

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カ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 ヶ月以上経過し、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 40kg を超えて 100kg 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、 $\alpha 1$ 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。

研究方法

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 μ l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

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 リバビリンの投与量

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	リバビリンの減量	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
	(μ g/kg)	(μ g/回)	(mL)
40 kgを超え60 kg以下	1.5 (1.250~1.875) ↓ 0.75 (0.650~0.975)	39	0.13
60 kgを超え80 kg以下		54	0.18
80 kgを超え100 kg以下		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。

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、2003年9月30日までに17施設から71症例(HIV陽性39例、HIV陰性32例)の血友病患者が本研究に登録している。

2. 患者背景

登録症例(経過表提出済み症例)の治療前データを表6に示す。

表6 治療前の HCV-RNA 量別分布 (単位:人)

		HIV 陽性群	HIV 陰性群
年齢(歳)	mean	35.3(n=39)	39.2(n=32)
HCV-RNA 量(KIU/ml)			
0.5 以上 100 未満	n	1	1
100 以上 500 未満	n	16	8
500 以上 850 未満	n	6	12
850 以上	n	14	9
ALT(U/l)	mean	123.5(n=31)	83.8(n=26)
好中球数(/mm ³)	mean	2520.6(n=31)	3065.4(n=25)
ヘモグロビン(g/dl)	mean	15(n=31)	14.8(n=25)
血小板数(/mm ³)	mean	16.9(n=31)	18.3(n=25)
CD4(/mm ³)	mean	496.3(n=36)	

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	4	8	12
1b	5	9	14
2a	4	0	4
2b	2	1	3
3a	13	6	19
4a	1	0	1
1a+1b	2	0	2
1a+2b	0	4	4
2a+3a	2	0	2
3a+3b	0	1	1
1a+2a+3a	1	0	1

3. 治療経過(HCV-RNA 陰性化)

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 59 例中 27 例(46%) (HIV 陽性群 31 例中 14 例、陰性群 28 例中 13 例)、12 週まで経過した 56 例中 43 例(78%) (HIV 陽性群 31 例中 24 例、陰性群 25 例中 19 例)、24 週まで経過した 49 例中 37 例(76%) (HIV 陽性群 27 例中 18 例、陰性群 22 例中 19 例)、36 週まで経過した 37 例中 27 例(73%) (HIV 陽性群 18 例中 9 例、陰性群 19 例中 18 例)、48 週まで経過した 22 例中 20 例(91%) (HIV 陽性群 10 例中 8 例、陰性群 12 例中 12 例)である。

4. 薬剤の減量・中止

PEG-IFN α -2b の減量は71例中 13 例(18.3%) (HIV 陽性群 39 例中 9 例(23.1%)、陰性群 32 例中 4 例(12.5%))の報告があった。リバビリンの減量は 6 例(8.5%) (HIV 陽性群 5 例(12.8%)、陰性群 1 例(0.1%))であった。両剤の減量は 4 例(0.6%) (HIV 陽性群 3 例(0.8%)、陰性群 1 例(0.1%))、両剤の中止は 24 例(33.8%) (HIV 陽性群 17 例(43.6%)、陰性群 7 例(17.9%))であった。報告されている中止理由を表8に示した。

表8 治療中止例

	HIV positivity	理由
1	P	膵炎
2	P	CD4 減少
3	P	脳出血
4	P	血小板減少
5	P	血小板減少
6	P	うつ、幻聴、自殺企図
7	P	末梢神経障害
8	P	集中力低下
9	P	倦怠感
10	P	倦怠感
11	P	倦怠感
12	P	敗血症
13	P	溶血性貧血
14	P	好中球減少
15	P	未報告
16	P	未報告
17	P	頻尿で不眠
18	N	貧血
19	N	倦怠感
20	N	倦怠感
21	N	尋常性乾癬の悪化
22	N	視力障害
23	N	好中球減少・血小板減少
24	N	未報告

*P:HIV 陽性、N:HIV 陰性

5. 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 2003 年 9 月 30 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」「頭痛」「関節痛」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」「下痢」「便秘」「口内炎」、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「尋常性乾癬の悪化」の報告がある。「脱毛」の頻度も高い。中枢・末梢神経精神症状として「聴覚異常」「視覚異常」「末梢神経障害」「嘔声」、精神症状として「不眠」「不安感」「易怒性」「集中力低下」「抑うつ症状」「自殺企図」などの報告がある。その他、「頻尿」「肺高血圧の悪化」などの報告がある。

