

**表 11 C 型慢性肝炎に対する IFN 療法の適応**

治療が強く推奨される症例
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上 65 歳未満</li> <li>● ALT 上昇例 (30 IU/L 以上)</li> <li>● F2 以上の線維化を認める症例</li> <li>● 今までに一度も治療を受けていない症例</li> </ul>
適応を個別に決定する必要がある症例
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳未満<sup>1)</sup>, 65 歳以上<sup>2)</sup></li> <li>● ALT 持続正常 HCV キャリア<sup>3)</sup></li> <li>● F0・F1 の軽度線維化例</li> <li>● 以前の IFN 治療が無効または再燃例</li> <li>● C 型急性肝炎</li> <li>● 軽～中等度の精神疾患 (うつ病) 合併例</li> <li>● 軽～中等度の腎障害例</li> <li>● 軽～中等度の高血圧・糖尿病合併例</li> <li>● 血球減少例</li> <li>● HIV 感染合併例</li> <li>● 肝移植例</li> <li>● 現在アルコール依存症, 薬物常習者</li> <li>● 肝外病変に対する治療目的</li> </ul>
<p><sup>1)</sup> 小児には原則として治療適応がない。小児 HCV キャリアは軽症が多いため、通常は成人になった時点で治療を検討する。</p> <p><sup>2)</sup> 適応年齢は、IFN 単独療法では 75 歳, ribavirin 併用療法では 65～70 歳が上限とされるが、実年齢よりも全身的な健康状態 (心疾患, 腎疾患, 糖尿病, 癌など), 肝病変進展度 (発癌のリスク), HCV ゲノタイプや HCV RNA 量などで総合的に判断する。</p> <p><sup>3)</sup> 厚生労働省のガイドラインが作成されている。</p>

**表 12 禁 忌**

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ 非代償性肝硬変</li> <li>◆ 重篤な精神疾患</li> <li>◆ AIH</li> <li>◆ 未治療の甲状腺機能亢進症</li> <li>◆ 妊婦</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤な心肺疾患・高血圧・糖尿病</li> <li>● 3 歳未満*</li> <li>● 治療薬に対し過敏症を有する症例</li> <li>● 小柴胡湯投与中</li> <li>● 腎不全 (ribavirin 併用療法)</li> </ul>
---	---

\* 乳児 HCV キャリアでは 2 歳までに 3/4 が HCV RNA が消失する。

## 4. 治療ガイドライン

- IFN の治療効果には、HCV ゲノタイプ (セロタイプ) と HCV 量が密接に関与している。これに基づき厚生労働省

治療標準化研究班では、HCV 駆除を目的とした「C 型慢性肝炎の治療ガイドライン」が作成されている (表 13)。

■表 13 C 型慢性肝炎の治療ガイドライン (一部改変) (厚生労働省治療標準化研究班, 2011)

《初回治療》		
	ゲノタイプ 1	ゲノタイプ 2
高ウイルス量 1 Meq/mL 以上 100 kIU/mL 以上 300 fmol/L 以上	telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin (24 週間)	● PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法 (24 週間)
低ウイルス量 1 Meq/mL 未満 100 kIU/mL 未満 300 fmol/L 未満	● IFN 単独療法 (24 週間) ● PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法 (24~48 週間)	● IFN 単独療法 (8~24 週間) ● PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法 (24~48 週間)

- Hb 値を考慮して、プロテアーゼ阻害薬を含む 3 者併用療法を行うことが困難と予測される場合は、IFN+RBV 併用療法を選択する
- ゲノタイプ 1,2 ともにうつ病・うつ状態などの副作用の出現が予測される症例に対しては天然型 IFN- $\beta$ +ribavirin 併用療法を選択する

#### 《治療目的の再治療の考え方》

1. ゲノタイプ 1・高ウイルス量例に対する IFN+ribavirin 併用療法再燃例への再治療は telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$  2b+ribavirin 3 剤併用療法 (治療期間 24 週間) の治療効果がきわめて高い (治癒率 88%)
2. 低ウイルス量例や 2 型高ウイルス量例で IFN 再燃・無効例への再投与は IFN+ribavirin 併用療法 24~36 週間投与が再治療の基本である
3. うつ病・うつ状態など IFN- $\alpha$  が不適応、および PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては天然型 IFN- $\beta$ +ribavirin 併用療法を選択する

