

- フ・家族等が出入りする際には N95 マスクを着用すること。
- 29〇 結核患者が病室もしくは特定区域の外へ出る場合には、サージカルマスクを着用させること。
- 30〇 特定区域外の部屋を使用する際には、結核患者と他の患者を同時に入室させないようにすること。
- 31〇 HEPA フィルターの適切な保守管理を行うこと。
- 32〇 院内感染対策委員会による運用の評価を定期的実施すること。

D. 考察とまとめ

第1章では、結核患者を収容するための医療機関の施設基準について、感染管理上必要と考えられる事項と、長期間の入院を強いられる患者のQOL確保のために求められる事項という、2つの観点から検討を行い、基本的推奨事項としてとりまとめた。基本的推奨事項は、「施設基準」および「運用における留意点」に分けて記述し、さらに詳細な解説を「解説編」において述べた。

施設計画・運用上、特別な配慮が求められる感染症については、その感染経路（接触感染・飛沫感染・空気感染等）に対応した対策が必要である。空気感染である結核に対しては、病室の陰圧保持をはじめとする空調設備に関する対策が特に重要となる。

第2章では、病室空調による病室内の気流の挙動について、モデル病室を設定しシミュレーションを行い検討した。空調の吹出口・吸込口の配置により、病室内に浮遊する飛沫核濃度の分布は大きくことなることが分かった。病室から廊下への飛沫核の漏洩防止対策については、病室踏み込み部に適切な空調吹出口を設置することにより、前室設置と同様の効果を得られることが分かった。

第3章では、第一種病室・第二種病室の建築設備の現状について、アンケート調査により把

握した。第二種病室の整備状況については、1病院あたり数床程度の整備数であり、かつ一般病床など他の病床と併せて看護単位を構成している場合が多いことが分かった。また空気感染対策に必要な建築設備について第二種病室での整備率をみたところ、陰圧制御 66.3%、HEPA フィルター54.2%、前室 31.4%という状況であった。

将来的に、第二種病室に結核患者を収容することを想定した場合、これまでの結核病棟のように結核患者のみで単独の病棟を構成することは難しく、運用上の工夫が必要ことが示唆された。また現状の第二種病室においても、半数以上の病室で空気感染に対応した建築設備が備わっていることが分かった。

E. 結論

結核患者を収容する医療機関においては、空気感染という感染経路に対応した建築設備を備え、最新の感染管理のエビデンスに基づいた運用を行う必要がある。既存の第二種病室の中でも、空気感染に対応した建築設備を持つ病室は一定数存在しており、適切な運用を行うことで結核患者に対応することは可能と思われる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

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
加藤 康幸	ウイルス性出血熱	アレルギー・免疫	15巻 11号	32-39	2008
竹下 望	SARS,鳥インフルエンザなどの輸入感染症 Q.どのようなときに疑うべきか?	Medicina (医学書院)	45巻 10号	1852 - 1857	2008
竹下 望	旅行者下痢症 帰国者の疾患 ランキング第1位	レジデントノート (羊土社)	10巻 4号	565 - 570	2008

その他

発表者氏名	タイトル名	項目
立川 夏夫	ラッサ熱におけるリバビリン治療に関する研究	臨床試験実施計画書
加藤 康幸	マラリア診断・治療アルゴリズム	資料
寛 淳夫	結核を想定した感染症指定医療機関の施設基準に関する研究	資料

ラッサ熱におけるリバビリン治療に関する研究

研究分担者 立川 夏夫
(横浜市立市民病院 感染症内科)

臨床試験実施計画書

0. 概要

ラッサ熱はラッサウイルス（アレナウイルス科）による熱性疾患である。本邦では1類感染症に分類された重要な感染症（輸入感染症）の1つである。世界的にはリバビリンが09年時点で唯一の治療法として認められている。しかし、本邦においてはリバビリンをラッサ熱に使用することは保険上は認められていない。

実際にラッサ熱の患者を診療する段階において、リバビリンの使用を的確かつ円滑に進めるために、事前に臨床研究の枠組みを設定しておくことが重要と考えられる。

この臨床研究の目的は、「ラッサ熱患者とその周囲の接触者にリバビリンを使用することによる臨床的な効果や有害事象を判定する」ことである。

症例数は多いとは想定されないため、1類感染症を担当する本邦内の複数医療機関と共同して実施する。

0.1. 研究仮説

ラッサ熱患者・接触者にリバビリンを使用することが臨床的に有益である。

0.2. 研究の目的

以下の2つとなる。

- ラッサ熱患者にリバビリンを使用し、その臨床的効果と有害事象を判定する。
- ラッサ熱患者の周囲の接触者を調べ、適応があればリバビリン予防的使用を行い、その臨床的効果と有害事象を判定する。

0.3. 対象

対象はラッサ熱患者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) 本邦感染症法で規定する「ラッサ熱患者（確定）」または「ラッサ熱疑似症患者」または前2者の周囲の接触者（ラッサ熱曝露想定者）。
- (2) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例。

