

## 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 天野 景裕 東京医科大学 臨床検査医学分野 教授

研究分担者

福武 勝幸 東京医科大学 臨床検査医学分野 特任教授  
木内 英 東京医科大学 臨床検査医学分野主任教授  
萩原 剛 東京医科大学 臨床検査医学分野 講師  
野坂 圭子 東京医科大学 臨床検査医学分野 講師  
関根 祐介 東京医科大学病院 薬剤部 薬剤師  
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 部長  
渡邊 大 国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター エイズ先端医療研究部  
HIV感染制御研究室長  
藤井 輝久 広島大学病院 輸血部 准教授  
四柳 宏 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 感染症分野 教授

### 研究要旨

HIV感染者の中には血液製剤を通してHIV感染した血友病患者が存在し、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されているHIV感染症とその随伴症状としての日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持つ。国内未承認薬の使用も含めて必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作ることが本研究の目的である。

この研究は1996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感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」(厚生科学研究費補助金)と呼ばれ、新規多剤併用療法に必要な抗HIV薬の輸入・供給と随伴疾患に対する国内での希少薬剤の臨床開発を促進する活動を開始し、27年にわたり継続している。

この研究は1996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感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。国内のHIV感染者には、多くの血液製剤により感染した血友病患者が含まれており、これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例も多く、慢性肝炎などの合併症もあり特に深刻である。この研究は行政機構との協力により、治療に必要な国内未承認薬で治療し、患者の生命を守る人道的な見地に立ちながら、貴重な臨床経験を収集して全てのHIV感染者の治療に有用な治療薬の開発に貢献してきた。研究班の発足当時、AIDSによる死亡者が急激に増加していた中で、新規多剤併用抗HIV療法の治療薬を導入し、死亡者の減少を米国と比べて1年以内の遅れに収めたことなど、人道的救命に寄与してきた。その後も、多くの国内未承認の日和見感染症治療薬や母子感染予防薬、乳幼児のための抗HIV薬などを継続的に供給している。

2022年はダラプリム、スルファジアジン、静注用レトロビル、小児用エピビル、小児用レトロビル、小児用ピラミューン、小児用ザイアジェン、小児用テビケイを供給した。

## 1. 研究目的

HIV感染者の中には血液製剤を通してHIV感染した血友病患者が、現在も数パーセント程度を占めている。これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例が多く、慢性肝炎などの合併症も深刻である。海外で有効性が認められ承認されているHIV感染症とその随伴症状としての各種日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療薬の情報を収集するとともに薬剤を迅速に導入して、血液製剤による感染者およびその他の病状の進行が早い感染者等で国内の承認薬だけでは治療が難しい患者の治療を行うことは重要な意味を持つ。また、血液凝固因子製剤によりHCVに感染した血友病患者等の肝炎はウイルス量が多く難治性であり、HIV感染症との合併により進行が早く肝癌の発生も多かったため、研究班では早くから強力な治療法の導入に努力した。HIV感染症の治療を充実させるため国内未承認薬の使用も含めて医療機関が対応できるよう必要な薬剤を迅速に使用できる体制を作り、至適治療法を患者に届けることが本研究の目的である。

この研究は1996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感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。最新の情報技術を活用しながら、患者への人道的配慮と倫理的配慮を行いつつ、適切な治療が行えるよう現場の臨床医の個人輸入にかかる負担を軽減し、公的研究費により薬剤を研究代表者の医師個人輸入により輸入・備蓄しておき必要時に提供して、患者の生命を保護しようとするものである。

## 2. 研究方法

国内未承認薬を研究班（研究代表者の医師個人輸入）として輸入備蓄し、HIV感染症の診療拠点病院等において、未承認薬による治療が必要な患者の治療を行うために、患者の同意のもとに患者の要望に沿った研究班の薬剤を提供し、主治医が治療を行える環境を作り、維持していく。

