

中央社会保険医療協議会 診療報酬基本問題小委員会（第57回）  
議事次第

平成17年3月30日（水）  
霞が関東京會館  
ゴールド・スタールーム（35階）

議 題

- 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤の追加について

## 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤の追加について（案）

### 1 対象薬剤の現状

- 在宅医療については、「医療保険制度体系及び診療報酬体系に関する基本方針」（平成15年3月28日閣議決定）において、以下のような基本的考え方が記されており、医師の指導管理の下、患者の特性等に応じて、在宅医療を推進していくことが求められている。
  - ・ 在宅医療について、医療の特性、患者の心身の特性、生活の質の重視等を踏まえた適切な評価を進める。
  - ・ 診療所及び中小病院等における初期診療、かかりつけ医・かかりつけ歯科医・かかりつけ薬剤師の機能、訪問看護、在宅医療等のプライマリケア機能等を重視した見直しを進める。
  
- 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤については、学会等から要望のあった長期にわたって頻回の注射が必要な薬剤ごとに、患者の利便性の向上という利点と、病状の急変や副作用への対応の遅れという問題点等を総合的に勘案して、限定的に認めている。
  
- 現在、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤となっている製剤は、  
「欠乏している生体物質の補充療法や、生体物質の追加による抗ホルモン作用・免疫機能の賦活化等を目的としており、注射で投与しなければならないもの」  
であって、頻回の投与又は発作時に緊急の投与が必要なものであり、外来に通院して投与し続けることは困難と考えられるものについて認められている。

(参考) 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤の主な作用別一覧

<ホルモン分泌不全に対する補充療法>

インスリン製剤  
ヒト成長ホルモン剤  
性腺刺激ホルモン製剤  
グルカゴン製剤  
性腺刺激ホルモン放出ホルモン剤  
ヒトソマトメジンC製剤

<ホルモン過剰症に対する抗ホルモン作用の賦活化等の調整>

ソマトスタチンアナログ  
ゴナドトロピン放出ホルモン誘導體

<凝固因子の補充療法>

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤  
遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤  
乾燥人血液凝固第Ⅷ因子製剤  
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤

<免疫機能の賦活化等の調整による症状進行の抑制>

インターフェロンベータ製剤 (多発性硬化症)

## 2 対象薬剤の追加（案）

- インターフェロンアルファ製剤及びエタネルセプト製剤についても、これまで在宅自己注射指導管理料の対象としてきた薬剤と同様の特徴を有していると考えられるため、同指導管理料の対象薬剤に追加する。

（参考）

### ＜インターフェロンアルファ製剤＞

- ・ 生物学的製剤
- ・ 対象：C型慢性肝炎患者
- ・ 効能：抗ウイルス作用及び免疫賦活作用等により、慢性肝炎の症状進行を抑制し、肝癌の発症を抑制する
- ・ 投与方法：週3回皮下又は筋肉注射。発癌抑制のため、継続的な投与が必要

### ＜エタネルセプト製剤＞

- ・ 生物学的製剤
- ・ 対象：関節リウマチ患者
- ・ 効能：可溶性TNF $\alpha$ 投与による過剰TNF $\alpha$ との拮抗作用により、関節炎の進行を抑制する
- ・ 投与方法：週2回皮下注射。症状進行抑制のため、継続的な投与が必要

- なお、インターフェロンアルファ製剤及びエタネルセプト製剤については、少なくとも2週に1回は外来を受診することを算定要件とする。

### 3 在宅自己注射指導管理料の対象薬剤全般にわたる留意事項の周知（案）

- 在宅自己注射の実施に当たっては、従前より以下の事項等に留意して実施されているところであるが、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤全般について、患者の特性等に応じた医師の適切な指導管理を徹底するため、在宅医療にあっても注射は医師等の有資格者によって実施されることが基本であること踏まえ、在宅自己注射を実施すべきであることと併せ、以下の点について、この際改めて周知を図ることとする。
- ・ 自己注射の実施に当たっては、日常診療において対象疾患の患者を診療しており、十分な経験を有する医師が指導管理を行うこと
  - ・ 自己注射導入前には、入院や週2～3回以上通院することにより、少なくとも1ヶ月以上の教育期間をとり、十分な指導を行うこと
  - ・ 仮に、かかりつけ医と異なる医師が在宅自己注射を指導する場合には、当該患者のかかりつけ医とも連携して適切に行うこと

## 【参考1】 インターフェロンアルファ製剤について

[効能・効果] C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 等

[用法・用量] 1回 300万～900万単位を週3回

皮下又は筋肉内注射

[薬理作用] 腫瘍細胞増殖抑制作用、抗ウイルス作用

[主な副作用] 発熱、全身倦怠感、食欲不振 等

[重大な副作用] 間質性肺炎、抑うつ、自殺企図 等

[対象患者数]

C型肝炎患者 約 100～200万人のうち、インターフェロンアルファ製剤の長期投与が必要な患者は、約2～3万人と推定される。

[検討の理由]

- 平成16年3月、C型肝炎に対する治療の研究報告（※1）において、インターフェロンアルファ製剤の「長期投与での安全性」及び「初期治療で治癒できなかった症例でも、継続的に投与することにより発癌を抑制する効果がある等の有効性」が示された。また、同報告において、併せてC型肝炎の治療の標準化ガイドラインが取りまとめられ、この中で初期治療でも治癒しない患者については、インターフェロンアルファ製剤の長期単独投与が第一選択の治療となることが示された。

（※1 平成15年度厚生労働科学研究「C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究」熊田博光（虎ノ門病院）

- 平成16年5月、HIV訴訟原告団と厚生労働大臣との協議において、HIVとC型肝炎ウイルスとの重複感染患者に対してインターフェロンの自己注射を保険適用とするよう強い要望があった。  
この際、厚生労働大臣から「副作用の心配もあるので専門家の意見を踏まえて検討したい」との発言があった。  
これを受け、平成16年6月に厚生労働省において専門