#### 《進展予防 (発癌予防) の治療》

1. ribavirin 併用療法の非適応例あるいは ribavirin 併用療法で無反応例の中で発癌リスクの高い例 (50 歳以上 F2 以上の例) では、IFN の副作用の素因を考慮し、発癌予防目的の IFN の長期投与が選択肢となる。なお、IFN- $\alpha$  製剤は 300 万単位/日を 3 回/週を原則とし、在宅自己注射 (PEG 製剤を除く) も可能である。また PEG-IFN- $\alpha$  2a 製剤を使用する場合は、90  $\mu$ g/日を 1 回/1~2 週を使用する
2. IFN 非適応例および IFN で ALT 値、AFP 値の改善が得られない症例は肝底護薬 (SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせて治療する
3. 進展予防 (発癌予防) を目指した治療の ALT 目標値は、stage 1 (F1) では持続的に基準値の 1.5 倍以下にコントロールする。stage 2~3 (F2~F3) では、極力正常値 ALT $\leq$ 30 IU/L にコントロールする

## 5. IFN 療法の効果判定

### a ウイルス学的効果 (表 14)

- 治療終了後 24 週時点で HCV RNA 定性検査で陰性の症例は**著効 (SVR)**と判定する。
- 治療終了後 24 週時点で HCV RNA 陽性の非著効例のうち、治療中に HCV RNA が陰転化していたものを**再燃**とし、治療中も HCV RNA が陽性の症例は**無効**と判定する。再治療の治療成績は、再燃例のほうが無効例に比し良好である。
- 治療中の HCV RNA 陰性化時期や HCV RNA 減少率は、最終治療効果と密接に関連しているため、治療中はこれらをモニターする。

表 14 IFN のウイルス学的治療効果

	治療終了時 HCV RNA	治療終了後 24 週時 HCV RNA
著効	陰性	陰性
再燃	陰性	陽性
無効	陽性	陽性

### b 生化学的効果

- 治療終了時から 24 週以上 ALT が正常である症例は、**生化学的著効 (SBR)**と判定する。
- SBR は HCV RNA の陰性が達成された完全著効 (CR) と、HCV RNA の陰性が達成されなかった不完全著効 (ICR) に分類され、治療例の約 10~15% が ICR となる。

## 6. IFN 療法の治療効果に関する因子

- 治療効果に関連する因子には、ゲノタイプ (セロタイプ)、HCV RNA 量、肝組織所見、年齢、感染期間、性別などがある (表 15)。

■表 15 IFN の治療効果に関連する因子

ウイルス学的因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ゲノタイプ 1 以外</li> <li>● 低ウイルス量 (5 logIU/mL 未満)</li> <li>● ISDR 変異数が多い</li> <li>● コア 70 番・91 番のアミノ酸が野生型</li> </ul>
宿主因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>● IL28B 遺伝子 rs8099917 TT</li> <li>● 若年 (45 歳以下)</li> <li>● 感染期間が短い (5 年以内)</li> <li>● 男性</li> <li>● 肥満でない</li> <li>● 線維化非進行例</li> <li>● 肝脂肪化がない</li> </ul>
治療因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療完遂例</li> <li>● アドヒアランスがよい</li> <li>● 治療早期の抗ウイルス効果あり*</li> </ul>

\* PEG-IFN + ribavirin 併用療法。

## 7. telaprevir + PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法

### a ポイント

- ゲノタイプ 1 の高ウイルス量に対する第一選択である。
- 過去の IFN 治療の再燃例における SVR 率は、未治療例より高い。
- 過去の PEG-IFN- $\alpha$  + ribavirin 併用療法の無効例における SVR 率は低率である。
- IL28B の遺伝子 rs8099917 が TT で、HCV コア 70 番アミノ酸変異が野生型の症例は、治療効果が高い。
- IL28B の遺伝子 rs8099917 が TG, GG で、HCV コア 70 番アミノ酸変異が変異型の症例は、治療効果が低い。
- 本治療無効例では、telaprevir 耐性変異を生じることが多い。
- telaprevir 単剤では用いない。
- telaprevir は必ず食後に服用するように患者に指導する (空腹時では十分な血中濃度が得られない)。
- 高脂肪食後の服用のほうが低脂肪食後より血中濃度が高い。

