

日本医療研究開発機構 臨床研究・治験促進研究事業
事後評価報告書



I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）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(エイズ治療薬研究班)

（英 語） The study on developments of optimum treatment methods for HIV infection and AIDS related diseases using unapproved medicines in Japan.(The Clinical Study Group for AIDS Drugs)

研究開発実施期間：平成28年4月1日～令和3年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）福武 勝幸

（英 語） Katsuyuki Fukutake

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）学校法人東京医科大学・臨床検査医学分野・特任教授

（英 語） Specially Appointed Professor of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等 和文：2 ページ以上

後天性免疫不全症候群（エイズ）という疾患は 1981 年に初めてその存在が認識され、1982 年に米国 CDC により命名された。1983 年に原因ウイルスのヒト免疫不全ウイルス（HIV）が発見され、1986 年の抗体検査が実用化され、そして、1987 年に初の治療薬としてジドブジンが登場した。しかし、その後も十分な治療効果が得られない状況が続き多くの感染者が亡くなっていった。1996 年に多剤併用療法による画期的な治療効果が報告され、死亡者の激減、さらに多くの感染者は普通の生活ができる時代となり、医療者はこの 30 余年の間に大きな変化を経験してきた。

1982 年に米国 CDC が血友病患者の AIDS 例を報告し、血液製剤による血液由来感染者の存在が判明した。その後の研究により、血友病患者を中心として血液製剤による感染者が世界に多くいることが明らかになった。日本でも血友病患者を中心に 1433 人が血液凝固因子製剤により感染したことが確認されており、1989 年に血友病患者による HIV 訴訟が提訴され（大阪・東京）、1996 年に厚生大臣が責任認め和解が成立した。日本でも死者が急増しており、年間 100 人以上が死亡すると予想される中、同年に画期的な多剤併用療法が開発され、死亡者の激減という成果が報告された。この新規治療の導入が遅れると、薬害 HIV 感染患者を中心に多くの感染者が犠牲になることは確実であり、厚生省（当時）に対して、専門医と患者団体が共同で特別な対応を要請した。

そして、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・ウイ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 主任研究者：福武勝幸）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た。

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。その後、治療の経過や効果の情報を収集し観察研究として取りまとめ、至適治療法の開発を目指しながら国内承認のための日本人で使用成績として報告してきた。希少疾患であるため、限られた対象であり症例数は少なく、研究成果の集積は緩徐にしか進まないが、日本人データを集積する重要な役割を果たしてきた。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有し（<http://labo-med.tokyo-med.ac.jp/aidsdrugmhlw/pub/portal/top/top.jsp>）、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することを目的とした。研究班のホームページへのアクセスは 2021 年 5 月時点で 71 万件を超えている。

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、感染者総数は今なお増加を続けており、この状況には引き続き強い危機意識をもって臨まなければならない。また、本研究の根底には、日本では本疾患の発生当初には血液凝固因子製剤による感染者が多数を占めていたなど、わが国では特殊な環境にある疾患であったことが重要な問題として存在している。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、今でも予後は不良となる。また、治療薬はまだ未成熟なものがあり、アドヒアランスの改善や耐性獲得の防止、副作用の軽減などの重大な問題も多く残っている。幸い、匿名無償検査の普及と

治療薬の進歩により適切な時期から治療を行うことにより、予後は劇的に改善し非感染者と同等な生活ができるコントロールは可能の疾患となったが、治癒するには至っておらず、さらなる治療法の改良が必要である。したがって、新たに開発された HIV 感染症の治療薬の導入は、今後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。

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十分な説明と文書による同意を確認して実施してきた。1996年10月4日から2020年12月31日までに、全薬剤の送付回数は10,605回となり、延症例数も4,279症例となった。対象薬は38薬剤47剤型で、そのうち抗 HIV 薬は16薬剤、29剤型であった。AMEDの研究へ移行した2016年から2020年の送付回数は775回、延症例数は378症例である。送付の多い薬剤は研究開始から現在まで①Mepron Suspension (2587回)、②Daraprim(1618回)、③Mycobutin(964回)、④Retrovir Syrup(914回)、⑤EpiVir Syrup(776回)、症例数では①Mepron Suspension(968例)、②Daraprim(603例)、③Retrovir Syrup(596例)、④Retrovir IV(488例)、⑤Mycobutin(430例)であった。また、この5年間では送付の多い薬剤は①Daraprim (280回)、②Retrovir Syrup (153回)、③Retrovir IV(109回)、④Sulfadiazine(103回)、⑤EpiVir Syrup(77回)、症例数では①Retrovir Syrup (117例)、②Retrovir IV(91例)、③Daraprim (90例)、④Sulfadiazine(52例)、⑤EpiVir Syrup(15例)であった。Mepron Suspension や Mycobutin などの承認、Doxil の市販再開を受けて研究班からの供給薬剤は減少した。

研究班からの薬剤による治療を要した24年間の疾患は、①ニューモシスチス肺炎(954例)②HIV感染症(825例)③トキソプラズマ症(643例)④母子感染予防(617例)⑤HIV感染症合併結核(198例)⑥非定形抗酸菌症(193例)⑦カポジ肉腫(119例)⑧サイトメガロウイルス感染症(70例)⑨非定形抗酸菌症予防(65例)⑩カンジダ症(12例)でした。また、この5年間では①HIV感染症(214例)②トキソプラズマ症(81例)③母子感染予防(49例)④ニューモシスチス肺炎(5例)⑤サイトメガロウイルス感染症(3例)でした。HIV感染妊婦Retrovir IV、HIV感染小児のシロップ薬、トキソプラズマ症の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。

