

目次

I. 治療研究の目的	4
II. 患者の同意	4
1. 同意取得方法	4
2. 説明内容	4
III. 治療研究の全般的デザイン	5
1. 治療研究の種類	5
2. 治療研究のスケジュール	5
3. 検査スケジュール	5
4. 研究実施期間	6
5. 目標症例数	6
IV. 治療薬	6
1. 治療薬の名称, 剤形等	6
2. 治療薬の包装	6
V. 患者の選択基準及び除外基準	7
1. 選択基準	7
2. 除外基準	8
VI. 患者に対する投与	9
1. 用法・用量及び投与期間	9
2. 治療薬の減量及び投与中止基準	10
3. 併用薬剤	12
VII. 観察・調査, 検査及び評価	12
1. 主要評価項目及び副次的評価項目	12
2. 治療前調査, 服薬状況調査, 有効性評価	12
3. 安全性評価 (副次的評価項目), 観察・調査, 検査項目及び実施時期	15
VIII. 有害事象	17
1. 有害事象を収集し, 記録し, 報告する手順	17
2. 予測される副作用	18
IX. 統計解析	19
1. 統計解析手法の説明	19
2. 用いられる有意水準	19
X. 中止基準と手順	19
1. 個々の患者の投与中止基準	19
2. 治療研究の一部及び全体における中止・中断	20
XI. 患者のプライバシー保護	20

X II. 治療研究実施計画書等の改訂	20
X III. 治療研究の終了	20
X IV. エイズ治療薬研究班班長および研究班事務局	21

資料

- ・ リバビリン (REBETOL) 海外添付文書翻訳
- ・ イントロンA 添付文書
- ・ IFN α -2bとリバビリン併用投与時の有害事象
- ・ リバビリン供給フローチャート
- ・ リバビリン入手方法
- ・ 調査スケジュール

記入用紙書式

- | | |
|-----------------------|----|
| ・ 患者背景記録用紙 | 1部 |
| ・ (1)患者登録確認書・治療薬供給申請書 | 2部 |
| ・ (2)研究班班員登録書 | 1部 |
| ・ (3)施設長承諾書 | 1部 |
| ・ (4)患者同意書 | 1部 |
| ・ (5)薬剤の受領書 | 1部 |
| ・ 念書 | 1部 |
| ・ (9)有害事象発生報告書 | 1部 |
| ・ (10)治療研究中止報告書 | 1部 |

別冊

- ・ 「血友病患者およびその類縁疾患に合併したC型慢性肝炎に対するインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法に関する治療研究」—患者様へのご説明—
- ・ 治療経過報告書（後日配布）

I. 治療研究の目的

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型慢性肝炎のみを発症する症例に対するリバビリンとIFN α -2b(イントロンA)併用投与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。

II. 患者の同意

1. 同意取得方法

治療担当医師は、患者が本研究に参加する前に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、患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患者本人から文書により得るものとする。

同意取得は以下の要点に従い行うものとする。

- 1) 同意文書の説明は、患者が理解可能で非専門的な言葉を可能な限り用い、患者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句あるいは、治療担当医師、医療機関の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句を用いてはならない。
- 2) 同意を得る前に、患者が質問をする機会を十分に与え、全ての質問に対して患者が十分納得するように答えなければならない。また、本研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。
- 3) 治療担当医師は本研究への参加又は継続に関して患者に強制したり、不当な影響を及ぼしたりしてはならない。
- 4) 同意書には、説明を行った治療担当医師及び患者が記名捺印又は署名し、各自日付を記載する。（写）を患者に渡す。
- 5) 患者が本研究に参加している間に説明文書又は同意書が改訂された場合は、その都度、上記の1～5の方法に従い、同意を再度取得しなければならない。

2. 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、患者が不利益な取り扱いを受けない旨
- 7) 患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

Ⅲ. 治療研究の全般的デザイン

1. 治療研究の種類

オープン, 群間比較

2. 治療研究のスケジュール (患者の研究参加予定期間)

リバビリンは厚生労働省エイズ治療薬研究班より無償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。
投与期間のうち, IFN α -2bは投与開始の最初の2週間は週6回投与とし, その後の22週間は週3回の間欠投与とする。リバビリンについては24週間の投与期間を通して1日2回の連日投与とする。なお, 投与開始2~4週間は入院が望ましい。IFN α -2bの添付文書(資料), リバビリン(REBETOL)の海外の添付文書(資料)およびIFN α -2bとリバビリン併用投与時の有害事象(資料)を参照し治療, 観察する。