重篤な有害事象として入院加療を必要としたのは 4 件の報告があった。1 例目は d4T+ddI+RTV+SAQ による HAART をおこなっていた HIV 陽性症例に「膵炎」が発症した。2 例目は HIV 陰性症例で尋常性乾癬が悪化して「重症皮疹」となった。3 例目は HIV 陽性症例に「脳出血」を発症した。これら 3 症例は PEG-IFN α ・2b とリバビリンを中止し、当該事象に対する治療によって軽快した。いずれの有害事象とも治療薬との「関連は否定できない」ものであった。4 例目は HIV 陽性症例での死亡報告である。「ブドウ球菌性敗血症」を発症したため PEG-IFN α ・2b・リバビリン両剤中止し、敗血症の治療をおこなったが間もなく多臓器不全で死亡した。治療前の白血球数は 7000/ μ l、CD4 リンパ球数は 337/ μ l、PEG-IFN α ・2b を 2 回投与した後に発症しており、治療薬との因果関係は「不明」と判断されている。

検査異常で頻度の高いのは、「好中球減少」「血小板減少」「ヘモグロビン低下」「高尿酸血症」、ときにみられるものとして「高ビリルビン血症」、「高アミラーゼ血症」「CPK 上昇」がある。「CD4リンパ球数の減少」は白血球減少にともなってみられているが極端な低下は見られておらず日和見感染症の報告もない。

5. PEG-IFN α -2b 自己注射

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を対象に、PEG-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ている。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。

考察

欧米でおこなわれた C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) とリバビリンを併用療法の大規模臨床試験の結果が 1998 年に報告された。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。日本国内でも 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 (600~800 mg) を併用し、IFN 単独投与との二重盲検試験がおこなわれた。結果は 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。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。

PEG-IFN α -2b は遺伝子組換え型 IFN α -2b のアミノ酸残基と monomethoxypolyethylene glycol (PEG) をウレタン結合することにより、IFN α -2b よりも体内での長時間作用化を目的として作製された。これによって従来の IFN の投与が連日ないしは週 3 回であったのに対し、週 1 回の投与に間隔を延ばすことが可能となった。欧米でおこなわれた IFN α -2b とリバビリンの併用療法との比較臨床試験を表 9 に示した。PEG-IFN α -2b の有効性が幾分高い結果であったが、IFN α -2b の投与量は 1 回 300 万単位と少量であったことが理由とも考えられる。日本で使用されている IFN の量は通常 600 万単位以上であり、300 万単位投与より有効性が高くなることが予想される。日本国内臨床試験では IFN α -2b 600 万単位との比較試験がおこなわれている途中である。

国外臨床試験での安全性評価では、IFN α -2b とリバビリン併用群と比較して PEG-IFN α -2b とリバビリン併用群では「インフルエンザ様症状」や「好中球減少」の頻度はわずかに高くなった。また「注射部位の局所反応」が高頻度となった。その他では両者間でほぼ同様の副作用発現であり、新しい副作用の出現は認めなかったと報告している。

今回の研究では途中経過であるが、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」「ヘモグロビン低下」が高頻度でみられている。これら血球系の減少は HIV 陽性患者により高頻度に出現していると思われる。HIV 感染者ではすでに白血球数が減少しており、また抗 HIV 剤によって骨髄抑制がすでに合併している患者が多いことが影響していると考えられる。

表9 PEG-IFN α -2b + リバビリン群および IFN α -2b + リバビリン群の投与終了後 24 週間における HCV-RNA 持続陰性化率(%)

	PEG インターフェロン α -2b 1.5 μ g/kg (1 回/週x48 週) +リバビリン(48 週間)	インターフェロン α -2b 300 万 IU (3 回/週x48 週) +リバビリン(48 週間)
全症例	54 % (274/511)	47 % (235/505)
HCV genotype		
1	42 % (145/348)	33 % (114/343)
2/3	82 % (121/147)	79 % (115/146)
4/5/6	50 % (8/16)	38 % (6/16)
HCV-RNA		
>2x10 ⁶ /ml	42 % (149/351)	42 % (145/344)
<2x10 ⁶ /ml	78 % (125/160)	56 % (90/161)

Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of hepatitis C: a randomized trial. Lancet 358:958-65, 2001

HIV 合併の C 型慢性肝炎患者に対して行われたオープン・プロスペクティブ・トライアルの結果が 2000 年欧米で報告された。20 名の患者に対して IFN α 2b とリバビリン併用療法が行われ、半数に HCV 陰性化が示された。但し、その後の持続陰性化はそのうちの 3 名であった。副作用としては白血球減少にともなう CD4 数の低下がみられたが、CD4%は変化せず、また日和見感染もなかったと報告された。われわれの研究班では、2001 年 4 月より 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、IFN α -2b (従来型 IFN) とリバビリン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。IFN α -2b は 600 万単位もしくは 1000 万単位を週 6 回 2 週間投与した後週 3 回を 22 週間投与とリバビリンは 600~800mg を連日投与した。HCV-RNA の陰性化は 32 症例中 12 症例 (37.5%) でみられ、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。32 例中 15 例は HIV 合併症例であり、うち 6 例 (40.0%) で HCV-RNA は持続陰性化し、HIV 陰性群 17 症例中 6 例 (35.3%) と比較しても治療効果に差はみられなかった。ただし、従来型の IFN は初期 2 週間の連日投与とその後週 3 回の投与が必要であるのに対し、今回の PEG-IFN α -2b は週 1 回の投与であり患者にとっての便宜性は非常に高い。

今回、治療中止が 24 例と多く報告されているが、中止基準、重篤な有害事象による中止以外に、患者自身からの希望、自己判断によるものも多く含まれており、最終的に安全性評価を検討する際にはその点を考慮する必要がある。

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の発生が問題になるが、2001 年に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の併用に関して報告がある。HAART 施行中の HIV/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た。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、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た。今回「肺炎」の発生で HIV 感染者 1 例が治療中止となっている。ミトコンドリア毒性の関与も考慮される症例である。その他、入院を必要とした重篤な有害事象をして「脳出血」「尋常性乾癬の悪化」、更に治療薬との因果関係は不明だが HIV 感染者で「敗血症」を発症し死亡に至った例があり、治療に際しては副作用の発現に十分な観察が必要と思われる。

PEG-IFN α -2b の自己注射は、安全に自己注射できると担当医師が判断できた症例に限って実施している。

自己注射指導にあたっては写真付き指導書等を利用し効果的かつ安全に指導がおこなわれている。症例本人に PEG-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。

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. Manns MP et al: Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 358:958-65、2001
8. 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
9. 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
10. 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
11. Lefeuvre A et al: Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 357:280-281、2001

新しい抗H I V薬 Viread (tenofovir) による治療研究の経過報告

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 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	福江英尚	東京医科大学 臨床検査医学講座
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	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

1996 年より 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、一方では様々な薬剤の副作用も発生しており、服薬の継続が困難となったり、耐性の発現により治療効果が得られない症例も増加している。こうした中で、抗 HIV 薬も新しい世代に入り、副作用の軽減や服薬回数と量の軽減などが実現して、服薬のアドヒアランスが改善されてきた。

今回、我々は既承認薬では治療が困難である症例を対象に 1 日 1 回 1 錠の服薬で済み、骨髄抑制などの副作用が少ない核酸誘導体抗 HIV 薬であるテノフォビル (Viread) を用いた多剤併用による HIV 感染症の治療研究を行った。

8 施設から 34 症例が登録され、中間集計を行った 23 例では、CD4 の増加 10 例、HIV-RNA の低下が 13 例となっている。

A. 研究目的

1996 年より 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、一方では様々な薬剤の副作用も発生しており、服薬の継続が困難となったり、耐性の発現により治療効果が得られない症例も増加している。こうした中で、抗 HIV 薬も新しい世代に入り、副作用の軽減や服薬回数と量の軽減などが実現して、服薬のアドヒアランスが改善されてきた。エイズ治療薬研究班では、海外で承認されていて日本で未承認の抗 H I V 薬を輸入して、国内の承認薬では治療の継続が困難である症例を対象に治療研究を行っている。その中でテノフォビル (Viread) による治療研究の経過を報告する。