家の意見を聴取したところ、医師の指導管理の下に、適切に実施されるのであれば安全性に問題はないとの意見であった。

- 平成16年12月、C型肝炎に対する新しい治療法であるペグインターフェロンアルファとリバビリンの併用療法が保険適用となった。これにより、現時点においてC型肝炎について考えられる初期治療はすべて保険適用されたこととなり、前述の治療の標準化ガイドラインにおいて初期治療でも治癒しない患者に対する第一選択の治療とされた、インターフェロンアルファ製剤の長期単独投与を可能とするため、在宅自己注射指導管理料の対象薬剤とすることが、より一層強く求められている。

## 【参考2】 エタネルセプト製剤について

### 【効能・効果】 関節リウマチ

(既存治療で効果不十分な場合に限る。)

### 【用法・用量】 1回 10～25mg を週2回 皮下注射

【薬理作用】 本薬と TNF（腫瘍壊死因子）とが結合することにより、TNF が受容体に結合することを阻害し、抗リウマチ作用を示す。

【主な副作用】 感染症、注射部位反応、発疹 等

【重大な副作用】 敗血症、結核、重篤なアレルギー反応 等

### 【承認状況】

平成17年1月19日に薬事法承認

平成17年3月18日に薬価収載

### 【対象患者】

関節リウマチ患者約30万人のうち、既存治療で効果不十分な患者は、約1.5万人と推定される。

### 【検討の理由】

- エタネルセプト製剤は、平成17年1月に薬事法承認されたが、添付文書において、自己注射については、「医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施した後、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること」とされている。
- これは、国内の治験において、医師の注射により投与する試験を終了した患者に対して自己注射により投与する試験が行われ、その結果として、副作用等の有害事象の種類、重症度、発現率等は、医師による注射の試験と同様であったことに基づくものである。
- なお本剤は、米国、欧州各国を含む67カ国（※2）においても承認されており、海外各国では、治験は自己注射で実施され、市販後も自己注射により投与がなされている。



※2 1998年：米国  
1999年：コロンビア、アルゼンチン、メキシコ  
2000年：ドイツ、フランス、イギリス 計27カ国  
2001年：チェコ、ハンガリー 計16カ国  
2002年：ニュージーランド、台湾 計14カ国  
2003年：トルコ、キューバ、韓国 計6カ国

## 医事法制における自己注射に係る取扱いについて

### 1 医行為について

- 医師法第17条は、「医師でなければ、医業をなしてはならない」と規定している。

「医業」とは、医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし、又は危害を及ぼすおそれのある行為（「医行為」）を、反復継続する意思をもって行うことと解されている。

- したがって、医師の業務独占とされている医行為については、看護師などの一定の範囲で医師の業務独占を解除された有資格者が行う場合を除き、医師以外の者がこれを行うことは原則として認められない。

（注1）医師法（昭和23年法律第201号） 抄

第十七条 医師でなければ、医業をなしてはならない。

第三十一条 次の各条のいずれかに該当する者は、3年以下の懲役若しくは100万円以下の罰金に処し、又はこれを併科する。

一 第17条の規定に違反した者

二 （略）

2 （略）

（注2）保健師助産師看護師法（昭和23年法律第203号） 抄

第五条 この法律において「看護師」とは、厚生労働大臣の免許を受けて、傷病者若しくはじよく婦に対する療養上の世話又は診療の補助を行うことを業とする者をいう。

第三十一条 看護師でない者は、第五条に規定する業をしてはならない。ただし、医師法又は歯科医師法の規定に基づいて行う場合は、この限りでない。

2 （略）

第三十七条 保健師、助産師、看護師又は准看護師は、主治の医師又は歯科医師の指示があつた場合を除くほか、診療機械を使用し、医薬品を授与し、医薬品について指示をしその他医師又は歯科医師が行うのでなければ衛生上危害を及ぼすおそれのある行為をしてはならない。ただし、臨時応急の手当をし、又は助産師がへその緒を切り、浣腸を施しその他助産師の業務に当然に付随する

行為をする場合は、この限りでない。

第四十三条 次の各号のいずれかに該当する者は、二年以下の懲役若しくは五十万円以下の罰金に処し、又はこれを併科する。

一 第二十九条から第三十二条までの規定に違反した者

二 (略)

2 (略)

## 2 自己注射に係る取扱いについて

- 自己注射を患者自身が行う場合については、形式的には医師法第17条違反の構成要件に該当するが、たとえ、医師の医学的判断及び技術をもってするのでなければ人体に危害を及ぼし又は危害を及ぼすおそれのある行為であるとしても、患者自らがこれを行うものであるため、公衆衛生上の危害を防止することを目的とする医師法の趣旨に照らし、違法性が阻却されると考えられる。
  
- また、自己注射を家族が行う場合については、形式的には医師法第17条違反の構成要件に該当するが、患者と特別の関係にある家族が行う場合には、
  - ① 目的が正当であること（患者の治療目的のために行うものであること）、
  - ② 用いる手段が相当であること（医師が継続的な注射を必要と判断する患者に対し、十分な患者教育及び家族教育を行った上で、適切な指導及び管理の下に行われるものであること）、
  - ③ その行為によって引き起こされる法益侵害よりも得られる利益が大きいこと（相当な手段により注射が行われた場合の法益侵害（危険の発生）と、患者が注射のために医療機関に通院しなければならない負担の解消とを比較衡量）、
  - ④ 法益侵害の相対的軽微性（侵襲性が比較的低い行為であること、行為者は、患者との関係において、「家族」という特別な関係（自然的、所与的、原則として解消されない）にある者に限られていること）、
  - ⑤ 必要性・緊急性（医師が、自己注射を必要とすることを判断していること、患者が注射のため医療機関に通院する負担を軽減する必要があると認められること）、