- 8時間ごとの服用が望ましい。
- 貧血は約 90%に認められ、かつ進行が早い。
- 投与開始前の Hb 濃度が 14g/dL 未満、好中球数が 2,000/ $\mu$ L 未満あるいは血小板数が 120,000/ $\mu$ L 未満の患者、高齢者および女性では投与開始から 2 週間は原則入院させる。
- 血算は、投与前および投与開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週間に 1 度実施する。また、生化学検査（電解質を含む）は投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 度実施し、さらに 2 週後および 4 週後に 1 度、その後は 4 週間に 1 度、甲状腺機能検査は 12 週間に 1 度実施する。
- 皮膚症状は約 40%に認められ次の特徴がある。①罹患面積が広い、②進行が早い、③発熱・リンパ節腫脹など全身症状を伴うものが多い、④ Stevens-Johnson 症候群 (SJS)・drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) など重篤となることがある (表 16)。
- 皮膚症状への対処は、皮膚科医との連携が必要であり、時期を逸することなくステロイド外用・内服を考慮する。

**表 16 皮膚症状に対する対応**

- 
- グレード分類を設定し、皮膚科と連携
  - 軽度の場合は抗アレルギー薬・ステロイド外用剤の一般的な治療指針で行う
  - グレード 3\*の皮膚症状が発現した際は、原則 telaprevir の投与を中止する
  - 重症の場合には、ステロイドを早期に全身投与するなどの処置が必要である
  - SJS, DIHS などの重篤な皮膚症状が発現することがあるため、これらの発現が疑われる症状を認めた場合には、すべての薬剤の投与をただちに中止する
- 

\* 体表面積の 50%を超える全身性発疹、発疹に関連した全身症状など（発熱、リンパ節腫脹など）を認める場合。

**b** telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法の禁忌

表 17

- ◆ 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ◆ 本剤の服用により重篤な皮膚障害が発現したことのある患者
- ◆ コントロールの困難な心疾患（心筋梗塞，心不全，不整脈など）のある患者
- ◆ 異常 Hb 症（サラセミア，鎌状赤血球性貧血など）の患者
- ◆ 次の薬剤を使用中の患者
  1. 抗不整脈薬のうち次の薬剤：quinidin, bepridil, flecainide, propafenone, amiodarone
  2. 麦角アルカロイド：エルゴタミン酒石酸塩, dihydroergotamine, ergometrine, methylethergometrine
  3. HMG-CoA 還元酵素阻害薬のうち次の薬剤：lovastatin, simvastatin, atorvastatin
  4. PDE-5 阻害薬のうち次の薬剤：vardenafil, sildenafilcitrate（肺高血圧症を適応とする場合），tadalafil（肺高血圧症を適応とする場合）
  5. その他：pimozide, triazolam, alfuzosin, blonanserin, colchicine（肝臓または腎臓に障害のある患者に使用する場合），rifampicin

**c** telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 併用療法の慎重投与

表 18

- ◆ 本剤の服用により皮膚障害が発現したことのある患者
- ◆ IFN 製剤や ribavirin の使用により，高度の副作用（発疹など）が発現したことのある患者
- ◆ 投与開始前の Hb 濃度が 14 g/dL 未満，好中球数が 2,000/ $\mu$ L 未満あるいは血小板数が 120,000/ $\mu$ L 未満の患者および女性
- ◆ 中枢・精神神経障害またはその既往歴のある患者
- ◆ 心疾患またはその既往歴のある患者
- ◆ 痛風またはその既往歴のある患者
- ◆ アレルギー素因のある患者
- ◆ 高齢者
- ◆ 中等度の肝機能障害患者
- ◆ PEG-IFN- $\alpha$ 2b（遺伝子組換え）あるいは ribavirin において慎重投与とされている患者

## d telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法の治療の実際

### 表 19

保険適用	セログループ1のC型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. 血中HCV RNA量が高値(5 logIU/mL以上)の未治療患者 2. IFN製剤の単独療法, またはribavirinとの併用療法で無効または再燃となった患者
投与量の目安	<ul style="list-style-type: none"> <li>• telaprevir (テラビック) は1回750 mgを1日3回食後経口投与する</li> <li>• PEG-IFN-<math>\alpha</math>2b (ペグイントロン) : 1.5 <math>\mu</math>g/kgの体重別投与 (PEG-IFN-<math>\alpha</math>2b+ribavirin 併用療法を参照)</li> <li>• ribavirin (レベトール) : 体重別投与 (表20参照)</li> </ul>
投与期間	telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ +ribavirin 3剤併用で12週間, 以後PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 2剤併用で12週間 (合計24週間)
開始基準	ribavirinについて望ましい基準が定められている (表21参照)
減量・中止基準	表22参照
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表24参照
禁忌・慎重投与	表17, 18を参照