0.4. 臨床試験のデザイン

本試験はパイロット試験に相当する。そのため対照群は置かれない。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数：10例

登録期間：5年（2009年7月1日～2014年6月30日まで）

観察期間：治療開始後3ヶ月

総研究期間：5年3ヶ月

0.6. 問い合わせ先

立川 夏夫

横浜市立市民病院 感染症内科

TEL: 045-331-1961 (PHS: 6393)

0.7. 本研究計画書で用いる薬剤の略号および表記

薬剤名	商品名	略号（本計画書での表記）
ribavirin	レペトールカプセル 200mg コペガス錠（200mg）	リバビリン

1. 目的

ラッサ熱は本邦では1類感染症に分類された重要な感染症（輸入感染症）の1つである。世界的には治療薬としてリバビリンが使用されているが本邦では、リバビリンは慢性C型肝炎の治療薬として存在するが、ラッサ熱としては保険適応がない。

1.1 研究の目的

研究の目的は2群に対して2種類存在する。

ラッサ熱患者の場合、リバビリンは治療薬として使用される。この場合には以下の事項が目的となる。

- ラッサ熱患者にリバビリンを使用し、その臨床的效果と有害事象を判定する。

また、上記患者の周囲の接触者で、適応があると判断された人々に対してはリバビリンの予防投与が検討される。この場合には以下の事項が目的となる。

- ラッサ熱患者の周囲の接触者を調べ、適応があればリバビリン予防的使用を行い、その臨床的效果と有害事象を判定する。

1.2 対象

以下の人々が対象となる。

- (1) 本邦感染症法で規定する「ラッサ熱患者（確定）」または「ラッサ熱疑似症患者」または前2者の周囲の接触者（ラッサ熱曝露想定者）。
- (2) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 本試験の背景

ラッサ熱はラッサウイルス（アレナウイルス科）による熱性疾患であり、本邦では1類感染症に分類された重要な感染症（輸入感染症）の1つである。

厚生労働省の homepage（「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について」）には以下のように記載されている。

（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-01-07.html>）

ラッサ熱

(1) 定義

ラッサウイルス（アレナウイルス科）による熱性疾患である。

(2) 臨床的特徴

発症は突発的で進行は緩やかである。マストミスに咬まれたり尿や血液に触れたり、あるいは感染発症者の血液、体液、排泄物等に直接接する等の後、潜伏期間（7～18日）を経て、高熱（39～41℃）、全身倦怠感に続き、3～4日目に大関節痛、咽頭痛、咳、筋肉痛、次いで心窩部痛、後胸部痛、嘔吐、悪心、下痢、腹部痛等が認められる。

重症化すると顔面頸部の浮腫、眼球結膜出血、消化管出血、心のう炎、胸膜炎、ショック。重症経過

で治療後、一側あるいは両側のろう（難聴）を示すことが20%以上ある。発症期の症状はインフルエンザ様である。

(3) 届出基準

ア 患者（確定例）

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見からラッサ熱が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、ラッサ熱患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

鑑別を必要とする疾患は、他のウイルス性出血熱、腸チフス、発しんチフス、赤痢、マラリア、デング熱、黄熱である。

イ 無症状病原体保有者

医師は、診察した者が(2)の臨床的特徴を呈していないが、次の表の左欄に掲げる検査方法により、ラッサ熱の無症状病原体保有者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

ウ 疑似症患者

医師は、(2)の臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から、ラッサ熱の疑似症患者と診断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

エ 感染症死亡疑い者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、ラッサ熱が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、ラッサ熱により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

オ 感染症死亡疑い者の死体

医師は、(2)の臨床的特徴を有する死体を検案した結果、症状や所見から、ラッサ熱が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、ラッサ熱により死亡したと判断した場合には、法第12条第1項の規定による届出を直ちに行わなければならない。

この場合において、検査材料は、同欄に掲げる検査方法の区分ごとに、それぞれ同表の右欄に定めるもののいずれかを用いること。

表1 ラッサ熱の確定診断の方法

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、咽頭拭い液、尿
ELISA法による病原体の抗原の検出	血液、咽頭拭い液、尿
PCR法による病原体の遺伝子の検出	血液、咽頭拭い液、尿
蛍光抗体法によるIgM抗体若しくはIgG抗体の検出	血清