IFN α -2b 600万IU連日皮下注射 あるいは IFN α -2b 1000万IU連日皮下注射 (2週間, 週6回投与)	IFN α -2b 600万IU間欠皮下注射 (22週間, 週3回投与)	
リバビリン (600mg又は800mg) 連日内服投与 (1日2回)		
2週間	22週間	24週間
投与期間		投与終了後観察期間

【重要】 IFN α -2b (イントロンA) の投与方法

IFN α -2b (イントロンA) の添付文書では投与方法は筋肉内投与と記されているが、血友病およびその類縁疾患の出血性疾患の患者に対しては、注射による筋肉内出血を避けるために筋肉内注射ではなく、皮下注射をおこなうこと。

3. 検査スケジュール

「調査スケジュール」にそって, 投与開始前から投与終了後24週間まで, 臨床検査, HCV関連マーカーの測定等を行う。

4. 研究実施期間

2001年4月 ～ 2002年12月

5. 目標症例数

C型慢性肝炎のみ発症群，及びC型慢性肝炎とHIVの両者併発群をあわせて50例。

IV. 治療薬

1. 治療薬の名称，剤形等

リバビリン

一般名：Ribavirin(INN)

名称：1-β-ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamide

剤形：カプセル

含量：1カプセル中にリバビリン 200mg，結晶セルロース，乳糖 1水和物，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウムを含有する。

貯蔵方法：室温保存（2～25℃）

IFN α -2b

一般名：インターフェロン アルファ・2b（遺伝子組換え）

略号：IFN α -2b

剤形：凍結乾燥注射剤

含量：本剤は1バイアル中にIFN α -2bを300万IU，600万IU又は1000万IU，アミノ酢酸を20mg，及び人血清アルブミン1mgを含有する。

貯蔵方法：冷蔵保存（凍結を避け，10℃以下で保存）

2. 治療薬の包装

リバビリン

1ビン当たり180カプセル（200mg／カプセル）入りである。

カプセルは白色・無表示，ビンには”study P02324 Bottle of 180 capsules of RIBAVIRIN 200mg”と記されている。

初回提供分として2ビンを生労省エイズ治療薬研究班より供給する。

継続投与可能な場合には体重60kg以下の場合には1ビン，60kg超の場合には2ビンを追加供給する。（追加請求時には，治療供給申請書（継続）にて再度薬剤請求をする。）

IFN α -2b

市販品を使用し、患者の保険診療で投与する。
イントロンA 300, 600, 1000万国際単位。

V. 患者の選択基準及び除外基準

1. 選択基準

血友病および血友病類縁疾患患者のうち、次の条件を満たし、加療を要する患者を対象とする。

- 1) 避妊：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

リバビリンには著しい催奇形性およびまた殺胚作用が確認されている。また、精子に含まれるリバビリンが卵子の受精に関連して催奇形作用を発揮する可能性も示されている。精液中のリバビリンは胎児に影響(奇形・死亡)を及ぼすともいわれている。そのため、リバビリンは妊娠女性および妊娠女性の男性パートナーへの投与を禁忌とする。また治療対象患者および患者のパートナーには十分な避妊を徹底してもらう。また、パートナーの妊娠の有無が確定できない時は、妊娠していないことが明らかになってから治療を開始すること。治療中の男性患者には妊婦および妊娠が否定できない女性との性交渉を禁止するように十分な説明が必要である。

- 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) 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、その後再発した患者。なお、再発した患者とは、前回の投与終了後GPT異常とHCV-RNA再陽性が確認された患者とする(保険診療上インターフェロン再投与の認められる患者)。
- 4) HIVを共感染している場合、CD4が200/mm³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。(なお、AZT内服中の場合には貧血の進行に十分注意すること)

抗HIV剤 (AZT : ジドブジンあるいはd4T : スタブジン) とリバビリンの併用に関して
(リバビルン海外添付文書より)