を満たしていれば、違法性が阻却されると考えられる。

- したがって、以上のように違法性が阻却される場合には、

患者やその家族が医師の適切な指導管理の下に在宅自己注射を行うことは、医師法に違反しないものと解されている。

(注1)「インシュリンの自己注射について」(昭和56年5月21日医事第38号)

[照会] 医師が継続的なインシュリン注射を必要と判断する糖尿病患者に対し、十分な患者教育および家族教育を行った上で、適切な指導及び管理のもとに患者自身(又は家族)に指示して、インシュリンの自己注射をしても医師法第17条違反とならないと考えるがどうか。

[回答] 昭和56年4月25日付け国小児発第174号をもって照会のあった標記については、貴見のとおりである。

(注2)「ALS(筋萎縮性側索硬化症)患者の在宅療養の支援について」(平成15年7月17日医政発第0717001号) 抄

在宅ALS患者の療養環境の向上を図るための措置を講じていくことは重要であり、また、たんの吸引については、その危険性を考慮すれば、医師又は看護職員が行うことが原則であるが、ALS患者の在宅療養の現状にかんがみれば、在宅ALS患者に対する家族以外の者によるたんの吸引の実施について、下記の条件(※)の下では、当面のやむを得ない措置として許容されるものとする。

※ 適切な医学的管理、たんの吸引を実施する者に対する適切な教育等

# 家族が行う医療行為について

## 1. 関係通知について

家族が行う医療行為に関連しては、インシュリンの自己注射について、以下の通りの解釈を示している。

<p>○ インシュリンの自己注射について</p> <p>昭和五十六年五月二十一日医事第三十八号 各都道府県衛生主管部(局)長あて 厚生省医務局医事課長通知</p>	<p>別紙一</p> <p>昭和五十六年四月二十五日国小児発第一七十四号 厚生省医務局医事課長あて国立小児病院長照会</p> <p>糖尿病患者のうちには、毎日インシュリンの注射をしつづける必要のない者がおり、注射をしていけば、通常の社会生活ができるが、注射を中断すれば生命に係る大きな危険があります。しかし、その為に毎日医療機関に通院しなければならぬことは、患者にとつて大きな支障となつております。</p> <p>そこで、インシュリンの自己注射が考え出され、欧米諸国では常識化されており、我が国でも普及しています。しかし、担当する医師の中にはインシュリン自己注射が医師法第十七条違反にならないかどうか不安をもつ者もあるので、左記について医務局の見解を伺います。</p> <p>記</p> <p>医師が継続的なインシュリン注射を必要と判断する糖尿病患者に対し、十分な患者教育および家族教育を行った上で、適切な指導及び管理のもとに患者自身(又は家族)に指示して、インシュリンの自己注射をしても医師法第十七条違反とはならないと考えるがどうか。</p>	<p>別紙二</p> <p>昭和五十六年五月二十一日医事第三十八号 国立小児病院院長あて厚生省医務局医事課長回答</p> <p>昭和五十六年四月二十五日付け国小児発第一七十四号をもつて照会のあった標記については、貴見のとおりである。</p>
---	--	--

## 2. この通知の考え方

### (1) 「インシュリンの自己注射」という行為に対する評価

インシュリン注射は、医行為に該当し、これを反復継続すれば医師法違反となること

### (2) 違法とされない考え方

#### ① 目的の正当性

- 患者の治療目的のために行うものであること

#### ② 手段の相当性

- 医師が、継続的なインシュリン注射を必要と判断する糖尿病患者に対し、十分な患者教育及び家族教育を行った上で、適切な指導及び管理の下に行われるものであること

#### ③ 法益衡量

- 相当な手段により行われた法益侵害と、患者が注射のために毎日医療機関に通院しなければならぬ負担の解消とを比較衡量

#### ④ 法益侵害の相対的軽微性

- 侵襲性が比較的低い行為であること
- 行為者は、患者との間において「家族」という特別な関係(自然的、所与的、原則として解消されない)にある者に限られていること(公衆衛生の向上・増進を目的とする医師法の目的に照らして、法益侵害は相対的に軽微であること)

