医学部附属病院
14	茨城西南医療センター病院	84	国立病院機構九州医療センター	154	千葉市立海浜病院	224	福島県立医科大学附属病院
15	いむれ内科クリニック	85	国立病院機構災害医療センター	155	千葉大学医学部附属病院	225	藤枝市立総合病院
16	いわき市立総合磐城共立病院	86	国立病院機構仙台医療センター	156	千葉労災病院	226	富士宮市立病院
17	岩手県立中央病院	87	国立病院機構千葉医療センター	157	筑波大学附属病院	227	船橋市立医療センター
18	岩手県立宮古病院	88	国立病院機構名古屋医療センター	158	土浦協同病院	228	防衛医科大学校病院
19	岩手医科大学附属病院	89	国立病院機構姫路医療センター	159	帝京大学医学部附属病院	229	北海道がんセンター
20	NTT東日本札幌病院	90	国立病院機構福岡東医療センター	160	手稲漢仁会病院	230	北海道大学病院
21	愛媛県立中央病院	91	国立病院機構京都病院	161	東海大学医学部付属病院	231	岡田市民病院
22	愛媛大学医学部附属病院	92	国立病院機構熊本南病院	162	東葛病院	232	松戸市立病院
23	青梅市立総合病院	93	国立病院機構札幌南病院	163	東京医科歯科大学医学部附属病院	233	三重県立総合医療センター
24	大分県立病院	94	国立病院機構渋川病院	164	東京医科大学病院	234	三重大学医学部附属病院
25	大分大学医学部附属病院	95	国立病院機構晴嵐狂病院	165	東京医科大学茨城医療センター	235	水戸赤十字病院
26	大垣市民病院	96	国立病院機構高崎総合医療センター	166	東京警察病院	236	武蔵野赤十字病院
27	大久保クリニック	97	国立病院機構中宿本病院	167	東京慈恵会医科大学附属病院	237	名城病院
28	大阪府立十三市民病院	98	国立病院機構東京病院	168	東京女子医科大学病院	238	焼津市立総合病院
29	大阪市立総合医療センター	99	国立病院機構栃木病院	169	東京大学医学部附属病院	239	山形市立病院済生館
30	大阪赤十字病院	100	国立病院機構刀根山病院	170	東京大学医学部附属病院	240	山形大学医学部附属病院
31	大阪府立呼吸器・アレルギー・医療センター	101	国立病院機構長野野病院	171	東京都済生会中央病院	241	山梨県立中央病院
32	大田病院付属うの木診療所	102	国立病院機構西群馬病院	172	東邦大学医療センター大森病院	242	山梨大学医学部附属病院
33	大田原赤十字病院	103	国立病院機構西埼玉中央病院	173	東北大学病院	243	横浜市立市民病院
34	大宮赤十字病院	104	国立病院機構西多賀病院	174	徳島県立中央病院	244	横浜市立大学医学部附属病院
35	荻窪病院	105	国立病院機構東宇都宮病院	175	徳島大学病院	245	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
36	沖縄県立中部病院	106	国立病院機構東埼玉病院	176	戸田中央病院	246	横浜市立みなと赤十字病院
37	沖縄県立那覇病院	107	国立病院機構東名古屋病院	177	とちぎリハビリテーションセンター	247	琉球大学医学部附属病院
38	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター	108	国立病院機構南岡山病院	178	獨協医科大学病院		
39	帯広厚生病院	109	国立松本病院	179	鳥取大学医学部附属病院		
40	香川県立中央病院	110	小牧市民病院	180	富山医科薬科大学附属病院		
41	香川大学医学部附属病院	111	済生会宇都宮病院	181	富山県立中央病院		
42	鹿児島市立病院	112	済生会滋賀県病院	182	富山大学附属病院		
43	鹿児島大学病院	113	埼玉医科大学附属病院	183	トヨタ記念病院		
44	葛飾赤十字産院	114	さいたま赤十字病院	184	豊橋市民病院		
45	神奈川県立こども医療センター	115	佐賀大学医学部附属病院	185	都立荏原病院		
46	神奈川県立循環器呼吸器病センター	116	佐賀中部病院	186	(財)東京都保健医療公社 大久保病院		
47	亀田総合病院	117	佐久総合病院	187	都立大塚病院		
48	川崎医科大学附属病院	118	札幌医科大学医学部附属	188	都立駒込病院		
49	川崎市立川崎病院	119	産業医科大学病院	189	都立多摩総合医療センター		
50	関東労災病院	120	自衛隊中央病院	190	都立豊島病院		
51	北里研究所メディカルセンター病院	121	滋賀医科大学医学部附属病院	191	都立広尾病院		
52	北里大学病院	122	滋賀県立成人病センター	192	都立墨東病院		
53	岐阜大学医学部附属病院	123	静岡県立こども病院	193	長岡赤十字病院		
54	君津中央病院	124	静岡県立総合病院	194	長崎大学病院		
55	九州大学病院	125	静岡済生会総合病院	195	長野県立須坂病院		
56	京都市立病院	126	自治医科大学附属病院	196	長野赤十字病院		
57	京都第一赤十字病院	127	自治医科大学附属さいたま医療センター	197	名古屋市立東市民病院		
58	京都大学医学部附属病院	128	島根医科大学医学部附属病院	198	名古屋第一病院		
59	京都府立医科大学附属病院	129	島根県立中央病院	199	名古屋大学医学部附属病院		
60	協立総合病院	130	社会保険群馬中央総合病院	200	奈良県立医科大学附属病院		
61	杏林大学医学部附属病院	131	社会保険中央総合病院	201	成田赤十字病院		
62	近畿大学医学部附属病院	132	社会保険広島市民病院	202	新潟県立中央病院		
63	近畿中央病院	133	順天堂大学医学部附属静岡医院	203	新潟市民病院		
64	熊本市民病院	134	順天堂大学医学部附属順天堂医院	204	新潟大学医歯学総合病院		
65	熊本大学医学部附属病院	135	順天堂大学医学部附属練馬医院	205	西神戸医療センター		
66	倉敷中央病院	136	昭和大学病院	206	日本大学医学部附属板橋病院		
67	久留米大学病院	137	市立甲府病院	207	日本医科大学附属病院		
68	群馬県立ガンセンター	138	市立堺病院	208	白本医科大学武蔵小杉病院		
69	群馬大学医学部附属病院	139	市立静岡病院	209	日本赤十字社医療センター		
70	群馬中央総合病院	140	市立島田市民病院	210	沼津市立病院		

