

C型肝炎の3剤(テラビック・ペグイントロン・レベトール)併用療法について

H24.5.21 笠松店 杉山 智美

現在、日本でのC型肝炎慢性患者さんは、肝炎症状のないキャリア(持続感染者)を含めると150万~200万人いると推測されています。年齢は40歳以上に多く、C型肝炎対策が講じられる以前の輸血などの医療行為による感染が背景にあることを示しています。しかし何らかの治療を受けている人は50万人にすぎず、残りの100万~150万人中には自分がC型肝炎ウイルスに感染していることに気づいていない人もいます。年齢別C型肝炎ウイルス抗体陽性率より、30歳以上の100人に1~3人がC型肝炎ウイルスに感染していると思われる。そのためC型肝炎は第二の国民病であるとも言われます。

C型肝炎慢性治療の目標は、C型肝炎ウイルス(HCV)の排除です。治療は、かつてはインターフェロン(IFN: イントロンAなど)単独療法が主流でしたが、リバビリン(RBV:レベトール)の登場で、INF+RBV併用療法が標準治療となりました。その後、改良されたIFN製剤としてペグインターフェロン(PEG-IFN:ペグイントロン)が登場し、最近ではPEG-IFN+RBV併用療法(48週)が一般的に行われています。

しかし、日本人(約7割が遺伝子型1bとされている)に最も多い「ジェノタイプI型・高ウイルス量(5.0Log IU/ml以上)」の難治性C型肝炎慢性患者さんでは、HCV RNA持続陰性化(SVR)率は約50%と低く、また効果不十分例では治療期間の延長が推奨されていますが、その有効性に関するエビデンスは十分に得られておらず、患者さんの負担も大きいことから、今以上に治療効果の高い新たな治療薬の開発・承認が望まれていました。そこで昨年11月28日に発売されたC型肝炎慢性の新薬テラプレビル(商品名 **テラビック錠 250mg**)の症例を通し、治療の流れ・特徴・注意点など述べさせていただきます。

〈患者さん背景〉

64歳 男性 身長174.9cm 体重65.2kg(今回治療開始時)

H2年、C型肝炎判明・治療開始 INF・RBV治療過去にあり。3か月で陰性化するも再燃。

入院前、アムロジン OD2.5mg 1T 分1 朝食後、ウルソ 100mg 6T 分3 毎食後 処方あり

〈経緯〉

K総合医療センター入院にて、**H24.5.11よりペグインターフェロン+リバビリン+テラビック3剤併用療法開始。**

内服時間の設定： 6:00、 14:00、 22:00

入院中の経過：発熱(+)、悪寒(-)、頭痛(-)、倦怠感(+)、関節痛、筋肉痛(-)、吐き気(+)、食欲低下(+)、皮疹、掻痒感(+)->左大腿部内側に掌大の皮疹あり。掻痒感なし。->トプシムEクリーム塗布にて消失。味覚異常(-)

退院時処方 5/25 7日分

ムコスタ錠 100mg 3T 分3 毎食後 ※

ネキシウム Cp20mg 1Cp 分1 朝食後

テラビック錠 250mg 9錠 分3 毎食後 ※8時間間隔にて服用

レベトール Cp200mg 3Cp 分2 朝1・夕2

皮下注 ペグイントロン皮下注用 80μg (毎週金曜日、外来にて注射)

アムロジン OD2.5mg 1T 分1 朝食後

5/25 検査データ参照。Hb濃度が1週間以内に1g/dl以上減少し、13g/dl未満のためレベトールを200mg減量して処方。入院時 4Cp。

6/1 14日分処方

レベトール Cp200mg 2Cp 分2 朝・夕食後

他は Do

血小板は10万に回復したが、白血球が減少した為、レベトールさらに200mg減量され、1日2Cpへ。
倦怠感(+)インターフェロン注射日は特に夕方ごろよりつらい。発熱(+)、食欲低下(+)、皮疹(-)
アドヒアランス良好 携帯電話のアラームを設定し、8時間ごとに服用できている。22時間食し服用。