#### ⑤ 必要性・緊急性

- 医師が、インシュリン注射を必要とすることを判断していること
- 患者が注射のために毎日医療機関に通院しなければならぬ負担を軽減する必要性が認められること

1 「家族と医療 その法学的考察」 唄孝一・石川稔編、弘文堂、1995

## 在宅自己注射指導管理料について

### C101 在宅自己注射指導管理料 820点（月1回）

別に厚生労働大臣が定める注射薬の自己注射を行っている入院中の患者以外の患者に対して、自己注射に関する指導管理を行った場合に算定する。

#### ○ 在宅自己注射指導管理料に規定する注射薬

インスリン製剤

ヒト成長ホルモン剤

性腺刺激ホルモン製剤

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅷ因子製剤

遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤

乾燥人血液凝固第Ⅷ因子製剤

乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤

性腺刺激ホルモン放出ホルモン剤

ソマトスタチンアナログ

ゴナドトロピン放出ホルモン誘導體

グルカゴン製剤

ヒトソマトメジンC製剤

インターフェロンベータ製剤（多発性硬化症に使用する場合。）

（平成16年厚生労働省告示第116号）

在宅自己注射指導管理料の対象薬剤について

	医科点数表掲載年	薬理作用	主な適応症	投与経路	回数
インスリン製剤	昭和56	インスリン補充作用	インスリン療法が適応となる糖尿病	皮下	毎日(1日1~2回)
ヒト成長ホルモン製剤	昭和56	成長促進作用	下垂体性小人症、低身長	皮下 筋肉	週4~6回皮下注 週2~4回筋注
性腺刺激ホルモン製剤	平成10	卵胞ホルモン作用 黄体ホルモン作用 等	卵巣機能低下症 黄体機能不全 等	皮下 筋肉	毎日1~2回/ 2~3週ごと
遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤	平成14	血液凝固第Ⅶ、Ⅸ因子迂回作用	血友病(インヒビター症例)	静脈	出血時、1日~連日
遺伝子組換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤	平成16	血液凝固第Ⅷ因子補充作用	血友病	静脈	出血時、1日~連日
乾燥人血液凝固第Ⅷ因子製剤	昭和58	血液凝固第Ⅷ因子補充作用	血友病	静脈	出血時、1日~連日
乾燥人血液凝固第Ⅸ因子製剤	昭和58	血液凝固第Ⅸ因子補充作用	血友病	静脈	出血時、1日~連日
性腺刺激ホルモン放出ホルモン剤	平成2	ゴナドトロピン分泌促進作用	視床下部性腺機能低下症	皮下	1日12回(2時間間隔)
ソマトスタチンアナログ	平成4	成長ホルモン分泌抑制作用	末端肥大症、下垂体性巨人症	皮下	毎日(1日2~3回)
ゴナドトロピン放出ホルモン誘導體	平成4	ゴナドトロピン分泌抑制作用	中枢性思春期早発症	皮下	4週に1回 (平成11年に徐放化製剤 が承認されるまでは、1日2 回)
グルカゴン製剤	平成6	グリコーゲン分解および糖新生作用	IDDMの低血糖発作 成長ホルモン分泌機能検査	筋肉 静脈	発作時、検査前
ヒトソマトメジンC製剤	平成8	成長促進作用	成長ホルモン抵抗性小人症 インスリン受容体異常症	皮下	毎日(1日1~2回)
インターフェロンベータ製剤	平成14	症状進行抑制作用 T細胞サブレッサー機能改善	多発性硬化症	皮下	隔日

(参考)

インターフェロンアルファ製剤	—	抗ウイルス作用 (抗腫瘍作用)	C型肝炎患者(初期治療で治癒しな かった場合)	皮下 筋肉	連日~週3回
エタネルセプト製剤	—	関節炎抑制作用 TNF $\alpha$ 競合阻害作用	関節リウマチ(既存の治療で効果不 十分な場合)	皮下	連日~週2回



平成16年4月12日

厚生労働大臣  
坂口 力 殿

社団法人日本肝臓学会  
理事長 沖 田 極

財団法人日本消化器病学会  
理事長 藤 原 研 司

### 要 望 書

本邦では、インターフェロン $\alpha$ 製剤は1988年にB型慢性活動性肝炎、1992年にC型慢性活動性肝炎、1998年にはC型慢性非活動性をも含めて臨床使用が可能になりました。インターフェロンの使用により、これら慢性肝炎患者の多くで病状が改善・治癒し、健常人と同様の社会生活ができるようになった例も少なくありません。

現在、慢性肝炎の治療にはインターフェロンやインターフェロンと抗ウイルス剤の併用が極めて有効であるとの成績が多く報告され、インターフェロン製剤が非常に重要な薬剤であります。

インターフェロンは長期投与で治療成績が向上することも確認されており、特にC型肝炎では2002年2月にインターフェロンの投与期間の制限撤廃以来、C型肝炎ウイルスが排除され完治する例も増加し、また、肝細胞癌の発生も抑制されています。

しかし、インターフェロンの投与方法は、連日あるいは週に2～3回投与する事を必要とするため、外来治療では患者にとって通院が多大な負担となり、実際投与継続が不可能な患者があることも事実です。インターフェロン治療により良好な効果が予想される患者であってもやむを得ず治療を中断するといった不本意な例も少なくありません。

また、慢性肝炎におけるインターフェロン治療は、その症状が穏やかであり、また長年にわたる多くの治療成績、副作用の報告などから、一定の入院を経て経過が順調に推移している患者にはできる限り入院期間を短縮し外来治療に切り替えることが望ましく、そのことで患者のQuality of Lifeを高めることになると考えられます。

もしインターフェロン $\alpha$ 製剤の自己注射が可能になれば、これらの問題も解決され多くの肝炎患者の継続治療が可能になり、より有効な治療効果が期待でき、患者にとっても大きな福音になることに間違いのないと思われます。

欧米ではインターフェロン $\alpha$ 製剤は自己注射が認められており、Quality of Life の向上も含め高い有用性と治療効果が報告されています。

これらの理由により、日本肝臓学会としてインターフェロン $\alpha$ 製剤の自己注射が可能になるよう要望いただきますようお願い申し上げます。

以上



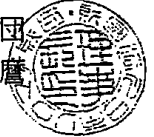
# Japan Rheumatism Foundation

YAMAMOTO-OTSUKA BLDG. 5F, 2-39-7, MINAMI-OTSUKA  
TOSHIMA-KU, TOKYO 170-0005 JAPAN  
TEL: +81-3-3946-3551 FAX: +81-3-3946-7500

平成 15 年 9 月 24 日

厚生労働省保険局  
保険局長 辻 哲夫 殿

財団法人 日本リウマチ財団  
理事長 高久史麿



## エタネルセプト(国内開発治験名：TNR-001、欧米での商品名：エンブレル)の 在宅医療における自己注射保険適用の要望書

近年、関節リウマチの治療薬の開発には著しい進歩がみられ、既に欧米では関節リウマチ治療に生物学的製剤が広く使用され患者に新たな福音をもたらしています。本邦においても生物学的製剤がようやく臨床に使用される状況になって参りました。

その生物学的製剤の一つであり、現在承認審査中のエタネルセプト(国内開発治験名：TNR-001、欧米での商品名：エンブレル、[日本ワイスレダリー(株)開発])は、現在 61 カ国にて承認されており、その有用性については多くの国内外の関節リウマチ専門医から高い評価が与えられています。

