

A-2.C型慢性肝炎

1. 治療の目的

- C型慢性肝炎治療のゴールは、肝硬変への進展および肝発癌の抑止である。
- ゴール達成のための抗ウイルス療法の第一目標は、HCVの駆除である。
- HCV駆除不能例における治療の第二目標は、ALTの低下による肝炎進行防止と肝発癌抑制である。難治例や高齢者および合併症保有例などが対象となる。
- C型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFNが中心である。

2. 治療に用いる薬剤

a IFNの種類(表6, 7)

- C型慢性肝炎に対するIFN療法には、①telaprevir + PEG-IFN- α 2b + ribavirin併用療法、②PEG-IFN- α + ribavirin併用療法、③天然型IFN- β + ribavirin併用療法

表6 C型肝炎に対するIFN製剤

| 種類 | 型 | 修飾 | 投与方法 | 1回投与量 | 商品名 | |
|----------------|----------|------|--------------------|---------------|----------------|--------|
| α 型 | 天然型 | 非修飾型 | 筋注 | 300万~900万単位 | スミフェロン | |
| | | | | 500万~1,000万単位 | オーアイエフ | |
| | 遺伝子組み換え型 | 2a | ペグ化(分岐鎖40 kDa) | 皮下注 | 90~180 μ g | ペガシス |
| | | 2b | 非修飾型 | 筋注 | 300万~1,000万単位 | イントロンA |
| ペグ化(1本鎖12 kDa) | 皮下注 | | 0.5~1.5 μ g/kg | ペグイントロン | | |
| β 型 | 天然型 | 非修飾型 | 静注または点滴静注 | 100万~600万単位 | フェロン | |

■表 7 IFN の副作用と対策

| | 副作用 | 主な対策 |
|----------|---|---|
| 投与 初期 | インフルエンザ様症状： 発熱，関節痛，頭痛，悪寒 | NSAIDs が有効である |
| | 血球減少：白血球減少， 血小板減少 | 血液検査を実施し，減量・中止基準 を遵守する |
| 投与 中期 | 精神症状：うつ病，せん 妄 | 軽～中等度の精神症状に対しては， 精神科併診のうえ向精神薬の投与で コントロールできることが多い 重度の精神症状に対しては，ただち に投与を中止し，専門医の診療を仰ぐ |
| | 神経症状：意識消失，知 覚異常 | 症状があれば検査する |
| | 血球減少：白血球減少， 血小板減少 | 投与中血液検査をモニターし減量・ 中止基準を遵守する |
| | 腎疾患：浮腫，腎不全 | 定期的な血液検査を実施する |
| | 循環器系疾患：浮腫，不 整脈 | 症状があれば検査する |
| | 眼疾患：眼底出血，眼痛， 視野狭窄 | 投与中は定期的な眼底検査を実施す る |
| | 皮膚症状：皮疹，皮膚炎， 脱毛，注射部位の発赤 | 外用剤が有効である |
| | 甲状腺疾患：甲状腺機能 低下または亢進 | 投与中は3ヵ月ごとに甲状腺機能検 査を実施する |
| | 消化器疾患：膵炎，下痢 | 整腸剤など |
| 投与 後期 | 呼吸器疾患：間質性肺炎， 肺線維症 | 乾性咳などを認めたら，ただちにX 線検査などを行い，間質性肺炎の鑑 別を行う |
| | 自己免疫疾患：関節リウ マチ，AIH，甲状腺炎など | 症状があれば検査する |
| | 糖尿病またはその悪化 | 定期的な検査を実施する |
| | 感染症誘発 | うがい・手洗いの励行 |
| | 脳血管障害 | 高齢者・高血圧，糖尿病合併例では 注意する |
| | 横紋筋融解 | 定期的な検査を実施する |
| | PEG-IFN- α 2a 投与中後期 に突然血小板減少が起こ ることがあるため特に注 意を要する | 投与中血液検査をモニターし，減 量・中止基準を遵守する |

法, ④ PEG-IFN- α 2a 単独療法, ⑤ IFN- α または β 単独療法がある.