### 表 20 ribavirin (レベトール) の投与量

体 重	ribavirin の投与量 (mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600	200	400
60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
80 kg を超える	1,000	400	600

- 投与開始前のHb濃度が13 g/dL未満の患者には, ribavirinの投与量を200 mg減量し, 表21の用法・用量で経口投与する. なお, Hb濃度が12 g/dL以上であることが望ましい.

■表 21 Hb 濃度による ribavirin の投与基準 (Hb13 g/dL 未満の症例)

体 重	投与開始前の Hb 濃度が 13 g/dL 未満の患者の ribavirin の投与量 (mg)		
	1 日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	400	200	200
60 kg を超え 80 kg 以下	600	200	400
80 kg を超える	800	400	400

- 投与中に Hb 濃度の低下が認められた場合には、表 22 を参考に ribavirin の用量を調節あるいは投与を中止する。なお、ribavirin の最低用量は 200 mg/ 日までとする。

■表 22 Hb 濃度による薬剤減量・中止基準

Hb 濃度	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (遺伝子組換え)	telaprevir
12 g/dL 未満に減少	200 mg 減量：1,000 mg/ 日投与の場合は 400 mg 減量	用量変更なし	
10 g/dL 未満に減少	200 mg 減量		
8.5 g/dL 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止

上記の基準に加えて、Hb 濃度が 1 週間以内に 1 g/dL 以上減少し、その値が 13 g/dL 未満の場合は、ribavirin をさらに 200 mg 減量する。

- 投与開始前の白血球数が 4,000/  $\mu$ L 以上または好中球数が 1,500/  $\mu$ L 以上、血小板数が 100,000/  $\mu$ L 以上であることが望ましい。また、投与中に白血球数、好中球数または血小板数の低下が認められた場合には、表 23 を参考に用量を調節あるいは投与を中止する。

表 23 白血球数，好中球数および血小板数による薬剤投与基準

検査項目	数 値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (遺伝子組換え)	telaprevir
白血球数	1,500/ $\mu$ L 未満に減少	用量変更 なし	半量に減量	用量変更 なし
好中球数	750/ $\mu$ L 未満に減少			
血小板数	80,000/ $\mu$ L 未満に減少			
白血球数	1,000/ $\mu$ L 未満に減少	投与中止	投与中止	投与中止
好中球数	500/ $\mu$ L 未満に減少			
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満に減少			

### e telaprevir+PEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 併用療法の治療成績

表 24

ゲノタイプ1かつ高ウイルス量例に対する24週投与の国内開発試験の成績		
		ウイルス学的著効率
IFN 前治療効果	初回	73.0% (92/126)
	再燃	88.1% (96/109)
	無効	34.4% (11/32)

## 8. PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法

### a ポイント

- 最も難治のゲノタイプ1bかつ高ウイルス量の症例における48週投与のウイルス学的著効率は約50%である。
- 治療期間は，ゲノタイプ1型かつ高ウイルス量例では48週，それ以外では24週である。
- IFNのペグ化により週1回の注射で血中濃度が維持されるようになり，インフルエンザ様症状などの自覚症状が緩和

された。

- 治療前のウイルス量による治療効果の差は認めないが、① IL28B 遺伝子近傍の遺伝子多型 (rs8099917) TT, ② HCV-ISDR 変異数 (非野生型), ③ HCV コア 70 番アミノ酸変異 (野生型), ④ 年齢 (若年), ⑤ 性別 (男性), ⑥ 線維化の程度 (F2 以下), ⑦ 治療歴 (前 IFN 治療が無効でない), ⑧ アドヒアランス (投与期間 80% 以上) が著効に關与する。
- 薬剤の減量が不要の場合の著効率は 63%, 薬剤の減量・休薬の場合でも著効率は 46~53% と高率であるが, 薬剤の投与中止に至った場合の著効率は 19% と不良で, **減量・休薬しても最後まで治療を完遂させることが重要である。**
- 投与前の Hb 濃度が 14 g/dL 未満, 好中球数 2,000 /  $\mu$ L, あるいは血小板数 12 万 /  $\mu$ L 未満の患者および女性では薬剤減量を要する頻度が高い。
- 65 歳以上の高齢者, 高血圧や糖尿病の合併例では, 副作用出現率が高い。
- 治療開始後の HCV 量のモニターが治療効果予測に有用である。

