

当院での C 型慢性肝炎患者に対するテラプレビル/ シメプレビル+ペグインターフェロン α -2b+ リバビリン 3 剤併用療法の治療成績

野々木理子 中野 佑哉 辻 真一郎 中井 陽 香川美和子
山本 英司 桑山 泰治 後藤田康夫 佐藤 幸一

徳島赤十字病院 消化器科

要 旨

当院における C 型慢性肝炎 (genotype 1 型) に対する 3 剤併用療法の効果と安全性を検討した。2012年 6 月から 2014 年 11 月まで、テラプレビル (TPV) またはシメプレビル (SMV) とペグインターフェロン α -2b (PEG-IFN), リバビリン (RBV) の 3 剤併用療法を 13 例に施行した。男性 8 例, 女性 5 例で, 平均年齢が 60.5 歳, 初回治療が 5 例であった。3 例に TPV, 10 例に SMV を使用した。治療終了が 7 例, 中止は 1 例で, 5 例は現在継続中である。投与終了時のウイルス陰性化率は 100% で, 治療終了後の症例は SVR を維持している。第 VIII 脳神経症状のみられた 1 例のみ治療を中止した。TPV 使用全例で腎機能低下, 尿酸値の上昇がみられたが, 補液等で改善した。血球減少は PEG-IFN, RBV の減量で対応可能であった。TPV を使用した 1 例は Grade 2 の皮疹と IFN 網膜症のため休薬が必要となった。

キーワード: C 型慢性肝炎, 3 剤併用療法, テラプレビル, シメプレビル

はじめに

本邦では, C 型慢性肝炎患者のうちインターフェロンの効きにくい genotype 1 型が約 70% を占めている。これまで高ウイルス量症例に対してペグインターフェロン (PEG-IFN) とリバビリン (RBV) 併用療法が行われてきたが, 48 週投与でウイルス学的著効率 (SVR) は 48% に留まっていた。2011 年にプロテアーゼ阻害薬テラプレビル (TPV) が発売され, TPV+PEG-IFN+RBV の 3 剤併用療法が行われるようになり, SVR は初回治療例が 73.0%, 前治療再燃例が 88.1% と治療成績が大きく改善した^{1), 2)}。さらに 2013 年に発売された第 2 世代のプロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル (SMV) 3 剤併用療法は初回治療例では SVR 89% に達し³⁾, 重篤な有害事象が TPV より少なく, 現在の C 型慢性肝炎治療ガイドラインでは治療の第一選択とされている⁴⁾。

当院でも 2012 年 6 月から TPV/SMV+PEG-IFN α -2b+RBV 併用療法を開始したため, 当院における TPV/SMV 3 剤併用療法の成績と安全性について検討した。

対象および方法

C 型慢性肝炎治療ガイドラインに基づき, genotype 1 型の高ウイルス量 (5.0 Log IU/ml 以上) 13 症例に対して 3 剤併用療法を行った。2012 年 6 月から 3 例に対して TPV+PEG-IFN α -2b+RBV を投与し, SMV が保険収載されて以後, 2014 年 1 月からは TPV を SMV に変更し, SMV+PEG-IFN+RBV 療法を行った。投与スケジュールを図 1 に示す。TPV は当初 2,250 mg/day としていたが, 腎障害をきたしたため全例 1,500 mg/day に減量し, SMV は 100 mg/day をそれぞれ 12 週投与した。PEG-IFN と RBV は体重によって規定された用量を 24 週投与し, 治療中の末梢血検査値により用量調整を行った。治療開始後約 2 週間は入院管理とし, 安全に治療が継続できることを確認して外来治療に移行した。TPV 症例は全例治療終了し, SMV 症例は 5 例が治療終了, 5 例が継続中である。評価の可能な症例について, 効果と安全性を検討した。

