

PEG-IFN α -2bとリバビリンの入手方法

1. PEG-IFN α -2bとリバビリンの併用療法を希望する担当医師はまず「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」の資料希望用紙（厚生労働省エイズ治療薬研究班ホームページにあります）に資料郵送先と資料希望部数を明記して、エイズ治療薬研究班FAX03-3340-5448 まで送付して下さい。おろかえし治療研究実施計画書、患者説明用文書、患者同意書、患者背景記入用紙、薬剤請求用紙などの資料を郵送いたします。
2. 治療研究実施計画書の内容を良く理解し、患者説明用文書を用いて当該患者に良く説明してください。
3. 患者の希望と同意が得られましたら、患者背景記入用紙、1)患者登録確認書・治療薬供給申請書をエイズ治療薬研究班FAX03-3340-5448 まで送付して下さい。なおエイズ治療薬研究班の班員でない医師の方は 2)研究班班員登録書、3)施設長承諾書もFAXしてください。2)研究班班員登録書、3)施設長承諾書の原本はエイズ治療薬研究班事務局に郵送してください。
4. 4-1)患者同意書は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
に郵送して下さい。PEG-IFN α -2bを自己注射で投与希望の場合は 4-2) PEG-IFN α -2b 自己注射同意書もエイズ治療薬研究班事務局に郵送してください。（登録後でも可能です）
5. 送付された書類の確認が完了しましたら、PEG-IFN α 2b、添付注射用水、リバビリンを発送いたします。薬剤投与状況用紙、PEG インターフェロン自己注射写真解説書および治療経過報告書も同封いたします。
6. 株式会社エスアールエルから4回分（治療前、投与開始24週後、治療終了時、治療終了後24週後）のHCV 定量+genotype（HCV コアジェノタイプ）の専用伝票と採血管を発送します。
7. 薬剤が到着しましたら 5)薬剤受領書と念書を
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
に郵送して下さい。
8. 継続投与が可能な場合には 1)患者登録確認書・治療薬供給申請書を用いてPEG-IFN α 2bとリバビリンを請求して下さい。

