

資料

- ・ PEG-IFN α -2bとリバビリン併用投与時の有害事象
- ・ リバビリンの妊娠への影響
- ・ インترونAとリバビリン併用による「脳出血」の報告に関して
- ・ 薬剤供給フローチャート
- ・ 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	4部
(2)研究班班員登録書	1部
(3)施設長承諾書	1部
(4-1)患者同意書	1部
(4-2) PEG-IFN α -2b自己注射投与の同意書	1部
(5)薬剤の受領書	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
(11)妊娠情報連絡票	1部
念書	1部

別冊

- ・ 「血友病およびその類縁疾患に合併したC型慢性肝炎に対するPEG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— Ver 2.0
- ・ 「血友病およびその類縁疾患に合併したC型慢性肝炎に対するPEG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」—薬剤投与状況— Ver 2.0
- ・ 「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」—治療経過報告書—
- ・ 「血友病およびその類縁疾患に合併したC型慢性肝炎に対するPEG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」—PEGインターフェロン自己注射写真解説書—

I. 治療研究の目的

厚生労働省エイズ治療薬研究班は、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型慢性肝炎のみを併発している症例に対するPEGインターフェロン α -2b（以下 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る。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。

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（別冊）「血友病およびその類縁疾患に合併したC型慢性肝炎に対するPEG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—および同意書を手渡し、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。
- ・ PEG-IFN α -2bを自己注射による投与を患者が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」も作成する。（自己注射の同意は患者登録後に行っても良いが作成した同意書は研究班事務局に郵送すること。）

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およ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) 治療の効果およ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

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。

投与期間のうち、PEG-IFN α -2bは週1回皮下投与し、リバビリンは1日2回の連日投与とする。投与開始2週間は入院が望ましい。PEG-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。

PEG-IFN α -2b 1.5 μ g/kg皮下注射(週1回投与)	
リバビリン(600,800または1,000mg/日)連日内服投与	
48週間	24週間
投与期間	投与終了後観察期間

【重要】 PEG-IFN α -2bの投与方法

PEG-IFN α -2bは皮下注射によって投与すること。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、皮下注射でなく筋肉内注射した場合には、筋肉内出血をおこすことがあるので十分注意すること。

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関連マーカー等の測定を行う。

4. 研究実施期間

2002年6月 ～ 2004年12月

5. 目標症例数

C型慢性肝炎のみ発症群，およびC型慢性肝炎とHIVの両者併発群をあわせて100例。

IV. 治療薬

● PEG-IFN α -2b

一般名:Peginterferon alfa-2b(USAN)

品名:PEG-Intron

剤形:注射用乾燥製剤(バイアル)

表示:PEG-Intron 150 μ g/0.5ml "study P02910"

含量:本剤は1バイアルあたり、0.7mlの添付注射用水で溶解したとき、0.5mlの溶液中にPEG-IFN α -2bとして150 μ gを含有する。スクロース、ポリソルベート80を含有する。

貯蔵方法:冷蔵保存(2~8°C)

添付注射用水:日本薬局方20ml注射用水(室温保存)

● リバビリン

一般名:Ribavirin(INN)

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

品名:レベトール(Rebetol)

剤形:カプセル剤

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。

包装:1箱当たり140カプセル(200mg/カプセル)入りである。

貯蔵方法:室温保存(2~25°C)

V. 患者の選択基準および除外基準

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

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、治療開始2ヶ月前から投与終了6カ月後まで、嚴重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。治療中および投与終了6ヶ月間の男性患者には、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。 「リバビリンの妊娠への影響」を参照

- 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。

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
ヌクレオシドアナログ類: リバビリンが*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、リバビリン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リバビリン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リバビリンの同時使用を再検討すること。

リバビリン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。

リバビリン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。(リバビリン海外添付文書より)