6/15 7日分処方

内服 Do

ペグイントロン皮下注 60 μ g

血小板、7万1000まで低下。インターフェロン減量。添付文書は半量まで減量(※参考)とあるが、Drは「半分までは減らさない。」と言われたそう。発熱(+)、倦怠感(+)、食欲低下(++)、味覚異常(+)、皮疹(-)
体力を落とさないためにも、食事は調味料などで食べやすいように工夫し、出来るだけ量も取って頂くようにお話し。

〈検査結果〉

	基準値	6/15	6/8	6/1	5/25	5/18	5/11
GOT(AST)	12~29IU/L		32	32	28	35	77
GPT(ALT)	5~29IU/L		29	26	30	45	89
γ -GPT	5~56IU/L		48	51	53	60	55
T-Bil	0.4~1.3mg/d l		1.50	1.47	1.88	2.16	1.1
ALB	3.9~4.9IU/L		3.9	3.9	3.7	3.9	4.0
尿酸	4~7mg/d l		8.3	6.8	5.4		5.5
BUN	9~21mg/d l		17	14	14	18	15
クレアチニン	0.8~1.3mg/d l		0.93	0.82	0.71	0.72	0.72
白血球数	4000~9000/ μ L	3000	3600	3300	3500	3300	4200
好中球数		1845	2394	2118	2058	1973	
Hb	13~17g/d l	10.8	10.9	11.2	12.3	14.3	15.1
血小板	16.1万~36.0万	71000	84000	103000	97000	53000	103000
HCV RNA数	1.2LogIU/mL未満 実数		1.3		3.1		7.4
	15		20		1260		2500万
ペグイントロン	μ g単位	60	80	80	80	60	100
体重	kg	62.5					65.2

〈3剤療法の特徴〉 治験成績

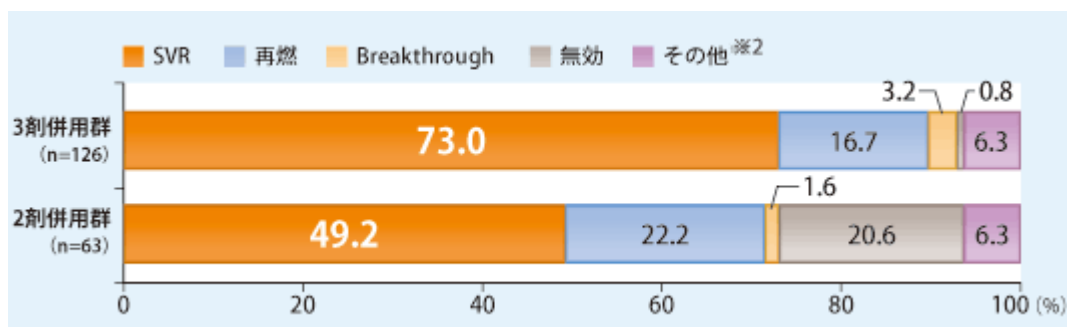
SVR率の上昇

PEG-INF α -2b(48週)+リバビリン(48週) 49.2% ⇒⇒⇒ 73.0% 88.1% 34.4%

(2剤療法による初回治療群) (3剤療法) 初回治療群、再燃群、前回治療無効群

かつ陰性化速度が速い

＜初回治療群＞ SVR、再燃、Breakthrough、無効例の割合



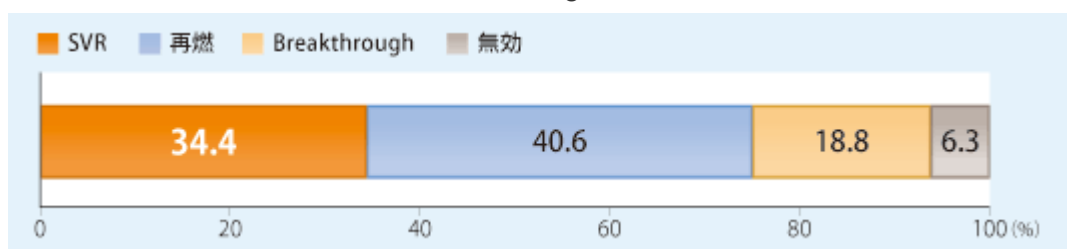
※2:すべての治療薬の投与期間が7日以内あるいはHCV RNAが陰性化のまま治療中止など
 3剤併用群の血中HCV RNA陰性化率は投与開始4週後に84.0%(RVR率:105/125例)となり、その後の薬剤投与期間中は90%台の陰性化率を継続。