抗HIV薬、HIV感染症に発生する日和見感染症、腫瘍の治療に必要な薬剤など研究対象薬品について継続的に提供を続ける。新規の治療薬の開発に着目して研究対象を吟味するため分担研究者の意見を聞き、対象薬剤や疾患の検討を行う。インターネットサーバー、データベースサーバーなどのデータ管理を厳格に行い、専門家の監視のもとに最新のセキュリティを維持する。老朽化により新規機器の導入が必要である場合は適宜更新する。情報機器はセキュリティを確保し、廃棄時にデータ破壊を確実にするため、全ての情報機器は買い取りを行う。

（倫理面への配慮）

患者の人権を尊重し患者に不利益が及ぶことの無い様に十分な配慮を行うものとする。提供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他に有効な治療がなく入手が困難である薬剤を人道的配慮により提供し、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、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。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、委託業者も同一のCROを継続して使い、個人情報の管理を厳重に行う計画である。薬剤の利用情報等、情報処理は研究班専用の機器を用い、研究班のサーバー内のデータベースには患者の個人情報を持たない設計にし、かつ暗号化して保管しており、セキュリティ対策を充実して安全を確保する。

## 3. 研究結果

この研究は1996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感染症およびエイズとその随伴症状として日和見感染・腫瘍・肝炎の最新の治療法を迅速に導入するための一つの方策として開始された。国内のHIV感染者には、多くの血液製剤により感染した血友病患者が含まれており、これらの患者は感染から長期間が経過しているために免疫機能低下の進行した症例も多く、慢性肝炎などの合併症もあり特に深刻である。この研究は行政機構との協力により、治療に必要な国内未承認薬で治療し、患者の生命を守る人道的な見地に立ちながら、貴重な臨床経験を収集して全てのHIV感染者の治療に有用な治療薬の開発に貢献してきた。研究班の発足当時、AIDSによる死亡者が急激に増加していた中で、新規多剤併用抗HIV療法の治療薬を導入し、死亡者の減少を米国と比べて1年以内の遅れに収めたことなど、人道的救命に寄与してきた。その後も、多くの国内未承認の日和見感染症治療薬や母子感染予防薬、乳幼児のための抗HIV薬などを継続的に供給している。2022年はダラプリム、スルファジアジン、静注用レトロビル、小児用エピビル、小児用レトロビル、小児用ビラミューン、小児用ザイアジェン、小児用テビケイを供給した。

## 4. 考察

1996年にエイズ治療薬の今後の取り扱いについての方針（厚生省薬務局の文書）が示され、①迅速審査の実施 ②拡大治験の実施 ③治験の対象とすることが困難な治療薬の提供（研究班の仕組み）が開始された。その施策の一つとして、本研究は1996年10月に当時の厚生省薬務局研究開発振興課との協力により、国内に承認薬がないHIV感染症およびエイズとその随伴症状としての日和見感染症・腫瘍・ウィルス性肝炎等に国外の承認薬による適切な治療法を迅速に導入するための方策として開始された。当初より通称名は「厚生労働省エイズ治療薬研究班」（厚生科学研究費補助金）と呼ばれ、新規多剤併用療法に必要な抗HIV薬の輸入・供給と随伴疾患に対する国内での希少薬剤の臨床開発を促進する活動を開始し、27年にわたり継続している。本研究が毎年継続的に実施されていることが、HIV感染症の治療環境を整えており、重要な役割を果たしている。

## 5. 自己評価

### 1) 達成度について

1996年10月4日から2023年3月31日までに、全薬剤の送付回数は11,229回、延症例数は4,606症例であった。準備薬は48種類で、そのうち抗HIV薬は31種類であった。

研究班からの薬剤による治療を要した疾患と患者数

	1996 - 2022	患者数
①	ニューモシスチス肺炎	954
②	HIV 感染症	908
③	母子感染予防	673
④	トキソプラズマ症	662
⑤	HIV 感染症合併結核	198
⑥	非定形抗酸菌症	193
⑦	カポジ肉腫	119
⑧	CMV 感染症	70
⑨	MAC 予防	65
⑩	カンジダ症	12
⑪	クリプトコッカス症	12

