

際の運用が続けられている。また、エイズ/HIV 感染症治療薬についての情報をインターネットのホームページや FAX 情報サービスを通じて公開している。日本で既に承認されている薬剤だけでは治療が困難な状況の患者を救うには、これらの活動は欠くことができず、需要は伸びつづけている。しかし、この研究の運営には予算、人的援助、法律問題など制約が多く、特殊な稀用薬剤を取り扱うための理想的な手段とは言い難い。今後、行政当局と協力して早期に特殊な稀用薬剤の臨床使用を可能とする方法を検討し、理想的な制度を確立していきたい。

F. 謝辞

本研究班の活動にご助言とご協力をいただきました厚生労働省医政局研究振興開発課の各氏に深謝する。本研究の実施に当たり事務局として薬剤の管理、申請の受理、治療薬の相談、薬剤の発送等に連日協力いただいた東京医科大学臨床検査医学講座の永泉圭子氏、天野景裕氏、新井盛夫氏、稲葉浩氏、内田泰斗氏、大瀧学氏、香川和彦氏、川田和秀氏、腰原公人氏、佐々木昭二氏、周明志氏、鈴木隆史、高橋陽子氏、西田恭治氏、萩原剛氏、藤田進氏、守谷研二氏、門馬たま子氏、山中晃氏に深謝する。また、PEG インターフェロンとリバビリンの供与と情報の提供をいただいたシェリング・プラウ株式会社に対して深謝する。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的所有権の取得状況

特になし。

HCV+HIV あるいは HCV 併発血友病患者に対する
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

最終報告

2004 年 3 月

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座
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	細田 順一	東京医科大学病院 薬剤部
分担研究者	松宮 輝彦	東京医科大学 薬理学講座
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（参加施設順）

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
前田宏一	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
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

研究背景

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治療上の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の高ウイルス量群に至っては数%に過ぎない。IFNに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2%、それ以外のタイプで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%と高率であった。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)を併用した。IFN単独投与との二重盲検試験の結果では、genotype 1bで100Kコピー/ml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、併用療法の有効性が確認された。

その後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いるが、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との併用療法による治療研究を国内臨床試験に沿った方法で行った。

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した。副次的にHIV/HCV重複感染の本併用療法に対する影響も検討した。また、海外では認められているIFNの自己注射に関して、対象を3症例に限定してその安全性を検討した。

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こととした。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した。

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した。

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カ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 ヶ月以上経過し、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相当と判断した患者
- 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 ヶ月以内の患者

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

*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した。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こととした。

研究方法

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した。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した。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った。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した。

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ールを一部変更した。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った。HCV-RNA (RT-PCR 法)を測定し、投与終了時から持続的に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」とした。

2) 安全性評価

副作用発現の観察を行い、安全性を評価した。

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 ±10.3(mean ± 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

1) 患者背景

HIV陽性15例、HIV陰性17例。

平均年齢35.2歳 ± 10.3(HIV陽性群:32.8歳 ± 7.6、陰性群:37.2歳 ± 12.0)。

23例が過去においてIFN未治療(HIV陽性群:12例、陰性群:11例)。

登録症例の治療前背景を表4、表5に示す。

表4 登録症例の治療前背景(1)

		HIV陽性群 (n=15)	HIV陰性群 (n=17)	<i>p</i>
年齢(歳)	Mean ± S.D.	32.8 ± 7.6	37.2 ± 12.0	0.228
IFN治療歴	あり	2	4	0.461
	無し	13	13	
血中HCV-RNA量 (KIU/ml)	Mean [†] ± S.D.	415.6 ± 293.4	608.2 ± 241.3	0.051
	0.5以上 100未満	3	0	0.263
	100以上 500未満	5	6	
	500以上 850未満	5	7	
	850以上	2	4	
ALT(U/l)	Mean ± S.D.	109.0 ± 74.2	101.5 ± 63.4	0.759
WBC(/mm ³)	Mean ± S.D.	4472 ± 1088	5278 ± 1275	0.066
Hb(g/dl)	Mean ± S.D.	14.8 ± 1.15	15.1 ± 1.67	0.526
PLT(/mm ³)	Mean ± S.D.	15.8 ± 5.46	18.2 ± 5.81	0.238
CD4(/mm ³)	Mean ± S.D.	418.1 ± 120.4		