＜前治療再燃群＞ SVR、再燃、Breakthrough、無効例の割合



※1:すべての治療薬の投与期間が7日以内またはHCV RNAが陰性化のまま治療中止
 血中HCV RNAの陰性化速度は速く、投与開始4週後の陰性化率は90.5%(RVR率:95/105例)。

＜前治療無効例＞ SVR、再燃、Breakthrough、無効例の割合



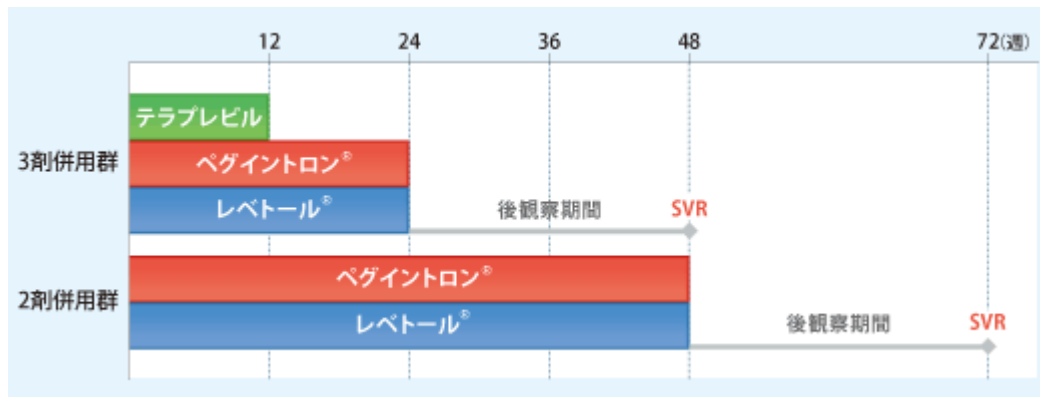
血中HCV RNAの陰性化速度は速く、陰性化率は投与開始4週後では71.9%(RVR率:23/32例)、投与開始8週後では90.3%(28/31例)。

治療期間の短縮

- 2剤併用療法 ペグイントロン・レベトール 各々 48週(後観察期間24週でSVR※判定)
- 3剤併用療法 テラビック 12週、ペグイントロン・レベトール 24週

※: 1.2 Log IU/mL未満あるいは検出せず

投与スケジュール



副作用の頻度が高く、かつ重篤

副作用発現率は、3剤併用群、2剤併用群ともに100%でした。主な副作用を下表に示します。

主な副作用 (初回治療群)

副作用	3剤併用群:例数(%)	2剤併用群:例数(%)
貧血	115例(91.3%)	46例(73.0%)
発熱	98例(77.8%)	46例(73.0%)
白血球数減少	86例(68.3%)	46例(73.0%)
血小板数減少	81例(64.3%)	23例(36.5%)
倦怠感	72例(57.1%)	30例(47.6%)
血中尿酸増加	65例(51.6%)	5例(7.9%)
ヒアルロン酸増加	64例(50.8%)	25例(39.7%)
脱毛症	51例(40.5%)	29例(46.0%)
頭痛	47例(37.3%)	31例(49.2%)
発疹	48例(38.1%)	18例(28.6%)
食欲減退	42例(33.3%)	17例(27.0%)
注射部位紅斑	33例(26.2%)	21例(33.3%)

承認申請時 評価資料: 田辺三菱製薬 社内資料 (初回治療例を対象とした検証的試験)

主な副作用 (前治療再燃群)

副作用	例数(%)	副作用	例数(%)
貧血	96例(88.1%)	ヒアルロン酸増加	56例(51.4%)
発熱	90例(82.6%)	頭痛	39例(35.8%)
白血球数減少	83例(76.1%)	発疹	39例(35.8%)