#### **b** PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法の禁忌

表 25

- 
- 妊娠している可能性のある婦人, 妊婦, または授乳中の婦人
  - ribavirin または他の核酸アナログに対し過敏症のある患者
  - コントロール困難な心疾患
  - 異常 Hb 症
  - 慢性腎不全またはクレアチンクリアランスが 50 mL/分以下の腎機能障害
  - 重度のうつ病, 自殺念慮または自殺企図などの重度の精神病状態, またはその既往
  - 重篤な肝予備能障害をきたしている患者
  - AIH の患者
  - 小柴胡湯を投与中の患者
  - IFN に対し過敏症のある患者
  - 3 歳未満
-

### c PEG-IFN- $\alpha$ + ribavirin 併用療法の慎重投与

表 26

- 投与前の Hb 濃度が 14 g/dL 未満, 好中球数 2,000/ $\mu$ L あるいは血小板数 12 万/ $\mu$ L 未満の患者および女性では薬剤の減量を要する頻度が高くなる
- 中枢・精神神経障害またはその既往がある患者
- 心疾患またはその既往がある患者
- 自己免疫疾患の患者またはその素因のある患者
- 高血圧症の患者
- アレルギー素因のある患者
- 甲状腺機能異常またはその既往のある患者
- 糖尿病またはその既往歴, 家族歴, 耐糖能異常のある患者
- 高齢者
- 痙攣発作のある患者

### d PEG-IFN- $\alpha$ 2b (12 kDa) + ribavirin 併用療法の実際

表 27

保険適用	C 型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. HCV RNA が高値 (5 logIU/mL 以上) の症例 2. IFN 単独療法が無効か再燃した症例
投与量の目安	PEG-IFN- $\alpha$ 2b (ペグイントロン): 1.5 $\mu$ g/kg の体重別投与 (表 28 参照) ribavirin (レベトール): 体重別投与 (表 29 参照)
投与期間	1. セロタイプ 1 (ゲノタイプ 1a, 1b) かつ高ウイルス量: 48 週投与 2. 上記以外: 24 週投与
開始基準	望ましい基準が定められている (表 30 参照)
減量・中止基準	表 31 参照
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 36 を参照
禁忌・慎重投与	表 25, 26 を参照

表 28 PEG-IFN- $\alpha$ 2b (ペグイントロン) の投与量の目安

体重 (kg)	投与量 ( $\mu$ g)	使用バイアル	液量 (mL)
35~45	60	100 $\mu$ g/0.5 mL 用	0.3
46~60	80		0.4
61~75	100		0.5
76~90	120	150 $\mu$ g/0.5 mL 用	0.4
91~120	150		0.5

■表 29 ribavirin (レベトール) の投与量

体 重	投与量 (mg)		
	1 日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600	200	400
60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
80 kg 超える	1,000	400	600

■表 30 開始にあたり望ましい基準

検査項目	投与前値
白血球数	4,000/ $\mu$ L 以上
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	100,000/ $\mu$ L 以上
Hb 量	12 g/ $\mu$ L 以上

■表 31 減量・中止基準

検査項目	数 値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2b
白血球数	1,500/ $\mu$ L 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/ $\mu$ L 未満		
血小板数	80,000/ $\mu$ L 未満		
白血球数	1,000/ $\mu$ L 未満	中止	中止
好中球数	500/ $\mu$ L 未満		
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満		
Hb 量 (心疾患なし)	10 g/dL 未満	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満	中止	中止
Hb 量 (心疾患あり)	10 g/dL 未満, または 投与中, 投与前値に比 し 2 g/dL 以上の減少 が 4 週間持続	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満, または 減量後, 4 週間経過し ても 12 g/dL 未満	中止	中止

## IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

## e PEG-IFN- $\alpha$ 2a (40 kDa) + ribavirin 併用療法の実際

### 表 32

保険適用	C型慢性肝炎で下記のいずれかの症例 1. セロタイプ1 (ゲノタイプ1a, 1b) かつHCV RNAが高値 (5 logIU/mL以上) の症例 2. IFN単独療法が無効か再燃した症例
投与量の目安	PEG-IFN- $\alpha$ 2a (ペガシス) : 180 $\mu$ g の固定用量 ribavirin (コペガス) : 体重別投与 (表 33 参照)
投与期間	1. セロタイプ1 (ゲノタイプ1a, 1b) かつ高ウイルス量 : 48週投与 2. 上記以外 : 24週投与
開始基準	表 34 参照 (単独療法と異なる)
減量・中止基準	表 35 参照 (単独療法と異なる)
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 37 を参照
禁忌・慎重投与	表 25, 26 を参照

### 表 33 ribavirin (コペガス) の投与量

体 重	投与量 (mg)		
	1日投与量	朝食後	夕食後
60 kg 以下	600	200	400
60 kg を超え 80 kg 以下	800	400	400
80 kg 超える	1,000	400	600

### 表 34 開始基準

検査項目	投与前値
白血球数	3,000/ $\mu$ L 以上
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上
Hb 量	12 g/ $\mu$ L 以上

表 35 減量・中止基準

検査項目	数 値	ribavirin	PEG-IFN- $\alpha$ 2a
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	変更なし	90 $\mu$ g に減量
好中球数	500/ $\mu$ L 未満	中止	中止
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満		
Hb 量 (心疾患なし)	10 g/dL 未満	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満	中止	中止
Hb 量 (心疾患あり)	10 g/dL 未満, または 投与中, 投与前値に比 し 2 g/dL 以上の減少 が 4 週間持続	減量 600 mg/日 → 400 mg/日 800 mg/日 → 600 mg/日 1,000 mg/日 → 600 mg/日	変更なし
	8.5 g/dL 未満, または 減量後, 4 週間経過し ても 12 g/dL 未満	中止	中止

## f 治療成績

表 36 PEG-IFN- $\alpha$ 2b (12 kDa) + ribavirin 併用療法の治療成績

ゲノタイプ 1b かつ高ウイルス量例に対する 48 週投与の国内開発試験の成績		
		ウイルス学的著効率
全 体		47%
IFN 前治療効果	初回	43%
	再燃	63%
	無効	19%
ゲノタイプ 1b かつ高ウイルス量以外の症例に対する 24 週投与の国内開発試験の成績		
ウイルス量	ゲノタイプ	ウイルス学的著効率
10 <sup>5</sup> IU/mL 未満	1	80%
	2	87%
10 <sup>5</sup> IU/mL 以上	1	NA
	2	88%

■表 37 PEG-IFN- $\alpha$ 2a (40 kDa) + ribavirin 併用療法の治療成績

ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量例に対する 48 週投与の国内開発治験の成績		
		ウイルス学的著効率
全 体		55%
IFN 前治療効果	初回	59%
	再燃	50%
	無効	51%

### g 抗ウイルス効果からみた治療成績

- 8 週後までに HCV RNA の陰性化が達成された症例のウイルス学的著効率は約 80% (PPV = 80%) である。
- 12 週後までに HCV RNA の陰性化が達成された症例のウイルス学的著効率は約 70% (PPV = 70%) である。
- 24 週時に HCV RNA が陰性化していなければウイルス学的著効はほぼ得られない (NPV = 100%)。
- 12 週時に HCV RNA が 2 log 以上減少していなければ (EVR なし), ウイルス学的著効はほぼ得られない (NPV = 100%)。

### h 抗ウイルス効果による投与スケジュールの修正

- 12 週時に HCV RNA が 2 log 以上減少していない場合, または 24 週時に HCV RNA が陰性化していない場合, 著効が期待できないため, 副作用と費用対効果の観点からこの時点で治療を中止することもある。
- ただし, 24 週時点で HCV RNA が陽性であっても, ALT が正常化していれば SBR が得られる可能性があるため, 48 週までの治療継続が推奨される。
- 治療開始後 13~24 週までに HCV RNA が陰性化した症例 (late virological responder : LVR) の著効率は約 30% で 48 週の治療では再燃が多い。72 週に延長することで著効率を向上できる可能性がある。LVR 例には高齢者や女性が多く含まれる。
- 治療を中止する場合は, 肝炎進行防止・肝発癌抑制を目的

とした IFN 単独長期療法を考慮すべきである。

## 9. 天然型 IFN-β + ribavirin 併用療法

### a ポイント

- うつ病・うつ状態など IFN-α が不適応および、PEG-IFN-α + ribavirin 併用療法でうつ状態が出現した症例に対しては天然型 IFN-β + ribavirin 併用療法を選択する。
- IFN-α 製剤に比し脱毛が少ない。
- IFN-α 製剤に比し概して投与中の QOL が良好であり、高齢者で比較的使用しやすい。