抗HIV剤とリバビリンの併用による乳酸アシドーシスの発症に関して

HAART中のHIV/HCV共感染患者にIFNとリバビリンの併用療法を施行した15例中2例で多臓器不全と乳酸アシドーシスが報告 (Lancet 357:280-281, 2001) されている。ヌクレオシドアナログで治療中の患者ではリバビリン併用による肝炎の治療によってミトコンドリア毒性が増強されるリスクがあり、治療中は十分な観察が必要である。

Drug Interactions.Nucleoside analogues

Administration of nucleoside analogues has resulted in lactic acidosis. Coadministration of ribavirin and nucleoside analogues should be undertaken with caution and only if the potential benefit outweighs the potential risks. (リバビリン米国添付文書より)

- 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7万/mm³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

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

【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(p13)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)
- 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

VI. 患者に対する投与

1. 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。

● 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、「2. 治験薬の減量、休薬および投与中止規定」に該当する場合を除き、設定した投与液量を以後継続して投与する。

注射溶液の調整並びに投与方法としては、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、以下に示す投与液量を皮下投与することとなる。

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

「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こと。

自己注射方法、注意点、許可証は「血友病およびその類縁疾患に合併した C 型慢性肝炎に対する PEG 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」—薬剤投与状況—に添付してある。

登録時の体重	1回あたりの投与量		
	投与量		投与液量
	($\mu\text{g}/\text{kg}$)	($\mu\text{g}/\text{回}$)	(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 μg の PEG-IFN α -2b を含有

《注意》 投与期間中に体重変動があった場合も、「減量・投与中止規定」に該当しない限り、原則として初回投与量を変更しないこととする。

原則として PEG-IFN α -2b は、投与期間を通じて、毎週、同じ曜日に投与する。患者の都合等により同じ曜日に来院することが不可能な場合は、患者の都合のよい日に投与日を変更して差し支えないが、少なくとも、前回の投与から48時間は間隔をあけること。また、投与開始日を基準として投与週を決定し、各週に1回の投与とすること。

【重要】 PEG-IFN α -2b の投与方法

PEG-IFN α -2b は皮下注射によって投与すること。血友病およびその類縁疾患の出血性疾患患者に対して、皮下注射でなく筋肉内注射した場合には、筋肉内出血をおこすことがあるので十分注意すること。

● 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、「2. 治験薬の減量、休薬および投与中止規定」に該当する場合を除き、以後継続して48週間、連日経口投与(朝・夕食後)する。ただし、臨床検査実施日で朝食を摂らずに来院する必要がある日は、朝分を空腹時に服用する。

登録時の体重	1日あたりの投与量 (mg/日)	用法
40 kg を超え 60 kg 以下	600 mg	朝食後: 200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後: 400 mg (200 mg カプセル 2 個)
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg	朝食後: 400 mg (200 mg カプセル 2 個) 夕食後: 400 mg (200 mg カプセル 2 個)
80 kg を超え 100 kg 以下	1,000 mg	朝食後: 400 mg (200 mg カプセル 2 個) 夕食後: 600 mg (200 mg カプセル 3 個)

《注意》 投与期間中に体重変動があった場合も、「減量・投与中止規定」に該当しない限り、原則として初回投与量を変更しないこととする。

2. 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。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。

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	投与量の復帰
ヘモグロビン (g/dL)	8.5以上, 10未満	●			不可*
	8.5未満			●	
好中球数 (/mm ³)	500以上, 750未満		●		可能**
	500未満			●	
血小板数 (万/mm ³)	3以上, 5未満		●		可能**
	3未満			●	

*注意 1: ヘモグロビン減少による減量時の初回投与量への復帰

ヘモグロビンの減少により, リバビリンの投与量を減量した場合は, ヘモグロビン値が回復しても投与量の復帰(初回投与量への増量)は行わないものとする。

**注意 2: 好中球数/血小板数減少による減量時の初回投与量への復帰

好中球数あるいは血小板数の減少により, PEG-IFN α -2b を減量した場合は, 減量後, 好中球数が 750 /mm³ 以上あるいは血小板数が 8 万/mm³ 以上に増加したときは, 治療担当医師の判断で, PEG-IFN α -2b の投与量の復帰(初回投与量への増量)を実施できるものとする。ただし, 投与量の復帰に際しては, 減量処置後 4 週間以上の期間をあけることとし, 初回投与量への復帰後, 再び好中球数あるいは血小板数の減少が認められ