血小板数減少	73 例 (67.0%)	血中クレアチニン増加	36 例 (33.0%)
血中尿酸増加	72 例 (66.1%)	脱毛症	35 例 (32.1%)
倦怠感	60 例 (55.0%)	不眠症	34 例 (31.2%)
食欲減退	56 例 (51.4%)	血中ビリルビン増加	34 例 (31.2%)

承認申請時 評価資料: 田辺三菱製薬 社内資料 (前治療後再燃例を対象とした検証的試験)

主な副作用 (前治療無効例)

副作用	例数 (%)	副作用	例数 (%)
貧血	32 例 (100.0%)	食欲減退	15 例 (46.9%)
発熱	30 例 (93.8%)	ヒアルロン酸増加	15 例 (46.9%)
血中尿酸増加	25 例 (78.1%)	血中クレアチニン増加	12 例 (37.5%)
倦怠感	23 例 (71.9%)	不眠症	10 例 (31.3%)
血小板数減少	22 例 (68.8%)	薬疹	10 例 (31.3%)
白血球数減少	22 例 (68.8%)	血中ビリルビン増加	10 例 (31.3%)
発疹	16 例 (50.0%)		

承認申請時 評価資料: 田辺三菱製薬 社内資料 (前治療無効例を対象とした検証的試験)

第 3 相試験において

最も多かった副作用は貧血

「Hb が低下したらテラプレビルを 1 日 2250mg(9 錠)から 1500mg(6 錠)に減量することで、貧血の進行を抑えられる。」 by テラプレビルの開発に関わった虎の門病院分院の熊田博光院長。

皮膚障害は 85.8%に認められた。皮疹は治療開始 7 日目までに半数以上(56%、28 日までに 76.8%)に認められた。治療には抗ヒスタミン薬の内服や外用ステロイドを用いる。少量のステロイド内服でも著効するが、重篤な皮膚障害の症状がマスクされる可能性があるため、ステロイドの内服を検討するような症例ではまず皮膚科に相談。

急性腎不全等の重篤な腎機能障害→2012.6.5 更新

昨年 11/28 の販売開始以降、3358 例の患者さんに使用されており、急性腎不全 7 例を含む重篤な腎機能障害が 16 例報告されている。投与開始 1 週間以内に 11 例、残り 5 例は 2 週間以内に発現。血中の尿酸・クレアチニン・BUN 増加、浮腫・血尿など注意。→腎機能障害のある患者さんには慎重に投与。腎機能検査を投与開始後 1 週間以内に少なくとも 2 回行うこと等の注意喚起

以上のことより、おもな検査のスケジュールとして以下のようになります。

血液学的検査	治療開始 12 週間は少なくとも毎週、その後は 4 週に 1 度
ヘモグロビン Hb、白血球数 WBC、好中球数 Neu、血小板数 PLT	
生化学検査	治療開始 2 週間後及び 4 週間後に実施、その後は 4 週間に 1 度
ウイルス検査 HCV RNA	適宜 (県総合医療センターは 2 週間に 1 度)
甲状腺機能検査	12 週間に 1 度

副作用(皮膚炎、貧血、うつ、吐き気など)のため、治験では3割強が中止になりましたが、副作用で中止した場合でも、半数が著効となったようです。

《テラビックの服用時の注意点》

テラビック錠は8時間間隔で服用するお薬です。また食事の影響を受ける(油を含む食品と一緒に食べないとうまく吸収されない)薬剤であり、空腹時では十分な血中濃度が得られません。食後2時間以上経ってからでは軽食を食べてから服用する必要があります。軽食の目安は、1食200~400Kcalで脂質10g以上の食事になります。(治験ではカロリーメイト2本使用:200kcal、脂質11.1g)

万一飲み忘れてしまったら・・・

4時間以内→軽食を摂って服用。

4時間以上過ぎてしまった場合→その回は服用せず、次回分より決めた時間に服用。

商品名 テラビック 250mg 薬価 1389.9円(1日9錠で12509.1円)

(※レベトール 1Cp 643.7円、ペグイントロン 100 μ g 1瓶 29550.0円)

【警告】

ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与。

3剤併用療法により皮膚粘膜眼症候群(SJS)、薬剤性過敏症症候群(DIHS)等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が発現する恐れがあることから次の事項に注意すること。(略。添付文書参照)なお、本剤は皮膚科医と連携して使用すること。→投与始め2週間は入院にて治療開始。