表 研究班からの薬剤による治療を要した疾患 (全24年間とこの5年間)

	1996 - 2020	患者数	2016 - 2020	患者数
①	ニューモシスチス肺炎	954	HIV 感染症	214
②	HIV 感染症	825	トキソプラズマ症	81
③	トキソプラズマ症	643	母子感染予防	49
④	母子感染予防	617	ニューモシスチス肺炎	5
⑤	HIV 感染症合併結核	198	CMV 感染症	3
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		

本研究班が供給した治療薬により、多くの症例が重篤な病状を克服して社会復帰を果たすことが出来たと確信している。また、国内導入が難しかった治療薬の承認について、当研究班が収集した治療成績が日本人症例の成績として活用され、国内での承認に至ることが出来た。次年度から厚生労働省の研究費に移行して継続されるが、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、多くの HIV 感染症および 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の実施期間が必要である。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。

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) was recognized for the first time in 1981, and named by CDC in the United States in 1982. Human immunodeficiency virus (HIV) was discovered in 1983, the antibody test of HIV was put to practical use in 1986 and Zidovudine appeared as the first therapeutic agent of HIV in 1987. However, an insufficient situation in the effect of the therapeutic agent continued afterwards, and a lot of infected persons died. An epoch-making therapeutic effect by the highly active anti-retroviral therapy was reported in 1996, and numbers of the deceased person decreased sharply by the therapy. As a result, the infected person may come to be able to do ordinary life.

The CDC reported that some haemophiliacs suffered from acquired immunodeficiency syndrome in 1982, and it was suggested that the disease could be the blood-borne infection. By the research afterwards, it had been clarified that a lot of haemophiliacs were infected by the contaminated blood preparation, worldwide. It was confirmed that 1433 patients who were haemophiliacs and related disorders have been infected by HIV through the blood coagulation factor formulation also in Japan. And, HIV lawsuit by the haemophiliac was brought a case in 1989 (at Osaka and Tokyo), and the Minister of Health and Welfare did the reconciliation approval of the lawsuit admitting the responsibility in 1996. The dead increased rapidly, and it was expected that 100 people or more a year died in Japan. An epoch-making highly active anti-retroviral therapy was developed in the same year, and the result of sharp decrease of the deceased persons was reported. At this time, the patient group and specialists jointly requested to the Ministry of Health and Welfare (at that time) special correspondence. The policy (document of Pharmaceutical Affairs Bureau) of the handling of the anti-AIDS drug was shown in 1996. Promptness examination, enlargement of trial, and the study group that offer therapeutic agents which was difficult to start trials were begun according to the policy to make it.

The present study that was one of the measures was begun by cooperation with Pharmaceutical Affairs Bureau Research and Development Division at that time in October, 1996. The purpose was to introduce an appropriate method of treatment with the approved drug in the United States and/or EU promptly about HIV infection, opportunistic infection, neoplasm, and viral hepatitis as the complications of AIDS, to protect patients in difficult situations due to defects of the approved drugs in Japan. This study group was called the alias name "Ministry of Health, Labour and Welfare Clinical Study Group for AIDS Drugs" (Principal Investigator: Katsuyuki Fukutake, M.D.,Ph.D), and began the activity which accelerate the clinical development of a scarce medicine in the import, and the supply of the anti-HIV agent necessary for a new highly active anti-retroviral therapy.

It ensured the protection of patient individual information considering the difficulty of the social acceptance to the disorder. Moreover, when the medicine was used, agreement by an enough explanation and the document was confirmed and had been executed. The number of shipments of all medicines became 10,605 times between October 4, 1996 and December 31, 2020, and number of enrolled patients became 4,279 cases. Medicines that were used in the study were 38 medicine with 47 dosages or forms, and among the medicines, anti-HIV agents were 16 medicines with 29 dosages or forms. The number of shipments of all medicines became 755 times and number of enrolled patients became 378 cases, between April 1, 2016 and December 31, 2020 after moving to AMED. The table1 and 2 show the number of shipments and the number of enrolled patients according to each medicine, respectively.

Table 1 the number of shipments according to each medicine

	1996 - 2020	shipments	2016 - 2020	shipments
①	Mepron Suspension	2587	Daraprim	280
②	Daraprim	1618	Retrovir Syrup	153
③	Mycobutin	964	Retrovir IV	109
④	Retrovir Syrup	914	Sulfadiazine	103

⑤	Epivir Syrup	776	Epivir Syrup	77
---	--------------	-----	--------------	----

Table 2 the number of enroled patients according to each medicine

	1996 - 2020	patients	2016 - 2020	patients
①	Mepron Suspension	968	Retrovir Syrup	117
②	Daraprim	603	Retrovir IV	91
③	Retrovir Syrup	596	Daraprim	90
④	Retrovir IV	488	Sulfadiazine	52
⑤	Mycobutin	430	Epivir Syrup	15

It was convinced that the rehabilitation into society was able to be accomplished by overcoming the condition of the disease with the therapeutic agent that this study group supplied to many patients with serious illness. Moreover, the treatment results that this study group has collected were used as a useful information of Japanese patients for the approval of the therapeutic agent that had a difficulty to get an approval in Japan. Because the number of cases was few, it was thought that a long-term performance period was necessary to collect the experiences in the therapeutic agent of the HIV infection and HIV accompaniment syndrome. This study is important for the developments of appropriate treatments for patients with HIV infection in the future.