

なった。3症例とも治療中に自己注射による問題事象の発生もなく経過し、投与スケジュールは終了した。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に実施できるものと思われる。海外ではすでにIFNの自己注射が認められている。自己注射を許可することで週3回の通院が2週に1回程度に減らすことができ、患者にとって便宜上有利なものであり、本邦でも承認が望まれる。

A. 研究目的

HAARTがHIV治療の主流となって以来、感染者の予後が大きく改善されてきた。しかし、非加熱製剤によりHIV感染をおこした多くの血友病を含む血液凝固異常症患者は、HCVにも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝癌、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。また、HAART開始に伴う免疫再構築による肝障害の増強や、抗HIV剤および日和見感染治療薬の薬剤性肝障害などが加わり、HIV感染者にとってHCV感染合併は、HIV診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。

従来、C型肝炎に対するインターフェロン(IFN)単独療法の成績は、治療終了6ヶ月以降のHCV-RNAの持続陰性化率、すなわち著効率は全体の30%程度である。IFN抵抗性であるgenotype 1bの高ウイルス量群では、その著効率は数%に過ぎない。欧米においてリバビリンを併用することで治療効果が増強されるということがわかり、1998年に欧米での大規模臨床試験の結果が報告された。IFN α -2b 300万単位を週3回の24週間投与の単独群での著効率は、genotype 1では2%、それ以外のタイプでは16%であったのに対し、リバビリン併用群ではそれぞれ16%と69%で高率であった。日本国内では1998年12月から2000年10月にかけて臨床試験がおこなわれた。IFN α -2b 600~1000万単位を週6回2週間投与後、600万単位を週3回22週間投与してリバビリン(600~800mg)を併用し、IFN単独投与との二重盲検試験の結果では、genotype 1bで100キロコピー以上の高ウイルス量群の著効率は、IFN単独群が2.3%に対して、併用群では18.5%と高率であった。

本研究では血友病患者(血友病類縁疾患患者を含む)のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを合併する症例に対して、IFN α -2b(イントロンA)とリバビリン併用投与をおこない、その有効性と安全性を検討する。また、副次的に、C型慢性肝炎のみの併発群と、HIV感染とC型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、本併用療法の有効性・安全性に対するHIV重複感染の影響を検討する。更に、海外ではIFNの自己注射での投与が認められているが、国内では未承認である。今回は対象を3症例に限定してIFNの自己注射に関してその安全性を確認する。IFN α -2bとリバビリン併用療法は2001年11月に保険適応が承認されたが、厚生労働省エイズ治療薬研究班では、承認より先行してC型慢性肝炎の早期治療が望まれる血液凝固異常症患者を対象に、2001年4月よりリバビリンの薬剤供給を開始し、IFN α -2bとの併用療法を国内臨床試験に沿った方法で行った。

B. 研究方法

1. 参加施設(研究協力者)

厚生労働省エイズ治療薬研究班(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)の分担研究者または研究協力者の所属する施設を参加対象施設とした。

2. 研究対象

血友病患者(血友病類縁疾患患者を含む)のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを合併する症例を対象とした。

1. 被験者の同意

本研究の実施に際し、担当医師は被験者に対して説明文書及び同意書を手渡し、以下の説明内容に示す事項について十分に説明する。その後、被験者がその内容について理解したことを確認した上で、本研究への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書により得るものとする。

被験者への説明内容

- 1) 治療研究の目的
 - 2) 治療研究の方法
 - 3) 治療の効果及び起こりうる有害事象
 - 4) 研究観察期間
 - 5) 治療研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
 - 6) 治療研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより、被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
 - 7) 被験者に係る秘密が保全される旨
 - 8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
2. 被験対象者

加療を要する血友病および血友病類縁疾患患者のうち、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を被験対象者とする。

選択基準

- 1) 避妊の必要性を担当医師から治療開始前に十分に説明を受け、性的パートナーも含めて、投与期間中と投与終了後6ヵ月間の避妊が可能な患者
- 2) 投与開始前12週以内の検査においてGPTに異常が認められ、HCV-RNA陽性の患者
- 3) インターフェロン投与未経験、あるいは先のインターフェロン投与により投与終了時にはHCV-RNAが陰性化していたが、その後HCV-RNA再陽性が確認された患者
- 4) HIVを共感染している場合、CD4が $200/\text{mm}^3$ 以上で安定している患者。抗HIV療法を行っている患者では抗HIV療法開始もしくは変更後6ヵ月以上経過し、状態が安定していること。
- 5) 患者登録時の最新のデータに基づいて、ヘモグロビンが 12 g/dL 以上、血小板数が $7\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上
- 6) 年齢：同意取得時において18歳以上65歳未満
- 7) 性別：不問
- 8) 妊娠可能な女性の場合は、治療開始時の妊娠試験が陰性の患者

除外基準

次の何れかの項目に該当する患者は、本治療の対象から除外した。

- 1) 妊婦、妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者
- 2) 妊娠女性をパートナーにもつ男性患者（妊娠が不明な場合には妊娠が否定されるまで治療開始不可）
- 3) 抑うつ傾向のある患者
- 4) 重篤な合併症を有する患者、特に心、骨髄、腎、肺機能が十分に保たれていない患者
- 5) 自己免疫性疾患、又はその疑いのある患者
- 6) 併用禁止薬*を本治療期間中に休薬ができない患者
- 7) 糖尿病、又はその疑いのある患者
- 8) ヘモグロビン異常症の患者
- 9) 治療薬投与に際し危険性があると考えられるアレルギー素因があつて、治療担当医師が治療の対象として不適当と判断した患者
- 10) インターフェロン製剤又はヌクレオシドアナログに過敏症の既往歴のある患者
- 11) ワクチンなどの生物製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 12) アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、又は薬剤性肝障害の疑いのある患者
- 13) 肝性脳症、食道静脈瘤破裂、又は腹水の既往のある患者
- 14) 投与開始前に実施された検査（エコー、CT等）により肝硬変又は肝細胞癌の合併のあることが確認された患者、又は現在治療中の癌患者
- 15) 過去にリバビリンによる治療を受けたことのある患者
- 16) HIV共感染者の場合、治療開始時のCD4細胞数が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者
抗HIV療法を開始もしくは変更後6ヵ月以内の患者