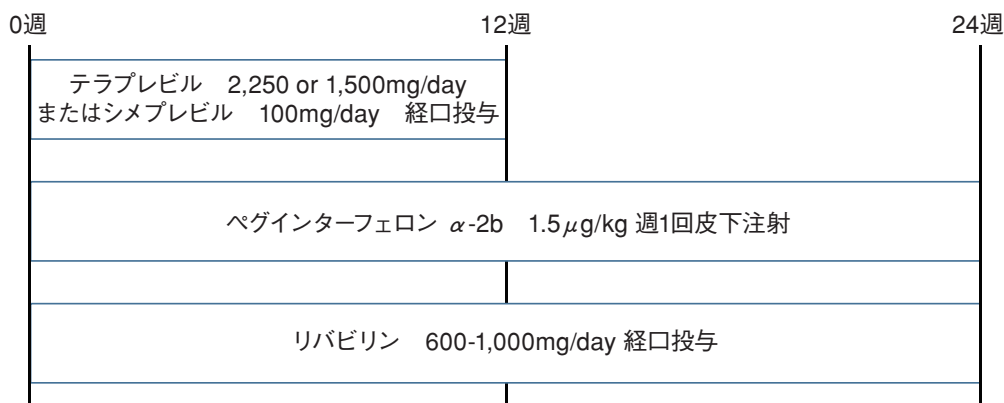


図1 投与スケジュール

結 果

患者の背景を表1にまとめた。8例が男性，5例が女性で，治療開始平均年齢は60.5（46-70）歳，HCV-RNA量は平均6.6（5.2-7.9）LogIU/mlだった。これまでにIFNを含む治療を受けたことがある症例は8例で，IFN単独療法，PEG-IFN+RBV療法が行われており，5例が未治療であった。前治療の効果は再

燃・無効例が多かったが，好中球減少と膵炎による中止がそれぞれ1例ずつみられた。治療開始時の合併症として，治療の副作用として知られるうつ状態，甲状腺機能異常，高血圧，糖尿病があったが，どの症例も内服薬の追加などの対応により治療継続可能であった。抗核抗体が陽性の2例については，他の膠原病を疑う所見がないこと，肝生検にて自己免疫性肝炎の合併がないことを確認してから治療を開始した。

治療経過では，投与開始早期よりHCV-RNA量は

表1 患者の背景

症例	年齢・性別	ウイルス量	TPV/SMV	前治療歴	前治療の効果	合併症	治療経過
1	67M	7.7	TPV	IFN, PEG-IFN+RBV	無効, breakthrough	高脂血症	終了
2	46M	6.8	TPV	なし		なし	終了
3	54M	7.5	TPV	IFN+RBV	再燃	うつ状態	終了
4	52F	7.1	SMV	なし		高血圧症	終了
5	65M	6.5	SMV	PEG-IFN+RBV	中止	慢性甲状腺炎, 高脂血症, 高尿酸血症	終了
6	67M	5.5	SMV	IFN, IFN, PEG-IFN+RBV	再燃, 中止, 再燃	脳動脈瘤術後	終了
7	70M	7.6	SMV	IFN	再燃	中耳癌術後, 気管支喘息	中止
8	59F	5.2	SMV	なし		高血圧症	終了
9	58F	6.4	SMV	なし		なし	継続中
10	65F	6.0	SMV	IFN	再燃	卵巣癌手術・化学療法後	継続中
11	62M	6.2	SMV	IFN, IFN+RBV, PEG-IFN+RBV	不明, breakthrough, 無効	心房中隔欠損症術後, 抗核抗体陽性	継続中
12	61F	6.2	SMV	PEG-IFN+RBV	Breakthrough	抗核抗体陽性	継続中
13	61M	6.9	SMV	なし		糖尿病, 内頸動脈血栓症	継続中

低下し、治療開始後4週にて13例中11例がHCV-RNA陰性(Rapid viral response:RVR)を達成、全例が1.2LogIU/ml未満となった(図2)。特に治療開始2週でHCV-RNA量を測定した6例中3例が既に陰性化していた。治療開始8週で全例がHCV-RNA陰性化、その後も陰性が持続している。

投与終了した8例のうち、治療終了後24週を経過したのが3例、12週を経過したのが4例、12週未満が1例であるが、それぞれウイルスは消失したままである。

治療中の副作用として、全例で倦怠感や食欲不振がみられたが、すべて軽度であった。問題となった副作用で最も多かったのは貧血で、治療中RBVの減量を要したのは13例中10例だった。白血球減少または血小板減少によりPEG-IFNを4例で減量したが、血球減少による治療中断はなかった。その他にみられた副作用は脱毛、皮疹、口内炎、頭痛で、いずれも軽微だった。

TPVを投与した症例は、すべて投与開始後に腎機能低下、尿酸上昇がみられた。症例1はCr 1.24mg/dl、症例3は尿酸値13mg/dlまで上昇したが、全症例アロプリノールの内服、補液負荷にて軽快した。