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究代表者と研究分担者として参加している HIV 感染症専門医が、早急に日本への導入が必要と判断した海外での承認薬、国際的に第一選択薬でありながら国内未承認で入手できない薬剤や国内承認薬のみでは治療が困難な患者のための海外承認薬を確保して、これらの治療に必要な未承認薬を人道的見地から緊急提供し、海外の既存の治療プロトコールによる治療を各施設で行ってきた。また、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開設することで、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数は 2023 年 3 月時点で 72 万件を超えている。

( <http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrughlw//portal> )



6. 結論

新たに開発された HIV 感染症の治療薬の導入は、今後とも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である。

7. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

特になし。

研究発表

研究代表者

天野 景裕

- 1) Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Akito Ichiki, Yushi Chikasawa, Masato Bingo, Mihoko Yotsumoto, Takeshi Hagiwara,

Kagehiro Amano, Ei Kinai. Young age is a key determinant of body weight gain after switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in Japanese people living with HIV. Journal of Infection and Chemotherapy, in press, 2022

- 2) Yotsumoto M, Hachiya A, Ichiki A, Amano K, Kinai E. Second-generation integrase strand inhibitors can be effective against elvitegravir-derived multiple integrase gene substitutions. AIDS 34(14):2155-2175, 2020
- 3) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV 感染者における 2018 年に日本でアウトブレイクした A 型急性肝炎の病態解析 日本エイズ学会誌 22(3):165-171, 2020
- 4) Yokota K, Yotsumoto M, Muramatsu T, Saito M, Kamikubo Y, Ichiki A, Chikasawa Y, Bingo M, Hagiwara T, Amano K, Fukutake K. Long-term administration of pegylated liposomal doxorubicin at almost twice the recommended lifetime dose in 10 years without cardiotoxicity in a Japanese patient with HIV-associated Kaposi sarcoma. Journal of Infection and Chemotherapy (J Infect Chemother) 26(2):289-291, 2020 Feb

研究分担者

渡邊 大

- 1) Yoshihara Y, Kato T, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T. Altered white matter microstructure and neurocognitive function of HIV-infected patients with low nadir CD4. J Neurovirol. 2022 Jun;28(3):355-366.
- 2) Kagiura F, Matsuyama R, Watanabe D, Tsuchihashi Y, Kanou K, Takahashi T, Matsui Y, Kakehashi M, Sunagawa T, Shirasaka T. Trends in CD4+ cell counts, viral load, treatment, testing history, and sociodemographic characteristics of newly diagnosed HIV patients in Osaka, Japan, from 2003 to 2017: a descriptive study. J

Epidemiol. 2021 Sep 11. doi: 10.2188/jea.JE20210150. Online ahead of print.

- 3) 中内崇夫、矢倉裕輝、櫛田宏幸、廣田和之、上地隆史、渡邊 大、西田恭治、上平朝子、吉野宗宏、白阪琢磨：抗 HIV 療法施行中患者のポリファーマシーに関する調査。日本エイズ学会誌、2022 年、24(1)：21-28
- 4) 櫛田宏幸、中内崇夫、矢倉裕輝、渡邊 大、上平朝子、白阪琢磨：HIV-1, HBV 共感染血液透析症例におけるテノホビル血中濃度推移を測定した一症例。感染症学雑誌、2021 年、95(3)：319-323
- 5) Hirota K, Watanabe D, Koizumi Y, Sakanashi D, Ueki T, Nishida Y, Takeda M, Taguri T, Ozawa K, Mikamo H, Shirasaka T, Uehira T. Observational study of skin and soft-tissue Staphylococcus aureus infection in patients infected with HIV-1 and epidemics of Panton-Valentine leucocidin-positive community-acquired MRSA infection in Osaka, Japan. *J Infect Chemother.* 2020 Dec;26(12):1254-1259.
- 6) Kato T, Yoshihara Y, Watanabe D, Fukumoto M, Wada K, Nakakura T, Kuriyama K, Shirasaka T, Murai T. Neurocognitive impairment and gray matter volume reduction in HIV-infected patients. *J Neurovirol.* 2020 Aug;26(4):590-601.