た場合は、再度本規定に従って減量・投与中止を行う。

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。

減量時の投与量については、各投与群で定めた減量用量(「3. 治験薬の減量・投与中止方法」参照)とする。減量後、減量理由の有害事象が軽快・消失した場合は、治療担当医師の判断で、投与量を初回投与量に復帰させることができる。

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も、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。

3. 治験薬の減量・投与中止方法

● PEG-IFN α -2b

投与期間中、減量規定(「2. 治験薬の減量、休薬および投与中止規定」参照)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。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。

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) ↓	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

● リバビリン

投与期間中、減量規定(「2. 治験薬の減量、休薬および投与中止規定」参照)に該当した場合、以下の投与量に減量する。

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。

登録時の体重	減量時の1日あたりの投与量 (mg/日)	用法
40 kg を超え 60 kg 以下	600 mg → 400mg	朝食後:200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後:200 mg (200 mg カプセル 1 個)
60 kg を超え 80 kg 以下	800 mg → 600mg	朝食後:200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後:400 mg (200 mg カプセル 2 個)
80 kg を超え 100 kg 以下	1,000 mg → 600mg	朝食後:200 mg (200 mg カプセル 1 個) 夕食後:400 mg (200 mg カプセル 2 個)

4. 併用薬剤

合併症およ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。

① 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 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. 調査, 検査, 観察

1. 患者登録時調査

患者登録時に次の調査を行い, 「患者背景記録用紙」に記入し, 「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, 妊娠している可能性(性的パートナーを含む), 授乳中か否か(女性の場合), 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, 飲酒歴, B型肝炎の有無, 他の肝障害(アルコール性肝障害・薬剤性肝障害・自己免疫性肝炎など)の有無, 肝硬変および肝細胞癌の合併, 既往(食道静脈瘤破裂・腹水・肝性脳症), 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

アレルギー素因, 糖尿病の有無, 自己免疫性疾患の有無, 甲状腺機能異常の有無, 悪性腫瘍の有無, ヘモグロビン異常症の有無, 抑うつ傾向の有無, 精神・中枢神経障害の有無, 臓器移植歴(角膜・毛移植は除く), 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)患者登録前の検査

一般検査(血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 心電図検査, 胸部X線検査)

甲状腺機能検査(FT3, FT4, TSH)

自己免疫疾患スクリーニング検査(抗核抗体)

腹部超音波検査(もしくは腹部CT検査)

妊娠検査(女性のみ)

ウイルス学的検査

①HCV 関連マーカー

HCV RNA量 (アンプリコアHCVモニター法), ウィルスタイプ

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)研究班用SRL検査

患者登録後に研究班用SRL検査(HCVコアジェノタイプ:HCVRT-PCR定量とHCV-genotypeを組み合わせた検査)の伝票と専用試験管を担当医師宛てに送付する。治療前, 治療開始24週後, 治療終了時, 治療終了24週後の4ポイント分をまとめて送付するので時期が来たら採血をして株式会社エスアールエルに提出する。

HCV-RNAがPCR増幅された場合にはcore領域シーケンス検査も同時に行う。

2. 治療時の観察, 調査, 検査項目および実施時期

1)「薬剤投与状況」の記入

PEG-IFN α -2bの自己注射の有無に限らず患者にはPEG-IFN α -2bとリバビリンの「薬剤投与状況」を記入してもらい, 自覚症状を感じたときには当該症状の内容を記録してもらおうように指導する。来院時に持参してもらい, 担当医師は記載内容を確認し, 必要に応じて追加検査, 投薬指導などをおこなっていく。治療期間が終了したら治療担当医師は「薬剤投与状況」を回収し保管し, 必要事項は「治療経過報告書」に転記する。

2) 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。

3) リバビリンの服薬状況

リバビリンの服薬状況について次のいずれかを確認する。

「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」

4) PEG-IFN α -2bのプリック試験(投与開始直前)