9. 治療経過中に有害事象が生じた場合、もしくは治療研究が中止と判断された場合にはそれぞれ
9)有害事象発生報告書、10)治療研究中止報告書を記入のうえ

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
FAX 03-3518-6012

に文書を送付して下さい。

10. 治療研究が終了しましたら治療経過報告書を作成していただき

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

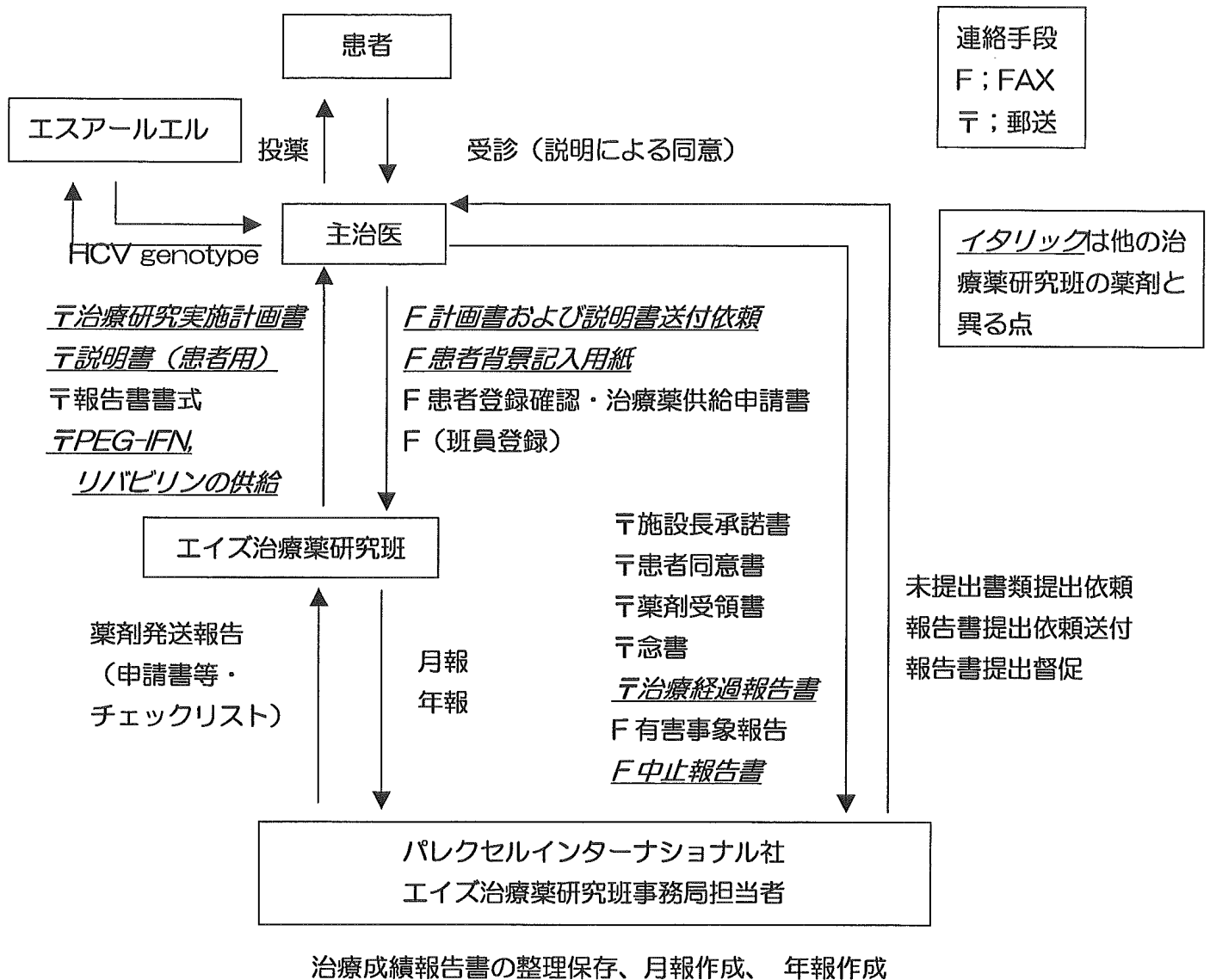
に郵送して下さい。

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。

厚生労働省エイズ治療薬研究班

治療研究フローチャート



事務局機能の充実のために文書の回収、整理、保管をパレクセルインターナショナル社へ委託しています。

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 EXT5086 FAX 03-3340-5448

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

Ribavirinの妊娠への影響(妊娠に関する海外市販後報告)

シェリング・プラウ米国本社では、リバビリンを服用した女性患者及び男性患者の女性パートナーの妊娠に関する調査を発売時から全世界で実施している。2001年9月30日現在、834例についての情報が得られており、その詳細を以下に示す。

1.女性患者及び男性患者の女性パートナーにおける妊娠確認後の経過

女性患者及び男性患者のパートナー(834例)における妊娠確認後の経過について、健康児出産、健康児出産以外(先天異常、小児疾患、胎児死亡、中絶)、妊娠中及び不明の別に示した。また、症例ごとに、妊娠が確認された時期、また報告された先天異常および小児疾患について示した。

妊娠確認後の経過

妊娠の経過	女性患者	男性患者の女性パートナー
健康児出産	34 (18%)	151 (24%)
先天異常 ^a	2 (1%)	7 (1%)
小児疾患	—	1 (<1%)
胎児死亡 ^b	22 (11%)	45 (7%)
中絶 ^b	49 (26%)	86 (13%)
妊娠中	27 (14%)	90 (14%)
不明	58 (30%)	262 (41%)

a 出産例(早産1例, 正期産1例), 自然流産例(1例), 中絶例(6例)で確認された。 b 先天異常を除く

1)女性患者の妊娠経過

リバビリンを服用した女性患者自身が妊娠した192例が報告されている。

妊娠中の27例と不明の58例を除いた107症例について解析した。

- 45.8%が中絶された。
- 31.8%が健児を出産した。
- 20.6%が死産、1.9%に先天異常。

2)男性患者の女性パートナーにおける妊娠確認後の経過

リバビリンを服用した男性患者のパートナーが妊娠した642例が報告されている。

妊娠中の90例と経過不明の262例を除いた290症例について解析した。

- 86例、29.7%が中絶された。
- 52.1%が健児を出産した。
- 15.5%が死産、2.4%が先天異常。

3)妊娠中と経過不明例を除いた290症例の妊娠確認後の経過について、男性患者の服薬時期とパートナーの妊娠時期により分類し以下に解析した。

- 服薬前の妊娠が56例。
- 服薬中・終了後1ヶ月以内が163例。
- 終了後1ヶ月以降が56例。
- 不明が15例であった。

男性患者のリバビリン服薬とパートナーの妊娠時期

	服薬開始前	服薬期間中終了後 1ヶ月以内	服薬終了後 1ヶ月以降	不明
総数	56	163	56	15
健康児出産	49	71	26	5
先天異常	0	4	3	0
小児疾患	0	0	1	0
胎児死亡 ^a	6	22	14	3
中絶 ^a	1	66	12	7