†:HCV-RNA>850KIU/mlを850KIU/mlとした。

表5 治療前のHCV-genotypeの内訳 (単位:人)

HCV-genotype		HIV陽性群 (n=15)	HIV陰性群 (n=17)
Genotype 1 単独もしくは混合	1a	2	3
	1b	4	3
	1a+1b	0	2
	1a+2b	1	3
	1a+3a	1	0
	1b+2a	0	1
	1a or 1b [§]	1	1
Genotype 1 以外	2a	3	2
	2b	0	1
	3a	1	0
	2a+3a	2	1

§ :HCV-serotype group 1

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	抗 HIV 剤の組み合わせ	n
AZT+3TC+NFV	1	d4T+3TC+EFV	1
AZT+3TC+EFV	1	d4T+3TC	1
AZT+3TC+RTV	1	d4T+ddI+EFV	1
d4T+3TC+NFV	3	併用なし	5
d4T+3TC+IDV	1		

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	1a or 1b ^S	280	著効
4	N	2b	450	著効
5	N	1b	510	著効
6	N	2a	850 以上	著効
7	P	1b	16	著効
8	P	2a	21	著効
9	P	1a+3a	87	著効
10	P	3a	190	著効
11	P	1a	320	著効
12	P	2a	460	著効
13	N	1b	420	再燃
14	N	1b+2a	750	再燃
15	N	1a	780	再燃
16	N	2a	800	再燃
17	P	2a+3a	180	再燃
18	P	1a or 1b ^S	580	再燃
19	P	1b	660	再燃
20	N	1a+1b	240	無効
21	N	1a	790	無効
22	N	1a+2b	810	無効
23	N	1a+1b	850 以上	無効
24	N	1a	850 以上	無効
25	N	1b	850 以上	無効
26	P	2a	210	無効
27	P	1a+2b	520	無効
28	P	1b	790	無効
29	P	1a	850 以上	無効
30	P	1b	850 以上	無効
31	N	1a+2b	560	判定不能*
32	P	2a+3a	500	判定不能*

N:HIV 陰性、P:HIV 陽性、^S:HCV-serotype group 1、*: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(40.0%)	3(20.0%)	5(33.3%)	1(6.7%)	15 例
HIV 陰性群	6(35.3%)	4(23.5%)	6(35.3%)	1(5.9%)	17 例
計	12(37.5%)	7(21.9%)	11(34.4%)	2(6.3%)	32 例

治療前HCV-RNA量を500KIU/ml未満と500KIU/ml以上に分けた時の著効率を図1に、HCV-genotypeが1aや1bを含むタイプと含まないタイプとに分けた時の著効率を図2に示した。