- 17) HIV 感染に伴う急性の活動性日和見感染のある患者
 18) その他、治療担当医師が治療の対象として不適当と判断した患者

***併用禁止薬**

小柴胡湯：インターフェロンとの併用で間質性肺炎の発現例が報告されているため併用禁止とする。イントロン A 以外のインターフェロン、Ara-A、IL-2 などの抗ウイルス作用、免疫調整作用を有する薬剤、グリチルリチンを主成分とする薬剤、ウルソなどの肝疾患治療薬：安全性の面及び本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性が高いため治療期間および観察期間中は使用しない。

参加施設（研究協力者）

萩原 剛	東京医科大学病院	臨床検査医学科
川田和秀	東京医科大学病院	臨床検査医学科
山中 晃	東京医科大学病院	臨床検査医学科
守谷研二	東京医科大学病院	臨床検査医学科
佐々木昭仁	東京医科大学病院	臨床検査医学科
永泉圭子	東京医科大学病院	臨床検査医学科
味澤 篤	東京都立駒込病院	感染症科
増田剛太	東京都立駒込病院	感染症科
柴山隆男	東京都立駒込病院	感染症科
中村哲也	東京大学医科学研究所	感染免疫内科
東 博之	徳島大学医学部附属病院	第一内科
酒井秀章	国立療養所西多賀病院	内科
遠藤知之	北海道大学医学部附属病院	第二内科
齊藤和義	産業医科大病院	第一内科
坂元秀杜	国立都城病院	内科
花房秀次	荻窪病院	血液科
堀越泰雄	静岡県立こども病院	血液腫瘍科
前田宏一	国立都城病院	内科
草場信秀	公立八女総合病院	血液内科
佐久川廣	琉球大学医学部附属病院	第一内科
田中 健	久留米大学病院	第一内科

2. 試験方法

1. 治療研究のスケジュール

リバビリンは厚生労働省エイズ治療薬研究班より供給したものを投与する。IFN α -2b（イントロン A）は市販品を使用し、患者の保険診療によって投与する。投与期間を 24 週間、投与終了後観察期間を 24 週間とする。3 症例を対象に IFN α -2b の自己注射療法の安全性評価をおこなう。なお、自己注射に使用する IFN α -2b（イントロン A）製剤は厚生労働省エイズ治療薬研究班にて購入したものを投与する。

2002 年 2 月に厚生労働省保険局医療課の C 型慢性肝炎に対する IFN 療法に関する通達により、従来の IFN 投与期間の 6 ヶ月以内制限が除外されたことをうけ、登録症例の不利益を最小限にするために、厚生労働省エイズ治療薬研究班のリバビリンと IFN α -2b による C 型慢性肝炎の治療プロトコルを一部変更した。すなわち、24 週のリバビリンと IFN α -2b の投与が終了した時点で HCV-RNA（RT-PCR）検査でウイルスが検出される場合（その時点でウイルス学的効果判定は「無効」）、または投与終了時にはウイルスが検出感度以下でもその後観察期間中にウイルスが検出された場合（その時点でウイルス学的効果判定は「再燃」）には、治療担当医師が IFN 療法等の継続もしくは再開が必要と判断する場合には、保険診療に基づいた治療を許可する、とした。

2. IFN α -2b 及びリバビリンの投与方法

1) IFN α -2b を 600 万 IU/回もしくは 1000 万 IU/回で週 6 回 2 週間皮下注射し、その後 600 万 IU/回で週 3 回 22 週間の皮下注射をおこなう

2) リバビリンは被験者体重に基づき投与量を決定し 168 日間連日内服投与する。

患者登録時の体重が 60kg 以下では朝食後 200mg、夕食後 400mg 服用。60kg を超える場合では朝夕食後それぞれ 400mg 服用。

3. 治療薬の減量及び投与中止基準

1) 特定の臨床検査値による試験薬の減量及び投与中止基準

a. ヘモグロビン

IFN α -2b とリバビリンの併用投与では、ヘモグロビン減少が多く発現するものと予測される。

表 1 及び表 2 に従い、ヘモグロビンを指標として投与量の減量又は投与中止を行う。

表1 心機能に異常のない患者

ヘモグロビン	10 g/dL 未満, 8.5 g/dL 以上	8.5 g/dL 未満	リバビリン投与を中止した後, 4 週間後にヘモグロビン値の改善が認められない患者
処置	リバビリン投与量の減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日	リバビリン投与中止	リバビリン及び IFN α -2b 両剤の投与中止

表2 心機能に異常の認められた患者

ヘモグロビン	10 g/dL 未満, 8.5 g/dL 以上, 又は 2 g/dL 以上の減少が 4 週間継続する	8.5 g/dL 未満, 又は投与量を減量して 4 週間後にヘモグロビン値の改善が認められない患者	リバビリン投与を中止した後, 4 週間後にヘモグロビン値の改善が認められない患者
処置	リバビリンの投与量の減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日	リバビリンの投与中止	リバビリン及び IFN α -2b 両剤の投与中止

b. 血小板数

5万/mm³ 未満となれば IFN α -2b を表 3 に準じて 1 ランク減量し、3万/mm³ 未満となれば投与を中止もしくは休薬する。

c. 好中球数

750/mm³ 未満となれば IFN α -2b を表 3 に準じて 1 ランク減量し、500/mm³ 未満となれば投与を中止もしくは休薬する。

表3 IFN α -2b の減量方法

前	後
10 MIU	6 MIU
6 MIU	3 MIU
3 MIU	休薬

2) その他の有害事象による治療薬の減量及び投与中止基準

上記した特定の検査値以外の有害事象が発現し、投与量の減量、休薬、又は投与中止を行う必要がある場合、治療担当医師の判断でそれを行う。ただし、重篤な副作用が発生した場合は、必ず両剤の投与をすぐに中止すること。

4. 評価方法

1) 有効性評価

ウイルス学的有効性評価をおこなう。HCV-RNA (RT-PCR 法) を測定し、投与終了時から持続的に終了後 24 週までウイルス検出感度以下であれば「著効」、投与終了時に検出感度以下であった HCV-RNA がその後 24 週までに再検出されたものを「再燃」、投与終了時には検出感度以下に至らなかったものを「無効」とする。