^a 先天異常を除く

インターフェロン α 2bとリバビリン併用療法における 「脳出血」の報告について

2002年9月、市販のイントロンA（インターフェロン α 2b）と市販のレベトール（リバビリン）による慢性C型肝炎の治療中に、脳出血が認められた症例がシェリング・プラウ社より報告された。4例の「脳出血」（2例死亡）と1例の「硬膜下血腫」（死亡）であった。その後の調査で合計16例（4例死亡）の報告があった。ほとんどが高血圧症または糖尿病を合併した症例であった。なお、平成13年12月に日本でリバビリンが発売されてから約26,000人に併用療法がおこなわれたと推定されており、今回はその中での報告である。イントロンA単独療法においては、「使用上の注意」として重大な副作用の項目に「脳出血」（0.1%未満）が記載されていたが、イントロンAとリバビリン併用療法にも「脳出血」（頻度不明）が追加されることになった。同薬剤との因果関係は不明ではあるが、高血圧症、糖尿病を合併している場合には、十分注意して治療する必要があり、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置をおこなうことが重要である。次頁にシェリング・プラウ社より出された安全性情報（2002年9月、10月続報）を掲載する。

厚生労働省エイズ治療薬研究班「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」では、糖尿病合併の場合にはインターフェロン治療によって糖尿病コントロールが不良になることがあるために、本治療研究参加に対しては除外基準となっている。高血圧症の合併例に対しては、担当医師は十分な観察をし、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置をおこなうこととする。

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

この説明書や口頭での説明についてわからないことがあれば、どんなことでも気軽に質問してください。

説明が理解できましたら、治療研究に参加(治療を希望)するかをあなた自身の判断で決めてください。

説明担当医師

年 月 日

妊娠中の治療禁止および避妊についての注意

- リバビリンを妊婦が服用した場合には胎児への影響(奇形, 死亡)があると報告されています。
- リバビリンを服用している男性の精子で受精した場合に異常児を発生する可能性があります。
- リバビリンを服用している男性が妊婦と性交渉をした場合, 移行した精液中のリバビリンが胎児に影響(奇形, 死亡)する可能性があります。
- リバビリンの影響は数ヶ月間続きます。

以上より次のことを守ってください。

女性患者の方に

1. 妊娠中の方には本治療は禁止します。
2. 妊娠可能な女性は, 確実に妊娠していないことが判明してから治療を受けてください。
3. 治療開始2ヶ月以上前から治療終了後6ヶ月までは厳重な避妊をおこなってください。
4. 性的パートナーにも, 避妊の必要性を十分に理解してもらってください。

男性患者の方に

1. 性的パートナーが妊娠している場合には本治療研究には参加できません。
2. 性的パートナーが妊娠していないことが確実に判明してから治療を受けてください。
3. 治療開始2ヶ月以上前から治療終了後6ヶ月までは厳重な避妊をおこなってください。
4. 性的パートナーにも, 避妊の必要性を十分に理解してもらってください。
5. 治療終了後6ヶ月までは, 妊娠の疑いがある女性との性交渉は絶対に禁止してください。

1. インターフェロンとリバビリンの併用療法について

C型肝炎ウイルスの感染によって起こるC型肝炎は、本邦では約140万人の患者がいると考えられています。活動性C型慢性肝炎は病状が進むと肝硬変に、さらに肝細胞癌に進展することがあります。現在日本国内では、C型慢性肝炎に対する治療としてインターフェロン療法がおこなわれてきました。インターフェロン単独療法では1bタイプのC型肝炎ウイルスやウイルス量が多い場合には治療効果は十分ではありませんでした。インターフェロンと抗ウイルス剤であるリバビリンを併用することで、C型慢性肝炎に対する治療の有効性が高まること、アメリカやヨーロッパで行なわれた臨床試験で明らかにされ、その後、欧米ではこのインターフェロンとリバビリンの併用療法がおこなわれています。日本でも臨床試験の結果その有効性が明らかとなり、2001年11月に医薬品として承認され使用されています。