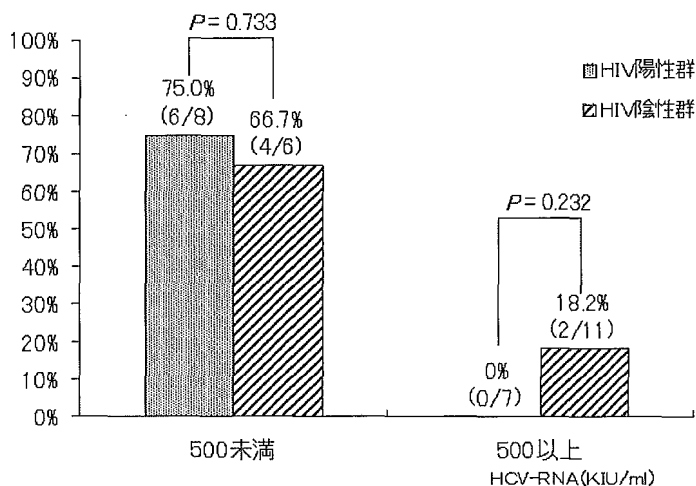


図1 HIV陽性群と陰性群におけるC型肝炎ウイルス量別著効率

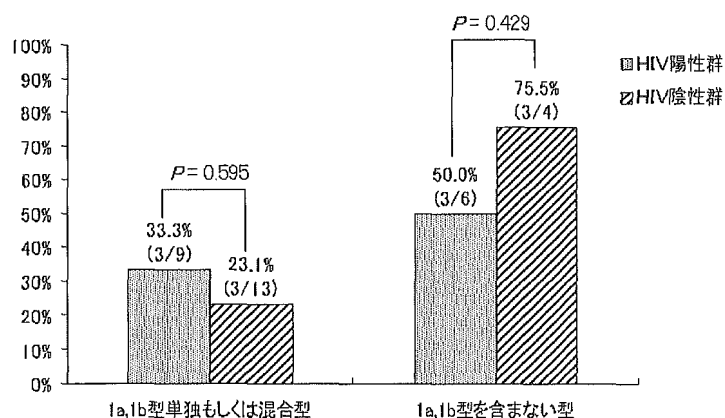


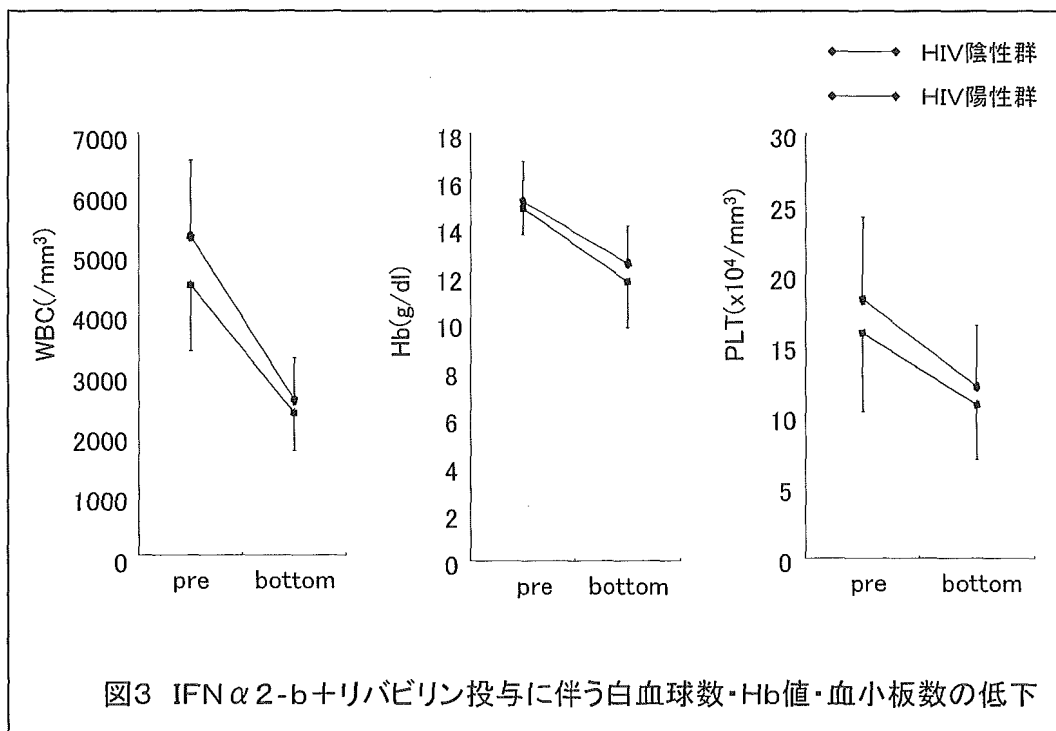
図2 HIV陽性群と陰性群におけるC型肝炎ウイルスタイプ別著効率

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 (8.2g/dl) および好中球減少 (480/mm³) 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 (484/mm³) が発現して中止規定に該当した。