このラッサ熱は西アフリカ一帯にみられる急性ウイルス感染症であり、いわゆるウイルス性出血熱 4 疾患の 1 つである。ラッサウイルス (Lassa virus) はアレナウイルス科に属し、自然宿主は西アフリカ一帯に生息する野ネズミの 1 種であるマストミス (*Mastomys natalensis*) である。当初は集団発生としては主に院内感染がみられたが、1970 年代 (72 ~74 年頃) にウイルスが分離され性状が分かり、伝播経路が判明してからは、ナイジェリアを除き院内感染は激減した。米国厚生省の CDC が西アフリカ最西端のシエラレオネに調査研究基地を置き、1976 年以来 20 年間にわたって調査した結果、致死率は感染者の 1~2% であることも疫学的に判明した。本症の非流行地への輸入例は 2002 年までで 23 例が報告されている。特に 18 例目は、本邦症例であった。この症例はシエラレオネから帰国した日本人であり、1987 年 3 月ラッサ熱が発症したが幸い回復した症例であった。

ウイルス性出血熱と定義される疾患は 4 種あり、ラッサ熱、マールブルグ病、エボラ出血熱、クリミア・コンゴ出血熱である。しかしその分布はそれぞれ特徴がある。

注意すべきは、ラッサ熱とクリミア・コンゴ出血熱である。この 2 疾患は患者が発生しうる地域が広く、それゆえ本邦にも患者が来るまたは日本人が罹患して帰国してくる可能性が高い。

ラッサ熱はナイジェリアからシエラレオネ、ギニアに至るアフリカ一帯、および中央アフリカ共和国などで局地的流行状態にある。そしてそれらの地域では年間 20~30 万人程の感染者があると推定されている。

図 1 ラッサ熱の分布区域



図：ラッサ熱の分布区域

そのため、欧州・米国においては定期的にラッサ熱の患者が報告されている（以下に列挙）。

- ・ Atkin S, et al. The first case of Lassa fever imported from Mali to the United Kingdom,

- February 2009. Euro Surveill. 2009 Mar 12;14(10). pii: 19145.
- Kitching A, et al. A fatal case of Lassa fever in London, January 2009. Euro Surveill. 2009 Feb 12;14(6). pii: 19117.
 - Okokhere PO, Ibekwe TS, Akpede GO. Sensorineural hearing loss in Lassa fever: two case reports. J Med Case Reports. 2009 Jan 29;3:36.
 - E-alert 24 July: Case of Lassa fever imported into Germany from Sierra Leone. Euro Surveill. 2006 Jul 27;11(7):E060727. 1.
 - Imported Lassa fever--New Jersey, 2004. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
 - MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004 Oct 1;53(38):894-7.
 - Haas WH, et al. Imported Lassa fever in Germany: surveillance and management of contact persons. Clin Infect Dis. 2003 May 15;36(10):1254-8. Epub 2003 May 9.
 - Colebunders R, et al. Imported viral haemorrhagic fever with a potential for person-to-person transmission: review and recommendations for initial management of a suspected case in Belgium. Acta Clin Belg. 2002 Sep-Oct;57(5):233-40.

このラッサ熱の治療において、世界的にはリバビリンが09年時点で唯一の治療法として認められている。これは以下の報告がNew England Journal of Medicineに報告されて以後認められた治療法である。

McCormick JB, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. N Engl J Med. 1986 Jan 2;314(1):20-6.

この報告では、リバビリン非使用群の致死率が55% (33/60)であった。それに対して、リバビリン使用群 (症状発現後6日以内に開始した群)の致死率は5% (1/20)であった。しかし、リバビリン使用群 (症状発現後7日以後に開始した群)の致死率は26% (11/43)であった。

本邦においてラッサ熱症例が発生した当時はリバビリンは認可されていなかった。リバビリンはその後、慢性C型肝炎の治療薬として (インターフェロンと併用することで)、本邦も、認可された。そのため保険適応は慢性C型肝炎治療のみである。

臨床現場における医療行為の標準化の方向性は、薬剤の保険外適応の使用とは逆の方向である。医療安全の観点からは非常に重要な方向性である。しかし、ラッサ熱のような稀な疾患においては齟齬が生じる場合がある。

まず、稀な疾患に対しては製薬会社が積極的ではない、そのため保険適応がつかないという事実である。製薬会社がある薬剤の保険適応を受ける場合には、臨床研究等のデータが必要であり、ラッサ熱のような稀な疾患では費用対効果が低いためそれが非常に難しい。通常製薬会社は患者数の多い疾患にしぼって保険適応を申請する傾向がある。

しかし、歴史的には薬剤の保険外適応の使用に対して科学的検討が乏しい場合が存在したことも多かった。そのため、安全かつ科学的な薬剤の使用の強調は保険内使用の強調と重なることが多い傾向が

存在する。

以上の齟齬を埋める方法が「臨床研究として倫理委員会にプロトコールを提出し、科学的かつ倫理的に検討する」という方法である。

この臨床研究の目的は、「ラッサ熱患者にリバビリン ribavirin を使用することによる臨床的な効果や有害事象を判定する」ことである。症例数は多いとは想定されないため、1類感染症を担当する本邦内の複数医療機関と共同して実施する。