2. PEGインターフェロンとリバビリンの併用療法について

今回の治療で使用するPEGインターフェロンは、インターフェロンにポリエチレングリコール(PEG)を結合させた薬剤で、体内に長くとどまり効果を発現することを目的に改良されたものです。従来のインターフェロンは連日または週3回の注射が必要でしたが、この長期作用型インターフェロン(PEGインターフェロン)の場合には週1回の注射でその効果が発現されます。現在、欧米では医薬品としての承認がされており、日本でも2001年7月から臨床試験がおこなわれています。従来のインターフェロンとリバビリンの併用療法との比較では、欧米の臨床試験のまとめを表に示しますように、PEGインターフェロンの有効性が幾分高いように思えますが、この試験の時に使用された従来型インターフェロンは1回300万単位の少ない量が投与されています。現在、日本で使用されているインターフェロンの量は600万単位以上であり、300万単位より有効性が高くなることが予想されます。日本国内臨床試験では従来型インターフェロン600万単位との比較試験がおこなわれている途中であり、正確な結果はまだ出ておりません。

表. PEGインターフェロン α -2b + リバビリン群およびインターフェロン 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(%) (国外臨床試験)

PEGインターフェロン/ インターフェロン α -2b	PEGインターフェロン α -2b 1.5 μ g/kg (1回/週 \times 48週)	インターフェロン α -2b 300万IU (3回/週 \times 48週)
リバビリン(連続投与)	> 10.6 mg/kg/日 (48週間)	> 10.6 mg/kg/日 (48週間)
症例数	188人	483人
全症例	61 %	47 %
HCV genotype 1	48 %	34 %
HCV genotype 2/3	88 %	80 %

3. 治療研究の目的について

PEGインターフェロンとリバビリンの併用療法は欧米では認められていますが、日本では現在、医薬品として承認を受けるために準備中です。今回、厚生労働省エイズ治療薬研究班は、血液製剤によってC型慢性肝炎を合併した血友病およびその類縁疾患患者の治療を目的に、シエリング・プラウ社よりPEGインターフェロンとリバビリンの供給を受け、治療担当医師に無償供給することになりました。治療研究の内容は治療の効果と安全性を再確認するものであり、治療内容は日本国内臨床試験の方法に準じて行います。また欧米ではPEGインターフェロンは自己注射投与が認められており、今回の治療研究では自己注射の安全性についても検討していきます。

4. 治療研究の方法および内容について

1) 登録までの調査

あなたがこの治療研究に参加していただくことに適しているかどうかを治療担当医師が確認し、治療研究に参加して頂くための説明を行い、参加を同意された場合にこの治療研究の対象者として登録いたします。

あなたがこの治療研究に適しているかどうかを次の項目により判断いたします。

- C型慢性肝炎患者を合併した血友病あるいはその類縁疾患であり、治療を必要とする方。
- リバビリンは胎児への影響(奇形、死亡)、精子数減少および精子の形態変化などが観察されており、投与開始2ヶ月以上前から投与終了6ヵ月後までの間、嚴重な避妊が必要となります。治療担当医師から避妊の必要性に関し十分な説明を受け、理解し、適切な避妊が可能なる方(あなた自身だけでなく、性的パートナーのいる方は、相手の方にも協力してもらうよう十分話して下さい)。
- 治療開始前の検査においてGPTに異常を認め、かつHCV RNAが陽性の方。
- 治療開始前の最も新しい検査値のうち、ヘモグロビンが11 g/dL以上、血小板数が7万/mm³以上の方。
- HIV感染を合併している方では、CD4数が200/mm³以上で状態の安定している方。抗HIV療法を受けている場合には治療開始もしくは変更してから原則的には6ヵ月以上経過して安定している方。
- 年齢が18歳以上70歳未満の方。
- 体重40kgを超えて100kg以下の方。
- 本人から同意を得ることが可能な方。
- PEGインターフェロンを自己注射で投与する場合には、注射操作の注意点をよく理解でき、問題なく自己注射が可能と担当医師が判断した方。