2) 安全性評価

副作用発現の観察を行い、安全性を評価する。

(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

1. 登録患者

2001 年 4 月 1 日より患者登録を開始して、13 施設から 32 症例の慢性 C 型肝炎合併の血友病患者が本研究に登録された。年齢 19 歳から 64 歳、平均年齢 35.2 歳 \pm 10.3 (mean \pm SD) であった。26 例が過去において IFN 未治療患者であった。3 例に対し IFN α -2b の自己皮下注射をおこなった。

2. 治療経過

2002 年 12 月 31 日までに治療終了後の観察期間が終了し、かつ治療経過報告書の提出された 29 症例について結果を集計する。

1) 患者背景

HIV 陽性 14 例、HIV 陰性 15 例。

平均年齢 35.7 歳 \pm 10.6 (HIV 陽性群: 33.2 歳 \pm 7.7、陰性群: 37.9 歳 \pm 12.5)。

23 例が過去において IFN 未治療 (HIV 陽性群: 12 例、陰性群: 11 例)。

治療前の RT-PCR 法による HCV-RNA 量 (KIU/ml) は表 4 に示す。

表4 治療前の HCV-RNA 量別分布 (単位:人)

HCV-RNA 量(KIU/ml)	HIV 陽性群	HIV 陰性群	計
0.5 以上 100 未満	3	0	3
100 以上 500 未満	5	5	10
500 以上 850 未満	4	7	11
850 以上	2	3	5

治療前の HCV-genotype を表5に示す。

表5 治療前の HCV-genotype の内訳 (単位:人)

HCV-genotype	HIV 陽性群	HIV 陰性群	計
1a	2	3	5
1b	4	3	7
2a	3	1	4
2b	0	1	1
3a	1	0	1
1a+1b	0	2	2
1a+2b	1	3	4
1a+3a	1	0	1
1b+2a	0	1	1
2a+3a	2	1	3

HIV 陽性症例の治療前 CD4 値は $416.8/\text{mm}^3 \pm 124.8$ (mean \pm SD) であった。

抗 HIV 療法の併用は 10 例でおこなっており薬剤組み合わせは表6に示す。

表6 抗 HIV 剤の併用 (単位:人)

抗 HIV 剤の組み合わせ	n
AZT+3TC+NFV	1
AZT+3TC+EFV	1
AZT+3TC+RTV	1
d4T+3TC+NFV	3
d4T+3TC+IDV	1
d4T+3TC+EFV	1
d4T+3TC	1
d4T+ddI+EFV	1
併用なし	4

2) 有効性評価

各症例における治療前 HCV genotype および HCV-RNA 量と治療評価を表7に示す。

表7 症例別治療評価

	HIV positivity	HCV genotype	HCV-RNA (KIU/ml)	治療評価
1	N	1a+2b	270	著効
2	N	2a+3a	280	著効
3	N	2b	450	著効
4	N	1b	510	著効
5	P	1b	16	著効
6	P	2a	21	著効
7	P	1a+3a	87	著効
8	P	3a	190	著効
9	P	1a	320	著効
10	P	2a	460	著効
11	N	1b	420	再燃
12	N	1b+2a	750	再燃
13	N	1a	780	再燃
14	N	2a	800	再燃
15	P	2a+3a	180	再燃
16	P	1b	660	再燃
17	N	1a+1b	240	無効
18	N	1a	790	無効
19	N	1a+2b	810	無効
20	N	1a+1b	850 以上	無効
21	N	1a	850 以上	無効
22	N	1b	850 以上	無効
23	P	2a	210	無効
24	P	1a+2b	520	無効
25	P	1b	790	無効
26	P	1a	850 以上	無効
27	P	1b	850 以上	無効
28	N	1a+2b	560	判定不能*
29	P	2a+3a	500	判定不能*

N: HIV 陰性、P: HIV 陽性

*: 治療中止となったため判定不能

治療の有効性評価結果を表8に示す。

表8 治療の有効性

	著効	再燃	無効	中止	計
HIV 陽性群	6(43%)	2(14%)	5(36%)	1(7%)	14 例
HIV 陰性群	4(27%)	4(27%)	6(40%)	1(7%)	15 例
計	10(34%)	6(21%)	11(38%)	2(7%)	29 例

3) 安全性評価

治療中 2 症例で投与中止となった。1 例は HIV 陽性症例で、投与中に貧血および好中球減少が発現して中止規定に該当した。もう 1 例は HIV 陰性症例で、やはり投与中に好中球減少が発現して中止規定に該当した。

治療中に有害事象のために薬剤投与量の変更を必要としたのは 6 症例であった。好中球減少のために IFN α -2b 投与量を減量したのは 3 例 (HIV 陽性群: 3 例、陰性群: 0 例)、貧血のためにリバビ

リンを減量したのは3例（HIV陽性群：2例、陰性群1例）あった。いずれも薬剤量の減量により治療を継続できた。

治療薬との因果関係で「関連なし」以外の有害事象、すなわち「関連あり」、「関連が否定できない」、「不明」であった有害事象は、高頻度のものとして、発熱・関節痛・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、脱毛、消化器症状がみられた。その他、口腔咽頭違和感、体重減少、不安感・焦燥感、不眠、皮疹、網膜症がみられ、また検査異常として高頻度のものは、白血球減少（好中球減少）、血小板減少、貧血であり、その他、高アミラーゼ血症、高尿酸血症、低血糖などがみられた。いずれの有害事象も処置もしくは投与終了にて軽快している。有害事象の程度が「高度」（日常的活动が不能となるか臨床状態に重大な影響が認められるもの）を示したものの、更に「重篤な有害事象」の発現はなかった。

HIV陽性群でCD4リンパ球数の推移を図に示した。治療中にCD4リンパ球減少がみられたが、薬剤投与終了後には治療前値まで回復している。またCD4リンパ球減少にともなった日和見感染の発現はなかった。