本邦においても、承認後にエタネルセプトの有用性が広く認知され、多くの医師、関節リウマチ患者に新たな関節リウマチ治療の展開をもたらすものと期待されます。

エタネルセプトは週 2 回の皮下注射という投与方法で使用されるため、いずれの既承認国においても患者が自己注射することが認められており、高いコンプライアンスが得られております。一方、我が国では自己注射が認められているリウマチ治療薬がない為、エタネルセプトの薬剤承認が得られたとしても、その投与方法として患者自己注射が合わせて保険適用されない場合、エタネルセプト投与患者は週 2 回も通院せざるを得ません。この場合の患者の身体的、経済的負担は膨大なものになり、海外の患者と同様の QOL 改善を得ることが困難なことが容易に予測されます。

本邦での開発会社日本ワイスレダリー(株)では、本剤の自己注射保険適用実現に向け、本邦での自己注射経験例収集のため、長期試験の一環として自己注射の臨床試験を実施していますが、自己注射に起因した有害事象はみられておらず、試験参加患者に行ったアンケートによれば患者の多くが自己注射の継続を希望しているなど、明らかに自己注射へのニーズが伺えます。

当該開発会社では、患者の安全性に細心の注意を払うべく、関節リウマチ患者でも使用しやすい自己注射補助器具、および自己注射に関する患者教育用資材の準備も進めていると同時に、治療開始後に治療効果がみられ、患者本人が強く希望し医師が適切と判断した症例のみ、自己注射に移行するなどの一定の安全性確保対策を打ち出しており、本剤の市販後における自己注射の使用に関しては万全の準備を整えています。

これらの状況に鑑み、日本リウマチ財団は、医師、関節リウマチ患者の治療の選択肢をひろげ、また関節リウマチ患者の QOL を高める為に、本剤自身の早期承認、および在宅医療におけるエタネルセプトの自己注射保険適用を強く要望するものであります。何卒、よろしくお願い申し上げます。

以上

# 厚生科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

## 総括研究報告書

### C型肝炎ウイルスの感染者に対する治療の標準化に関する臨床的研究

主任研究者 熊田博光 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 副院長

研究要旨；昨年度作成したC型肝炎ウイルス(HCV)感染者に対する治療の標準化のガイドラインを改訂、修正するために、過去5年間のインターフェロン(IFN)療法 (Ribavirin 併用を含む) の治療成績を検討した。このIFN投与成績を踏まえかつ新たに使用可能となった持続型IFN製剤であるPegasysもガイドラインに加えて2004年度版のガイドラインを作成した。現在全国規模で施行されている節目検診において新たなHCV感染者の拾い上げが行われている。検診にて発見された新規症例も含めたC型慢性肝炎症例に対する治療がこのガイドラインに基づいて施行されることが望まれる。またIFN無効例、非適応例に対する治療についても実態調査を施行した。今回はそのデータに基づいてALT値を指標にした治療法の標準化のガイドラインも提示した。

個別研究においてはIFN投与後の長期経過の解析、IFN,Ribavirin 併用療法の臨床的、基礎的研究が施行された。難治性のC型肝炎に対してより効果的な治療法が検討されている。またB型慢性肝炎に対する治療法の確立も必要である。Lamivudine の治療成績の解析と基礎的研究が進められている。また従来施行されてきたIFNの治療成績も再検討していく必要がある。

#### 実態調査協力施設

愛知医科大学	愛媛大学
大阪市立大学	金沢大学
清川病院	久留米大学
信州大学	虎の門病院
山口大学	山梨大学
大阪大学	京都府立医科大学
聖マリアンナ医科大学	名古屋市立大学
武蔵野赤十字病院	長崎医療センター

効果に関与する因子やウイルス遺伝子の変異とウイルス動態の検討

- (3) B型慢性肝炎に対するラミブジン治療効果や genotype との関係、B型急性肝炎と genotype の関係について

#### A. 研究目的

##### I、統一研究

全国でC型肝炎の治療を専門としている主要大学あるいは病院（班員が所属）において、1997年から2002年に治療を開始したインターフェロン(IFN)療法の治療成績の実態を調査し、2002年に提唱したC型慢性肝炎症例に対する治療の標準化に関するガイドラインを修正する。またIFN非適応例、無効例に対する治療法と治療効果の実態を調査し治療法に関するガイドラインをまとめる。

##### II、個別研究

- (1) C型慢性肝炎症例に対するIFN療法の治療効果と長期予後
- (2) C型慢性肝炎症例に対するIFNとリバビリンの併用療法における治療法の工夫、治療

#### B. 研究方法

##### I、統一研究

上記施設においてC型慢性肝炎に対する治療法とその治療効果について実態調査を行った。調査項目は以下の2つである。

- 1) 1997年から2002年までにIFN療法 (リバビリン併用療法を含む) を開始した症例の治療法と治療成績
- 2) 1997年から2002年までにIFN無効例、非適応例に対して施行した治療法とその治療成績

これらの治療法、治療成績をもとに2002年度に作成したIFN治療のガイドラインの修正とIFN無効例、非適応例に対する治療法についてのガイドラインを作成する。

##### II、個別研究

班員、班友の創意工夫に基づいて、それぞれの研究方法により施行した。

## C. 研究結果

### I. 統一研究

#### 1) IFN療法の治療成績

各施設より集められた1997年から2002年にIFN療法を開始した3085例のデータを解析した。背景は男:女=1800:1281、年齢17-83歳(中央値53歳)、投与回数 初回2020例、2回目879例、3回目以上648例、肝組織像 Staging FO-1/2/3/4=1365/879/482/166、IFNの種類 (Advaferon, Canferon A, Feron, Intron A,  $\beta$  Mochida, OIF, Sumiferon Pegasys, Ribavirin 併用療法(Intron A, Peg-Intron), Pegasys)であった。

このうちIFN投与中や投与終了後の経過観察期間が不十分である症例を除き、IFN治療効果が判定可能であった2264例を解析した。

#### A) 全体の治療成績 (完全著効率)

ウイルス量と Group(serotype)別に検討した。Genotype 1の低ウイルス量の症例(209例)の完全著効率は71.3%、高ウイルス量症例(1176例)では20.2%であった。Group 2の低ウイルス量症例(266例)の完全著効率は82.3%、高ウイルス量症例(613例)では57.3%であった。