b PEG-IFN

- IFN にポリエチレングリコール (PEG) を結合させたものが, PEG-IFN である.
- ペグ化の目的は, 薬剤を蛋白分解酵素による分解と宿主の免疫系による認識と排除から守ることであり, 体内での薬物動態を有利に変化させる.
- PEG-IFN は週 1 回の投与で血中濃度が維持されるため, 自覚症状の副作用が軽減され, 忍容性が向上した.
- PEG-IFN には, IFN- α 2a に 40 kDa の分岐鎖 PEG を共有結合させた PEG-IFN- α 2a と IFN- α 2b に 12 kDa の 1 本鎖 PEG をウレタン結合させた PEG-IFN- α 2b があり, それぞれの t_{max} は 72~96 時間および 15~44 時間で, 単回投与によりそれぞれ約 168 時間および 80 時間にわたり治療域の血中濃度が維持される (図 2).

IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

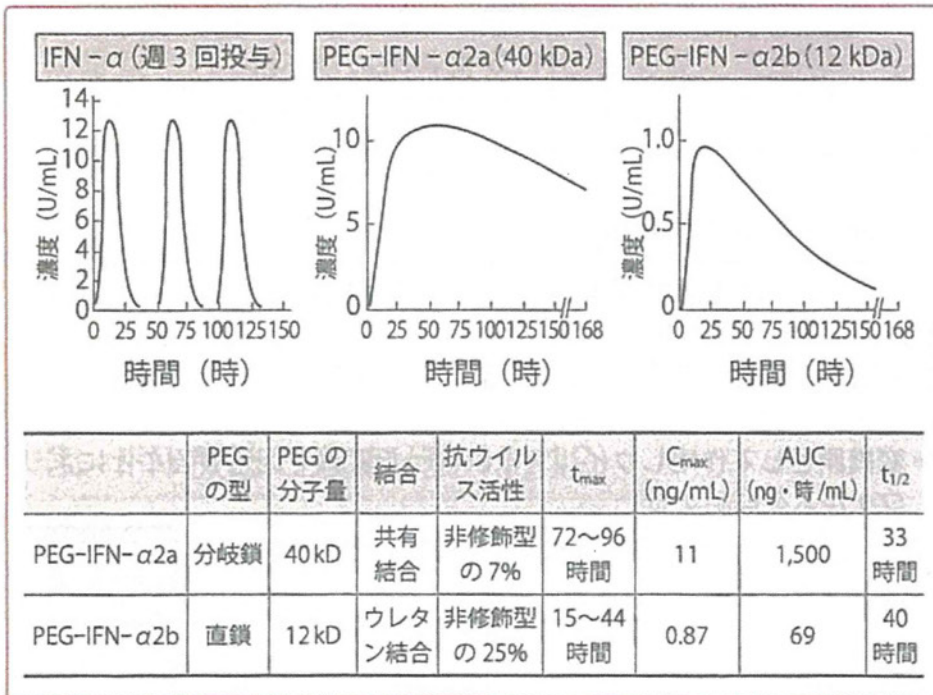


図 2 各 IFN の血中薬物動態

C ribavirin (表 8~10)

- DNA ウイルス・RNA ウイルスともに広い抗ウイルス活性を有する核酸アナログ誘導体である。
- 血中半減時間は非常に長く蓄積性があるため、肝内には長時間高濃度で残存し、赤血球中や筋肉中にも長く残る。
- 排泄は主として腎であり、腎障害例では血中濃度が高くなる可能性があり、特にクレアチニンクリアランスが 50 mL/分以下の症例では禁忌である。
- 胎盤通過性があり、乳汁中へも移行する。妊婦および授乳婦では禁忌である。
- C 型慢性肝炎には ribavirin は単独では効果がないため、IFN と併用して用いる。

表 8 ribavirin と併用が認められている IFN

| ribavirin (商品名) | 一般名 | IFN (商品名) |
|-----------------|----------------------|-----------|
| レベトールカプセル | IFN- α 2b | イントロン A |
| | PEG-IFN- α 2b | ペグイントロン |
| | 天然型 IFN- β | フェロン |
| コペガス | PEG-IFN- α 2a | ペガシス |

表 9 ribavirin の作用機序

- イノシンーリン酸脱水素酵素阻害により細胞内の GTP プールを減少させウイルスの増殖を抑制する
- 宿主の免疫系を Th1 優位に誘導することによりウイルス排除を促進する
- ウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害しウイルスの複製を抑制する
- 変異原として作用しウイルスに誤まった変異を促進することによりウイルスを抑制する