図 HIV/HCV共感染症例における治療に伴うCD4リンパ球数の推移

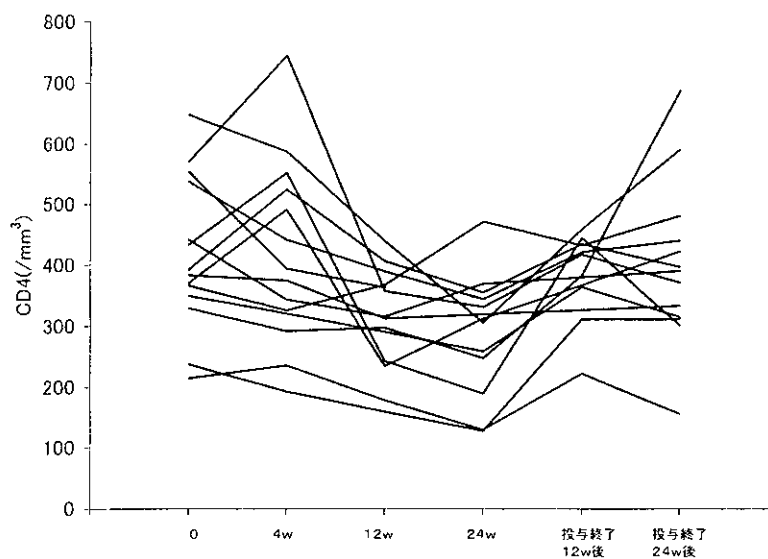


図 HIV/HCV 重複感染例でのCD4陽性細胞数の推移

4) IFN自己注射の安全性評価

注射手技、管理に関し十分理解できると判断され、本人の同意を得た患者3症例を対象に、IFN α -2bを自己注射法で投与し、リバビリンとの併用療法をおこなった。治療前に注射の手技、注意点、管理方法を十分に説明した。生理食塩水を使って注射方法を指導し、安全におこなえるかを確認したうえで実剤の自己注射を許可した。IFN α -2bの自己注射投与とリバビリン内服の状況を、毎日「薬剤投与状況」に記録してもらった。臨床検査は非自己注射と同様の項目とスケジュールでおこない、必要に応じて適宜検査日、検査項目を追加した。

3症例とも治療中に自己注射による問題事象の発生もなく経過し、投与スケジュールは終了した。

D. 考察

1998年からC型慢性肝炎に対するリバビリンとIFN α -2bの併用療法の国内臨床試験がおこなわれ、リバビリンとIFN α -2b併用投与群とIFN α -2b単独投与群とを二重盲検比較法で検討した。併用群はさらにI群（IFN α -2bを600万IU/回を週6回2週間連続投与しその後600万IU/回を週3回22週間の間歇投与を行い、リバビリンを体重に応じて600mg/日（体重60kg以下）または800mg/日（体重60kg超）を24週間連日経口投与）とII群（IFN α -2bを1000万IU/回を週6回2週間連続投与しその後600万IU/回を週3回22週間の間歇投与を行い、リバビリンの投与方法はI群と同様）に分け、III群であるIFN α -2b単独群（IFN投与方法はII群と同様）と効果を比較検討した。

HCV-genotype1bかつHCV-RNA量が 10^5 copies/mlの高ウイルス量の症例を対象に治療した結果、持続的ウイルス血症改善度（投与終了24週目のHCV-RNA陰性）はI群：21.2%、II群：16.3%、III群：2.4%であった。すなわちIFN α -2b単独療法いわゆる従来法がHCV-genotype1bかつ高ウイルス量にはほとんど無効に近かったのに対して、併用療法は十分にその効果を上昇させたことが確認された。今回の我々の研究結果でも29症例中10症例（34%）と高率に持続的なウイルス血症の改善が得られ、混合型HCV-genotypeで高ウイルス量の症例が多い血液凝固障害に合併した慢性C型肝炎でもその有効性が確認された。

2000年に欧米でおこなわれたHIV合併の慢性C型肝炎患者に対してのIFN α 2bとリバビリン併用療法の結果では20名の患者に対して半数にHCV陰性化が示されが、その後の持続陰性化はわずかに3名であったと報告している。今回我々がおこなった研究結果では14名のHIV合併症例に併用療法をおこない、投与終了後の24週間持続的ウイルス検出陰性化は6例（43%）と高率であり、その治療効果はHIV感染の合併が存在しても十分に有効的であることが示された。

安全性に関しては、今回の治療中の有害事象としては発熱・関節痛・全身倦怠感などのインフルエンザ様症状、脱毛、消化器症状が高頻度みられた。検査異常としては、白血球減少（好中球減少）、血小板減少、ヘモグロビン減少がみられたが投与量の減量基準を遵守することで治療継続な例が多かった。治療中に2症例で投与を中止した。1例はHIV陽性症例で、リバビリンによると考えられる貧血とIFN α -2bによる好中球減少が発現して中止規定に遵守した。もう1例はHIV陰性症例でIFN α -2bによる好中球減少が発現して中止規定に遵守した。いずれも投与中止後には改善している。そのほかの有害事象も処置もしくは投与終了により軽快している。「高度な有害事象」「重篤な有害事象」の発現はなかった。

国内臨床試験の報告ではリバビリン投与に起因するヘモグロビン減少は平均2.5-2.8g/dlであり、4g/dlを超える減少は32-34%であった。ほとんどの症例において減量基準を遵守することでヘモグロビン値をコントロールでき治療の継続が可能となり、また中止基準を遵守することで重篤な有害事象を回避することができ得ると考えられている。白血球数減少はIFN α -2b単独投与群では67%であったのに比較して、リバビリン併用療法においては84-92%と頻度が増大して見られたと報告している。

HIV合併患者では白血球減少が、IFN α -2bとリバビリン併用治療以前から見られていることも多く、またAZT服用に関与して貧血や骨髄抑制傾向の症例もあり、治療に伴う貧血や、白血球減少の増悪には十分な注意が必要と考えられる。白血球減少にともなうCD4リンパ球数の低下がみられるが、治療前の基準としてCD4リンパ球数を200/ μ l以上とすることで治療中の極端なCD4低下は回避できると思われる。治療中に日和見感染の発現はみられていない。HIV合併症例で1例が治療中止になった。中止理由は、ヘモグロビンが9.1g/dlに低下したためにリバビリンを減量したが、その後も更に8.1g/dlまで低下したため投与中止、またIFN α -2bの減量にも関わらず好中球が500/ mm^3 以下となったためIFN α -2bも中止した。この症例では抗HIV剤としてAZT + 3TC + NFVを併用しており、貧血の進行はAZTの影響も否定できないと考えられる。IFN α -2bとリバビリン両剤中止後はヘモグロビン、好中球ともに回復している。HAART施行中に核酸系逆転写酵素阻害剤のミトコンドリア毒性による乳酸アシドーシスが問題となることがある。同じヌクレオシドアナログの抗ウイルス剤であるリバビリンとHAARTの併用によって乳酸アシドーシスの危険性についての報告がある。すなわち、HAART施行中のHIVとHCV共感染の患者に対してIFNとリバビリンの併用療法をおこなった15症例中2例に乳酸アシドーシスが発生したと報告している。リバビリン併用によってミトコンドリア障害が出現した可能性を指摘しており、併用による乳酸アシドーシスの発症には十分注意が必要であると述べている。幸い2002年12月31日時点での乳酸アシドーシスの報告は受けていないが、副作用発現に関しては注意深い観察が必要と思われる。