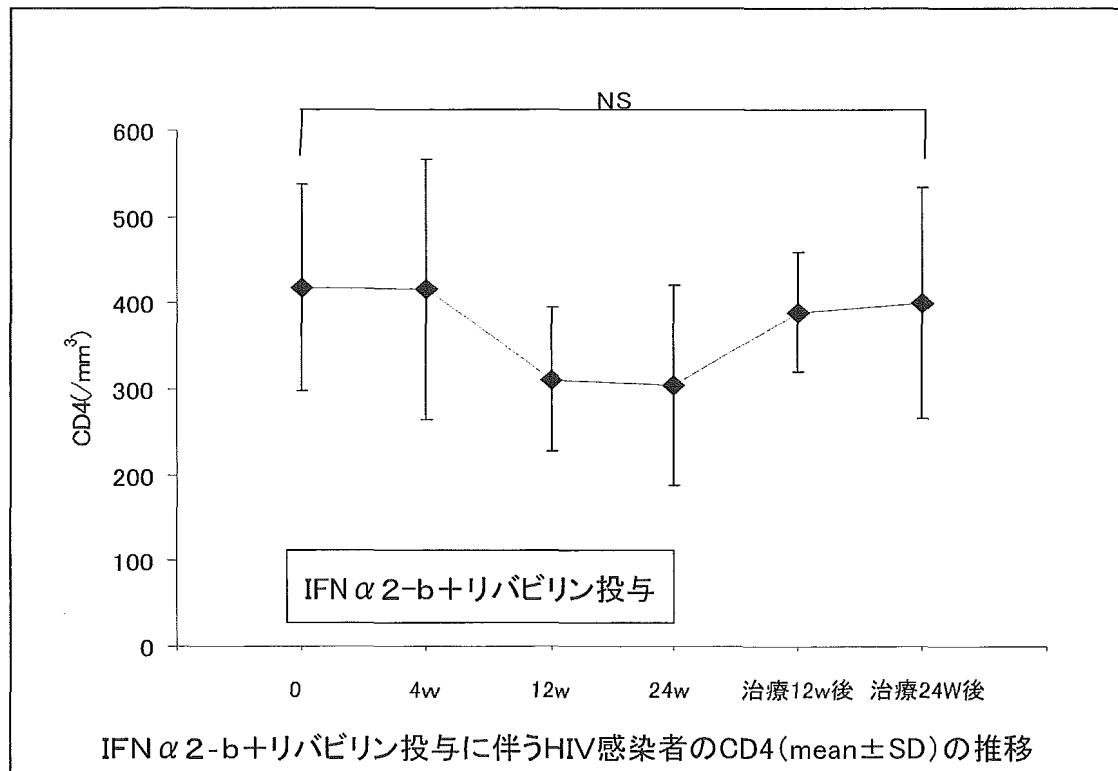
治療中に有害事象のために薬剤投与量の変更を必要としたのは 6 症例であった。好中球減少のために IFN α -2b 投与量を減量したのは 3 例 (HIV 陽性群:3 例、陰性群:0 例)、貧血のためにリバビリンを減量したのは 3 例 (HIV 陽性群:2 例、陰性群 1 例) あった。いずれも薬剤量の減量により治療を継続できた。

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)、貧血、血小板減少であり図 3 に示した。白血球数は HIV 陽性群で治療前 4472.0/mm³±1087.6 から治療中 2353.3/mm³±628.9、HIV 陰性群で 5278.2/mm³±1274.9 から 2564.7/mm³±707.6 に減少した。ヘモグロビンは HIV 陽性群で治療前 14.8g/dl ±1.1 から治療中 11.7g/dl±1.9、HIV 陰性群で 15.1g/dl±1.7 から 12.5g/dl±1.6 に減少した。血小板数は HIV 陽性群で治療前 15.8 万/mm³±5.5 から治療中 10.8 万/mm³±3.8、HIV 陰性群で 18.2 万/mm³±5.8 から 12.1 万/mm³±4.3 に減少した。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後に軽快している。有害事象の程度が「高度」(日常的活動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 4 に示した。治療前の CD4 リンパ球数 $418.1/\text{mm}^3 \pm 120.4$ は治療中に $304.8/\text{mm}^3 \pm 115.8$ 減少がみられたが、薬剤投与終了後には $400.5/\text{mm}^3 \pm 134.5$ に戻り治療前値まで回復した。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。

その他、治療中に症例の女性パートナーが妊娠したとの報告が 1 件あった。胎児へのリバビリンの影響を理解してもらった結果、人工妊娠中絶となった。



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製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、全投与スケジュールを終了した。

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された。併用群はさらに I 群 (IFN α ·2b は 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、リバビリンは体重に応じて 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 32 症例中 12 症例(37.5%)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。15 名の HIV 合併症例に治療をおこなった。結果では、投与終了後の 24 週間持続的ウイルス検出陰性化は 6 例(40.0%)と高率であった。HIV 非感染群 17 症例中 6 例(35.3%)と比較しても治療効果に統計学的有意差はみられなかった。HIV 陽性群では HCV 低ウイルス量の症例が比較的多かったことが治療効果に影響した可能性はあるが、HIV 感染の合併があっても十分に有効的治療法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症例が多かった。治療中止は 2 症例あった。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た。いずれも中止規定に遵守して治療を中止し、その後の検査値異常は改善している。そのほかの有害事象も適切な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。