また、次の項目に該当していないことも条件となります。

- 妊婦、妊娠している可能性のある方、又は授乳中の方。
- 性的パートナーが妊娠している男性患者の方。
- 抑うつ傾向、精神神経障害、てんかん、中枢神経障害のある方。
- 自己免疫性疾患のある方。
- 糖尿病のある方。
- 甲状腺機能異常のある方。
- ヘモグロビン異常症のある方。
- 悪性腫瘍のある方。
- 重篤な合併症を有する方、特に心、骨髄、腎、肺機能が十分に保たれていない方。(治療前の心電図検査で治療を行う上で問題となる検査結果が確認された方、あるいは6ヶ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方)。
- 臓器移植の提供をうけた方。(角膜移植と毛移植は除きます)
- 治験薬を投与すると何らかの危険性が生じ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者として不相当と判断した方。
- インターフェロン製剤又はリバビリンに類似した薬剤に対して過敏症をこれ迄に示したことがある方。
- ワクチンなどの生物製剤に対して、過敏症のある方。
- アルコール性肝障害、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害、肥満性肝障害などC型慢性肝炎以外の理由で肝障害のある方。
- 肝性脳症、食道静脈瘤破裂、および腹水にかかったことのある方
- 治療開始前に実施された検査(エコー、CT等)により肝硬変及び肝細胞癌にもかかっていることが確認された方および現在治療中の癌患者の方。
- HIV感染を合併している場合にはCD4が $200/\text{mm}^3$ 未満の方、急性の日和見感染のある方。
- 他の臨床試験の途中である方。
- その他、治療担当医師が本治療研究の対象として不相当と判断した方。

2) 投与量, 投与方法, 投与スケジュール

PEGインターフェロン(PEG-IFN α -2b)週1回皮下注射+リバビリン毎日内服

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

治療期間は48週間(約1年間)ですが, その後, 治療効果やあなたの病気の状態を治療終了後も24週間(約6カ月)観察するため合計72週間(約1年6ヶ月)を治療研究期間とします。投与期間のうち, PEGインターフェロンについては1週間に1回皮下注射します。リバビリンについては48週間の投与期間を通して1日2回内服していただきます。投与量は体重によって異なりますので医師から十分説明を受けてください。治療開始2週間は入院が望ましいです。

PEGインターフェロンの自己注射を希望される方は医師から注射の方法, 注意事項(別冊「薬剤投与状況:PEGインターフェロン自己注射方法」, 「PEGインターフェロン自己注射写真説明書」)について指導を受けてください。血液検査, 副作用の確認およびリバビリン内服状況を把握するために, 当初は1週間に1回は外来に来ていただきます。また治療初期の数回は医師あるいは看護師のもとで自己注射して, 注射方法を確認してもらってください。副作用の状況によっては更に頻回の通院をして, 検査を受けていただくこともあります。その後状態が安定してからも2週間隔で来院していただきます。なお, 体調異変および体調不良時には必ず担当医に連絡をとってください。副作用に気づかないまま治療を継続するのは大変危険です。また, 投与終了後も2~4週間隔で当院に来院していただき, 検査を受けていただくことになります。

PEGインターフェロン α -2b及びリバビリンは下記の要領で投与します。

● PEGインターフェロン α -2b

投与量は1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [1.250~1.875 $\mu\text{g}/\text{kg}$]とし、週1回、48週間、皮下投与します。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、薬剤の減量・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します。

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(日本薬局方20mL注射用水を使用)に溶解し、以下に示す投与液量を皮下投与します。

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中に150 μg のPEG-IFN α -2bを含有します。

《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ません。

● リバビリン

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、薬剤の減量・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、毎日経口投与(朝食後・夕食後)します。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します。

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ません。

5. 予測される副作用及び危険性または不便性について

担当医師から説明を受けて、十分に理解してください。

妊娠中の治療禁止および避妊についての注意

- リバビリンを妊婦が服用した場合には胎児への影響(奇形, 死亡)があると報告されています。
- リバビリンを服用している男性の精子で受精した場合に異常児を発生する可能性があります。
- リバビリンを服用している男性が妊婦と性交渉をした場合, 移行した精液中のリバビリンが胎児へ影響(奇形, 死亡)する可能性があります。
- リバビリンの影響は数ヶ月間続きます。

以上より次のことを守ってください。

女性患者の方に

- 妊娠中の方には本治療は禁止します。
- 妊娠可能の女性は, 確実に妊娠していないことが判明してから治療を受けてください。
- 治療開始2ヶ月以上前から治療終了後6ヶ月までは厳重な避妊をおこなってください。
- 性的パートナーにも, 避妊の必要性を十分に理解してもらってください。