### b 天然型 IFN-β + ribavirin 併用療法の実際

表 38

保険適用	高ウイルス量 (5 logIU/mL 以上) の C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善
投与量の目安	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 天然型 IFN-β (フェロン) は 1 日 600 万国際単位で投与を開始し、投与後 4 週間までは連日、以後週 3 回静脈内投与または点滴静注する</li> <li>● ribavirin (レベトール) の投与量は、ペグイントロン + レベトール併用療法と同じ</li> </ul>
投与期間	24~48 週
開始基準	Hb 濃度が 12 g/dL 以上であることが望ましい
減量・中止基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● フェロンの減量基準は表 39 参照</li> <li>● Hb 濃度による ribavirin の減量基準は、ペグイントロン + レベトール併用療法と同じ</li> </ul>
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 40 参照

表 39 白血球数, 好中級数, 血小板数による薬剤の減量基準

検査項目	数 値	ribavirin	IFN-β
白血球数	1,500/μL 未満	用量変更なし	半量に減量
好中球数	750/μL 未満		
血小板数	50,000/μL 未満		
白血球数	1,000/μL 未満	中止	中止
好中球数	500/μL 未満		
血小板数	25,000/μL 未満		

### c 治療成績

表 40 治療成績 (国内開発治験の成績: 24 週投与のウイルス学的著効率)

患者群	IFN- $\beta$ +ribavirin 群	IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin 群
セログループ 1 かつ高ウイルス量	18.7% (17/91)	15.6% (7/45)
セログループ 1 かつ高ウイルス量 または IFN 治療歴の ある低ウイルス量	75.0% (15/20)	83.3% (10/12)

## 10. PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法

### a ポイント

- PEG-IFN で単独投与が認められているのは, PEG-IFN- $\alpha$ 2a (40kDa) である (表 41).
- ゲノタイプ 2 の完遂例では 84% の高い著効率が得られている.
- ribavirin を併用しないため食欲不振, 貧血などの副作用が少なく忍容性がよい.
- 副作用の種類は非修飾型 IFN と同じである. 発熱, 倦怠感, 悪寒, 不眠の頻度は非修飾型 IFN より低いが, 痒症, 注射部位の発赤や血小板減少などの有害事象の頻度は高い.
- SVR が期待できない症例に対して, 肝炎進行防止・肝発癌抑止を目的として行われることがある.

表 41 PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法の適応

ウイルス駆除を目的とした治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ribavirin 使用不可例</li> <li>• 低ウイルス量の初回治療例</li> <li>• ゲノタイプ 1: 中ウイルス症例 (著効率 33%)</li> <li>• ゲノタイプ 2 の症例 (完遂例の著効率 84%)</li> </ul>
肝炎進行防止・肝発癌抑止を目的とした治療
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ribavirin 使用不可例 (高齢者, 妊娠可能な若年層, 貧血, 心疾患, 腎疾患合併例など)</li> <li>• PEG-IFN+ribavirin 併用療法で非著効となった症例</li> </ul>

**b** PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法の実際

表 42

保険適用	C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 すべてのゲノタイプとウイルス量に適応がある
投与量の目安	PEG-IFN- $\alpha$ 2a (ペガシス)：180 $\mu$ g の固定用量
投与期間	24~48 週 (ただし、投与期間の制限はない)
開始基準	表 43 参照 (ribavirin 併用療法と異なる)
減量・中止基準	表 44 参照。毎回投与直前に必ず血液検査を実施し この基準を満たしているか確認してから投与する (ribavirin 併用療法と異なる)
効果判定	ウイルス学的効果・生化学的効果を判定・治療中の 抗ウイルス効果を判定
治療成績	表 46 参照

表 43 開始基準

検査項目	投与前値
好中球数	1,500/ $\mu$ L 以上
血小板数	90,000/ $\mu$ L 以上
Hb 量	10 g/ $\mu$ L 以上

表 44 減量・中止基準

検査項目	90 $\mu$ g に減量	中 止
好中球数	750/ $\mu$ L 未満	500/ $\mu$ L 未満
血小板数	50,000/ $\mu$ L 未満	25,000/ $\mu$ L 未満
Hb 量	—	8.5 g/ $\mu$ L 未満