#### B) Group、ウイルス量別の治療成績

**Group 1、低ウイルス量** : 209例の完全著効率71%、不完全著効率10%、無効18%

1. IFN単独6ヶ月以下投与 (158例)

完全著効70%、不完全著効12%、無効22%

2. IFN単独7ヶ月以上投与 (28例)

完全著効68%、不完全著効21%、無効11%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(25例)

完全著効80%、不完全著効16%、無効4%

**Group 1、高ウイルス量 (IFN単独)** : 587

例の完全著効率16%、不完全著効率25%、無効60%

1. IFN単独6ヶ月投与 (492例)

完全著効13%、不完全著効22%、無効63%

2. IFN単独1年以上投与 (45例)

完全著効38%、不完全著効36%、無効27%

**Group 1、高ウイルス量 (IFN, Ribavirin 併用療法)** : 571例の完全著効率25%、不完

全著効率15%、無効60%

1. IFN, Ribavirin 併用6ヶ月投与 (458例)

完全著効19%、不完全著効15%、無効66%

2. IFN, Ribavirin 併用1年投与 (74例)

(Peg-interferonを含む)

完全著効62%、不完全著効18%、無効20%

**Group 2、低ウイルス量** : 266例の完全著効率83%、不完全著効率7%、無効10%

1. IFN単独6ヶ月以下投与 (234例)

完全著効83%、不完全著効7%、無効11%

2. IFN単独7ヶ月以上投与 (10例)

完全著効90%、不完全著効10%、無効0%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(22例)

完全著効78%、不完全著効0%、無効22%

**Group 2、高ウイルス量** : 613例の完全著

効率57%、不完全著効率20%、無効22%

1. IFN単独6ヶ月以下投与 (405例)

完全著効51%、不完全著効26%、無効23%

2. IFN単独1年以上投与 (35例)

完全著効69%、不完全著効9%、無効18%

3. IFN, Ribavirin 併用療法(158例)

完全著効73%、不完全著効8%、無効18%

#### 2) IFN無効例、非適応例に対する治療

各施設より集められた1997年から2002年に治療を開始した905例のデータを解析した。背景は男:女=486:419、年齢15-81歳(中央値60歳)、過去のIFN療法の有無あり;369、なし;213、肝組織像 Staging FO-1/2/3/4 = 150/151/99/50であった。治療法としては、UDCA、SNMC、IFN(少量投与)、瀉血、その他(小柴胡湯、グリチロンなど)の単独または併用投与であった。

IFN無効例、非適応例に対する治療としては、単剤投与症例が705例(78%)、多剤投与症例が200例(22%)であった。

#### A) 単剤投与例

単剤で治療例の内訳は、UDCA 556例(79%)、SNMC59例(8%)、IFN40例(6%)、その他33例(5%)であった。

**UDCAの治療成績(556例)**

投与量は 600mg 投与例 494 例(89%)、300mg 投与例 39 例(7%)であった。ALT 値でみた治療効果では正常化 203 例(38%)、1.1-1.5 倍 160 例(30%)、1.6-2 倍 98 例(18%)、2.1-4 倍 68 例(13%)、4.1 倍以上 12 例(2%)であった。また治療開始時 ALT 値 100IU/L 以下の症例での ALT 値の正常化率は 43%(400 例中 172 例)であった。

#### SNMC の治療成績(59 例)

1 回投与量は 60ml が 20 例、40ml が 18 例、100ml が 9 例であった。ALT 値の正常化症例は 10 例(17%)、1.1-1.5 倍 11 例(19%)であった。

#### IFN の治療成績(40 例)

1 回投与量は 3MIU が 23 例、6MIU が 7 例であった。ALT 値の正常化症例は 11 例(28%)、1.1-1.5 倍 16 例(40%)であった。

#### 瀉血の治療成績(17 例)

ALT 値の正常化症例は 2 例(12%)、1.1-1.5 倍 5 例(29%)であった。

### B) 多剤投与例

多剤投与で最も多かった投与薬剤は UDCA と SNMC の併用療法であった。(143 例)1 回投与量は UDCA600mg + SNMC60ml が 49 例、UDCA600mg + SNMC40ml が 38 例と多かった。治療による ALT 値の正常化症例は 29 例(20%)、1.1-1.5 倍 51 例(36%)、1.6-2 倍 40 例(28%)、2.1-4 倍 16 例(11%)、4.1 倍以上 6 例(4%)であった。

## II、個別研究

### (1) C 型肝炎

赤羽らは IFN monotherapy で完全著効となった症例で 5 年以上経過観察した症例の予後について検討し、HCV 抗体価(PHA 価)は平均 2 年で 1 管程度が低下すること、組織所見では fibrosis score が年平均 0.18 改善することを報告した。さらに熊田らは初回の IFN 投与後 10 年以上経過観察した症例の予後を

検討し、(a)1 回の IFN にて著効になった群、(b)1 回の治療にて著効にならなかったもののその後も 1 回以上の IFN 療法を施行した群、(c)1 回しか IFN を施行しなかった群と比較すると発癌率は(a)<(b)<(c)の順であることを報告した。沖田らは IFN 非著効例においても IFN を再投与することによって肝発癌率を有意に低下させることができることを報告した。

清沢らは、IFN 単独または IFN,Ribavirin 併用療法において *H.Pylori* の感染と治療効果の関係を調べたが、*H.Pylori* の感染は治療効果に影響しないことを報告した。恩地らは、IFN 単独療法において治療効果を規定する宿主側因子としてケモカインレセプター(CCR5 promoter)の SNP を測定しこの SNP の有用性を報告した。また金子らは肝組織、末梢血単核球における発現遺伝子を cDNA マイクロアレイ法を用いて解析し IFN の治療効果を予測することが可能であったと報告した。清沢らは、IFN,Ribavirin 併用療法において宿主の免疫機構である Th1/Th2 比率を経時的に測定し IFN 無効群では IFN 著効または有効群に比べ治療終了時の Th1/Th2 比が高値であったことを報告した。