ヌクレオシドアナログ類 : Ribavirinが*in vitro*でジドブジンとスタブジンのリン酸化を阻害することが見られたが、これらの所見の臨床的意味は不明である。しかし、これらの*in vitro*の所見は、Rebetolがジドブジンまたはスタブジンと併用された場合にHIVウィルス血症の増悪を招く可能性を示唆している。従って、これら2剤のいずれかで治療中にRebetolによる治療を受けている患者は、血漿HIV RNA値を慎重に観察することが望ましい。HIV RNA値が上昇した場合には、逆転写酵素阻害剤とRebetolの同時使用を再検討すること。

Rebetolの半減期が長いために、治療終了後2カ月間 (ribavirinの半減期の5倍) まで相互作用の可能性は持続するかもしれない (5.2薬物動態特性を参照)。

ribavirinが非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤と相互作用を起こすとの証拠はない。従って、HIV及びC型肝炎ウイルス(HCV)重複感染の患者に対してこれらの薬剤と併用してRebetolを投与できる。

- 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7万/mm³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

2. 除外基準

次の何れかの項目に該当する患者は、本治療の対象としない。

- 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
【心機能異常の定義】

臨床的には、高血圧からうっ血性心不全、心筋梗塞の合併あるいは既往を有するものまで該当するが、過去6カ月間に治療法の種類、用法・用量の変更、新たな外科的あるいはその他の治療を追加していない患者は原則として治療対象として可とする。ただし、心電図上で洞頻脈、V1～V4領域の非特異的ST-Tの変化、即ちSTの平坦化や陰転等、異常Q波、QRSの高電位、PR間隔の延長、QT間隔の延長などを有する患者には、治療担当医師の判断にて十分な経過観察の下で治療を可とする。なお、6カ月以内に、急性心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、顕著な不整脈が認められた患者は、治療対象に含めてはならない。

- 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(p11)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相当と判断した患者（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）
- 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相当と判断した患者

VI. 患者に対する投与

1. 用法・用量及び投与期間

1) 用法・用量

IFN α -2b及びリバビリンは下記の要領で投与する。

- IFN α -2b：治療担当医師が下記より選択する。

IFN α -2b（600万IU／回：2週間，週6回投与+600万IU：22週間，週3回間欠投与）

IFN α -2b 600万IU：78回投与，78バイアル使用（総投与量： 468×10^6 IU）

IFN α -2b（1000万IU／回：2週間，週6回投与+600万IU：22週間，週3回間欠投与）

IFN α -2b 1000万IU：12回投与，12バイアル使用； IFN α -2b 600万IU：66回投与，66バイアル使用（総投与量： 516×10^6 IU）

【重要】 イントロンAの投与方法

イントロンAの添付文書では投与方法は筋肉内投与と記されているが、血友病およびその類縁疾患の出血性疾患の患者に対しては、注射による筋肉内出血を避けるために筋肉内注射ではなく、皮下注射をおこなうこと。

- リバビリン：体重に基づき表1の要領で168日間連日投与する。

リバビリンは患者登録時の体重が60kg以下では朝食後200mg（カプセル1個），夕食後400mg（カプセル2個），200mL程度の飲料水とともに服用させる。患者登録時の体重が60kgを超える場合では朝夕食後それぞれ400mg（それぞれ2カプセル）ずつ，200mL程度の飲料水とともに服用させる。

表1 リバビリンの投与量

患者登録時の体重	1日投与量	内訳
60kg以下	600mg	200mg（朝食後1カプセル） 400mg（夕食後2カプセル）
60kg超	800mg	400mg（朝食後2カプセル） 400mg（夕食後2カプセル）

2) 投与期間：24週間

IFN α -2bは投与開始後2週間の連投期間は週6回投与し，残りの22週間は週3回投与する。リバビリンは1日2回24週間連日投与する。

2.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2及び表3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。以下の処置を行った後，ヘモグロビン値の改善が認められても，リバビリン投与の増量あるいは投与再開は行わないこととする。

表2 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	<p>リバビリン投与量の減量</p> <p>リバビリン：600mg/日→400mg/日 (400mg：朝1カプセル，夕1カプセル)</p> <p>800mg/日→600mg/日 (600mg：朝1カプセル，夕2カプセル)</p>	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3 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 リバビリン:600mg/日→400mg/日 (400mg:朝1カプセル, 夕1カプセル) 800mg/日→600mg/日 (600mg:朝1カプセル, 夕2カプセル)	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