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/mm³ 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。HAART 施行中の HIV と HCV 共感染の 15 症例に対して IFN とリバビリンの併用療法をおこなった際、2 例に乳酸アシドーシスが発生したとの報告がある。リバビリン併用によってミトコンドリア障害を起こし乳酸アシドーシスが出現した可能性を指摘している。幸い今回の登録症例の中では乳酸アシドーシスの発症はみられていないが、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、治療による時間的制約を緩和することができ、患者にとって便宜的に有効な方法であり、本邦でもその承認が望まれる。

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: Genotype 1b かつ高ウイルス量の 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: Genotype 1b かつ高ウイルス量の 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. Landau A et al: Long-term efficacy of combination therapy with inteferon-alfa2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 15:2149-2155, 2001
9. Puoti M et al: Clinical expeiences with interferon as monotherapy or in combination with ribavirin in patients co-infected with HIV and HCV. *HIV clin trials* 3:324-332, 2002
10. 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
11. Landau A et al: 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
12. Lafeuillade A et al: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 357:280-281, 2001

血友病患者のC型慢性肝炎に対する インターフェロン自己注射マニュアル

適応と方法

(福武調整案ver.1.0)

2004年3月

I. 血友病患者におけるインターフェロン自己注射の必要性

血友病患者（血友病類縁疾患患者を含む）では、非加熱凝固因子製剤の投与によって患者の90%以上がC型肝炎ウイルス（HCV）に感染した。HCVの感染によって多くはC型慢性肝炎として経過し、肝硬変への進行、そして肝癌の発症症例が増加してきている。C型肝炎の有効的治療法としてはインターフェロンの投与、更にインターフェロンとリバピリンの併用療法がある。しかし、インターフェロンは初期2週間の連日投与、その後22週間から46週間（場合によってはそれ以上）週3回の注射投与が必要になる。それだけ頻回の通院が可能な患者はほんの一部に過ぎず、多くは治療の機会を断念しているのが実状である。インターフェロンを自己注射することによって、多くの血友病患者に治療の機会を与えることができ、C型慢性肝炎進行を止め、肝癌発症を減少させることができると確信している。厚生労働省エイズ治療薬研究班は「HCV+HIVあるいはHCV併発血友病患者に対するインターフェロン α -2bとリバピリン併用投与による治療研究－インターフェロン自己注射の安全性についての検討－」によってインターフェロンの自己注射の安全性を確認した。自己注射にあたってその注射方法、注射器具の管理、さらに治療上の注意を患者に充分説明し、理解され、注射手技に問題がなければ、インターフェロンの自己注射療法は安全に施行できる。ただし、担当医師の十分な経過観察、副作用に対する早期確認、早期対応が必要となることはいうまでもないことである。

II. 同意書の作成

C型慢性肝炎の治療目的でインターフェロンを自己注射による投与を患者本人が希望する場合には、「インターフェロン自己注射の同意書」を作成してもらう。ただし、治療前の患者の状態、治療上の注意が守られないと判断され場合、注射手技上に問題がある場合、注射器具の管理ができないと思われる場合には、自己注射が許可されないこともあることを事前に患者に説明をしなければならない。また、自己注射が許可された後でも、自己注射が危険と担当医師が判断した場合には、自己注射の許可が取り消されることもあるということを事前に説明しなければならない。

同意書は、2部作成し1部は患者カルテに保管し、1部を患者に渡す。

III. インターフェロン自己注射の対象者

血友病および血友病類縁疾患患者のうち、次の条件を満たす患者を対象とする。

- 1) C型慢性肝炎に対してインターフェロン療法（リバピリン併用を含む）の適応がある患者
- 2) インターフェロンを自己注射で治療することを希望する患者
- 3) インターフェロンの用法、用量を十分理解できると判断された患者
- 4) インターフェロン療法（リバピリン併用を含む）で報告されている有害事象に

- ついて理解できると判断された患者
- 5) 注射器具の取り扱い、保管、処分の方法（後述）について充分理解・実践できると判断された患者
 - 6) 治療前の白血球数 $3000/\text{mm}^3$ 以上、好中球が $1500/\text{mm}^3$ 以上、血小板数が7万 $/\text{mm}^3$ 以上であること
 - 7) HIVを共感染している場合、CD4が $200/\text{mm}^3$ 以上で状態が安定している患者