#### 四柳 宏

- 1) Adachi E, Ikeuchi K, Koga M, Yotsuyanagi H. Changes in inflammatory biomarkers when switching from from 3-drug regimens to dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022 Oct 27. doi: 10.1089/AID.2022.0115. Epub ahead of print. PMID: 36301933.
- 2) Adachi E, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Favorable Outcome Following Sotrovimab Monoclonal Antibody in a Patient with Prolonged SARS-CoV-2 Omicron Infection with HIV/AIDS. *Intern Med.* 2022 Sep 6. doi: 10.2169/internalmedicine.0485-22. Epub ahead of print. PMID: 36070950.

- 3) Adachi E, Saito M, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Favorable Outcome Following Sotrovimab Monoclonal Antibody in a Patient with Prolonged SARS-CoV-2 Omicron Infection with HIV/AIDS. *Intern Med.* 2022 Sep 6. doi: 10.2169/internalmedicine.0485-22. Epub ahead of print. PMID: 36070950.
- 4) Matsubara Y, Ota Y, Tanaka Y, Denda T, Hijikata Y, Boku N, Lim LA, Hirata Y, Tsurita G, Adachi E, Yotsuyanagi H. Altered mucosal immunity in HIV-positive colon adenoma: decreased CD4+ T cell infiltration is correlated with nadir but not current CD4+ T cell blood counts. *Int J Clin Oncol.* 2022 May 29. doi: 10.1007/s10147-022-02188-8. Online ahead of print.
- 5) Ikeuchi K, Okushin K, Saito M, Adachi E, Tsutsumi T, Takura T, Yotsuyanagi H. Prevalence of HIV infection among non-elderly individuals with hepatitis C in Japan: a population-based cohort study using a health insurance claim data. *BMC Infect Dis.* 2022 Feb 21;22(1):167. doi: 10.1186/s12879-022-07152-5. PMID:35189825.
- 6) Adachi E, Saito M, Nagai H, Ikeuchi K, Koga M, Tsutsumi T, Yotsuyanagi H. Transient depletion of T cells during COVID-19 and seasonal influenza in people living with HIV. *J Med Virol.* 2022 Jan 2. doi: 10.1002/jmv.27543. Epub ahead of print. PMID: 34978090.

#### 萩原 剛

- 1) Takatsuki M, Natsuda K, Hidaka M, Sawada K, Shindo M, Endo T, Hagiwara T, Yotsuyanagi H, Koibuchi T, Tsukada K, Uemura H, Hayashi K, Uehira H, Mita E, Yamamoto M, Takahama S, Eguchi S. The treatment choices and outcome of hepatocellular carcinoma in hemophilic patients with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus (HIV/HCV) coinfection due to contaminated blood products in Japan. *J Gastrointest Oncol* 2021 | <https://dx.doi.org/10.21037/jgo-21-157>
- 2) 萩原 剛, 横田 和久, 宮下 竜伊, 上久保 淑

子, 一木 昭人, 近澤 悠志, 備後 真登, 関谷 綾子, 村松 崇, 金子 誠, 四本 美保子, 天野 景裕, 福武 勝幸. HIV感染者における2018年に日本でアウトブレイクしたA型急性肝炎の病態解析. 日本エイズ学会誌 22(3):165-171, 2020

15;61(2):257-261.