プリック試験実施方法

試験薬剤	検体	PEG-IFN α -2b
	対照液	生理食塩水
手技	①あらかじめ被験者の前腕の掌側に薬剤を一滴垂らし、皮膚に対して水平方向に針を持ち、液を通して皮内に針を一回刺し、軽く持ち上げた後針を抜く。 ②15分後に膨疹と紅斑の直径を測定する。	
陽性判定基準	膨疹平均5mm以上、又は紅斑平均15mm以上を陽性とする。 プリック試験の結果が陽性の場合、生理的食塩水を用いて同様にプリック試験を行い、同程度に膨疹が現れたときには、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。

5) 臨床検査(「調査スケジュール」参照)

(1) 検査時期

①血液学的検査

投与直前,投与開始後1,2,3,4,6,8,12,16,20,24,28,32,36,40,44,48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1,2,3,4,6,8,12,16,20,24,28,32,36,40,44,48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2,4,12,24,36,48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4,12,24,36,48週目

⑤妊娠検査(妊娠可能な女性のみ)

投与直前, 投与中および投与終了後24週目まで適宜

⑥HCV関連マーカー

1)HCV RNA量:

投与前,投与開始後4,12,24,36,48週目,投与終了後4,12,24週目

2)HCV コアジェノタイプ: (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,48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4,8,12,16,24,28,32,36,40,48週目,投与終了後4,12,24週目

(毎月の検査を原則とする。同月2回目の場合には検査日をずらすことも可)

⑧HBV関連マーカー(HBV感染者のみ)

投与前,投与開始後4,12,24,36,48週目,投与終了後4,12,24週目

(2) 検査項目

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)

[HCVコアジェノタイプ: 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

(3) 検査値の記入

各検査値については「治療経過報告書」(別冊)に記入する。各医療機関の基準値より、正異を判断する。「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、基準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

(4) 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. 評価, 有害事象

1. 有効性評価方法

ウイルス血症改善度および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

ウイルス血症改善度

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	データの欠測があり、判定が確定しない症例

副次的評価項目

①ウイルス血症改善度

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	データの欠測があり、判定が確定しない症例

②GPT改善度

投与終了時、および投与終了後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	データの欠測があり、判定が確定しない症例

2. 有害事象

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「治療経過報告書」(別冊)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</p> <p>②生命を脅かすもの</p> <p>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</p> <p>④永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの</p> <p>⑤先天異常を来すもの</p> <p>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および科学的根拠に基づいて判断する必要がある，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03-3518-6012に連絡する。

6) 妊娠を確認した場合の対応

患者とその性的パートナーには，治療研究参加中は厳重な避妊指導を適宜おこなっていく。治療期間および観察期間中に妊娠していることが判明した場合には，次のように対応する。

連絡を受けた治療担当医師は速やかに治療を休止(PEG-IFN α -2bとリバビリン両剤の休止)させて、「妊娠情報連絡票」を記入し研究班班長FAX03-3340-5448に連絡する。

奇形児・異常児・胎児死亡の確率が高いことを患者およびパートナーに十分説明する。妊娠を継続する場合には、治療は中止(PEG-IFN α -2bとリバビリン両剤の中止)し、患者本人およびパートナーの「妊娠継続確認書」を作成し、妊娠・分娩の調査をおこなう。

治療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FAX03-3518-6012に連絡する。リバビリン投与が中止されても男性患者体内にはリバビリンが残存することをよく説明し、妊娠している女性パートナーとの性交渉は禁止するように指導する。

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

全体および各症状(項目)について、投与群別に有害事象および副作用の発現例数、件数およ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FAX03-3518-6012に連絡する。

また中止時期、中止理由およ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. 治療研究の一部およ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およ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)および患者識別番号(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、有効性およ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。

X IV . 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検査医学科 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 内線 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

〒101-0023 東京都千代田区神田錦町3-20 錦町安田ビル

TEL 03-3518-6011 FAX 03-3518-6012