男性患者の方に

- 性的パートナーが妊娠している場合には本治療研究には参加できません。
- 性的パートナーが妊娠していないことが確実に判明してから治療を受けてください。
- 治療開始2ヶ月以上前から治療終了後6ヶ月までは厳重な避妊をおこなってください。
- 性的パートナーにも, 避妊の必要性を十分に理解してもらってください。
- 治療終了後6ヶ月までは, 妊娠の疑いがある女性との性交渉は絶対に禁止してください。

治療期間および観察期間中に妊娠が判明した場合には速やかに担当医師に報告してください。

胎児奇形・胎児死亡の危険性があります。妊娠が継続される場合には本治療は中止となります。

貧血について

リバビリンは投与開始約4~6週間までヘモグロビンが減少を続け, その後低下した状態が継続することが予測されており, 投与終了後4~8週間でヘモグロビン値は回復することが報告されています。なお, ヘモグロビン減少(貧血)により, 運動後の息切れ, 動悸, めまい, 耳鳴, 頭重感, 頭痛などの症状が起こることも予測されます。症状があらわれたときは担当医に連絡してください。

ヘモグロビンが10g/dL未満となる場合にはリバビリンは減量します。ヘモグロビンが8.5g/dLを下回るようなら中止します。なおこの副作用は通常投与終了後には回復します。

好中球数ならびに血小板数の減少について

PEGインターフェロン α -2bの投与によって好中球(白血球の種類)数または血小板数が減少することがあります。必要に応じてPEGインターフェロン α -2bの投与量を変更することがあります。場合によっては治療を中止することもあります。なおこの副作用は通常投与終了後に速やかに回復します。

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

試験管内実験においてリバビリンが抗HIV剤のジドブジンとスタブジンのリン酸化を阻害するという報告がありました。しかし臨床的意味は不明であり、併用投与によって抗HIV剤の効果が弱くなり、HIV感染症の状態が悪化したという報告はありません。しかし、これらの試験管内実験の結果は併用された場合にHIV血症の増悪を招く可能性を示唆しています。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併用する患者は、血漿HIV RNA値を慎重に観察することが望ましいといわれています。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も必要となります。

なお、リバビリンは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には影響はないと考えられています。(リバビリン海外添付文書を参考)

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

抗HIV療法中にIFNとリバビリンによるC型慢性肝炎の治療をおこなったHIVとHCV共感染患者15症例中2例で多臓器不全と乳酸アシドーシスの発症の報告がありました。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とされています。(リバビリン米国添付文書を参考)

イントロンAとリバビリン併用による「脳出血」の報告に関して

市販薬イントロンA(インターフェロン α 2b)と市販薬レベトール(リバビリン)によるC型慢性肝炎の治療中(国内約26,000人)に、16例(4例死亡)の脳出血がみられたことについて、2002年9月および10月にシェリング・プラウ社より報告がありました。ほとんどが高血圧症または糖尿病を合併していたことですが、そうでない症例もありました。これまでのインターフェロン単独療法中にも重大な副作用項目として「脳出血」(0.1%未満)があげられています。同薬剤との因果関係は明らかではありませんが、高血圧症、糖尿病を合併している場合にはとくに注意して治療する必要があります。

なお、本治療研究で使用しているPEGインターフェロンはインターフェロン α 2bにPEG(ポリエチレングリコール)を結合して作用を長期化させたものです。インターフェロンは糖尿病のコントロールが不良になることがあることから、糖尿病を合併している患者様は本治療研究には参加基準から除外させていただきます。