2.2 対象

対象はラッサ熱患者で以下の項目を満たす入院または外来症例とする。

- (1) 本邦感染症法で規定する「ラッサ熱患者（確定）」または「ラッサ熱疑似症患者」または前2者の周囲の接触者（ラッサ熱曝露想定者）。
- (2) インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例。

重要なポイントは以下の2つの事項である。

◆ラッサ熱の確定診断について（ラッサ熱疑似症患者も対象とすること）

ラッサ熱の確定診断は以下のもので確定される。

表1 ラッサ熱の確定診断の方法

検査方法	検査材料
分離・同定による病原体の検出	血液、咽頭拭い液、尿
ELISA法による病原体の抗原の検出	血液、咽頭拭い液、尿
PCR法による病原体の遺伝子の検出	血液、咽頭拭い液、尿
蛍光抗体法によるIgM抗体若しくはIgG抗体の検出	血清

この検査は通常は国立感染症研究所において実施される。

問題点の1つ目は診断の速度の問題である。

症状が発症し、ラッサ熱が疑われるまでに数日費やしている可能性がある。その場合には、早急に治療開始が必要である。McCormickらの報告においても、リバビリン使用までの時間で予後に差が認められている。即ち、症状発現後6日以内に開始した群の致死率は5%であり、症状発現後7日以後に開始した群の致死率は26%であった。

現実においては、確定診断のない状態での治療開始とするという選択肢も含んでおかなければならない。

臨床症状からはラッサ熱が疑われ確定診断がない状態はラッサ熱疑似症患者と分類される。

本研究の対象者は、この時間的問題が存在するため、ラッサ熱患者（確定）とともにラッサ熱疑似症患者も対象に含むこととする。

◆ラッサ熱曝露想定者について

ラッサ熱の感染経路は血液や体液による接触感染である。今までの検討より医療機関内での感染伝播の可能性は非常に低い。接触感染以外の感染例（空気感染など）はみられてはいない（CDCのフィールドおよび4,400人の患者調査による）。また、医療機関の構造がいかに貧しくても、接触感染を防

ぐ手段があれば伝播は起こらない。

問題は濃厚な接触が問題となる。

患者の周囲の人々は、接触者として位置づけられるが、接触者はそのリスクにより以下の3群（リスクのない接触者、リスクのある接触者、ハイリスクの接触者）に分類される。

(http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k02_g2/k02_35/k02_35.html)

①リスクのない接触者

- ホテルで同宿、飛行機で同乗者はリスクのない接触者である。

②リスクのある接触者

- 患者と同居した人
- 患者を介護した人
- 患者を看護した人
- 患者と握手した人
- 患者を抱擁した人
- 患者検体を取り扱った人

③ハイリスクの接触者

- 患者と粘膜の接触のあった人
- 患者の臨床検体（分泌物、排泄物、血液、体液、組織液等）を扱う際に針刺しや傷口に直接触れる等があった人

本研究において予防治療を考慮するラッサ熱曝露想定者は、②リスクのある接触者の1部と③ハイリスクの接触者、ということになる。また②に関してはより詳しい病歴より、予防治療の必要・不必要が判断されるべきと考えられる。

2.3 対象に対する標準治療

世界的には、本研究で使用されるリバビリンが標準治療である。本邦ではこの標準治療が存在していないこととなる。

2.4 治療計画設定の根拠

リバビリンの有効性については前述の McCormick らの報告が最も優れた内容として引用されている。

2.5 試験デザイン

2.5.1 試験デザイン

本試験はパイロット試験に相当する。そのため対照群は置かれない。

2.6 試験参加に伴って予想される利益と危険（不利益）の要約

2.6.1 予想される利益

患者が本試験に参加することでリバビリンの使用が円滑に進み、予後の改善が期待される。以下に前述の結果を記載する。

McCormick JB, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. N Engl J Med. 1986 Jan 2;314(1):20-6.

この報告では、リバビリン非使用群の致死率が 55% (33/60) であった。それに対して、リバビリン使用群（症状発現後 6 日以内に開始した群）の致死率は 5% (1/20) であった。しかし、リバビリン使用群（症状発現後 7 日以後に開始した群）の致死率は 26% (11/43) であった。

2.6.2 予想される危険と不利益

患者が内服する予定のリバビリンには、当然ながら副作用が存在する。本研究に参加しリバビリンを内服することで、このリバビリンの副作用が問題となる。

以下にリバビリンの添付文書（レベトール）から副作用に関する部分を抜粋し記載する。ただしこの副作用は慢性 C 型肝炎の治療時の結果であり、インターフェロンの影響も加わった結果となっている。

副作用等発現状況の概要

（インターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）との併用の場合）本剤とインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）又はペグインターフェロンアルファ-2b（遺伝子組換え）を併用した国内臨床試験において、安全性評価の対象となった 917 例全例に副作用が認められた。主な副作用は発熱（96.7%）、倦怠感（91.8%）、頭痛（86.0%）等であり、臨床検査値の異常は、白血球減少（89.6%）、好中球減少（83.4%）、リンパ球減少（70.6%）等であった。（効能追加承認時）