表 10 ribavirin の副作用とその対策

| | |
|---------------|---|
| 溶血性貧血 | 投与中は血液検査を行い減量基準を遵守する |
| 催奇形性 | 妊娠する可能性のある女性患者およびパートナーが妊娠する可能性がある男性患者は投与中および投与終了後6ヵ月は避妊する |
| 皮膚症状：かゆみ、皮疹など | 外用剤が有効なことが多い |
| 心不全 | Hb 減量基準を遵守 |
| 乾性咳・呼吸困難 | 症状があれば X 線検査を施行 |
| 下痢 | 整腸剤が有効 |
| 嘔気 | 内服薬が有効 |
| 脳出血* | 高血圧・糖尿病合併例には投与しない |

* ribavirin 療法中の脳出血の発症確率は 0.6/1,000 人・年で、40 歳以上の一般人口における発生率 1.0/1,000 人・年と差がない。

d telaprevir

- telaprevir は α -ketoamide 系に属する経口投与可能な新規抗ウイルス薬で、HCV の増殖に必要な HCV 遺伝子の非構造蛋白の NS3-4A プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を強力に阻害する。
- ウイルス増殖に必要なウイルス蛋白を標的として直接阻害する新規抗ウイルス薬を direct-acting antiviral agents (DAAs) と総称するが、telaprevir は HCV に対する DAAs の中で最も早く臨床応用された薬剤である（詳細は 219 頁）。

3. IFN 療法の適応 (表 11, 12)

- 原則として、HCV 感染者で ALT が異常値を示すすべての成人が適応対象となる。
- 肝硬変進展・肝発癌のリスクと治療効果・副作用を総合して判断する。
- 原則として肝硬変・肝発癌のリスクが高い、より進行した症例に適応がある。しかし、非進行例や高いウイルス学的効果が期待できる症例でも治療が考慮される。

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"> ◆ 18 歳以上 65 歳未満 ◆ ALT 上昇例 (30 IU/L 以上) ◆ F2 以上の線維化を認める症例 ◆ 今までに一度も治療を受けていない症例 |
| 適応を個別に決定する必要がある症例 |
| <ul style="list-style-type: none"> ◆ 18 歳未満¹⁾, 65 歳以上²⁾ ◆ ALT 持続正常 HCV キャリア³⁾ ◆ F0・F1 の軽度線維化例 ◆ 以前の IFN 治療が無効または再燃例 ◆ C 型急性肝炎 ◆ 軽～中等度の精神疾患 (うつ病) 合併例 ◆ 軽～中等度の腎障害例 ◆ 軽～中等度の高血圧・糖尿病合併例 ◆ 血球減少例 ◆ HIV 感染合併例 ◆ 肝移植例 ◆ 現在アルコール依存症, 薬物常習者 ◆ 肝外病変に対する治療目的 |
| <p>¹⁾ 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>²⁾ 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>³⁾ 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"> ◆ 非代償性肝硬変 ◆ 重篤な精神疾患 ◆ AIH ◆ 未治療の甲状腺機能亢進症 ◆ 妊婦 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 重篤な心肺疾患・高血圧・糖尿病 ◆ 3 歳未満* ◆ 治療薬に対し過敏症を有する症例 ◆ 小柴胡湯投与中 ◆ 腎不全 (ribavirin 併用療法) |
|---|---|

* 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- α 2b+ribavirin (24 週間) | • PEG-IFN- α 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- α 2a 単独療法 (24~48 週間) | • IFN 単独療法 (8~24 週間) • PEG-IFN- α 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- β +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- α 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(治療率 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- 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

《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- α 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- α 2a 製剤を使用する場合は、90 μ 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薬(SNMC, UDCA)、瀉血療法を単独あるいは組み合わせで治療する
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与する因子

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

* PEG-IFN + ribavirin 併用療法。

7. telaprevir + PEG-IFN- α + 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- α + 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。

IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

- 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/ μ L未満あるいは血小板数が120,000/ μ 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、④Stevens-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- α + 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, methylergometrine
 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- α + 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/ μ L 未満あるいは血小板数が 120,000/ μ 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- α 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- α 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"> telaprevir (テラビック) は1回750 mgを1日3回食後経口投与する PEG-IFN-α2b (ペグイントロン): 1.5 μg/kgの体重別投与 (PEG-IFN-α2b+ribavirin 併用療法を参照) ribavirin (レベトール): 体重別投与 (表20参照) |
| 投与期間 | telaprevir+PEG-IFN- α +ribavirin 3剤併用で12週間, 以後PEG-IFN- α 2b+ribavirin 2剤併用で12週間 (合計24週) |
| 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 200mg/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- α 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 1g/dL 以上減少し、その値が 13g/dL 未満の場合は、ribavirin をさらに 200mg 減量する。

- 投与開始前の白血球数が 4,000/ μ L 以上または好中球数が 1,500/ μ L 以上、血小板数が 100,000/ μ 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。

IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

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- α 2b (遺伝子組換え) | telaprevir |
|------|--------------------------|-----------|-------------------------------|------------|
| 白血球数 | 1,500/ μ 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/ μ L 未満に減少 | | | |
| 血小板数 | 80,000/ μ L 未満に減少 | | | |
| 白血球数 | 1,000/ μ L 未満に減少 | 投与中止 | 投与中止 | 投与中止 |
| 好中球数 | 500/ μ L 未満に減少 | | | |
| 血小板数 | 50,000/ μ L 未満に減少 | | | |

e telaprevir+PEG-IFN- α 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週投与の国内開発治験の成績 | | |
|------------------------------------|----|----------------|
| | | 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- α + 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/μL, あるいは血小板数 12 万 / μL 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-α + 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ニンクリアランスが 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- α + 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/ μ L あるいは血小板数 12 万/ μ 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- α 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- α 2b (ペグイントロン): 1.5 μ 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- α 2b (ペグイントロン) の投与量の目安

| 体重 (kg) | 投与量 (μ g) | 使用バイアル | 液量 (mL) |
|---------|----------------|----------------------|---------|
| 35~45 | 60 | 100 μ g/0.5 mL 用 | 0.3 |
| 46~60 | 80 | | 0.4 |
| 61~75 | 100 | | 0.5 |
| 76~90 | 120 | 150 μ 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/ μ L 以上 |
| 好中球数 | 1,500/ μ L 以上 |
| 血小板数 | 100,000/ μ L 以上 |
| Hb 量 | 12 g/ μ L 以上 |

■表 31 減量・中止基準

| 検査項目 | 数 値 | ribavirin | PEG-IFN- α 2b |
|-----------------|--|--|----------------------|
| 白血球数 | 1,500/ μ L 未満 | 用量変更なし | 半量に減量 |
| 好中球数 | 750/ μ L 未満 | | |
| 血小板数 | 80,000/ μ L 未満 | | |
| 白血球数 | 1,000/ μ L 未満 | 中止 | 中止 |
| 好中球数 | 500/ μ L 未満 | | |
| 血小板数 | 50,000/ μ 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- α 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- α 2a (ペガシス) : 180 μ 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/ μ L 以上 |
| 好中球数 | 1,500/ μ L 以上 |
| 血小板数 | 90,000/ μ L 以上 |
| Hb 量 | 12 g/ μ L 以上 |

表 35 減量・中止基準

| 検査項目 | 数 値 | ribavirin | PEG-IFN- α 2a |
|-----------------|--|--|----------------------|
| 好中球数 | 750/ μ L 未満 | 変更なし | 90 μ g に減量 |
| 好中球数 | 500/ μ L 未満 | 中止 | 中止 |
| 血小板数 | 50,000/ μ 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- α 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 週投与の国内開発治験の成績 | | |
|---|-------|-----------|
| | | 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 週投与の国内開発治験の成績 | | |
| ウイルス量 | ゲノタイプ | ウイルス学的著効率 |
| 10 ⁵ IU/mL 未満 | 1 | 80% |
| | 2 | 87% |
| 10 ⁵ IU/mL 以上 | 1 | NA |
| | 2 | 88% |

IV 章

肝炎・肝硬変の主な治療法

表 37 PEG-IFN- α 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週投与の国内開発試験の成績 | | |
|------------------------------------|----|-----------|
| | | 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 2log 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 2log 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