【心機能異常の定義】

臨床的には、高血圧からうっ血性心不全、心筋梗塞の合併あるいは既往を有するものまで該当するが、過去6カ月間に治療法の種類、用法・用量の変更、新たな外科的あるいはその他の治療を追加していない患者は原則として治療対象として可とする。ただし、心電図上で洞頻脈、V1～V4領域の非特異的ST-Tの変化、即ちSTの平坦化や陰転等、異常Q波、QRSの高電位、PR間隔の延長、QT間隔の延長などを有する患者には、治療担当医師の判断にて十分な経過観察の下で治療を可とする。なお、6カ月以内に、急性心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、顕著な不整脈が認められた患者は、治療対象に含めてはならない。

b. 血小板数

5万/mm³未満となればIFN α -2bを表4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4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4 IFN α -2bの減量方法

前	後
10 MIU	6 MIU
6 MIU	3 MIU
3 MIU	休薬

【重要】IFN α -2bを中止・休薬した場合にはリバビリンも同時に中止・休薬すること。リバビリンが単独投与されないように注意。

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。

3. 併用薬剤

1) 併用薬

合併症及び有害事象に対する治療薬は適宜使用してもよい。ただし、使用した場合はその詳細を治療経過報告書に記載する。

2) 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. 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。

3) 慎重を要する併用薬剤

テオフィリン，アンチピリン「ミグレニン」，ワルファリン：併用により血中濃度が高まることが報告されているため，併用に注意すること。

Ⅶ. 観察・調査，検査及び評価

1. 主要評価項目及び副次的評価項目

- 1) 主要評価項目：ウイルス血症改善度（投与終了後24週目）
- 2) 副次的評価項目：GPT改善度（投与終了時，投与終了後24週目），ウイルス血症改善度（投与終了時），副作用発現頻度

2. 治療開始前調査，服薬状況調査，有効性評価

1) 治療開始前調査

治療開始前に次の調査を行い、「患者背景記録用紙」に記入し、患者登録時に「患者登録・治療薬供給申請書」とともにエイズ治療薬研究班班長FAX03-3340-5448に送付する。

(1) 一般的事項

同意者，同意取得日，避妊の説明と理解，患者イニシャル（姓名順），患者識別番号（カルテ番号），性別，体重，生年月日，年齢，授乳中か否か（女性の場合），妊娠している可能性，診断名（C型慢性肝炎），血友病の種類，非加熱製剤投与歴，輸血歴，HIV感染の有無，現在の抗HIV療法，肝生検の有無，合併症，他の肝障害

(アルコール性肝障害・薬剤性肝障害・自己免疫性肝炎，B型肝炎)，肝硬変及び肝細胞癌の合併，既往（肝性脳症・食道静脈瘤破裂・腹水），過去のインターフェロン治療歴，過去のリバビリン治療歴，現在の肝疾患治療，薬剤アレルギー歴，アレルギー素因，糖尿病の可能性，自己免疫性疾患の可能性，ヘモグロビン異常症の有無，抑うつ傾向，ヘモグロビン値，血小板数，CD4数（HIV感染者のみ），心疾患の有無，心電図異常の有無，併用禁止薬の有無，その他の合併症

(2)治療前のHCV・HBV・HIV関連マーカーの検査

①HCV 関連マーカー

HCV RNA量（アンプリコアHCVモニター法）

Genotype（RT-PCR法）：（患者登録後に送付された専用伝票と採血管を用いて株式会社エスアールエルに提出する）

②HBV 関連マーカー

HBs抗原，HBe抗原，HBc抗体

③HIV関連マーカー（HIV感染者のみ）

HIV RNA量（アンプリコアHIVモニター法）

CD4，CD8

(3)IFN α -2bのプリック試験（投与開始直前）

治療薬イントロンAを溶解後の検体1滴を前腕屈側に滴下し，滴下した皮膚表面を出血しない程度に皮膚がくぼむようにして針をすばやく回転させる。

陽性判定：生理食塩水を対照液とし，対照の直径の2倍以上，発赤は15mm，膨疹は5mm以上が目安。（生理食塩水と同程度に膨疹が現れた時は，非特異的な反応と考える。）