#### 菊池 嘉

- 1) Yanagawa Y, Izumiyama S, Saito-Nakano Y, Nakada-Tsukui K, Kobayashi S, Yoshida N, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S, Nozaki T, Watanabe K. Gene expression of axenically-isolated clinical *Entamoeba histolytica* strains and its impact on disease severity of amebiasis. PLoS Pathog. 2022 Sep 30;18(9):e1010880.
- 2) Hirata K, Watanabe K, Sasaki T, Yoshimasu T, Shimomura A, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Tsukada K. Unmasking latent extrapulmonary tuberculosis with newly diagnosed HIV-1 infection in a COVID-19 patient with prolonged fever Oxf Med Case Reports 2022 Jul 26;2022(7):omac079.
- 3) Yanagawa Y, Shimogawara R, Takano M, Aoki T, Mizushima D, Gatanaga H, Kikuchi Y, Oka S, Yagita K, Watanabe K. Identification of asymptomatic *Entamoeba histolytica* infection by a serological screening test: A cross-sectional study of an HIV-negative men who have sex with men cohort in Japan PLoS Negl Trop Dis 2022 Apr 25;16(4):e0009793
- 4) Wakimoto Y, Otsuka N, Yanagawa Y, Koide K, Kamachi K, Shibayama K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S. The First Reported Case of *Bordetella pertussis* Bacteremia in a Patient With Human Immunodeficiency Virus Infection Open Forum Infect Dis 2022 Feb 7;9(3):ofac020.
- 5) Katsura M, Okuhama A, Koizumi Y, Ando N, Yanagawa Y, Mizushima D, Aoki T, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Oka S, Watanabe K. Progressive Cytopenia Developing during Treatment of Cryptococcosis in a Patient with HIV Infection and Bone Marrow Cryptococcal Infection Intern Med 2022 Jan

表1 1996年度～2022年度までのすべての供給薬剤の対象疾患と症例数（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～ 12.12.31)	平成25年度 (13.4.1～ 14.3.31)	平成26年度 (14.4.1～ 15.3.31)	平成27年度 (15.4.1～ 16.3.31)	平成28年度 (16.4.1～ 17.3.31)	平成29年度 (17.4.1～ 18.3.31)	平成30年度 (18.4.1～ 19.3.31)	平成31年度 (19.4.1～ 20.3.31)	令和2年度 (20.4.1～ 21.3.31)	令和3年度 (21.4.1～ 22.3.31)	令和4年度 (22.4.1～ 23.3.31)	計
HIV感染症	4	19	31	79	45	62	36	48	28	16	17	20	16	9	19	34	25	15	32	56	47	51	56	35	40	34	34	908
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							1							8
カボシ肉腫					4	5	9	7	7	22	17	5	1			8	32				1	1						119
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	2	1	2	1	2			2			954
カンジダ症	2	2	2	2	1		1	1																	1			12
クリプトコッカス症				2		2		3	2	1						1										1		12
クリプトスポリウム症								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		1	1				2			70
トキソプラズマ症	9	20	22	17	12	14	22	29	31	26	39	37	43	34	39	44	37	32	30	25	18	19	16	15	20	7	5	662
非定型抗酸菌症	7	14	18	12	15	14	14	14	15	13	19	21	15	1							1							193
母子感染予防	2	13	10	29	28	40	33	32	42	40	46	57	44	22	30	27	15	25	21	12	7	10	14	13	13	33	15	673
ST合剤アレルギー				1																								1
パーベシア症																												
不明	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	142	75	84	96	77	83	86	63	78	75	54	3,898



表3 2022年度に報告のあった有害事象

診断名	年齢 (発生時)	性別	研究班供給薬	有害事象の内容	程度 (主治医判断)	薬剤との因果 関係	経過と処置	関連ありの理由	転帰
HIV感染症 トキソプラズマ症	23	男	Daraprim SULFADIAZINE	嘔気、嘔吐	軽症	関連あり	10月20日朝からピリメタミンとスルファジアジンによる治療を開始したが、同日2回の嘔吐があり、患者の服薬拒否もあったため、翌日からスルファジアジン投与を中止した。ピリメタミンとクリンダマイシンによる治療へ変更したところ症状は軽快し、6週間の治療を終了した。	内服時に症状が出現したため	軽快