IFN α -2bの自己注射を3症例に限定しておこなったところ自己注射指導、注射手技、製剤管理、投与状況に問題はなかった。自己注射指導にあたっては写真付き指導書等を利用すればより効果的かつ安全なものになると思われる。症例本人にIFN α -2bの自己注射投与およびリバビリン内服の状況を、「薬剤投与状況」に毎日記録してもらうことで本人の注射管理に自覚をもたせることができ、また注意点、問題点などの抽出もより容易になったと思われる。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に実施できるものと思われる。海外ではすでにIFNの自己注射が認められている。自己注射を許可することで週3回の通院が2週に1回程度に減らすことができ、患者にとって便宜上有利なものであり、本邦でも承認が望まれる。

E. 参考文献

1. McHutchison JG et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. N Engl J Med 39:1483-1492, 1998
2. Reichard O et al: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of interferon α -2b with and without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 351:83-87, 1998
3. 飯野四郎: C型肝炎の治療と今後の展望—インターフェロンとリバビリン併用療法—. 臨床病理 49:747-753, 2001
4. 豊田成司ほか: インターフェロン無効または再燃したC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較. —二重盲検群間比較法を用いた併用効果の検討— 臨床医薬 18:539-563, 2002
5. 飯野四郎ほか: Genotype1bかつ高ウィルス量のC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとSCH18908(リバビリン)の併用投与とインターフェロン α -2b単独投与との比較. —二重盲検群間比較法を用いた用法・用量の検討— 臨床医薬 18:565-591, 2002
6. 熊田博光ほか: Genotype1bかつ高ウィルス量のC型慢性肝炎に対するSCH18908(リバビリン)とインターフェロン α -2b併用投与時の薬物動態の検討. 臨床医薬 18:593-614, 2002
7. Landau A et al: Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alfa2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. AIDS 14:839-844, 2000
8. Morsica G et al: Ribavirin therapy for chronic hepatitis C dose not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. AIDS 14:1656-1658, 2000
9. Landau A et al: 10. Lack of interference between ribavirin and nucleosidic analogues in HIV/HCV co-infected individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. AIDS 14:1857-1858, 2000
11. Lefeuvre A et al: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 357:280-281, 2001

G. 研究発表

特に無し。

HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対する
PEGインターフェロン α -2b とリバビリン併用投与による治療研究
2003 年 3 月 中間報告書

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座 教授
分担研究者	青木 眞	感染症コンサルタント
分担研究者	味沢 篤	東京都立駒込病院 感染症科
分担研究者	岡 慎一	国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター
分担研究者	木村 哲	東京大学医学部附属病院 第1内科、感染制御部
分担研究者	白阪 琢磨	国立大阪病院 総合内科・ウイルス研究室
分担研究者	高田 昇	広島大学医学部 輸血部
分担研究者	花房 秀次	荻窪病院 血液科
分担研究者	三間屋純一	静岡県立こども病院 血液腫瘍科
分担研究者	山元 泰之	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	萩原 剛	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	山中 晃	東京医科大学 臨床検査医学講座
研究協力者	永泉 圭子	東京医科大学 臨床検査医学講座

要 旨

非加熱製剤により HIV 感染をおこした血友病（血液凝固異常症）患者の多くは、HCV にも共感染しており大きな問題となっている。共感染患者では、肝障害の進展が速く、肝硬変や肝癌、肝不全へ移行する危険性がより高いといわれている。また、HAART 開始に伴う免疫再構築による肝障害の増強や、抗 HIV 剤および日和見感染治療薬の薬剤性肝障害などが加わり、HIV 感染者にとって HCV 感染合併は、HIV 診療をも困難にし、さらには予後にも影響していると思われる。C 型慢性肝炎の早期の治療が望まれている。

C 型慢性肝炎の治療方法は、インターフェロン（IFN）とリバビリンを併用することで、それまで IFN 単独療法では難治性であった genotype 1 の高ウイルス量症例の著効率を高めることが、欧米の大規模臨床試験および本邦の IFN 単独投与との二重盲検試験によって明らかとなった。IFN α -2b とリバビリン併用療法は 2001 年 11 月に保険適応が承認されてすでに多くの患者に投与されている。しかし、IFN は連日ないし週 3 回の注射投与を 6 ヶ月以上続ける必要があり、患者の社会的、時間的制約が強いられている。IFN にポリエチレングリコール(PEG)を結合させた PEG-IFN は、体内で長期間作用することを目的に改良された製剤であり、週 1 回の注射でその効果が発現され、その便宜性から欧米では IFN 療法の主流製剤となっている。日本では 2001 年 7 月から臨床試験中である。

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）のうち、HIV 感染と C 型慢性肝炎の両者併発、あるいは C 型慢性肝炎のみを併発している症例に対する PEG-IFN α -2b とリバビリンの併用投与の有効性と安全性を検討するために今回の治療研究を計画した。副次的に、C 型慢性肝炎のみの併発

群と、HIV感染とC型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、HIV感染の影響を検討する。また海外ではPEG-IFN α -2bは自己注射での投与が認められており、本邦でも承認が望まれており、今回の治療研究では当薬剤の自己注射の安全性についても検討する。なお、薬剤（PEG-IFN α -2bおよびリバビリン）は厚生労働省エイズ治療薬研究班がシェリング・プラウ社より提供を受け、治療担当医師に無償供給する。本研究は2002年6月よりPEG-IFN α -2bとリバビリンによる併用療法を国内臨床試験に沿った方法で開始し、投与期間を48週間、投与終了後観察期間を24週間とした。今回は2002年12月31日までの経過報告を行う。