各務らは、C 型肝炎に対する 1 年投与の IFN の効果を検討し IFN,Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与後に IFN 単独投与を継続した場合 Serotype 1 の高ウイルス量でも治療効果が上昇することを報告した。同様に笠原らは Serotype 1 の高ウイルス量症例で IFN, Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与後に IFN 単独投与 24 週間投与を行うことによって治療後の HCV RNA の再出現を抑制できることを報告した。西口らは、IFN 抵抗性の肝炎症例に対して IFN  $\beta$  と Ribavirin の併用療法を施行し IFN  $\alpha$  と同等以上の効果を認め副作用が軽度であることを報告した。折戸らも IFN, Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与の成績を解析し、完全著効群では開始後 4-8 週までに 86%が HCV RNA が陰性化することを報告した。佐田らも IFN,

Ribavirin 併用療法 6 ヶ月投与の成績を多変量解析し、治療効果に寄与する因子として HCV serotype、IFN 中止の有無、IFN1 日投与量があると報告した。泉らは、IFN、Ribavirin 併用療法施行時の HCV 動態と IFN 誘導蛋白の発現を検討し Ribavirin 併用によるウイルス減少曲線の第 2 相の改善と IFN  $\beta$  2 分割投与にて IFN 誘導蛋白の高発現の維持が見られたことを報告した。飯野らは、IFN、Ribavirin 併用療法施行時の投与 4 週目および 8 週目の HCV RNA 量から完全著効を得るのに必要な治療期間が推定できる可能性を報告した。折戸らは、Ribavirin 単独療法中の遺伝子変異パターンを検討し Ribavirin が RNA mutagen として作用する可能性を報告した。沖田らは、IFN、Ribavirin 併用療法施行時赤血球膜内リン脂質の脂肪酸分析を経時的に施行しイコサペンタ酸が治療開始後 8 週目と終了時に有意に低下し、イコサペンタ酸濃度とヘモグロビンの低下には有意な逆相関があることを報告した。

恩地らは、T7 アデノウイルスベクターおよび T7 持続発現細胞株を用いて HCV full-genome が発現し細胞毒性の少ない実験系を構築したことを報告した。西口らは、HCV core のトランスジェニックマウスにおける心筋症の発症についての基礎的研究結果を報告した。四柳らは、IFN、Ribavirin 併用療法施行時の眼底所見を検討し眼底異常が 17.1% に出現することとその経過について報告した。また C 型慢性肝炎患者血清中から新たな自己抗体 (抗 AK094050 抗体) を発見したことを報告した。矢野らは、国立病院・療養所での IFN 療法の治療効果を報告した。

## (2) B 型肝炎

四柳らは、B 型急性肝炎の最近の動向を検討し、genotype A が増加傾向にあることを報告した。折戸らは、B 型慢性肝炎患者に対する Lamivudine 治療成績を genotype B と C で比較し両群間で有意な差を認めなかったことを報告した。岡上らは、Lamivudine 耐性

ウイルスの高感度検出系を開発し臨床的有用性を報告した。熊田らは、本邦における Lamivudine の治療効果と耐性ウイルスの出現、その治療について報告した。

## (3) 全国調査

沖田らは、肝炎ネットワーク全国ブロック会議が設立され平成 14 年度の検診で「C 型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者 (要精検者) の二次医療機関受診状況について報告した。全国平均では 65.4% であり、このうち IFN 治療をうけた割合は 13.8% であった。

## D. 考察

### I. 統一研究

昨年度に提示した C 型肝炎に対する治療の標準化ガイドラインを補足、修正するにあたり今回 IFN 療法の治療効果を最近 5 年間のデータで再検討した。また IFN 無効例、非適応例に対する治療についても治療方法とその効果について実態調査を施行し検討した。

#### 1) IFN 治療成績

従来の報告と同じく Group 1 および 2 の低ウイルス量症例では IFN の治療効果はそれぞれ 71%、83% と高率であった。これらの群では IFN の単独投与でも比較的高率に著効が得られていた。IFN、Ribavirin 併用療法の症例数はまだ少なく今後の検討、解析を必要とする。

一方本邦で最も患者数の多い Group 1 で高ウイルス量の症例では、IFN 単独投与と IFN、Ribavirin 併用療法に分けて検討した。IFN 単独 6 ヶ月投与の成績は完全著効率 13% と従来の報告よりも高かった。この原因として投与方法の工夫や高ウイルス量であっても比較的低い症例を選んで治療した影響が考えられた。IFN 単独 1 年以上投与症例の完全著効率は 6 ヶ月投与症例よりも高く、投与中に HCV RNA が陰性化する症例では期待のもてる治療法である。IFN、Ribavirin 併用療法の治療効果は 6 ヶ月投与の場合、完全著効率 20% 弱であった。Peg-IFN を含む併用療法での 1 年投与の場合、症例数は十分ではな

いものの完全著効率は62%と高く今後1年投与に期待が持たれる。

Group 2の高ウイルス量症例ではIFN単独6ヶ月投与、1年以上の投与、IFN, Ribavirin併用療法の順に治療効果が高くなった。IFN単独投与無効群に対して今後単独1年投与またはIFN, Ribavirin併用療法が効果として期待される。

これらの治療成績を踏まえ、2002年度に作成したC型肝炎に対する治療の標準化のガイドラインを補足、修正した。(表1、2) Group 1および2の低ウイルス量の症例は初回投与の場合IFNの8・24週間投与とし、再治療の場合はIFN, Ribavirin併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFNによる治療が適切と判断した。Group 1の高ウイルス量症例ではIFN, Ribavirin併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFN等の治療が優先される。ただしコンセンサスIFNはウイルス量700 KIU/mL(または10 Meq/mL, 4000fmol/L)の超高ウイルス量症例では効果が少なく700 KIU/mL以下の症例とした。再投与の場合IFN, Ribavirin併用療法、IFN単独長期が必要となる。Group 2の高ウイルス量症例では、低ウイルス症例よりも治療効果が劣るためIFN, Ribavirin併用療法、IFN単独長期、コンセンサスIFNが必要である。再投与例においても同様の治療法が適切と考えられた。これらの治療法に新たにPeg-IFN, Ribavirin併用療法等の治療法が今後新たに加わるものと考えられガイドラインは今後改訂していく必要がある。