重大な副作用

1. 貧血注2（赤血球減少（250万/mm³未満）（1～5%未満）、ヘモグロビン減少（8g/dL未満）（1%未満）、ヘモグロビン減少（8以上9.5g/dL未満）（10%以上）、ヘモグロビン減少（9.5以上11g/dL未満）（10%以上））：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2. 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（2,000/mm³未満）（10%以上）、顆粒球減少（1,000/mm³未満）（57.2%）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3. 血小板減少（50,000/mm³未満）（1%未満）：定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常の程度が著しい場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4. 再生不良性貧血、汎血球減少（頻度不明）：骨髓機能の抑制による再生不良性貧血の発現を含む高度な血球減少が報告されているので、定期的に臨床検査（血液検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、〈用法・用量に関連する使用上の注意〉の項を参照の上、減量又は中止等の処置を行うこと。
5. 抑うつ（10%以上）、自殺企図（1%未満）：患者の精神状態に十分注意し、不眠、不安、焦燥等があらわれた場合には投与を中止するなど、投与継続の可否について慎重に検討すること。また、投与にあたってはこれら精神神経症状発現の可能性について患者及びその家族に十分理解させ、不眠、不安等があらわれた場合にはただちに連絡するよう注意を与えること。抑うつ等の症状が認められた場合には、投与終了後も観察を継続することが望ましい。
6. 昏迷、難聴（1～5%未満）、意識障害、痙攣、見当識障害、せん妄、幻覚、失神、躁状態、妄想（1%

未満), 錯乱, 攻撃的行動, 統合失調症様症状, 痴呆様症状(特に高齢者), 興奮(頻度不明): 観察を十分に行い, 異常があらわれた場合には, 投与継続の可否について検討すること。症状の激しい場合及び減量しても消失しない場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

7. 重篤な肝機能障害(1%未満): 定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い, 黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝機能障害があらわれた場合には速やかに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

8. ショック: 観察を十分に行い, 不快感, 口内異常, 喘鳴, 眩暈, 便意, 発汗, 血圧下降等があらわれた場合には投与をただちに中止すること。

9. 消化管出血(下血, 血便等)(1~5%未満): 消化性潰瘍, 小腸潰瘍, 虚血性大腸炎(1%未満) 観察を十分に行い, 異常があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

10. 呼吸困難(10%以上), 喀痰増加(5~10%未満): 観察を十分に行い, 異常の程度が著しい場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

11. 脳出血(1%未満): 脳出血が生じたとの報告があるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

12. 脳梗塞(1%未満): 脳梗塞があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

13. 間質性肺炎(1%未満), 肺線維症, 肺水腫(頻度不明): 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状, また, 胸部X線異常があらわれた場合には投与を中止し, 副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。また, 咳嗽, 呼吸困難等があらわれた場合にはただちに連絡するよう患者に対し注意を与えること。

14. 糖尿病(1%未満): 糖尿病[インスリン依存型(IDDM)及びインスリン非依存型(NIDDM)]が増悪又は発症することがあり, 昏睡に至ることがあるので, 定期的に検査(血糖値, 尿糖等)を行い, 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

15. 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明): 定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

16. 心筋症, 心不全, 心筋梗塞, 狭心症(頻度不明): 定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い, これら疾患等の心筋障害があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

17. 不整脈(1~5%未満): 心室性不整脈, 高度房室ブロック, 洞停止, 高度徐脈, 心房細動等があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

18. 敗血症(1%未満): 易感染性となり, 感染症及び感染症の増悪を誘発し敗血症に至ることがあるので, 患者の全身状態を十分に観察し, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

19. 網膜症(1~5%未満): 網膜症があらわれることがあるので, 網膜出血や糖尿病網膜症の増悪に注意し, 定期的に眼底検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。また, 視力低下, 視野中の暗点が出現した場合は速やかに医師の診察を受けるよう患者を指導すること。

20. 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, 特発性血小板減少性紫斑病(ITP), 潰瘍性大腸炎, 関節リウマチ, 乾癬, 全身性エリテマトーデス, 血管炎, フォークト・小柳・原田病, インスリン依存型糖尿病(IDDM)の増悪又は発症等]

があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

21. 溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)(頻度不明):血小板減少,貧血,腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群(HUS),血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)があらわれることがあるので、定期的に血液検査(血小板数,赤血球数等)及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

22. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群),中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群),中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

23. 横紋筋融解症(頻度不明):横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感,筋肉痛,CK(CPK)上昇等に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