2002年12月31日までに13施設から56症例の血友病患者が本研究に登録し経過が報告されている。HIV陽性29例、HIV陰性27例。平均年齢36.3歳 \pm 9.0 (mean \pm SD)。34例が過去においてIFN未治療患者であった。治療経過中にHCV-RNA定量が検出感度未満となった症例は、治療開始後4週まで経過した42例中20例(48%) (HIV陽性群22例中10例、HIV陰性群20例中10例)、12週まで経過した症例29例中24例(83%) (HIV陽性群16例中12例、HIV陰性群13例中12例)、24週まで経過した症例5例中5例(100%) (HIV陽性群4例中4例、HIV陰性群1例中1例)である。42例中35例(83%)の患者が自己注射を希望して実施している。担当医師は自己注射の手技、注射剤の保管方法、注射器具の処理方法について患者に、別冊「薬剤投与状況：PEGインターフェロン自己注射方法」と「PEGインターフェロン自己注射写真説明書」を利用して十分に指導した。現在のところ自己注射による問題発生は起きていない。担当医師が患者に事前の自己注射指導を十分におこない、患者が注射手技、管理を十分理解することができれば、IFNの自己注射は安全に実施できるものと思われる。

A. 研究目的

血友病患者(血友病類縁疾患患者を含む)のうち、HIV感染とC型慢性肝炎の両者併発、あるいはC型慢性肝炎のみを併発している症例に対するPEG-IFN α -2bとリバビリンの併用投与の有効性と安全性を検討するために今回の治療研究を計画した。副次的に、C型慢性肝炎のみの併発群と、HIV感染とC型慢性肝炎の両者を併発する群との有効性および安全性を比較し、HIV感染の影響を検討する。また海外ではPEG-IFN α -2bは自己注射での投与が認められており、本邦でも承認が望まれており、今回の治療研究では当薬剤の自己注射の安全性についても検討する。なお、薬剤(PEG-IFN α -2bおよびリバビリン)は厚生労働省エイズ治療薬研究班がシェリング・プラウ社より提供を受け、治療担当医師に無償供給する。

B. 研究方法

1. 参加施設(研究協力者)

厚生労働省エイズ治療薬研究班(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)の分担研究者または研究協力者の所属する施設を参加対象施設とした。

研究協力者（登録施設順）

萩原 剛	東京医科大学病院	臨床検査医学科
山中 晃	東京医科大学病院	臨床検査医学科
佐々木昭仁	東京医科大学病院	臨床検査医学科
内田泰斗	東京医科大学病院	臨床検査医学科
大瀧 学	東京医科大学病院	臨床検査医学科
周 明志	東京医科大学病院	臨床検査医学科
永泉圭子	東京医科大学病院	臨床検査医学科
花房秀次	荻窪病院	血液科
山本政弘	国立病院九州医療センター	内科
齊藤和義	産業医科大学病院	第一内科
相原守夫	相原内科医院	内科
羽田雅夫	羽田内科医院	内科
林 和彦	名古屋大学医学部附属病院	第二内科
酒井秀章	国立療養所西多賀病院	内科
高橋 豊	幌南病院	小児科
瀧 正志	聖マリアンナ医科大学病院	小児科
小川一英	福島県立医科大学医学部附属病	第一内科
立川夏夫	国立国際医療センター	
内海 眞	国立名古屋病院	内科

2. 研究対象

1. 被験者の同意

本研究の実施に際し、担当医師は被験者に対して説明文書及び同意書を手渡し、以下の説明内容に示す事項について十分に説明する。その後、被験者がその内容について理解したことを確認した上で、本研究への参加について自由意思による同意を被験者本人から文書により得るものとする。

被験者への説明内容

- 1) 治療研究の目的
- 2) 治療研究の方法
- 3) 治療の効果及び起こりうる有害事象
- 4) 研究観察期間
- 5) 治療研究の参加を何時でも取りやめることができる旨
- 6) 治療研究に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより、被験者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 7) 被験者に係る秘密が保全される旨
- 8) 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨

2. 被験対象者

加療を要する血友病および血友病類縁疾患患者のうち、以下の選択基準を満たし、且つ除外基準のいずれにも該当しない者を被験対象者とする。

選択基準

- 1) 避妊の必要性を担当医師から治療開始前に十分に説明を受け、性的パートナーも含めて、治療開始2ヶ月前から投与終了6ヵ月後までの嚴重な避妊が可能で理解を得られる患者
- 2) 投与開始前12週間以内の検査においてGPTに異常が認められHCV-RNA陽性の患者
- 3) HIVを共感染している場合、CD4が $200/\text{mm}^3$ 以上で安定している患者
新たに抗HIV療法開始もしくは変更した場合には、原則的に6ヵ月以上経過し、状態が安定していること。AZT内服中の場合には貧血の進行には十分注意する。本治療研究参加にあたり抗HIV療法剤の組み合わせを変更するほうがよいと判断される場合には、変更後6ヶ月間待たなくても本治療を開始してもよい。ただし変更後の抗HIV剤による副作用の有無を十分確認し、副作用が出現した場合には状態が安定したのを確認してから本治療を開始すること。
- 4) 患者登録時の最新のデータに基づいて、ヘモグロビンが 11 g/dL 以上、血小板数が $7\text{ 万}/\text{mm}^3$ 以上
- 5) 年齢：同意取得時において18歳以上70歳未満
- 6) 性別：不問
- 7) 体重 40 kg を超えて 100 kg 以下の患者
- 8) 妊娠可能な女性の場合は、治療開始時の妊娠試験が陰性の患者
- 9) PEG-IFN α -2bを自己注射投与する場合には、注射手技、管理に関し十分理解できる患者

除外基準

次の何れかの項目に該当する患者は、本治療の対象から除外した。

- 1) 妊婦もしくは妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者
- 2) 妊娠女性をパートナーにもつ男性患者（妊娠が不明な場合には妊娠が否定されるまで治療開始不可）
- 3) 抑うつ傾向、精神神経障害、てんかん、中枢神経障害のある患者
- 4) 重篤な合併症を有する患者、特に心、骨髄、腎、肺機能が十分に保たれていない患者
- 5) 自己免疫性疾患の患者
- 6) 甲状腺機能異常のある患者
- 7) 糖尿病の患者
- 8) ヘモグロビン異常症の患者
- 9) 併用禁止薬を本治療期間中に休薬ができない患者
- 10) 治療薬投与に際し危険性があると考えられるアレルギー素因があつて、治療担当医師が治療の対象として不適当と判断した患者（アレルギー素因のある患者については病歴、状態等に十分注意し、慎重に投与する）
- 11) インターフェロン製剤又はヌクレオシドアナログに過敏症の既往歴のある患者
- 12) ワクチンなどの生物製剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 13) 臓器移植を受けた患者（ただし、角膜、毛移植を除く）
- 14) 悪性腫瘍の患者
- 15) ヘモクロマトーシス、 α 1アンチトリプシン欠乏症、ウィルソン病、アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、又は肥満性肝障害の患者