B. 研究方法

Viread は米国で市販されているものを、主任研究者が医師個人輸入として輸入した。研究班の班員医師による説明に同意した患者に対して、Viread (300mg) を 1 錠に加え他の抗 HIV 薬と併用投与により治療し、臨床検査等による経過観察を行った。

1. 有効成分に関する理化学的知見

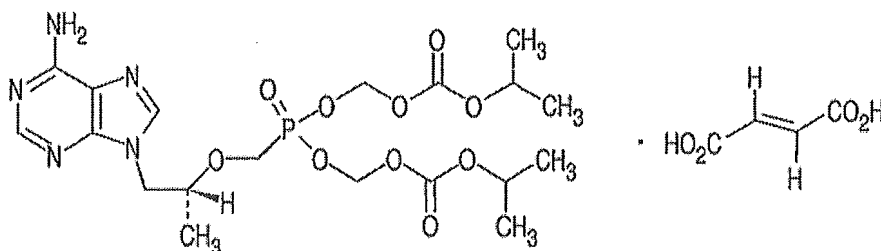
一般名 : フマル酸テノホビル ジソプロキシル Tenofovir Disoproxil Fumarate

化学名 : Bis (isopropoxycarbonyloxymethyl) {[(1*R*) -2- (6-amino-9*H*purin-9-yl) -1- methylethoxy] methyl} phosphonate monofumarate

分子式 : $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

分子量 : 635.51

構造式



2. 薬効薬理

1. 作用機序

フマル酸テノホビル ジソプロキシルは、アデノシンーリン酸の非環状ヌクレオシド・ホスホン酸ジエステル化薬剤である。フマル酸テノホビル ジソプロキシルからテノホビルへの変換には、ジエステルの加水分解が必要であり、その後細胞内酵素によりリン酸化を受け、テノホビル二リン酸が生成される。テノホビル二リン酸は、HIV-1 逆転写酵素の基質であるデオキシアデノシン 5'-三リン酸と競合すること及び DNA に取り込まれた後に DNA 鎖伸長を停止させることにより、HIV-1 逆転写酵素活性を阻害する。哺乳類の DNA ポリメラーゼ α , β 及びミトコンドリア DNA ポリメラーゼ γ に対するテノホビル二リン酸の阻害作用は弱い。

2. 抗ウイルス作用 (*in vitro*)

HIV-1 の実験株及び臨床分離株に対するテノホビルの抗ウイルス活性を、リンパ芽球細胞株、単球/マクロファージ初代培養細胞及び末梢血リンパ球において評価した。テノホビルの IC_{50} 値 (50% 阻害濃度) は、 $0.04\mu M \sim 8.5\mu M$ の範囲であった。

3. 薬剤耐性

テノホビルに対する感受性が低下した HIV-1 分離株を *in vitro* 試験により誘導した結果、これらのウイルスは逆転写酵素に K65R の変異が発現しており、テノホビルに対する感受性が 3~4 倍低下していた。本剤を他の抗ウイルス薬と併用した患者から、テノホビルに対して感受性が低下した HIV-1 が分離された。未治療症例に対する本剤+ラミブジン+エファビレンツの 3 剤併用療法では、ウイルス学的失敗例 29 例のうち、7 例からテノホビル耐性株が確認された。また、治療経験例では、本剤の治療によるウイルス学的失敗例 304 例のうち 14 例から耐性株が認められた。分離された耐性株を遺伝子型解析したところ、HIV-1 逆転写酵素に K65R の変異が発現していた。

4. 交差耐性

テノホビルで誘導された K65R 変異は、アバカビル、ジダノシン及びザルシタピンにより治療された症例から分離した HIV-1 株でも認められている。この変異株はエムトリシタピンやラミブジンに対する感受性も低下していたことから、K65R 変異ウイルスを有する患者では、これらの薬剤間で交差耐性を起こす可能性がある。

ジドブジン関連逆転写酵素変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N) を発現した HIV-1 分離株に対するテノホビルの活性を *in vitro* で評価した。20 例から分離した複数 (平均 3 ヶ所) のジドブジン関連変異を有する HIV-1 分離株において、テノホビルに対する感受性は 3.1 倍低下