1. 全身症状注(5%以上):発熱(96.7%),倦怠感(91.8%),悪寒
2. 全身症状注(5%未満):インフルエンザ様症状
3. 精神神経系(5%以上):頭痛(86.0%),不眠(61.9%),めまい,易刺激性,耳鳴,眠気
4. 精神神経系(5%未満):異常感,気分不快,気力低下,健忘,耳閉,神経過敏,知覚過敏・減退,注意力障害,不安,感情不安定,聴覚過敏,感情鈍麻,思考異常,構語障害,片頭痛
5. 精神神経系(頻度不明):激越
6. 血液(5%以上):白血球減少(89.6%),好中球減少(83.4%),リンパ球減少(70.6%),ヘモグロビン減少(56.2%),血小板減少(53.4%),赤血球減少(52.6%),ヘマトクリット減少(51.3%),貧血,リンパ球増多,好中球増多,好酸球増多,好塩基球増多,単球増多,網状赤血球減少
7. 血液(5%未満):赤血球増多,白血球増多,血小板増多,ESR亢進
8. 肝臓注(5%以上):AST(GOT)上昇,ALT(GPT)上昇, γ -GTP上昇,LDH上昇,ビリルビン上昇
9. 肝臓(5%未満):黄疸,Al-P上昇,ウロビリニン尿,ビリルビン尿,ビリルビン低下,ZTT上昇
10. 腎臓(5%以上):頻尿
11. 腎臓(5%未満):血尿,蛋白尿,排尿障害,膀胱炎,BUN・クレアチニン上昇
12. 循環器(5%以上):頻脈,潮紅,胸痛,血圧上昇
13. 循環器(5%未満):血圧低下,浮腫(四肢・顔面),末梢性虚血
14. 循環器(頻度不明):房室ブロック,血管浮腫
15. 消化器(5%以上):食欲不振(81.1%),悪心・嘔吐(52.5%),腹痛(51.3%),口渴,胃不快感,消化不良,腹部膨満感,下痢,便秘,口内・口唇炎,歯髄・歯周・歯肉炎
16. 消化器(5%未満):胃炎,嚥下障害,腸管機能異常,腹部不快感,口腔内不快感,歯痛,舌炎,鼓腸放屁,痔核,おくび,肺炎注6),腸炎,口内乾燥,排便障害,肛門周囲炎,歯の異常
17. 皮膚(5%以上):脱毛(64.9%),紅斑,皮膚乾燥,湿疹,そう痒,発疹,皮膚炎
18. 皮膚(5%未満):白癬,紫斑,接触性皮膚炎,蕁麻疹,光線過敏症,脂漏,毛質異常,せつ,落屑,多形紅斑,爪の異常,皮膚潰瘍,過角化
19. 皮膚(頻度不明):水疱,皮膚刺激
20. 神経・筋(5%以上):関節痛(73.9%),筋肉痛(60.7%),筋痙直,背部・腰部痛,四肢痛,感覚

異常

21. 神経・筋（5%未満）：関節炎，筋硬直，緊張亢進，頸部痛，振戦，神経痛，舌麻痺，無力症，肋骨痛，疼痛，右季肋部痛，ニューロパシー，麻痺（四肢・顔面），四肢不快感，腫脹
22. 神経・筋（頻度不明）：CK (CPK) 上昇
23. 呼吸器（5%以上）：咳嗽，鼻出血，上気道炎
24. 呼吸器（5%未満）：気管支痙攣，気管支炎，扁桃炎，鼻炎，副鼻腔炎，鼻乾燥，鼻漏，嘔声，あくび，くしゃみ，肺炎，胸水，血痰，鼻閉，咽頭紅斑，咽頭腫脹，鼻道刺激感
25. 呼吸器（頻度不明）：肺浸潤
26. 眼（5%以上）：角膜・結膜炎，眼痛
27. 眼（5%未満）：眼そう痒症，眼の異和感，眼充血，眼精疲労，眼瞼炎，眼瞼浮腫，視覚異常，視力低下，硝子体浮遊物，網膜出血・網膜白斑等の網膜の微小循環障害注 7)，網膜滲出物，視野欠損，網膜動脈・静脈閉塞，眼乾燥，視力異常，流涙，霧視，麦粒腫，眼瞼紅斑，羞明，網膜裂孔
28. 眼（頻度不明）：視野狭窄，黄斑浮腫，視神経炎，視力喪失，乳頭浮腫
32. その他（5%以上）：CRP 上昇，鉄代謝障害，体重減少，味覚障害，甲状腺機能異常，多汗，高血糖，疲労，高尿酸血症，感染症
33. その他（5%未満）：リンパ節炎，花粉症，外耳炎，血清鉄低下，血中コレステロール増加，高蛋白質血症，耳痛，自己抗体産生，処置後局所反応，単純疱疹，中耳炎，低アルブミン血症，低蛋白血症，嗅覚異常，前立腺炎，サルコイドーシス，血中コレステロール減少，血中尿酸低下，尿糖，不正出血，勃起障害，血清鉄上昇，脱水，痛風，腰痛，月経異常，電解質異常（カリウム，ナトリウム等），帯状疱疹，冷汗，創傷治癒遅延，膀胱痛注 8)，大腸痛注 8)
34. その他（頻度不明）：高トリグリセライド血症，腹水，性欲減退