- 16) 肝性脳症、食道静脈瘤破裂、又は腹水の既往のある患者
- 17) 投与開始前に実施された検査（エコー、CT等）により肝硬変又は肝細胞癌の合併のあることが確認された患者、又は現在治療中の癌患者
- 18) 他の臨床試験中である患者
- 19) HIV 共感染者の場合、治療開始時の CD4 細胞数が $200/\text{mm}^3$ 未満の患者
- 20) HIV 感染に伴う急性の活動性日和見感染のある患者
- 21) その他、治療担当医師が治療の対象として不相当と判断した患者

併用禁止薬

- a. 小柴胡湯: インターフェロンとの併用で間質性肺炎の発現例が報告されているため併用禁止とする。
- b. PEG-IFN α -2b 以外のインターフェロン、Ara-A、IL-2 などの抗ウイルス作用、免疫調整作用を有する薬剤、グリチルリチンを主成分とする薬剤、ウルソなどの肝疾患治療薬: 安全性の面および本剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性が高いため治療期間および観察期間中は使用しない。

2. 試験方法

1. 治療研究のスケジュール

PEG-IFN α -2b とリバビリンは厚生労働省エイズ治療薬研究班より供給したものを投与する。投与期間を 48 週間、投与終了後観察期間を 24 週間とする。

2. 用法・用量および投与期間

PEG-IFN α -2b およびリバビリンは下記の要領で投与する。

1) PEG-IFN α -2b

投与量は $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ [$1.250 \sim 1.875 \mu\text{g}/\text{kg}$] とし、週 1 回、48 週間、皮下投与する。患者登録時の体重に応じて、以下の投与液量を初回投与時に設定して投与する（表 1）。

患者が自己注射を希望し実施する場合には「PEG-IFN α -2b 自己注射投与の同意書」を作成する。担当医師は自己注射の手技、注射剤の保管方法、注射器具の処理方法について患者に、別冊「薬剤投与状況: PEG インターフェロン自己注射方法」と「PEG インターフェロン自己注射写真説明書」を利用して十分に指導する。担当医師は、患者が安全に自己注射できることを確認してから自己注射許可証に署名する。数回は医療機関において医師あるいは看護師の前で自己注射を行ってもらい、手技等を確認する。自己注射に問題があると判断される場合には、自己注射を許可しない。

表1 PEG-IFN α -2bの投与量

登録時の体重	1回あたりの投与量		
	投与量		投与液量
	(μ g/kg)	(μ g/回)	(mL)
40 kgを超え60 kg以下	1.5 (1.250 ~ 1.875)	75	0.25
60 kgを超え80 kg以下		105	0.35
80 kgを超え100 kg以下		135	0.45

1バial中の注射用凍結乾燥製剤を添付の注射用水0.7 mLに溶解したとき、その0.5 mLに150 μ gのPEG-IFN α -2bを含有

2) リバビリ

患者登録時の体重に応じて以下の投与量を初回投与時に設定して48週間、1日2回連日経口投与する(表2)。

表2 リバビリの投与量

登録時の体重	投与量 (mg/日)
40 kgを超え60 kg以下	600 mg
60 kgを超え80 kg以下	800 mg
80 kgを超え100 kg以下	1,000 mg

3. 治療薬の減量、休薬および投与中止規定

1) ヘモグロビン、好中球数並びに血小板数の変動による減量・投与中止規定

投与期間中は、以下の検査項目の変動に十分注視し、以下の減量・投与中止規定に該当した場合は速やかに減量・投与中止処置を実施する(表3)。投与中止規定に該当した場合は、両薬剤の投与を中止する。

表3 ヘモグロビン、好中球数並びに血小板数の変動による減量・投与中止規定

項目	対象事象	リバビリの減量	PEG-IFN α -2bの減量	両剤の投与中止
ヘモグロビン (g/dL)	8.5以上、10未満	●		
	8.5未満			●
好中球数 (/mm ³)	500以上、750未満		●	
	500未満			●
血小板数 (万/mm ³)	3以上、5未満		●	
	3未満			●

2) その他の有害事象による減量・投与中止規定

ヘモグロビン、好中球数あるいは血小板数の減少以外の有害事象が発現し、投与量の減量、休薬又は投与中止を行う必要がある場合、治療担当医師の判断でそれを行うことができる。休薬については、最大14日間実施できることとするが、14日間の休薬をもって、休薬理由

の有害事象が軽快・消失しなかった場合は両薬剤の投与中止とする。なお、休薬期間については両薬剤の投与を休薬する。

4. 治験薬の減量・投与中止方法

1) PEG-IFN α -2b

投与期間中、減量規定に該当した場合、以下の投与量 0.75 μ g/kg [0.650~0.975 μ g/kg] に減量する（表4）。すなわち、1バイアル中の注射用凍結乾燥製剤を添付の注射用水 0.7 mL に溶解し、初回に規定した投与量の半量を皮下投与する。また、投与中止規定に該当した場合は、速やかに投与を中止する。

表4 PEG-IFN α -2b の減量方法

登録時の体重	減量時の1回あたりの投与量		
	投与量		投与液量 (mL)
	(μ g/kg)	(μ g/回)	
40 kgを超え60 kg以下	1.5 (1.250~1.875) ↓	39	0.13
60 kgを超え80 kg以下		54	0.18
80 kgを超え100 kg以下	0.75 (0.650~0.975)	69	0.23

1バイアル中の注射用凍結乾燥製剤を添付の注射用水 0.7 mL に溶解したとき、その 0.5 mL に 150 μ g の PEG-IFN α -2b を含有

2) リバビリン

投与期間中、減量規定に該当した場合、以下の投与量に減量する（表5）。また、投与中止規定に該当した場合は、速やかに投与を中止する。

表5 リバビリンの減量方法

登録時の体重	減量時の1日あたりの 投与量 (mg/日)
40 kgを超え 60 kg以下	600 mg → 400mg
60 kgを超え 80 kg以下	800 mg → 600mg
80 kgを超え 100 kg以下	1,000 mg → 600mg