**c** PEG-IFN- $\alpha$ 2a 単独療法の禁忌

表 45

- ◆ 小柴胡湯を投与中の患者
- ◆ AIH の患者
- ◆ IFN に対し過敏症のある患者
- ◆ 3 歳未満
- ◆ 生物学的製剤に対し過敏症のある患者

**d** 治療成績 (国内開発治験におけるウイルス学的著効率)

表 46

ゲノタイプ	ウイルス量	180 $\mu$ g/週投与群	90 $\mu$ g/週投与群
1b	100 kIU/mL 以上	16%	13%
	100 kIU/mL 未満	57%	50%
2a, 2b	100 kIU/mL 以上	76%	27%
	100 kIU/mL 未満	62%	86%
合 計		36%	27%

**11. IFN 単独療法 (自己注射も含む)**

- ribavirin 禁忌例や HCV RNA < 5 logIU/mL の低ウイルス量例に推奨される。65 歳以上の高齢者や貧血、腎障害、糖尿病および高血圧などの合併例では、本療法も選択肢となる。
- IFN 製剤間の抗ウイルス効果には大きな差はない。
- 難治例でも長期療法 (>2 年) により SVR や SBR が得られることがある。
- IFN 単独療法に投与期間の制限は撤廃されている。
- SVR が達成できない症例に対し、肝機能の正常化と肝発癌抑止を目的として行われることが多い。
- 自己注射が 2 週間に 1 度の受診を条件に可能となった。自己注射専用の製剤があるのは、天然型 IFN- $\alpha$  (スミフェロン) である。
- 自己注射のメリットとして、夜間投与があげられる。夜間投与により、発熱、倦怠感などの副作用を軽減できる。
- IFN 単独療法では、IFN- $\beta$  を使用することができる。
- IFN- $\beta$  は、 $\alpha$  製剤に比し精神・神経系の副作用がより少ないため、高齢者や精神疾患の既往がある患者には比較的投与しやすい。

**a** IFN- $\beta$  の特徴

- 天然型製剤で静注または点滴静注で投与する。
- 肝硬変にも保険適用がある (フェロン)。
- 肝硬変に対する適応は、ゲノタイプ 1 かつ高ウイルス量以

外の症例である。

- 精神・神経系の副作用が $\alpha$ 製剤より少ないため、高齢者や精神疾患の既往がある患者には比較的投与しやすい。
- $\alpha$ 製剤に比し脱毛が少ない。
- 概して投与中のQOLが $\alpha$ 製剤より良好である。
- 蛋白尿の出現頻度が高い。

## 12. C型肝硬変に対するIFN療法

- C型肝硬変に対しても天然型IFN- $\alpha$ （スミフェロン）単独，天然型IFN- $\beta$ （フェロン）単独，PEG-IFN- $\alpha$ 2a+ribavirin併用療法およびPEG-IFN- $\alpha$ 2b+ribavirin併用療法が保険適用となっている。
- IFNは代償性肝硬変に有用である。慢性肝炎より著効率が低く，副作用発生率，脱落率が高いが，著効が得られれば予後が改善する。
- 薬剤投与量や減量中止基準はC型慢性肝炎に対するものと異なるので注意が必要である。

### a C型代償性肝硬変に対する天然型IFN- $\alpha$ 単独療法

表 47 天然型IFN- $\alpha$ 投与の実際

保険適用	● C型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善（セログループ1の血中HCV RNA量が高い場合を除く）
投与量の目安	天然型IFN- $\alpha$ （スミフェロン）を1日1回600万国単位で投与を開始し，投与後2週間までは連日，その後1日1回300万～600万国単位を週3回皮下または筋肉内に投与する
減量・中止基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 白血球数1,500/<math>\mu</math>L未満，血小板数30,000/<math>\mu</math>L未満，ALT（GPT）値500IU/L以上などの著し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</li> <li>2. 血小板数30,000/<math>\mu</math>L以上50,000/<math>\mu</math>L未満などの異常が認められた場合には減量または投与間隔を延長する</li> <li>3. 血算は投与開始後2週間の連日投与期間は少なくとも2～4日に1回，以後連日投与終了2週間後に1回，その後は4週間ごとに1回を目安として実施し，投与開始から2週間は入院により管理することが望ましい</li> </ol>
効果判定	表 14 参照