 31, 32, 33 はインターフェロンの皮下注射に伴う症状のため記載。

2.7 本試験の意義

本試験は、リバビリンの保険適応がない本邦において円滑にラッサ熱患者・想定者にリバビリンを使用するための方法、と位置づけられる。

3. 患者選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

3.1 適格基準（以下の2つの基準を満たす）

- 本邦感染症法で規定する「ラッサ熱患者（確定）」または「ラッサ熱疑似症患者」または前2者の周囲の接触者（ラッサ熱曝露想定者）。
- インフォームドコンセント取得可能で、試験参加の意思を有する症例。

3.2 除外基準

下記に該当する症例は対象から除外する。

- リバビリンに薬物過敏症状のある症例

4. プロトコール治療

4.1 プロトコール治療

以下の項目が確認後、治療が開始される。

- 適格基準を満たすこと。
- 除外基準に該当しないこと。
- 患者からの同意が得られたこと。

治療量は trimethoprim 換算 12mg/kg/日である。これを1日3回に分割して投与する。基本は顆粒で処方する。

4.2 試験実施スケジュール

3.1 で記述した通り、ニューモシチス肺炎症例のほとんどは他医療機関で診断・加療されている。そのため転院時にはニューモシチス肺炎の治療が開始されている。ニューモシチス肺炎研究が困難な理由はここにある。

今回の研究では、症例登録時に既にニューモシチス肺炎治療が先行している場合も許容する。しかし減量が目的の研究であるため、3日間の投与量全体は trimethoprim 換算 12mg/kg/日に相当するよう、3日目の治療量を調整する。

即ち、体重 60kg の症例の場合、1日の投与量は trimethoprim 換算 15mg/kg/日では 11.25 錠に相当する。多くの場合切り上げられて 12 錠投与されている。2日間で 24 錠投与されたこととなる。本研究では1日の投与量は trimethoprim 換算 12mg/kg/日のため1日の投与量は 9 錠である。3日間の総投与量は 27 錠である。その場合、3日目の投与量は $27-24=3$ 錠となる。

しかし、治療前に動脈血液ガスが検査されていない場合には、重症度の判定ができないため、症例登録はできない。

4.3 研究登録前検査スケジュール

症例登録前には以下の検査を必須とする。

- HIV スクリーニング検査
- 動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数
- 尚、可能であれば尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明

5. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

5.1 登録時ベースラインデータ (Day1)

- 年齢
- 体重
- 副腎皮質ステロイドホルモンの使用歴
- HIVスクリーニング検査
- 動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数
- ST 合剤に対する薬物アレルギーの有無
- 妊娠の有無
- 尚、可能であれば尚、痰、咽頭ぬぐい液、気管支洗浄液での PCR による遺伝子診断、または、痰、気管支洗浄液での菌体の証明

5.2 試験期間中の検査と評価項目

5.2.1 ST 合剤開始 7 日目 (Day7)

- 動脈血液ガス
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

5.2.2 ST 合剤開始 21 日目 (Day21)

- 動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 血液電解質
- 好中球数

- Hb 量
- 血小板数

5.2.3 ST 合剤開始 21 日目より、その後 4～8 週目 (ST 合剤治療開始後 49～77 日目)

- 動脈血液ガスまたは経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)
- 胸部 X 線写真

5.3 プロトコール治療の中止(変更)後の検査と評価項目

- 動脈血液ガス
- 胸部 X 線写真
- 胸部 CT 検査
- 血清 LDH または血液 β -D-glucan 検査
- 血清 Cr
- 血清 ALT
- 好中球数
- Hb 量
- 血小板数

6. 薬剤情報

6.1 ST 合剤 (製品としてはバクトラミン、ダイフェン、バクタ)

ここには代表してバクタについての添付文書情報を参考資料として添付する。

重要な情報のみ以下に記載する。

6.1.1 成分・含量 (1 錠中) スルファメトキサゾール 400mg トリメトプリム 80mg

6.1.2 警告

血液障害、ショック等の重篤な副作用が起こることがあるので、他剤が無効又は使用できない場合にのみ投与を考慮すること。

6.1.3 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分又はサルファ剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
- 低出生体重児、新生児 [「小児等への投与」の項参照]

• グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏患者 [溶血を起こすおそれがある。]

注：グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G-6-PD) 欠乏は日本人では非常に稀である。現在外国人の場合には注意して使用する。この検査は、この酵素の測定は日本では特殊検査施設に外注する必要がある、通常測定されていない。