していた。また、T69S 変異の後に二アミノ酸が挿入された多剤耐性株においても、テノホビルに対する感受性は低下していた。

3. 参加施設（研究協力者）と研究対象

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。対象症例は国内で承認されている抗HIV薬では、副作用の発生あるいは効果不十分であるため治療の継続が困難で、Vireadが有効と予想される症例とした。

表1 登録症例数と施設数

登録症例数	31 症例	
男性	24 症例	
女性	7 症例	
参加施設	8 施設	担当医師 20 名

4. 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

C. 研究結果

1. 治療効果（23例の中間評価）

中間報告をまとめる時点までにCD4陽性細胞数とHIV-RNAの変化について報告された23例における両者の変化の途中経過を下記にまとめた。

表2 CD4細胞数とHIV-1 RNA量の変化

CD4細胞数		HIV-RNA量	
増加	10	減少	13
不変	2	不変	2
減少	8	増加	4
不明&未記入	3	不明&未記入	4
合計	23	合計	23

2. 有害事象の報告

前記の 23 症例において報告された臨床検査値の異常変動を表 3 に示す。

表 3 臨床検査値の異常変動

項 目	数	項 目	数
白血球数 (3000~10000/ μ l)	4	GOT (<40 IU/L)	1
赤血球数 (300~600 万/ μ l)	1	GPT (<45 IU/L)	1
Hb (11~18 g/dl)	2	γ -GTP (2~70 IU/L)	4
Htc% (33~52)	2	BUN (<30 mg/dl)	0
血小板数 (10~40 万/ μ l)	0	クレアチニン (0.3~1.1 mg/dl)	1
好中球% (10~40)	9	尿酸 (2~8.5 mg/dl)	1
好酸球% (0~14)	0	総コレステロール (110~260 mg/dl)	2
好塩基球% (0~10)	0	中性脂肪 (50~150 mg/dl)	5
リンパ球% (20~50)	1	グルコース (60~120 mg/dl)	1
単球% (1~12)	4	尿蛋白 (-)	2
TP (6~9 g/dl)	0	尿糖 (-)	0
T-Bil (0.1~1.2 mg/dl)	0	尿潜血反応 (-)	0
		尿沈渣異常	2

有害事象として中等症以上の症状が報告された 2 症例について経過の詳細を下記に整理した。

表 4 有害事象の詳細

事象	内容
ID 年齢・性別 症状 重症度 薬剤との関連性 併用薬剤 発生経過 予後	1000114 28歳 女性 嘔気・嘔吐 中等症 関連あり アドフィード, ハンゲルソン, ピタメジン, カレトラ, レトロビル, ヴァイデックス EC, アゼプチン 2002年8月に発現、プリンペラン投与。2002年11月13日でレトロビル中止→嘔気 消失 レトロビル投与中止で有害事象の消失
ID 年齢・性別 症状・診断 重症度 薬剤との関連性 併用薬剤 発生経過 予後	1000570 33歳 女性 急性膵炎 中等症 関連が否定できない プローゼ, エピビル, ノービア, ザイアジェン, ガスター, ムコスタ 2002年10月9日よりTDF+ABC+3TC+APV+RTV開始。10/22より軽度の上腹部痛とハ ーゼの上昇があり、膵炎を疑い薬剤中止した。症状軽減したため、11/5に1回のみ同 メニューを内服するもvomitingのため中止。11/7より再び上腹痛とアマラーゼ1076、 リパーゼ1967と上昇、急性膵炎と診断した。絶食とフサン投与で軽快。 TDF, ABC, 3TC, APV, RTV 上記時期に投与されており、上記薬剤との関連は否定できな い。ガスター、ムコスタ11/2~6 PO。時期的に関連否定できず。