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

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 [] / μ 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

FAX 03-3340-5448 厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 へFAXでお送り下さい。
原本は施設長承諾書とともに事務局へ郵送してください。

(2) 班員登録書

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

私は厚生労働省エイズ治療薬研究班に研究協力者（班員）として参加することを承諾します。

フリガナ 氏 名	印
所属病院名 住 所	
診療科名	
職 責	
緊急連絡先 自宅住所 電話 FAX E-mail 等	

厚生労働省エイズ治療薬研究班の薬剤による治療研究を実施する医師は、当研究班の規定により研究協力者（班員）となっていたなければなりません。厚生労働省エイズ治療薬研究班はヒューマンサイエンス振興財団のエイズ医薬品等開発推進事業からの研究費により運営されています。

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
TEL 03-3342-6111 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

(3) 施設長承諾書の原本は(2) 班員登録書とともに、厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へ郵便にて提出してください。

(3) 施設長承諾書

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

フリガナ 氏 名	
診療科名	
職 責	

上記の者が厚生労働省エイズ治療薬研究班に研究協力者(班員)として参加することを承諾します。

施 設 長 氏 名	印
職 責	
施 設 名 住所	

厚生労働省エイズ治療薬研究班の薬剤による治療研究を実施する医師は、当研究班の規定により研究協力者(班員)となっていたいただかなければなりません。厚生労働省エイズ治療薬研究班はヒューマンサイエンス振興財団のエイズ医薬品等開発推進事業からの研究費により運営されています。

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