最も多彩な副作用が出たのは症例3(TPV投与)で、初期の腎障害、尿酸上昇以外に、治療2週目から

うつ状態の悪化、4週目よりIFN網膜症が発症、6週目から全身に多形紅斑(grade2)が出現し、ステロイド軟膏塗布を行ったが効果が乏しく、11週目より紫外線療法を治療終了時まで行った。12週目に網膜症が悪化し、2ヶ月間の治療中断を必要としたが、この間ウイルスは陰性化したままで、再開後も網膜症の再増悪はなく治療を完遂することができた。

また症例12が左膝蓋骨粉砕骨折のため2週間、症例9が虚血性腸炎のため1週間それぞれ治療を中断したが、その後は問題なく継続できた。

症例7のみが、開始後12週で副作用と考えられるふらつき、眼振、めまい等の第Ⅷ脳神経症状のため治療を中止したが、中止後速やかに症状は消失した。再投与は行わず経過をみているが、治療開始4週目でウイルスが陰性化し、以後現在まで再燃はみられていない(表2)。

考 察

C型肝炎治療は、1992年からIFN単独療法が開始され、2001年にはIFN+RBVの2剤併用療法が可能となり、2003年にPEG-IFNが登場してからは注射が週1回ですむようになったが、genotype 1型・高ウイルス症例では著効率(sustained virological response;

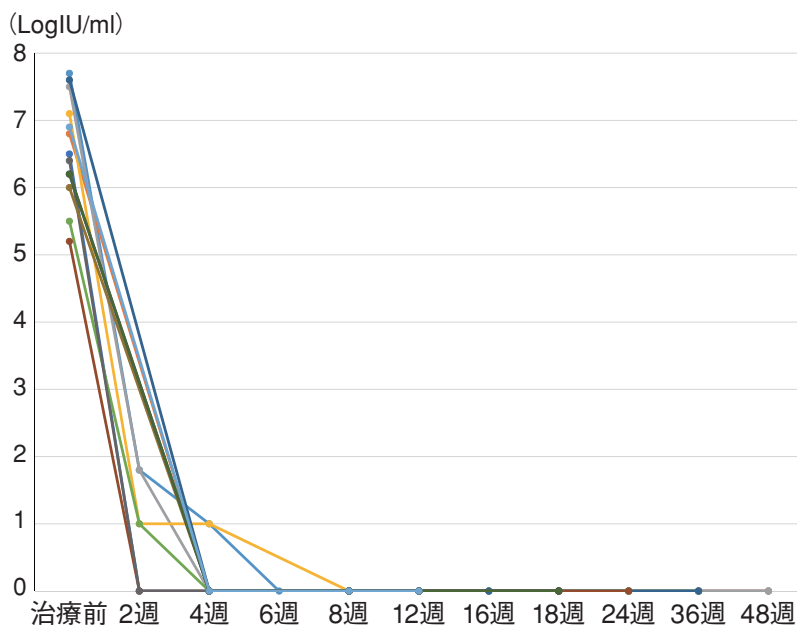


図2 HCV-RNA量の推移

表2 治療経過と副作用

症例	ウイルス陰性化	PEG-IFN 減量	RBV 減量	副作用	その他
1	6週	80→60	600→200	腎障害, 尿酸値上昇, 皮疹, 頭痛	
2	3週	なし	800→600	腎障害, 尿酸値上昇, 倦怠感	
3	4週	なし	800→600	腎障害, 尿酸値上昇, うつ, 皮疹, 網膜症, 下痢	網膜症にて2ヶ月治療中断
4	8週	100→60	なし	尿酸値上昇	
5	2週	なし	800→500	倦怠感, 口内炎, 皮疹	
6	4週	なし	600→300		
7	4週	なし	600→400	ふらつき, 眼振, めまい	第Ⅷ脳神経症状にて治療中止
8	2週	なし	600→400	倦怠感	
9	2週	初回から80	なし	倦怠感, 脱毛, 皮疹	虚血性腸炎にて治療1週間中断
10	4週	初回から80	600→300	脱毛, 網膜症	
11	4週	なし	なし	網膜症	
12	4週	初回から60→40	600→400	倦怠感, 頭痛, 皮疹	左膝蓋骨粉碎骨折にて2週間治療中断
13	4週	なし	800→600	皮疹	