プリック試験の結果が陰性であっても，使用に際して過敏症状が認められた場合は直ちに投与を中止し，適切な措置を行う。

2) リバビリンの服薬状況

リバビリンの服薬状況については検査日に服薬状況を確認し，以下の4項目に該当する番号に○をつける。投与後24週目の服薬状況は規定の最終服薬時までの服薬状況を確認する。

「1. 指示通り服用，2. 時々忘れる（80%以上服用），3. 半分ほど服用，4. 殆ど服用せず」

有効性評価方法

ウィルス血症改善度及びGPT改善度をもとに有効性を判定し、「治療経過報告書」（別冊）に記録する。また、判定不能とされた症例については、判定不能が確定した時期（投与期間中であるか、投与後観察期間中であるか）を「治療経過報告書」に記録する。

主要評価項目

ウィルス血症改善度

投与終了後 24 週目の血中HCV RNA の値（陽性・陰性）を指標として次の2段階にて判定する。

1. 有効	投与開始前のHCV RNA が陽性であり、投与終了後24週目の検査でHCV RNA が陰性である症例
2. 無効	投与開始前のHCV RNA が陽性であり、投与終了後24週目の検査でHCV RNA が陽性である症例
9. 判定不能	①併用禁止薬が処方されたためにデータが不採用となり、判定が確定しない症例 ②データの欠測があり、判定が確定しない症例 ③投与開始前のHCV RNAのデータが陰性である症例

副次的評価項目

①ウィルス血症改善度

投与終了時の血中HCV RNA の値（陽性・陰性）を指標として次の2段階にて判定する。

1. 有効	投与開始前のHCV RNAが陽性であり、投与終了時の検査でHCV RNA が陰性である症例
2. 無効	投与開始前のHCV RNAが陽性であり、投与終了時の検査でHCV RNA が陽性である症例
9. 判定不能	①併用禁止薬が処方されたためにデータが不採用となり、判定が確定しない症例 ②データの欠測があり、判定が確定しない症例 ③投与開始前のHCV RNAのデータが陰性である症例

②GPT改善度

投与終了時、及び投与終了後24週目の各時点のGPT改善度についてGPTの正常化の有無を指標として次の2段階にて判定する。

1. 有効	投与開始前のGPTが異常であり，投与終了時（投与終了後24週目）の検査でGPTが正常である症例
2. 無効	投与開始前のGPTが異常であり，投与終了時（投与終了後24週目）の検査でGPTが異常である症例
9. 判定不能	①併用禁止薬が処方されたためにデータが不採用となり，判定が確定しない症例 ②データの欠測があり，判定が確定しない症例 ③投与開始前のGPTが正常である症例

3. 安全性評価（副次的評価項目），観察・調査，検査項目及び実施時期

1) 有害事象の観察

患者の来院毎に有害事象の有無を確認する〔詳細については「Ⅷ. 有害事象」参照〕。

2) バイタルサイン

体温：投与開始直前から，投与後14日までの最高体温を毎日記録する。

3) 臨床検査（「調査スケジュール」参照）

(1)検査項目

各検査値については，正異を判定し記入する。また，正常値については，1つの医療機関につき全検査項目の正常値が明確となっていれば，全例のものを記入する必要はない。ただし，性別により正常値が異なる場合，男女の正常値を明らかにする。

なお，正常値の変更の有無（変更ありの場合はその年月日及び変更後の基準値）を「治療経過報告書」（別冊）に記入する。

①血液学的検査：

赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画（好塩基球，好酸球，好中球，リンパ球，単球），血小板数，網赤血球比率

②血液生化学的検査：

GPT, GOT, 総ビリルビン，直接ビリルビン，間接ビリルビン，Al-p, γ -GTP, LDH, 総蛋白，アルブミン，コリンエステラーゼ，BUN, クレアチニン，尿酸，総コレステロール，中性脂肪，アミラーゼ，空腹時血糖

③尿検査（定性）：

蛋白，糖，潜血，ビリルビン，ウロビリノーゲン

④赤血球沈降速度又はCRP

⑤妊娠検査（妊娠の可能な女性：尿検査）：

市販の一般用検査薬等を用い、擬陽性、陽性又はそれらが疑われる場合はさらに詳細な検査を実施する。

⑥HCV 関連マーカー：

HCV RNA量（アンプリコアHCVモニター法）

[Genotype（RT-PCR法）：投与終了時、および投与終了24週後はHCV RNAの検出に関わらず、患者登録後に送付された専用伝票と採血管を用いて株式会社エスアールエルに提出する]