【適応】

「血中HCV RNA量が高値の未治療患者、インターフェロン製剤の単独療法又はリバビリンとの併用療法で無効または再燃となった患者におけるセログループ1(ジェノタイプI(1a)又はII(1b)のC型慢性肝炎患者でのウイルス血症の改善)」

【用法用量】

「ペグインターフェロン アルファ-2b及びリバビリンとの併用療法で1回750mgを1日3回食後投与(できるだけ8時間間隔)、投与期間は12週間」 ※ペグイントロン・レベトールは24週間

【併用禁忌】

硫酸キニジン、ベプリジル塩酸塩、フレカイニド酢酸塩、プロパフェノン塩酸塩、アミオダロン塩酸塩、ピモジド、エルゴタミン塩酸塩、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、トリアゾラム、ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、アルフゾシンバルデナフィル塩酸塩、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル、ブロナンセリン、コルヒチン、リファンピシンと多数。詳しくは添付文書参照

【併用注意】

多数あり。添付文書参照。

【作用機序】

C型肝炎ウイルス(HCV)の増殖に重要な役割を果たしているHCV遺伝子の非構造蛋白のNS3A-プロテアーゼを直接阻害することにより、ウイルス増殖を阻害します。

※HCV NS3-4AプロテアーゼはHCV NSポリ蛋白質からHCV遺伝子複製複合体へのプロセッシングを担っており、HCV複製に必須であると考えられています。

《INF療法の有効性を左右する因子》

	効きやすい	効きにくい
遺伝子型(ウイルス因子)	2型(2a,2b)	1型(1a,1b)
HCV量(リアルタイムPCR)	右未満(少ない)	5.0LogIU/mL以上
Coreアミノ酸70(ウイルス因子)	野生型	変異型
ISDR(ウイルス因子)	変異型	野生型
IL28B SNPs(遺伝子多形:宿主因子)	メジャー(TT)日本人の85%程度	マイナー(TG, GG)
性別・年齢	男性・若い	女性・高齢
肝臓の線維化	軽度(F0-1)	進展(F3-4)
薬剤の投与量	十分	不十分
投与期間	長い	短い

線維化ステージ	血小板数	年発癌率
F0:線維化なし	20万	—
F1:門脈域の線維性拡大	18万	0.5%
F2:線維性架橋形成	15万	1.5%
F3:小葉のひずみを伴う 線維性架橋形成	13万	5%
F4:肝硬変	10万以下	8%

IL28B遺伝子とは

インターフェロン誘導遺伝子(ISG)の発現レベルを向上させ、高ウイルス活性を発揮することが報告されている。遺伝子多形によりインターフェロン治療が効きやすい体質かどうか判断できる。効きやすい体質(日本人の85%程度)ではIFN・RBVの有効率が80~90%となります。現在この検査のできる施設は名古屋市立大学病院、浜松医科大学病院、九州大学病院などです。先進医療のため、保険適応外であり費用は1回2万2000円です。

《肝炎治療医療費助成金制度》

C型肝炎のインターフェロン治療には医療費助成金制度があります。自己負担限度月額が原則1万円(上位所得階層は2万円)に軽減されます。

必要な書類

- 1.肝炎治療受給者証交付申請書
- 2.医師の診断書
- 3.被保険者証の写し
- 4.住民票の写し
- 5.市町村民税課税年額を証明する書類

手続きの流れ

- ① 申請(入院し肝生検を行ってから、医師が診断書に記入) 5/26 退院後
- ② 審査(岐阜は毎月1日) 6/1
- ③ 受給者証の交付 6/13
- ④ 受療(自己負担額の支払い) 7月分より使用(6月分の医療費は払い戻しにより助成)

《C型肝炎治療の今後の展望》

現在、より副作用の少ない抗HCV薬の開発が進められています。2種類の経口薬(NS3プロテアーゼ阻害薬とNS5A阻害剤)のみでの第3相試験も進められているそうです。今後IFNを用いないで内服薬のみで治癒する時代が来るかもしれません。