SVR)は50%程度しか得られていなかった。2011年に新規抗ウイルス剤であるTPVが登場し、3剤併用療法が可能となり、初回治療例・前治療再燃例に対するSVRがそれぞれ73.0%, 88.1%と2剤併用療法に対して有意に良好であった。さらにSMV 3剤併用療法では初回治療例で88.6%, 前治療再燃例で96.6%とさらに改善した。しかし前治療無効例については、TPV 34.4%, SMV 36~51%と低く^{5), 6)}, TPVに関しては貧血, 皮疹, 腎障害など, 従来の治療にみられなかった副作用が多数出現し, 治験でも約1/3で治療中止されている。

当院では安全に治療を行い, かつ完遂を目指すため, 特に末梢血検査を頻回に行い, 用量を細かく調整した。TPVによる腎障害は治験時には報告されていなかったが, 当院での治療開始前に知られるようになっていた。前もって腎機能は頻回に測定し, Crが上昇し始めた場合は異常値に達する前段階でも輸液負荷を行ったため, 腎障害の重症化を防ぎ得たと考えている。また合併症の検索のため眼科, 耳鼻科の協力を得て, 定期的に眼底検査や聴力検査を行い, 早めに合併症を発見できていると思われる。

このような工夫を行いながら治療したところ, 全体の治療完遂率は92% (12/13例)と高く, ウイルス消失率も治療開始12週で100%であり, 現在まで再燃例はまったくない。TPV症例では, 治癒の指標となる

治療終了後24週のSVR (SVR₂₄)が100% (3/3例)と当院でも良好な成績である。SMV症例はまだ治療継続中の症例も多いため治療終了後12週に達したのが4例しかなく, SVR₁₂は100%とこちらも高いウイルス消失率を示しているが, 今後さらに追跡していく必要がある。

2014年9月からはIFNを使用しない経口剤のみの治療も始まった。現在のところ前治療無効例とIFN不適格・不耐容例に適応は限られているが, これまで治療のできなかった症例に対象が広がってきている。治療ガイドラインではgenotype 1型のIFN使用可能な症例の治療第一選択はSMV 3剤併用療法であるが, 今後さらに新たな薬剤が次々と登場し, 推奨される治療は変わっていくことが予想される。症例ごとに発癌リスクを正確に評価し, 最適なタイミングで, 安全かつ効果的な治療を選択していく必要があると考える。

おわりに

当院で施行したTPV/SMV 3剤併用療法13症例について報告した。

文 献

- 1) Kumada H, Toyota J, Okanou T, et al: Te-

- laprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 78–84
- 2) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al: Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012 ; 19 : e134–42
- 3) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al: Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2014 ; 61 : 219–27
- 4) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 : C型肝炎治療ガイドライン(第3.1版)[internet]. http://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/HCV_GL_ver3%201_Oct10.pdf [accessed 2014-12-01]
- 5) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al: Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 2014 ; 49 : 941–53
- 6) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, et al: Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon-alpha-2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res* 2014 ; doi : 10.1111/hepr.12375

Treatment Outcomes of 3-drug Combination Therapy Using Telaprevir or Simeprevir Along with Peginterferon alfa-2b and Ribavirin for Patients with Chronic Hepatitis C at Our Hospital

Michiko NONOGI, Yuya NAKANO, Shinichiro TSUJI, Yoh NAKAI, Miwako KAGAWA, Eiji YAMAMOTO, Yasuharu KUWAYAMA, Yasuo GOTODA, Koichi SATO

Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

We evaluated the efficacy and safety of 3-drug combination therapy for chronic hepatitis C (genotype 1) at our hospital. During the period from June 2012 to November 2014, 3-drug combination therapy using telaprevir (TPV) or simeprevir (SMV) along with peginterferon alfa-2b (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) was administered to 13 patients. There were 8 men and 5 women with a mean age of 60.5 years, including 5 patients receiving this regimen as their initial treatment. TPV was used in 3 patients, SMV in 10. The therapy was completed in 7 patients and terminated in 1, while 5 patients are still being treated. The virus negative rate at therapy completion was 100%, and a sustained virological response has been maintained in those patients completing the therapy. Therapy was terminated only in the one patient who developed VIII cranial nerve symptoms. Although all patients receiving TPV showed renal impairment and uric acid elevation, their conditions resolved with fluid replacement, etc. We were able to treat cytopenia by reducing the doses of PEG-IFN and RBV. One of the patients receiving TPV required treatment interruption due to Grade-2 rash and interferon retinopathy.

Key words: chronic hepatitis C, 3-drug combination therapy, telaprevir, simeprevir

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:20–24, 2015