⑦HIV関連マーカー（HIV感染者のみ）：

HIV RNA量（アンプリコアHIVモニター法）

CD4, CD8

⑧HBV関連マーカー（HBV感染者のみ）：

HBs抗原, HBs抗体, HBe抗原, HBe抗体, HBV-DNA定量

(2)検査時期

①血液学的検査

投与直前,投与開始後1,2,3,4,6,8,10,12,14,16,18,20,22,24週目,
投与終了後2,4,8,12,24週目

②血液生化学的検査

投与直前,投与開始後1,2,3,4,6,8,12,16,20,24週目,
投与終了後2,4,8,12,24週目

③尿検査

投与直前,投与開始後2,4,12,24週目,投与終了後2,4,24週目

④赤血球沈降速度又はCRP

投与直前,投与開始後4,12,24週目

⑤妊娠検査（妊娠可能な女性のみ）

投与直前および投与終了後24週目まで適宜

⑥HCV関連マーカー

HCV RNA量：

投与前,投与開始後4,12,24週目,投与終了後4,12,24週目

HCV Genotype：（SRL専用伝票と採血管を用いて提出）

投与前,投与開始後24週目,投与終了後24週目

⑦HIV関連マーカー（HIV感染者のみ）

投与前,投与開始後4,12,24週目,投与終了後4,12,24週目

⑧HBV関連マーカー（HBV感染者のみ）

投与前,投与開始後4,12,24週目,投与終了後4,12,24週目

4) 体温及び臨床検査値異常変動の有無

体温及び臨床検査値の各項目毎に、全ての検査値についてその変動及び推移から、次の3段階で異常変動の有無を判定する

異常変動の判定は、投与終了時と投与終了後24週目の検査終了時に行う。

「2. 異常変動あり」と判定された項目については、治療薬との因果関係を判定し、正常値又は投与開始直前値に回復するまで観察を続ける。

分類	基準
0	異常変動なし（正常値を超える生理的変動を含む）
1	原疾患に関連すると考えられる変動のみあり
2	異常変動あり

5) 日和見感染の発現(HIV感染者のみ)

患者の来院毎に日和見感染発現の有無を確認する。

VIII. 有害事象

1. 有害事象を収集し、記録し、報告する手順

有害事象とは治療薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値異常を含む）をいい、当該治療薬との因果関係の有無は問わないものである。

1) 有害事象の監視

治療担当医師は、有害事象の発現について慎重に監視し、有害事象が発現した場合は適切な処置を行い、症状が消失又は軽快するまで観察を行う。また、発現した有害事象については診察録及び症例報告書にその種類、程度、重篤度、発現日（又は、事象が発見された来院日）、消失日、処置、転帰、因果関係等を詳細に記入する。

2) 程度

下表の基準を参照して「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階に分類する。

程度	基準
軽度	徴候又は症状が認められるが、日常的活動が妨げられず処置を要さないもの
中等度	不快感のため日常的活動が妨げられる、又は臨床状態に影響が認められるもので、処置を要するもの
高度	日常的活動が不能となる、又は臨床状態に重大な影響が認められるもの

3) 重篤度

発現した有害事象の程度に関わらず、下表の基準を参照して重篤であるか否かを判定する。

重篤な有害事象の定義

重 篤	<p>①死亡に至るもの ②生命を脅かすもの ③治療のために入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの ④永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの ⑤先天異常を来すもの ⑥その他の重大な医学的事象</p> <p>※その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、後述 5)の有害事象発生報告書を必要とするか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要があり、通常それらも重篤とみなすべきである。</p> <p>この例としては、癌、医学的に重要と考えられる血液障害、腎・肝障害、中枢神経系障害、救急室等で集中治療を必要とする気管支痙攣、入院には至らないものの痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用などが挙げられる。</p>
-----	---

4) 治療薬との因果関係

発現した有害事象と治療薬の因果関係を次の4段階で判定し、「3. 関連なし」以外を副作用として扱う。

治療薬との因果関係

- | |
|---|
| 1 : 関連あり
2 : 関連が否定できない
3 : 関連なし
4 : 不明 |
|---|

5) 有害事象が発現した場合の連絡

治療経過中に、薬剤に起因する副作用を疑う事象が発生した場合は、直ちに「(9) 有害事象発生報告書」を作成し、FAXにて研究班事務局03-5214-1192に連絡する。