PEGインターフェロン α -2bとリバビリン併用療法(海外臨床試験509例)に出現した主な有害事象

※有害事象とは、治療薬が投与された患者に生じた疾病・徴候をいい、当該治療薬との因果関係の有無は問われません。

	10%以上	10%未満5%以上
投与部位障害	注射部反応(58) 注射部炎症(25)	
自律神経系障害	口渇(12) 多汗(11)	
一般的全身障害	疲労(64) 頭痛(62) 悪寒(48) 発熱(46) 体重減少(29) インフルエンザ様症候群(24) 無力症(18) 右上腹部痛(12)	胸痛(8) アレルギー(4) 倦怠感(4) 外科的処置(4)
中枢・末梢神経系	めまい(21)	感覚異常(7) 知覚減退(5)
内分泌障害	甲状腺機能低下症(5)	
消化管障害	嘔気(43) 食欲不振(32) 下痢(22) 嘔吐(14) 腹痛(13)	消化不良(9) 便秘(5) 口内炎(5)
肝臓・胆管系障害		肝腫(4)
筋・骨格系障害	筋肉痛(56) 関節痛(34) 筋骨格痛(21)	
精神障害	不眠症(40) 刺激性(35) うつ病(31) 集中力障害(17) 不安(15) 感情不安定(11)	激越(8) 神経過敏症(6)
女性生殖(器)障害		月経異常(7)
抵抗機構障害	ウイルス感染(12)	真菌感染(6) 単純疱疹(4)
呼吸器系障害	呼吸困難(26) 咳(17) 咽頭炎(12)	鼻炎(8) 乾性咳嗽(6) 副鼻腔炎(6) 気管支炎(4) 鼻充血(4)
皮膚・皮膚付属器障害	脱毛(36) そう痒症(29) 発疹(24) 皮膚乾燥(24)	紅斑性発疹(3)
その他の特殊感覚障害		味覚倒錯(9)
視覚障害		霧視(5) 結膜炎(4)

()内は発現率%

臨床検査値異常発現率

ヘモグロビン(g/dL)	発現率(%)
9.5- < 11.0	(26)
8.0- < 9.5	(3)
6.5- < 8.0	(0.2)
< 6.5	(0)
白血球(/mm ³)	
2000- < 3000	(46)
1500- < 2000	(24)
1000- < 1500	(5)
< 1000	(0)
好中球(/mm ³)	
1000- < 1500	(33)
750- < 1000	(25)
500- < 750	(18)
< 500	(4)
血小板(/mm ³)	
70000 < 100000	(15)
50000- < 70000	(3)
25000- < 50000	(0.2)
< 25000	(0)

(2) インターフェロン α -2b単独投与時に報告された重大な有害事象

これまでに調査された7,544例において、臨床検査値の異常変動を含む重大な副作用として報告されているものは以下のとおりです。

- i) 間質性肺炎(0.1~5%未満), 肺線維症 (0.1%未満): 咳嗽, 呼吸困難等があらわれた場合にはただちに担当医師に連絡して下さい。
- ii) 抑うつ(0.1~5%未満), 自殺企図(頻度不明): 不眠, 不安等があらわれた場合にはただちに担当医師に連絡して下さい。
- iii) 意識障害, 痙攣, 見当識障害, せん妄, 錯乱, 幻覚, 躁状態, 妄想, 精神分裂症状, 失神, 痴呆様症状 (特に高齢者), 難聴 (0.1%未満), 興奮(0.1~5%未満): 症状があらわれた場合にはただちに担当医師に連絡して下さい。
- iv) 自己免疫現象(頻度不明): 自己免疫現象によると思われる症状・徴候[甲状腺機能異常, 肝炎, 溶血性貧血, 潰瘍性大腸炎, 関節リウマチ, インスリン依存型糖尿病の増悪又は発症等]があらわれることがあります。まれに自己免疫現象に関与すると思われる第Ⅷ因子インヒビターがあらわれることがあります。
- v) 糖尿病(0.1~5%未満), 重篤な肝障害(頻度不明), 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明)
- vi) 白血球減少 (2000/mm³未満), 血小板減少(50000/mm³未満)(5%以上), 汎血球減少 (0.1~5%未満)
- vii) ショック(0.1%未満): 不快感, 口内異常, ぜん鳴, 眩暈, 便意, 発汗, 血圧下降等があらわれた

場合にはただちに担当医師に連絡して下さい。

- viii) 心筋症, 心筋梗塞(頻度不明), 心不全, 狭心症, 心室性頻脈(0.1%未満)
- ix) 消化管出血(0.1%未満), 消化性潰瘍(頻度不明)
- x) 脳出血(0.1%未満)
- xi) 敗血症(頻度不明)

6. あなたが治療研究への参加に同意しなくても不利益を受けないことについて

この治療研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思で決めて下さい。たとえ同意しなくても、なんら不利益を受けることはありません。