6.1.3 用法及び用量

【錠剤】 通常、成人には 1 日量 4 錠を 2 回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

【顆粒】 通常、成人には 1 日量 4g を 2 回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。

6.2 試験薬剤

市販されている以下の薬剤を使用する。

バクタ

製品名、販売会社：バクタ顆粒、バクタ錠、塩野義製薬株式会社

試験薬の剤形、成分、含有量

顆粒：1gにスルファメトキサゾール 400mg、トリメトプリム 80mg

錠剤：1錠中にスルファメトキサゾール 400mg、トリメトプリム 80m

6.3 用法・用量

バクタ顆粒を基本とする。

Trimethoprim (トリメトプリム) 換算 12mg/kg/日とし、1日3回に分けて内服(注)。

内服時の食事とは無関係に内服可能。

注) 顆粒がなく、錠剤のみの場合には以下の量で内服する。錠剤の場合には1日量は不均等に分割されても良い。

体重	1日量	投与方法(順不同)
33kg	5錠	2錠、1錠、2錠
33.1kg以上、37kg未満	5.5錠	2錠、1.5錠、2錠
37kg以上、40kg以下	6錠	2錠、2錠、2錠
40.1kg以上、44kg未満	6.5錠	2錠、2錠、2.5錠
44kg以上、47kg未満	7錠	2錠、2錠、3錠
47kg以上、50kg以下	7.5錠	2.5錠、2.5錠、2.5錠
50.1kg以上、54kg未満	8錠	2.5錠、2.5錠、3錠
54kg以上、57kg未満	8.5錠	3錠、2.5錠、3錠
57kg以上、60kg以下	9錠	3錠、3錠、3錠
60.1kg以上、64kg未満	9.5錠	3錠、3錠、3.5錠
64kg以上、67kg未満	10錠	3.5錠、3錠、3.5錠
67kg以上、70kg以下	10.5錠	3.5錠、3.5錠、3.5錠
70.1kg以上、74kg未満	11錠	3.5錠、3.5錠、4錠
74kg以上、77kg未満	11.5錠	4錠、3.5錠、4錠
77kg以上、80kg以下	12錠	4錠、4錠、4錠
80.1kg以上、84kg未満	12.5錠	4錠、4錠、4.5錠
84kg以上、87kg未満	13錠	4.5錠、4錠、4.5錠
87kg以上、90kg以下	13.5錠	4.5錠、4.5錠、4.5錠
90.1kg以上、94kg未満	14錠	4.5錠、4.5錠、5錠
94kg以上、97kg未満	14.5錠	5錠、4.5錠、5錠
97kg以上、100kg以下	15錠	5錠、5錠、5錠

注：100.1kg以上も上記と同様に考える。

6.4 併用禁止薬・併用注意薬

6.4.1 併用禁止薬は特になし

6.4.2 併用注意薬（試験期間中以下の薬剤は一時的に使用する場合に限り併用可能とする）

1. 薬剤名等：メトトレキサート

臨床症状：メトトレキサートの作用を増強し、汎血球減少等があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

2. 薬剤名等：スルファドキシシン・ピリメタミン

臨床症状：ピリメタミンとの併用により、巨赤芽球性貧血があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

3. 薬剤名等：ジアフェニルスルホン

臨床症状：ジアフェニルスルホンとの併用により、血液障害（巨赤芽球性貧血、汎血球減少等）があらわれることがある。

機序は不明。共に葉酸代謝阻害作用を有するためと考えられている。

4. 薬剤名等：スルホニルアミド系及びスルホニルウレア系経口糖尿病用剤（グリクラジド、グリベンクラミド等）

臨床症状：これらの薬剤の血糖降下作用を増強し、低血糖症状があらわれることがある。

機序・危険因子：本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するとともに、血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し、遊離させるためと考えられている。

5. 薬剤名等：クマリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム）

臨床症状：クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、出血があらわれることがある。

機序・危険因子：本剤がこれらの薬剤の肝臓での代謝を抑制するとともに、血漿蛋白に結合したこれらの薬剤と置換し、遊離させるためと考えられている。

6. 薬剤名等：フェニトイン

臨床症状・措置方法：フェニトインの作用を増強することがある。

機序・危険因子：本剤がフェニトインの肝臓での代謝を抑制するためと考えられている。

7. 薬剤名等：シクロスポリン

臨床症状：腎機能障害が増強されることがある。

機序・危険因子：機序は不明。共に腎毒性を有するためと考えられている。

危険因子：特に腎移植後の患者

8. 薬剤名等：ジドブジン

臨床症状：ジドブジンの毒性を増強し、顆粒球減少等があらわれることがある。

機序は不明。

9. 薬剤名等：ラミブジン含有製剤

臨床症状・措置方法：ラミブジンのAUCが43%増加し、全身クリアランスが30%、腎クリアランスが35%減少したとの報告がある。

機序・危険因子：本剤の成分であるトリメトプリムがこれらの薬剤の尿細管分泌を低下させるためと考えられている。

10. 薬剤名等：ジゴキシン製剤

臨床症状・措置方法：ジゴキシンの血中濃度が上昇することがある。