2. 予測される副作用

IFN α -2b単独投与：イントロンA添付文書（資料）参照

IFN α -2bとリバピリンの併用投与：

IFN α -2bとリバピリン併用投与時の有害事象（資料）参照

リバピリン（REBETOL）海外添付文書（資料）参照

IX. 統計解析

1. 統計解析手法の説明

1) 主要評価

C型肝炎単独群とHIV併発群に分けて、投与終了後24週目のウイルス血症改善度の有効率と95%信頼限界を算出する。

2) 副次評価

C型肝炎単独群とHIV併発群に分けて、副次的評価項目(投与終了時のウイルス血症改善度、GPT改善度)の有効率と95%信頼限界を算出する。また、両群間で主要評価項目、および副次的評価項目の有効性を比較する。

3) 安全性評価

全体及び各症状(項目)について、投与群別に有害事象及び副作用の発現例数、件数及びそれらの発現率を示す。別に、HIV併発群では、日和見感染発現状況について、件数および発現率を示す。

2. 用いられる有意水準

有意水準は、両側5%とする。

X. 中止基準と手順

治療担当医師が本研究を中止した場合には、その理由等について「(10)治療研究中止報告書」を記入し研究班事務局FAX03-5214-1192に連絡する。

また中止時期、中止理由及び中止後の経過について調査し、「治療経過報告書」(別冊)に記録する。なお、有害事象の発現により中止した場合は、可能な限りその有害事象が消失するまで追跡調査を実施する。治療薬の投与が開始された後、調査途中で来院しなくなった症例については、その理由や症例の経過、有害事象の有無、生存の確認を電話や手紙で可能な限り追跡調査する。

1. 個々の患者の投与中止基準

治療研究期間中に次のような事例が発生した場合、投与を中止し、必要に応じて適切な処置を行い、患者の安全を確保するとともに、可能な限り臨床検査等を実施する。

- ① 患者から、治療研究中止の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 転居等により転院した場合又は何らかの理由により来院しなくなった場合
- ③ 原疾患の悪化のため、治療薬の投与継続が好ましくないと判断された場合

- ④ 有害事象の発現（不慮の事故を含む）のため、治療薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
 - ⑤ 患者が治療研究の対象として不適格であることが治療薬投与開始後に判明した場合（なお、投与中妊娠が確認された場合は直ちに投与を中止する。）
 - ⑥ その他の理由により、投与中止が必要と判断された場合
- 注：ただし、投与期間中に投与が中止された場合でも、投与中止後24週目まで投与終了後観察期間に規定されている調査を実施する。

2. 治療研究の一部及び全体における中止・中断

次の何れかに該当する場合には、治療研究を中止又は中断する。治療研究が何らかの理由により中止又は中断された場合は、治療担当医師は患者に速やかにその旨通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

- ① 重篤な副作用等の安全性上問題が発生した場合
- ② 改善が認められないなどの有効性の問題が発生した場合
- ③ 規制当局からの中止勧告があった場合
- ④ その他、治療研究の一部又は全体を中止又は中断する必要があるような状況が発生した場合

X I . 患者のプライバシー保護

治療担当医師は、治療経過報告書の作成、取り扱い等について患者の機密保持に十分配慮する。治療経過報告書の作成については、各患者を特定することができるイニシャル（姓・名）及び患者識別番号（カルテ番号）で識別するものとする。

X II . 治療研究実施計画書等の改訂

本研究の進行中に、治療薬の品質、有効性及び安全性に関する事項、その他、治療を適正に行うために重要な情報を知った時は、必要に応じて、治療研究実施計画書を改訂する。

X III . 治療研究の終了

治療研究が終了した場合には、治療担当医師は「治療経過報告書」（別冊）を作成し、研究班事務局に提出する。

XIV. エイズ治療薬研究班班長および研究班事務局

班長 東京医科大学病院臨床病理科 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 EXT 5086

FAX 03-3340-5448

厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局

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

〒102-0094 東京都千代田区紀尾井町3-6

秀和紀尾井町パークビル201号室

TEL 03-5214-1191

FAX 03-5214-1192