7. あなたが治療研究への参加に同意した後でも、いつでもこれを撤回できることについて

この治療研究への参加に同意した後でも、あなたが望む時いつでもこれを撤回できます。たとえ途中で同意を撤回しても、なんら不利益を受けることはありません。ただし、薬の投与を受けた後は、あなたの健康管理のために観察、検査等が必要となる場合があります。また、入院中の場合には退院は担当医師の許可を得た後となります。

8. あなたに守っていただくこと

- 1) 避妊については指示どおり必ず実行して下さい。
- 2) 治療研究期間は、担当医師の指示にきちんと従ってください。
- 3) 他の病院等で診察を受ける場合は、その先生に治療中であることを伝えるとともに、担当医師にも他の病院等で受診したことを知らせて下さい。
- 4) 飲み忘れがあった場合、担当医師に知らせてください。
- 5) 何らかの理由によりPEGインターフェロンの注射が受けられなくなった場合には担当医師に知らせてください。またその場合にはリバビリンの内服も中止してください。リバビリン単独投与にならないように注意してください。
- 6) 体調の異変を感じた時には、必ず担当医師に連絡をしてください。

9. 担当医師の判断により治療を終了させる場合があること

以下の条件に当てはまる場合には、担当医師の判断により治療を終了させていただく場合があります。その場合、担当医師は終了の理由を説明いたします。

- 1) あなたが今回の治療研究に参加するのが適当でないことがわかったとき
- 2) 海外及び本治療において、これまで知られていないような重い副作用が発現したり、発生することが予測されたとき
- 3) その他、担当医師が投与中止を妥当と判断したとき、又は緊急のとき

10. 治療研究の結果が公表される場合であっても、あなたの身元を明らかにする記録の

秘密は保全されることについて

この治療研究で得られた成績は、厚生労働省に提出する予定です。また、学術雑誌等に公表されることがありますが、あなたの名前や個人的な秘密、あなた個人を特定し得る情報の公表は一切いたしません。

11. 副作用や健康被害が起きた際の処置について

治療中に何らかの副作用が生じた場合には、担当医師は適切な治療を行います。何らかの不都合が生じた場合には、いつでもすぐに連絡して下さい。また、疑問が生じたならば、いつでも質問して下さい。

厚生労働省エイズ治療薬研究班は、日本では未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を代表研究者が医師個人輸入として輸入し、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。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。担当医師による十分な説明をうけ、理解した上で、治療に同意してください。

Ver 1.0 2002年6月作成

Ver 2.0 2002年10月改訂

薬剤の投与量, 投与方法, 投与スケジュールについて担当医師から

十分説明を受けてください。

治療期間は48週間(約1年間)です。PEG インターフェロンについては1週間に1回皮下注射します。リバビリンについては48週間の投与期間を通して1日2回内服していただきます。投与量は体重によって異なりますので医師から十分説明を受けてください。治療開始2週間は入院が望ましいです。

PEG インターフェロンの自己注射を希望される方は「PEG インターフェロン α -2b 患者自己注射同意書」に署名してください。医師から注射の方法、注意事項(後述:PEG インターフェロンの自己注射方法、および別冊「PEG インターフェロン自己注射写真解説書」)について指導を受けてください。初期の数回は、医師あるいは看護師のもとで自己注射をおこない、手技および方法を確認してもらってください。副作用の状況によっては頻回の通院をして、検査を受けていただくこともあります。その後状態が安定してからも2週間隔で来院していただきます。なお、体調異変および体調不良時には必ず担当医師に連絡してください。副作用に気づかないまま治療を継続するのは大変危険です。また、投与終了後も2~4週間隔で当院に来院していただき、検査を受けていただくことになります。

PEG インターフェロン(PEG-IFN α -2b)皮下注射+リバビリン毎日内服

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

薬剤保存方法

PEG インターフェロン 冷蔵保存 2~8°C

添付の注射用水(日本薬局方 20mL 注射用水) 室温保存

リバビリン 室温保存 2~25°C

● PEGインターフェロン α -2b

投与量は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [1.250~1.875 $\mu\text{g}/\text{kg}$]とし、週 1 回、48 週間、皮下投与します。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、薬剤の減量・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します。

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(日本薬局方 20mL 注射用水から注射器で 0.7mL 吸って使用)に溶解し、以下に示す投与液量を皮下投与します。

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 を含有します。

《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ません。

● リバビリン

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、薬剤の減量・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、毎日経口投与(朝食後・夕食後)します。

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ません。