## 2) IFN無効例、非適応例に対する治療

治療薬として主として使用されているのはUDCAであり、次にSNMCであった。併用療法に関してもこの2剤の併用が最も多かった。UDCAの治療効果は比較的良好であり、特にALT値が100 IU/L以下の症例でALT値の改善が認められていた。UDCA, SNMCの併用療法のALT値改善率がUDCA単独療法より悪いのは多くの症例でUDCA単独の治療効果不良例が併用療法を施行されているためと考えられた。これらのデータを踏まえ治療のガイドラインとして1.ALT値100IU/L以下の症例に対しては、第一選択はウルソ 600mg、2.ALT値

100IU/L以上の症例に対しては、第一選択はSNMC(40・100ml/日)+ウルソ 600mgとした。

## II、個別研究

- (1) C型慢性肝炎に対するIFN療法が本邦で開始されてから10年以上が経過している。IFN療法の長期効果を検討すると著効例では有意に発癌率が低下し肝組織像の改善が得られることが明らかになった。しかし少数ながらも完全著効例からも発癌症例が出現し経過観察の重要性が指摘されている。またIFNにて完全著効に至らない場合でもIFNの複数回投与によって発癌率が低下することも示され、IFNの有用性が示唆されている。これらの点に関しては今後も継続した研究が必要である。
- (2) IFNの治療効果は、ウイルス側因子(ウイルス量、genotype)と伴に宿主側(生体側)の因子によっても規定されている。宿主側因子に関しては近年種々の報告がなされ、特にヒトゲノム解析に期待が寄せられている。今後ゲノム解析はIFN単独療法のみならずIFN, Ribavirin併用療法においても施行され、肝炎治療の進歩に寄与するものと考えられる。
- (3) 本邦においてIFN, Ribavirin併用療法はC型慢性肝炎に対して最も効果のある治療法であるが、24週間の投与ではGroup 1の高ウイルス症例で約20%の完全著効率である。著効率の改善を図るために併用療法後IFNの単独投与を続ける方法も有用である。将来的には欧米と同様のIFN, Ribavirin併用48週間投与(Peg-IFN, Ribavirin併用療法も含む)が最も効果のある治療として期待されている。また基礎的研究としてはRibavirinの作用機序と副作用に関する興味深い報告がなされた。しかしRibavirinについては依然不明な点も多く今後解明されていく必要がある。
- (4) C型慢性肝炎患者では肝炎のみならず他臓器の病変(肝外病変)も報告されている。その病態解明は今後も必要である。
- (5) 急性B型肝炎では近年そのGenotypeの分布に



大きな変化がみられている。つまり欧米で多いとされる Genotype A の症例が増加傾向にあることが報告された。Genotype A は成人感染例においても carrier 化する可能性が指摘されており、今後注意が必要である。B 型慢性肝炎に対する Lamivudine の使用症例数も増加傾向にある。Lamivudine 療法においては耐性ウイルスの出現が最も重要な因子であり基礎的、臨床的研究が今後も必要である。また新しい核酸アナログ製剤(Adefovir Dipivoxil, Entecavir など)の効果も検討すべき点である。今後は B 型肝炎に対しても治療の標準化を目指したガイドラインの作成が必要である。

#### E. 結論

2002 年度に C 型肝炎ウイルス感染者に対する治療の標準化のガイドラインを作成した。今回過去 5 年間の IFN 療法の治療効果を再検討し、さらに新たに治療薬である Pegasys も加えた 2004 年度版のガイドラインを作成した。今後このガイドラインを基に C 型肝炎の治療が進められ、医療格差の是正、医療経済への効率的還元がなされるものと考えられる。また今回は IFN 無効例、非適応例に対する治療のガイドラインも新たに作成した。今後はこれらのガイドラインを基に治療を進めていくが、その治療効果を常に検討しながら改訂していく必要がある。また B 型肝炎に対しても治療の標準化のガイドラインを今後作成していく予定である。

表1. 初回投与に対する治療の標準化ガイドライン(2004年度版)

genotype ウイルス量	2a	2b	1b
10 Meq/mL以上 700 Kcopy/mL以上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24週間)</li> <li>・コンセンサスIFN(24週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24～[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> </ul>
1～10 Meq/mL 100～700 Kcopy/mL 300～400 fmol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFN(24～48週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24～[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> <li>・コンセンサスIFN(24～[48]週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>
1 Meq/mL未満 100 Kcopy/mL未満 300 fmol/L未満	<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFN(8～24週間)</li> <li>・ペグ-IFN(24～48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・IFN(24週間)</li> <li>・ペグ-IFN(24～48週間)</li> </ul>

表2. 再投与に対する治療の標準化ガイドライン(2004年度版)

genotype	2a	2b	1b
ウイルス量			
10 Meq/ml以上 700 Kcopy/ml以上 4000 fmol/L以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン (24～[48]週間)</li> <li>・コンセンサスIFN(48週間)</li> <li>・IFN(48週間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>・イントロンA+リバビリン(24～[48]週間)</li> <li>・IFN長期(2年間)</li> <li>・ペグ-IFN(48週間)</li> </ul>
1～10 Meq/ml 100～700 Kcopy/mL 300～4000 fmol/L			
1 Meq/ml以下 100 Kcopy/ml未満 300 fmol/L未満			

## 1b型、高ウイルス量に対する IFN 単独長期療法のガイドライン

(2004 年度)