3. 評価方法

1) 有効性評価

主要評価として投与終了後 24 週目の HCV-RNA 定量を測定し、ウイルス血症改善度を評価する。副次的評価として投与終了時の HCV-RNA 定量と投与終了時および投与終了後 24 週目の GPT 値を測定し治療効果を評価する。

2) 安全性評価

副作用発現の観察を行い、安全性を評価する。

(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これないように配慮する。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

1. 登録患者

2002年6月1日より患者登録を開始して、2002年12月31日までに13施設から56症例の血友病患者が本研究に登録し経過が報告されている。HIV陽性29例、HIV陰性27例。平均年齢36.3歳±9.0 (mean±SD)。34例が過去においてIFN未治療患者であった。確認された42症例中36症例はPEG-IFN α -2bの自己注射を希望し実施しており、6症例は自己注射を希望せず医療施設において医療従事者が投与している。残りの15症例は自己注射の有無が未確認である。

2. 患者背景

治療前のRT-PCR法によるHCV-RNA量(KIU/ml)は表6に示す。

表6 治療前のHCV-RNA量別分布 (単位:人)

HCV-RNA量 (KIU/ml)	HIV陽性群	HIV陰性群	計
0.5以上100未満	1	1	2
100以上500未満	14	8	22
500以上850未満	3	13	16
850以上	11	5	16

治療前の HCV-genotype を表 7 に示す。

表 7 治療前の HCV-genotype の内訳 (単位：人)

HCV-genotype	HIV 陽性群	HIV 陰性群	計
1a	3	5	8
1b	4	9	13
2a	3	0	3
2b	2	2	4
3a	12	6	18
4a	1	0	1
1a+1b	1	0	1
1a+2b	0	4	4
2a+3a	1	0	1
3a+3b	0	1	1
判定不能	1	0	1

3. 治療経過

治療経過として治療開始後の HCV-RNA 量の推移を図 1 (HIV 陽性群)、図 2 (HIV 陰性群) に示す。治療経過中に HCV-RNA 定量が検出感度未満となった症例は、治療開始後 4 週まで経過した 42 例中 20 例 (48%) (HIV 陽性群 22 例中 10 例、HIV 陰性群 20 例中 10 例)、12 週まで経過した症例 29 例中 24 例 (83%) (HIV 陽性群 16 例中 12 例、HIV 陰性群 13 例中 12 例)、24 週まで経過した症例 5 例中 5 例 (100%) (HIV 陽性群 4 例中 4 例、HIV 陰性群 1 例中 1 例) である。

図1 HCV-RNA量の推移(HIV陽性群)

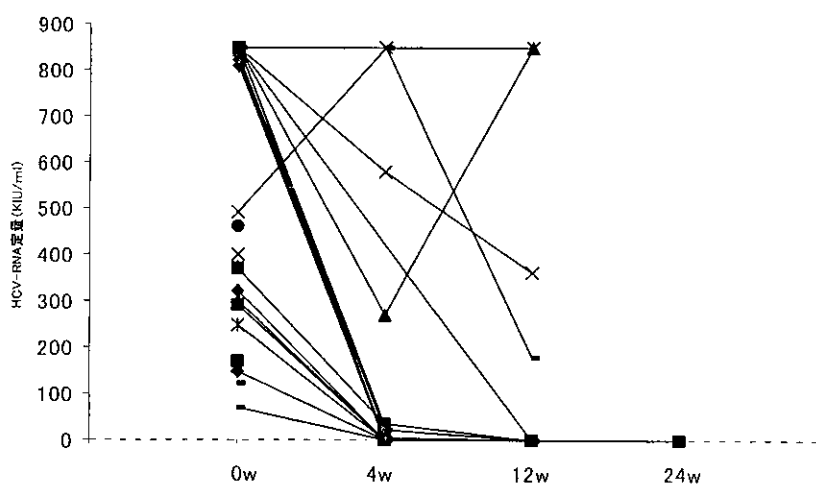
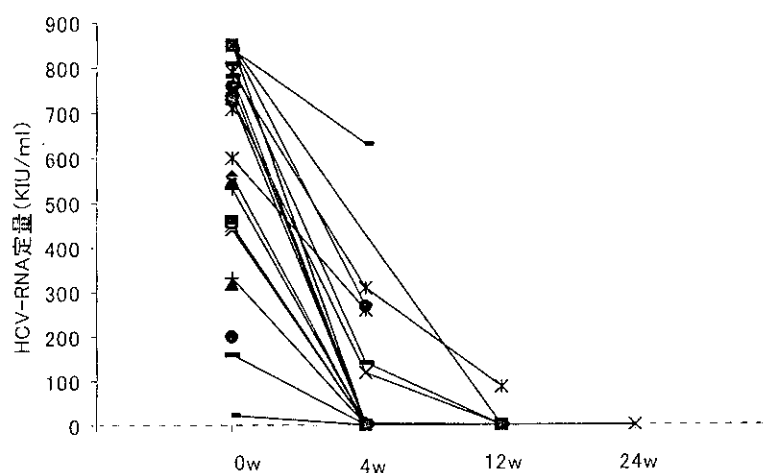


図2 HCV-RNA量の推移 (HIV陰性群)



4. 有害事象

治療薬との因果関係が「関連あり」「関連が否定できない」「不明」と判断される有害事象として2002年12月31日までに報告されているものを記す。

頻度の高いものは「発熱」「倦怠感」などの「インフルエンザ様症状」、消化器症状として「食欲低下」「嘔気」、食欲減退にともなう「体重減少」もみられる。皮膚症状として「注射部位の発赤」「注射部位の皮疹」「顔面皮疹」、稀ではあるが「痒疹」「アトピー様皮疹」ほか「全身皮疹」の報告がある。「脱毛」の頻度も高い。その他、中枢・末梢神経精神症状として「聴覚異常」「視覚異常」「末梢神経炎」「嗄声」、精神症状として「易怒性」「集中力低下」「抑うつ症状」などが稀に出現している。

図3 HIV/HCV共感染症例の治療に伴うCD4リンパ球数の推移