3. 詳細な情報が得られた5症例の治療経過

中間報告を作成する時点で比較的情報が多く得られていた5症例についてまとめたものを以下に示す。

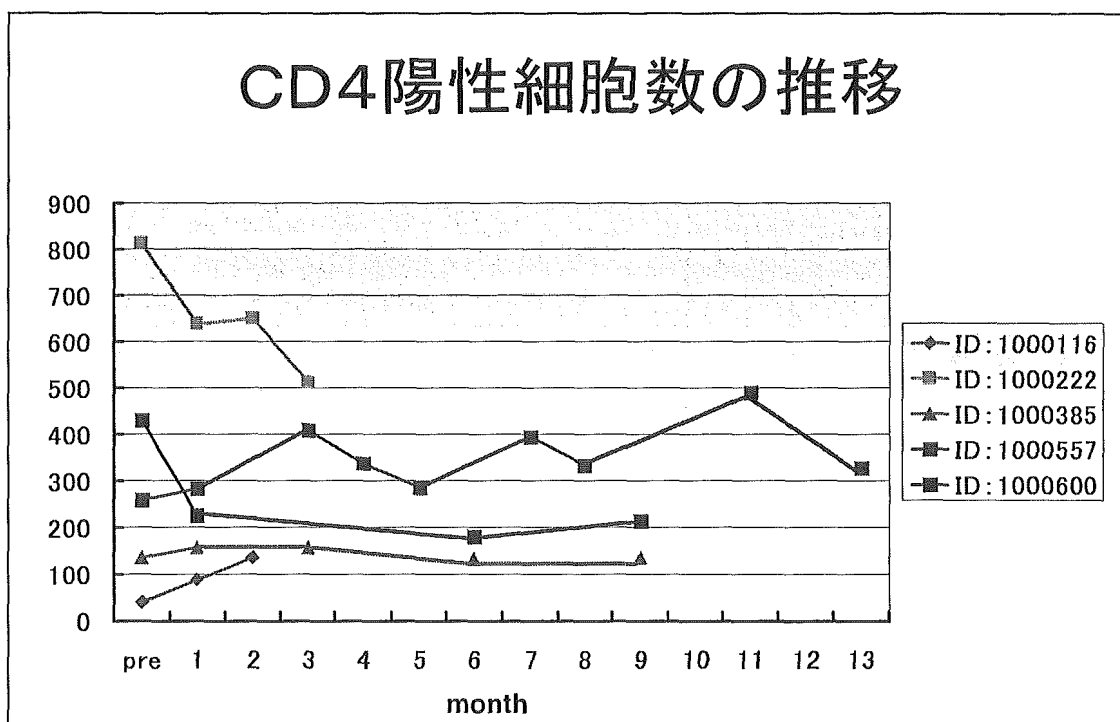
表5 5症例の概要

	ID	Age Sex	開始前 HIV RNA (copies/ml)	開始前 CD4 (μ l)	観察期間 (月)
1	1000116	30代 男	43000	40	2
2	1000222	30代 男	18000	812	3
3	1000385	70代 女	15000	136	9
4	1000557	20代 男	5000	260	13
5	1000600	30代 男	810	430	9

表6 各症例におけるHAARTの処方薬

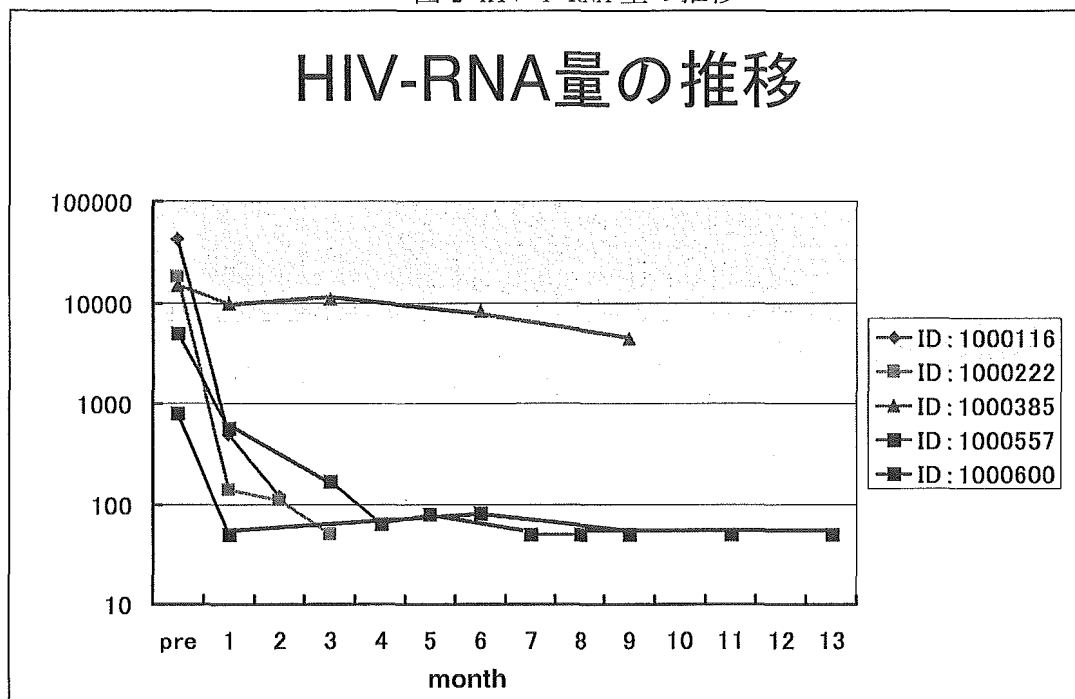
	ID	HAART			
1	1000116	Viread	Ziagen	Prose	Norvir
2	1000222	Viread	Epivir	Karetra	
3	1000385	Viread	Epivir	VidexEC	Viramune
4	1000557	Viread	Ziagen	Epivir	Karetra
5	1000600	Viread	Epivir	Stockline	