リバビリン併用の場合

- 8) 治療前のヘモグロビン値が 11g/dl 以上であること（特にAZT内服中の場合には貧血の進行に十分注意が必要）
- 9) 女性患者の場合は妊娠していないこと
- 10) 男性患者の場合は十分な避妊ができること
- 11) パートナーが妊婦、または妊娠している可能性がある場合に、性交渉時には精液が女性器内に移行しないように必ずコンドームの使用を厳守できること

その他、製剤添付文書において禁忌とされている患者への投与は絶対に避けること。
また、使用上注意を必要とする患者には、十分な観察下で治療をおこなうこと。

Ⅲ. 治療

1. 投与方法

各インターフェロン製剤（リバビリン併用を含む）の用法・用量に準じる。ただし、血友病およびその類縁疾患患者に対するインターフェロンは筋肉注射ではなく、皮下注射で投与する。

【重要】 インターフェロン製剤の投与方法

インターフェロン製剤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。

2. インターフェロン自己注射許可証の発行

担当医師は「インターフェロン自己注射方法」を用いて、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十分指導する。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こと。

3. 治療中の観察

治療中の副作用の発現に注意深い観察をすること。とくに、白血球減少、血小板減少、貧血、うつ、自殺企図、間質性肺炎、眼底出血、消化管出血、膵炎、乳酸アシドーシス、高血圧、糖尿病、脳出血、敗血症、アナフィラキシー、心疾患などの危険な副作用には充分注意すること。

投与開始2週間は入院治療が望ましい。外来観察の場合には、とくに初期の副作用発現には充分注意する。投与開始後1ヶ月経過するまでは週1回以上の診察および血液学的検査をする。その後投与開始3ヶ月経過するまでは2週間に1回以上の診察および血液学的検査をすること。それ以降、状態が安定していれば最低4週間に1回以上の診察および血液学的検査をおこなうこととする。その他の検査も随時おこなう。

治療中、体調不良、検査異常が出現する場合には、必要に応じて診察および検査の回数を増やすこと。患者がいつでも医療機関へ連絡し相談できる体制をつくり、重篤な副作用の発現の危険性がある場合には、発現を回避すべく速やかな対応をとり、治療の中止も検討すること。

インターフェロン自己注射が手技、管理、または治療上に問題を生じた場合には自己注射を禁止し医療機関での投与に変更する。

4. 治療薬の減量

インターフェロン投与によって好中球数減少、血小板数減少、またリバビリン投与によってヘモグロビン値の低下が発現した場合には下表の基準にしたがって薬剤の減量をおこなう。

表1

白血球数	1500/mm ³ 未満	1000/mm ³ 未満
好中球数	750/mm ³ 未満	500/mm ³ 未満
血小板数	50000/mm ³ 未満	25000/mm ³ 未満
処置	インターフェロン投与量の減量	インターフェロン投与中止

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

表2 心疾患またはその既往歴のない患者

ヘパトビリン	10 g/dL未満	8.5 g/dL未満
処置	リバビリン投与量の減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日	リバビリン及び インターフェロンα-2b 投与中止

表3 心疾患またはその既往歴のある患者

ヘパトビリン	10 g/dL未満、又は投与前値に比べて 2g/dL以上の減少が4週間持続	8.5 g/dL未満、又は投与量を減量後、 4週間経過しても12g/dL未満
処置	リバビリン投与量の減量 600mg/日→400mg/日 800mg/日→600mg/日	リバビリン及び インターフェロンα-2b 投与中止

上記した特定の検査値異常以外の有害事象が発現し、投与量の減量、休業、又は投与中止を行う必要がある場合、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。

インターフェロン自己注射が手技、管理、または治療上に問題を生じた場合には自己注射を禁止し医療機関での投与に変更する。

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

中間報告書 2004 年 3 月

主任研究者	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学講座
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	細田 順一	東京医科大学病院 薬剤部
分担研究者	松宮 輝彦	東京医科大学 薬理学講座
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(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院	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
椎名正明	国立仙台病院	
高田 昇	広島大学医学部付属病院	
松浦基夫	市立堺病院	
髭 修平	北海道大学医学部付属病院	

研究背景

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。厚生労働省エイズ治療薬研究班では、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、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ている。今回は 2003 年 9 月 30 日までの経過報告を行う。

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ュERING・プラウ社より提供を受け、治療担当医師に無償供給する。

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