図1 CD4陽性細胞数の推移



CD4陽性細胞数は必ずしも増加しておらず、次に示すウイルス量の変化とは一致していない例が多いように見えるが、少数例の検討であることからここでは評価が難しい。

図2 HIV-1 RNA量の推移



1 症例を除き Viread を含む HAART への変更により HIV-1 RNA 量は急速に低下し、ほぼ良好な治療効果を示した。

表7 5 症例の耐性検査

ID	Anitivirogram Phenotype	Virtual Phenotype	Genotype 変異点
1 1000116	NVP (>52.6), DLV (54.6), EFV (206.7)	NVP (66.3), DLV (56.4), EFV (389.0)	77I, 90M/106I, 188L, 211K, 215F
2 1000222	N. T.	N. T.	N. T.
3 1000385	ZDV (11.3), 3TC (29.6)	ZDV (4.8), 3TC (58.2)	77I / 41L, 101Q, 184V, 215Y
4 1000557	N. T.	ZDV (9.7), NVP (58.7), DLV (146.9), EFV (310.6), NFV (39.4)	30N, 36I, 71V, 77I, 88D/67N, 70R, 100I, 103N, 211K, 215F, 219E
5 1000600	N. T.	N. T.	N. T.

HIV-1 RNA は ID#1000385 以外では順調に低下を示している。Viread は自身による K65R 変異やジドブジン関連逆転写酵素変異 (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F 又は K219Q/E/N) を持つと感受性が低下することが知られている。

D. まとめ

1. 本邦未承認の抗 HIV 薬 Viread (tenofovir) の使用が不可欠である患者のために、エイズ治療薬研究班の臨床研究を実施している。
2. これまでに 30 症例が登録され、29 症例に薬剤が供給され、随時治療成績の回収を行っている。
3. 2003 年 10 月における中間成績を報告した。
4. 有害事象も少なく臨床研究は順調に推移している。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版 年	ページ
	該当 無し						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
	該当無し				

IV 資料

1. 治療研究プロトコール

- 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
- 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

2. 研究班各種書式

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

実施計画書

Ver 1.0

2001年4月

厚生労働省エイズ治療薬研究班

治療担当医師へのお願い

この研究班は日本では未承認・適応症が未承認であるが、海外では目的疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。薬剤は主任研究者があらかじめ医師個人輸入として輸入していますが、実際には個々の医師が個人輸入したものと同等に扱い、個々の医師からも厚生労働大臣へ医師個人輸入のための念書を提出していただきます。研究班の円滑な運営と存続のために全ての報告書等を必ず返送していただかなければなりません。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、医薬品副作用被害救済制度の適応はありません。担当医師による患者への十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知してください。研究班では班員としての医師賠償責任保険への加入をお勧めしています。

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

XⅡ. 治療研究実施計画書等の改訂	20
XⅢ. 治療研究の終了	20
XⅣ・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）